



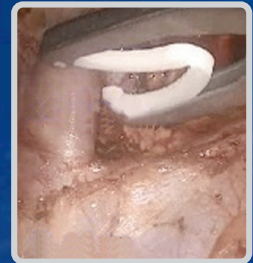
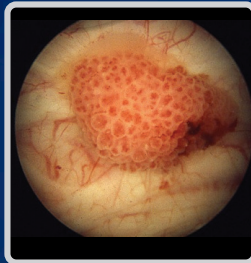
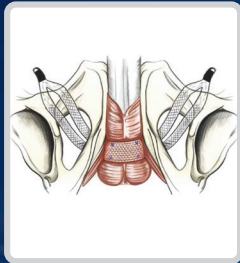
# Güncel Üroloji

Genişletilmiş ve Güncellenmiş 4. Baskı

Editörler

**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU**

**Doç. Dr. Ozan EFESOY**



TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 64



# GÜNCEL ÜROLOJİ

**Genişletilmiş ve Güncellenmiş 4. Baskı**

**Editörler**

**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

**Doç. Dr. Ozan EFESÖY**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Mersin Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Üroloji Kliniği

© 2025 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

Güncel Üroloji  
Genişletilmiş ve Güncellenmiş 4. Baskı

Editörler:  
Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU  
Doç. Dr. Ozan EFESÖY

ISBN: 978-625-94396-2-4

Birinci Baskı Kasım 2016  
İkinci Baskı Haziran 2018  
Üçüncü Baskı Ekim 2022

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 64

*Yayımcı* : Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology  
Prof. Nurettin Öktek Sokak, Lale Palas Apt.,  
18/2 34382 Şişli - İstanbul

*Yayımcı Sertifika No* : 48021

*Sayfa Tasarımı - Düzenleme* : Nobel Tıp Kitabevleri - Hakkı Çakır

*E-kitap yayın tarihi* : Ocak 2025 - İstanbul



**Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology**

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89

Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr

# Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

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

"Güncel Üroloji" dördüncü baskı kitabı, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu ve Doç. Dr. Ozan Efesoy editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Türk Üroloji Akademisi, **Endoüroloji**'de "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", "Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını" **Nöroüroloji**'de "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", "Pratik Ürodinami El Kitabı", "Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler", **Rekonstrüktif Cerrahi**'de "Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu", "Uretra Darlıklarına Yaklaşım", **Androloji**'de "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri", "Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi", "Tribulu Terrestis (TT)'in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım", "Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu", "Rosgenyl Man'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi", **Üroonkoloji**'de "Üroonkoloji El Kitabı", "Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu", "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", "Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu", "Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler Kılavuzu", "Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu", "Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu", "Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar" "Üroonkoloji Operatif Atlas", "Pediyatrik Üroloji'de "Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı", **Genel Üroloji**'de "BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı", "Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası", "Ürolojide Tıp Hukuku", "TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı", "Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi", "Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?", "Genital Siğil Kılavuzu", "Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri", "Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri", "Ürolojik Cerrahilerde Tromboprolaksi", "Ürolojik Aciller", 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018, 2022 ve 2024 "Ürolojide Ameliyat Notları" "Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi" kitaplarını kullanıma sunmuştur.

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

**Dr. Ateş Kadioğlu**

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

**Dr. Mustafa Kemal Atilla**

Türk Üroloji Derneği Başkanı



# İÇİNDEKİLER

## KISIM 1

### TEMEL ÜROLOJİK BİLGİLER . . . . . 1

1. Ürogenital Sistem Anatomisi . . . . . 3  
Halil DEMİRÇAKAN, Cüneyt ÖZDEN
2. Ürogenital Sistem Embriyolojisi . . . . . 13  
Akif ERBİN
3. Renal Fizyoloji . . . . . 19  
Anıl EKER, Tansu DEĞİRMENCİ
4. Sıvı-Elektrolit ve Asit-Baz Dengesi ile Bozuklukları . . . . . 31  
Ömer Furkan ERBAY, Tolga KARAKAN
5. Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Semptomlar . . . . . 37  
Melih BİYİKOĞLU, Mesut TEK, Erdem AKBAY
6. Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Fizik Muayene . . . . . 45  
Semih TÜRK, Hüseyin Cihan DEMİREL, Nurettin Cem SÖNMEZ
7. Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Temel Laboratuvar İncelemeleri . . . . . 49  
Erdal YILMAZ
8. Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Radyolojik İncelemeler . . . . . 61  
Eriz ÖZDEN
9. Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Nükleer Tıp Tetkikleri . . . . . 87  
Cüneyt TÜRKMEN

10. Girişimsel Üro-Radyoloji . . . . . 101  
Ömer Levent TUNCAY, Ertuğrul ŞEFİK, Muhammet ARSLAN

## KISIM 2

### ÜROLOJİK CERRAHİDE GENEL PRENSİPLER . . . . . 109

11. İnsizyon ve Sütürasyon Teknikleri . . . . . 111  
Ali ÇİFT, Bedreddin KALYENCİ
12. Yara İyileşmesi ve Yara Bakımı . . . . . 119  
Ali AKKOÇ, Ahmet METİN
13. Ürolojide Tromboprofilaksi . . . . . 125  
Muhammed Sacid DEMİR, Emre TÜZEL
14. Laparoskopik/Robotik Giriş ve Port Yerleştirme, Enstrümantasyon, Görüntüleme Sistemleri . . . . . 133  
Yasin AKTAŞ, Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ, Mutlu ATEŞ
15. Pnömooperitoneumun Fizyolojik Etkileri ve Sistemik Komplikasyonları . . . . . 143  
Eren CENGİZ, Abdullah GÖLBAŞI, Mert Ali KARADAĞ, Yiğit AKIN
16. Üretral Kateterler ve Kateterizasyon . . . . . 151  
Levent IŞIKAY, Mehmet Özgür YÜCEL
17. Üreteral Kateterler ve Kateterizasyon . . . . . 159  
Aykut UÇAR, Cem Nedim YÜCETÜRK, Hakkı PERK
18. Sistoskopi ve Üreteroskopi . . . . . 165  
Mehmet SOLAKHAN

**KISIM 3****ÇOCUK ÜROLOJİSİ** . . . . . 175

- 19. Fetus, Yenidoğan ve Çocukluk Çağında Böbrek Fonksiyonları** . . . . . 177  
İsmail YAĞMUR
- 20. Perinatal Hidronefroz** . . . . . 183  
Numan BAYDİLLİ, Devrim TUĞLU
- 21. Doğumsal Renal Anomaliler** . . . . . 191  
Mehmet Özyay ÖZGÜR, Gökçe KARLI, Kaya HORASANLI
- 22. Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonu** . . . . . 201  
Hüseyin KOCATÜRK, Yılmaz AKSOY
- 23. Doğumsal Toplayıcı Sistem ve Üreter Anomalileri** 211  
Deniz DEMİRCİ
- 24. Konjenital Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonları** . . 219  
Muharrem BATURU, Haluk ŞEN
- 25. Veziköüreteral Reflü** . . . . . 225  
Aykut AKINCI, Tarkan SOYGÜR
- 26. Ekstrofi – Epispadias Kompleksi, Urakal Anomalileri** . . . . . 235  
Cemal BİLİR, Yaşar ISSI
- 27. Hipospadias** . . . . . 245  
Demirhan Örsan DEMİR, Turgay KAÇAN, Rüştü Cankon GERMİYANOĞLU
- 28. Doğumsal Penis ve Skrotum Anomalileri** . . . . . 251  
Oğuzhan ÖNAL, Ahmet Ender CAYLAN, Ömer KUTLU
- 29. Doğumsal Testis, Epididimis, Vaz Deferens ve Seminal Vezikül Anomalileri** . . . . . 257  
Yıldıray YILDIZ, Ömer Gökhan DOLUOĞLU
- 30. Testisin İniş Anomalileri** . . . . . 265  
M. İhsan KARAMAN, Orhan KOCA
- 31. Cinsel Gelişim Bozuklukları** . . . . . 271  
Hasan Anıl KURT, Ahmet Reşit ERSAY
- 32. Doğumsal Hidrosel ve Herni** . . . . . 281  
Yekta BIÇAK, Mehmet Mazhar UTANGAÇ
- 33. Çocuklarda İşeme Bozuklukları** . . . . . 285  
Mevlüt KELEŞ, Aygül KÖSEDOĞLU KURT, Mesrur Selçuk SİLAY
- 34. Çocukluk Çağında Üriner Sistem Enfeksiyonları** . 293  
Muhammet GÜZELSOY, Oğuzhan AKPINAR

- 35. Çocukluk Çağında Üriner Sistem Taş Hastalığı** . . 301  
Toygar ÖZLÜTURHANLAR, Tuncer BAHÇECİ, İzzet KOÇAK
- 36. Çocuk Çağı Ürolojik Kanseri** . . . . . 309  
Ali Emre FAKİR, Alper BİTKİN, Selçuk ŞAHİN
- 37. Çocukluk Çağında Ürogenital Sistem Travmaları** . 321  
Ercan ÖĞREDEDEN, Doğan Sabri TOK, Ural OĞUZ

**KISIM 4****ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR** . . . . . 329

- 38. Böbrek ve Mesanenin Spesifik Olmayan Enfeksiyonları** . . . . . 331  
Erdem KOÇ, Öner ODABAŞ
- 39. Prostatitler** . . . . . 345  
Fikret ERDEMİR, Şahin KILIÇ, Fatih FIRAT
- 40. Epididimoorşit** . . . . . 363  
Serhat YENTÜR, Aykut ÇOLAKEROL, İsmail Engin KANDIRALI
- 41. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar** . . . . . 367  
Erkan ERKAN
- 42. Ürogenital Sistem Tüberkülozu ve Paraziter/Fungal Hastalıkları** . . . . . 381  
Meryem Han GÖKDEMİR, Mansur DAĞGÜLLÜ
- 43. Ürolojik Girişimlerde Antimikrobiyal Profilaksi** . . 389  
Fatih OĞUZ, Selamettin DEMİR, Ercan FİDAN

**KISIM 5****ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI** . . 397

- 44. İdrar Taşınma, Depolanma ve Boşaltım Fizyolojisi** 399  
Mehmet UZUT, Mustafa Bahadır Can BALCI
- 45. Üriner Sistem Obstrüksiyonlarının Patofizyolojisi** 407  
Veysel SEZGİN, Mehmet Gökhan ÇULHA, Selami ALBAYRAK
- 46. Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonları** . . . . . 415  
Mustafa GÜNEŞ, İbrahim Erkut AVCI
- 47. Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonları** . . . . . 421  
Eyyup Sabri PELİT

48. Üretral Darlıklar . . . . . 427  
Ramazan UĞUR, Abdülmuttalip ŞİMŞEK
49. Benign Prostat Hiperplazisinde Etiyoloji,  
Doğal Seyir ve Tanı . . . . . 439  
Ş.Oğuz DEMİRDÖĞEN, Şenol ADANUR
50. Benign Prostat Hiperplazisinin Medikal Tedavisi. 447  
Reha ORDULU, Ekrem AKDENİZ,  
Mustafa Kemal ATILLA
51. Benign Prostat Hiperplazisinin Cerrahi Tedavileri 455  
Lütfi TUNÇ, İrfan Şafak BARLAS

## KISIM 6

### ÜRİNER İNKONTİNANS ve NÖROÜROLOJİ 469

52. Alt Üriner Sistemin Nörofizyolojisi ve  
Üriner Kontinans Mekanizmaları . . . . . 471  
Hakan ÇAKIR, Salih Zeki SÖNMEZ, M. Murat DİNÇER
53. Alt Üriner Sistem Semptomları . . . . . 477  
Uğur ÖZTÜRK, Cenk GÜRBÜZ
54. Ürodinamik İncelemeler. . . . . 485  
Kerem TAKEN
55. Aşırı Aktif Mesane ve Sıkışma Tipi İdrar Kaçırma 495  
Yıldırım ÖZER, Abdullah İLKTAÇ, Senad KALKAN,  
Yusuf Özlem İLBEY
56. Kadında Stres Tip İdrar Kaçırma . . . . . 503  
Berat Cem ÖZGÜR, Buğra Bilge KESEROĞLU,  
Çağrı ÖKTEM
57. Pelvik Organ Prolapsusları . . . . . 511  
Burhan COŞKUN
58. Prostektomi Sonrası İnkontinans . . . . . 519  
Ömer BAYRAK, Mehmet ÖZTÜRK
59. Alt Üriner Sistemin Nöromusküler Disfonksiyonu 527  
Emel SABAZ KARAKEÇİ, Ahmet KARAKEÇİ
60. Kronik Pelvik Ağrı . . . . . 537  
Kadir ÖNEM, Abdullah AÇIKGÖZ, Mesut ŞENGÜL
61. Genitoüriner Sistem Fistülleri . . . . . 549  
Gökhan ÇEVİK, Hakan AKDERE, Tefik AKTOZ
62. Geriatrik İnkontinans ve İşeme Disfonksiyonu . . 557  
Mustafa GÜLMEN, Mehmet KAYNAR

63. Gebelikte Ürolojik Problemler . . . . . 565  
Ahmet TAHRA, Bilal ERYILDIRIM

## KISIM 7

### ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI . . . . . 571

64. Üriner Sistem Taş Hastalığının Epidemiyoloji  
ve Etiyopatogenezi . . . . . 571  
İlker SEÇKİNER, Muharrem BATURU
65. Üriner Sistem Taş Hastalığında Tanısal  
Değerlendirme . . . . . 581  
Ayhan VERİT, Selçuk KABA, Mehmet YILMAZ
66. Renal Kolik Yönetimi . . . . . 591  
Hakan ERÇİL, Ergün ALMA
67. Üriner Sistem Taşlarının Çıkarılmasında  
Genel Öneri ve Önlemler . . . . . 597  
Akif Ersoy ERKMEN, Emrah YÜRÜK
68. Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi:  
ESWL, Kemoliz . . . . . 601  
Mustafa AYDIN, Emrah KÜÇÜK
69. Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi:  
Üreterorenoskopi, Retrograd İntrarenal Cerrahi . 607  
Hakan KILIÇARSLAN, Levent TURAN,  
Kadir Ömür GÜNSEREN
70. Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi:  
Perkütan Nefrolitotomi . . . . . 70  
Barış SAYLAM, Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU
71. Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi:  
Endoskopi Kombine İntrarenal Cerrahi,  
Laparoskopik-Robotik Cerrahi, Açık Cerrahi . . . 625  
Halil ÇİFTÇİ, Bülent KATI
72. Anomalili Böbreklerde Taş Cerrahisi . . . . . 635  
Mehmet EZER, Ramazan KOCAASLAN
73. Üriner Sistem Taş Hastalığında Metabolik  
Değerlendirme ve Rekürrensi Önleme . . . . . 643  
Hasan Cem YAKUT, Rauf NAGHİYEV, Alper ÖTÜNÇTEMUR
74. Özellikle Hasta Gruplarında Üriner Sistem  
Taş Hastalığının Yönetimi . . . . . 651  
Coşkun KAYA, Mustafa SUNGUR
75. Mesane Taşları . . . . . 661  
Ali BEYTUR



76. Üriner Sistem Taş Hastalığında Lazer Kullanımı . . . 665  
Emrah YAKUT, Hasan BAKIRTAŞ

## KISIM 8

### ÜROONKOLOJİ . . . . . 671

77. Mesane Kanseri: Etiyopatogenez, Klinik, Tanı, Evreleme . . . . . 673  
Soner GÜNEY, İbrahim Halil BALOĞLU
78. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Tedavi ve Takip . . . . . 679  
Ali NEBİOĞLU, Murat BOZLU
79. Kasa İnvaze Mesane ve Metastatik Kanseri Tedavisi . . . . . 685  
Mustafa Gökhan KÖSE, Berk BULUT, Enver ÖZDEMİR
80. Robotik Sistektomi ve Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu; Açık, Laparoskopik, Robotik . . . . . 695  
Ali Fuat ATMACA
81. Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar . . . . . 701  
Kadir TÜRKÖLMEZ
82. Üst Üriner Sistemin Üroteliyal Kanseri . . . . . 709  
Sina KARDAŞ, Mehmet ÖZALEVLİ, Enver ÖZDEMİR
83. Böbrek Tümörleri: Epidemiyoloji, Tanı, Sınıflandırma ve Evreleme . . . . . 719  
Hacı İbrahim ÇİMEN, Hasan Salih SAĞLAM
84. Lokalize / Lokal İleri Böbrek Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları . . . . . 727  
Sedat SOYUPEK, Sefa Alperen ÖZTÜRK
85. İleri / Metastatik Böbrek Tümöründe Tedavi Yaklaşımları . . . . . 735  
Taylan OKSAY, Mustafa Bilal HAMARAT, Ahmet GÜZEL
86. Parsiyel / Radikal Nefrektomi: Açık, Laparoskopik, Robotik . . . . . 743  
Hikmet KÜSEOĞLU, Faruk ÖZGÖR, Tolga EROĞLU, Oğuzhan YILDIZ
87. Prostat Kanseri: Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Tarama . . . . . 753  
Fatih BIÇAKLIOĞLU, Hasan Rıza AYDIN
88. Prostat Kanseri: Tanısal Değerlendirme, Sınıflandırma ve Evreleme . . . . . 759  
Metin SAVUN, Mehmet Fatih AKBULUT

89. Lokalize Düşük ve Orta Risk Prostat Kanseri Tedavisi . . . . . 767  
Nurullah HAMİDİ, Oğuzhan CEYLAN, Mehmet GÜLÜM
90. Lokalize Yüksek Risk ve Lokal İleri Prostat Kanseri Tedavisi . . . . . 777  
İbrahim Halil BOZKURT, Sinan ÇELEN
91. Retropubik Radikal Prostatektomi: Açık, Laparoskopik, Robotik . . . . . 781  
Mehmet Erhan AYDIN, Aykut AVKAÇ
92. Perineal Radikal Prostatektomi: Açık, Robotik . . . . . 789  
Kamil Gökhan ŞEKER, Volkan TUĞÇU
93. Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Tedavi ve Persistan PSA'nın Yönetimi . . . . . 795  
Onur ÖZYAMAN, Bülent AKDUMAN
94. Prostat Kanseri Küratif Tedavileri Sonrası İzole PSA Nüksünün Yönetimi . . . . . 799  
Selahattin BEDİR, Fahri Yavuz İLKİ
95. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinin Yönetimi . . . . . 805  
Asaf DEMİRBAĞ, Sakıp ERTURHAN
96. Metastatik Prostat Kanserinin Yönetimi . . . . . 813  
Ayberk İPLİKÇİ, Fuad GULİYEV, Asif YILDIRIM
97. Testis Tümörleri: Epidemiyoloji, Etiyoloji, Sınıflandırma ve Evreleme . . . . . 819  
Rasim GÜZEL, Orhan KOCA
98. Testis Tümörleri: Tanısal Değerlendirme . . . . . 827  
Ömer YILMAZ
99. Testis Tümörleri: Hastalık Yönetimi ve Takip . . . . . 833  
Naziye AK, Mert BAŞARAN
100. Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi . . . . . 841  
Mehmet DUVARCI, Erdem ÖZTÜRK, Halil BAŞAR
101. Nadir Testis Tümörleri ve Burned-Out Testis Tümörü . . . . . 847  
Eyüp Veli KÜÇÜK, Ahmet BİNDAYI
102. Penis Tümörleri . . . . . 851  
Salim ZENGİN, Ali Rıza TÜRKÖĞLU, M. Abdurrahim İMAMOĞLU
103. Üretra Tümörleri . . . . . 859  
Kubilay SABUNCU, Burak KARAKUŞ, Rahim HORUZ

**KISIM 9****ADRENAL HASTALIKLAR . . . . . 867**

- 104. Adrenal Fizyoloji /Artmış ve Azalmış Adrenal Fonksiyon . . . . . 869**  
Ali TUNÇ, Pınar KADIOĞLU
- 105. Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi . . . . . 877**  
Ali YILDIZ, Murat ARSLAN, Uğur BALCI
- 106. Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Cerrahi Tedavi . . . . . 881**  
Mehmet Çağatay ÇİÇEK, İsmet YAVAŞCAOĞLU

**KISIM 10****ANDROLOJİ/İNFERİLİTE . . . . . 891**

- 107. Erkek Cinsel İşlev Fizyolojisi . . . . . 893**  
Erhan ATEŞ, Bilal GÜMÜŞ
- 108. Erektıl Disfonksiyon: Tanım, Sınıflandırma ve Patofizyoloji . . . . . 903**  
Adem SANCI, Murat ÇAKAN
- 109. Erektıl Disfonksiyon: Tanısal Değerlendirme . . . . . 911**  
Ahmet Emre CİNİSLİOĞLU, Metin İshak ÖZTÜRK
- 110. Erektıl Disfonksiyonun Medikal Tedavisi . . . . . 919**  
İrfan ORHAN, Aliseydi BOZKURT
- 111. Erektıl Disfonksiyonda Güncel Cerrahi Tedavi . . . . . 925**  
Ateş KADIOĞLU, Murat DURSUN, Murat ŞAMBEL
- 112. Erektıl Disfonksiyonda Diğer Tedavi Seçenekleri . . . . . 939**  
Emin Taha KESKİN, İlham AHMEDOV, Halil Lutfi CANAT
- 113. Ejakülasyon Bozuklukları . . . . . 945**  
Mustafa SATILMIŞOĞLU, Arif KALKANLI, Mustafa Melih ÇULHA
- 114. Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları . . . . . 955**  
Ali Kaan YILDIZ, Esra Gülen YILDIZ, Ercan YENİ
- 115. Penis Eğriliikleri . . . . . 975**  
Samet ŞENEL, Yavuz KARACA, Murat DURSUN, Ateş KADIOĞLU
- 116. Penis Boyutu Anomalileri ve Dismorfofobi . . . . . 985**  
Hüseyin BEŞİROĞLU, Hüseyin Aytaç ATEŞ, Mustafa KADIHASANOĞLU

- 117. Erkek Üreme Fizyolojisi . . . . . 995**  
Arif KOL, Haluk EROL
- 118. Erkek İnfertilitesi: Tanım, Sınıflandırma ve Patofizyoloji . . . . . 1003**  
Furkan HASBOLAT, Mehmet KUTLU DEMİRKOL, Sefa RESİM
- 119. Erkek İnfertilitesi: Tanısal Değerlendirme . . . . . 1015**  
Alp AKYOL, Kasım Emre ERGÜN, Barış ALTAY
- 120. Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi . . . . . 1025**  
Selahittin ÇAYAN, Oktay KUŞ, Erdem AKBAY
- 121. Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedaviler ve Sperm Elde Etme Yöntemleri . . . . . 1033**  
Turgay KAÇAN, Ahmet Halil SEVİNÇ, Ateş KADIOĞLU
- 122. Erkek Hipogonadizmi . . . . . 1039**  
Şaban Oğuz DEMİRDÖĞEN, İsa ÖZBEY
- 123. Erkek Kontrasepsiyon Yöntemleri . . . . . 1047**  
Muhammed Arif İBİŞ, Timur Kürşad ÜLGEN, Kaan AYDOS

**KISIM 11****ÜROLOJİK ACİLLER . . . . . 1055**

- 124. Akut Skrotum . . . . . 1057**  
Erhan DEMİRELLİ, Ural OĞUZ
- 125. Priapizm . . . . . 1063**  
Mehmet UZUT, Memduh AYDIN
- 126. Böbrek ve Üreter Yaralanmaları . . . . . 1073**  
Alim KOŞAR, Hakan Hakkı TAŞKAPU
- 127. Mesane ve Üretra Yaralanmaları . . . . . 1083**  
Muhammed Fırat ÖZERVARLI, Buğra YILDIZ, Mazhar ORTAÇ, Erdal APAYDIN
- 128. Penis, Skrotum ve Testis Travmaları . . . . . 1093**  
Salih AL, Fatih ÖZKAYA, Güray OKYAR
- 129. Ürosepsis . . . . . 1099**  
Nezih TAMKAÇ, Sefa Burak PORGALI, Sadık GÖRÜR
- 130. Fournier Gangreni . . . . . 1107**  
Ahmet BOYLU, Caner BARAN, Emre Can POLAT
- 131. Fimozis, Parafimozis ve Sünnet . . . . . 1113**  
Erim ERSOY, Arif Bedirhan BAYRAKTAR

**KISIM 12****BÖBREK YETMEZLİĞİ ve RENOVASKÜLER HASTALIKLAR . . . . . 1117**

- 132. Akut Böbrek Hasarı ve Yetmezliği . . . . . 1119**  
Soner ÇOBAN, Abdullah GÜL, Çağlar BOYACI
- 133. Kronik Böbrek Hastalığı . . . . . 1125**  
Akif KOÇ, Anıl ERKAN
- 134. Renal Transplantasyon: Endikasyonlar ve Hasta Hazırlığı . . . . . 1131**  
Sedat TAŞTEMUR, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU
- 135. Renal Transplantasyon: Cerrahi Teknik ve Komplikasyonları . . . . . 1139**  
Hasan Anıl KURT, Cabir ALAN, Mehmet Çağatay ÇİÇEK

- 136. Renovasküler Hipertansiyon ve İskemik Nefropati 1145**  
Bekir ARAS, Halil İbrahim İVELİK

**KISIM 13****TIBBİ PROFESYONELLİK . . . . . 1151**

- 137. Tıbbi Profesyonellik ve Etik . . . . . 1153**  
Abdullah YILDIZ, Ayşe KURTOĞLU, Berna ARDA
- 138. İletişim . . . . . 1161**  
Güler BAHADIR
- 139. Akılcı İlaç Kullanımı . . . . . 1171**  
Sabahattin AYDIN, Bedreddin KALYENÇİ

## YAZARLAR\*

**Dr. Öğr. Üyesi Abdullah AÇIKGÖZ**  
Medicalpark Samsun Hastanesi, Üroloji Departmanı

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

**Prof. Dr. İlham AHMEDOV**  
Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Naziye AK**  
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

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

**Prof. Dr. Mehmet Fatih AKBULUT**  
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Ekrem AKDENİZ**  
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

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

**Prof. Dr. Bülent AKDUMAN**  
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

**Prof. Dr. Yiğit AKIN**  
İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

**Opr. Dr. Aykut AKINCI**  
Denizli Devlet Hastanesi Çocuk Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Ali AKKOÇ**  
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi

**Arş. Gör. Dr. Oğuzhan AKPINAR**

**Prof. Dr. Yılmaz AKSOY**  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Yasin AKTAŞ**  
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

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

**Dr. Alp AKYOL**  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Araş. Gör. Dr. Salih AL**  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

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

**Prof. Dr. Selami ALBAYRAK**  
Medipol Üniversitesi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Ergün ALMA**  
Adana Şehir Hastanesi

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

**Prof. Dr. Erdal APAYADIN**  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Bekir ARAS**  
Kütahya Evliya Çelebi EAH

**Prof. Dr. Berna ARDA**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Muhammet ARSLAN**  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

\*Yazarlar soyadı alfabetiğine göre sıralanmıştır.

**Prof. Dr. Murat ASLAN**

İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Mutlu ATEŞ**

SBÜ Antalya EAH Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Erhan ATEŞ**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Op. Dr. Hüseyin Aytaç ATEŞ**

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Mustafa Kemal ATİLLA**

Samsun Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Ali Fuat ATMACA**

Memorial Ankara Hastanesi

**Opr. Dr. İbrahim Erkut AVCI**

Kocaeli Şehir Hastanesi

**Doç. Dr. Mustafa AYDIN**

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Prof. Dr. Hasan Rıza AYDIN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erhan AYDIN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir SUAM  
Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Memduh AYDIN**

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

**Prof. Dr. Sabahattin AYDIN**

Sağlık Bakan Yardımcısı

**Prof. Dr. Kaan AYDOS**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Aykut AYKAÇ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir SUAM  
Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Güler BAHADIR**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı  
ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Tuncer BAHÇECİ**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Üroloji Anabilim  
Dalı

**Prof. Dr. Hasan BAKIRTAŞ**

Medicana International Ankara

**Prof. Dr. Mustafa Bahadır Can BALCI**

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

**Doç. Dr. Uğur BALCI**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. İbrahim Halil BALOĞLU**

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Caner BARAN**

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. İrfan Şafak BARLAS**

Acıbadem Ankara Hastanesi

**Prof. Dr. Halil BAŞAR**

Ankara Onkoloji SUAM

**Prof. Dr. Mert BAŞARAN**

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

**Dr. Öğr. Üyesi Muharrem BATURU**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Numan BAYDİLLİ**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Üroloji Bili  
Dalı

**Prof. Dr. Ömer BAYRAK**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim

**Opr. Dr. Arif Bedirhan BAYRAKTAR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama  
Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Selahattin BEDİR**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Hüseyin BEŞİROĞLU**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Ali BEYTUR**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Op. Dr. Yekta BIÇAK**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Opr. Dr. Fatih BIÇAKLIOĞLU**

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Üroloji  
Kliniği

**Opr. Dr. Melih BIYIKOĞLU**  
Muş Devlet Hastanesi

**Dr. Öğr. Üyesi Cemal BİLİR**  
Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi  
Anabilim Dalı, İzmir

**Doç. Dr. Alper BİTKİN**  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi

**Opr. Dr. Çağlar BOYACI**  
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Üroloji Kliniği

**Arş. Gör. Dr. Ahmet BOYLU**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu  
Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. İbrahim Halil BOZKURT**  
İzmir Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Aliseydi BOZKURT**  
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim

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

**Arş. Gör. Dr. Berk BULUT**  
Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

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

**Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ender CAYLAN**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Eren CENGİZ**  
SBÜ Kayseri Tıp Fakültesi, Kayseri Şehir Hastanesi

**Arş. Gör. Dr. Oğuzhan CEYLAN**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman  
Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Ahmet Emre CİNİSLİOĞLU**  
Erzurum Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

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

**Prof. Dr. Murat ÇAKAN**  
Etlik Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

**Uzm. Dr. Hakan ÇAKIR**  
Acıbadem Fulya Hastanesi

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

**Doç. Dr. Sinan ÇELEN**  
Denizli Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ÇEVİK**  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

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

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

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

**Doç. Dr. Hacı İbrahim ÇİMEN**  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Prof. Dr. Soner ÇOBAN**  
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Aykut ÇOLAKEROL**  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Mustafa Melih ÇULHA**  
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği,  
İstanbul

**Doç. Dr. Mehmet Gökhan ÇULHA**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu  
Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Mansur DAĞGÜLLİ**  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Tansu DEĞİRMENCİ**  
SBÜ İzmir Tıp Fakültesi

**Arş. Gör. Dr. Muhammed Sacid DEMİR**  
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Demirhan Örsan DEMİR**  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Selamettin DEMİR**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Asaf DEMİRBAĞ**

Gaziantep Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim,  
Çocuk Üroloji Bilim Dalı**Opr. Dr. Halil DEMİRÇAKAN**

Konya Çumra Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Şaban Oğuz DEMİRDÖĞEN**Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı, Erzurum**Doç. Dr. Hüseyin Cihan DEMİREL**

İstanbul Aydın Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Erhan DEMİRELLİ**Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı**Doç. Dr. Muhammet Murat DİNÇER**

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Ömer Gökhan DOLUOĞLU**

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Murat DURSUN**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı**Opr. Dr. Mehmet DUVARCI**

Ankara Onkoloji SUAM

**Opr. Dr. Anıl EKER**

İzmir Şehir Hastanesi

**Dr. Ömer Furkan ERBAY**

Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Akif ERBİN**Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Üroloji  
Kliniği**Prof. Dr. Hakan ERÇİL**

Adana Tıp Fakültesi

**Prof. Dr. Fikret ERDEMİR**Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı**Uzm. Dr. Kasım Emre ERGÜN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Erkan ERKAN**

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Anıl ERKAN**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa  
Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji  
Kliniği**Opr. Dr. Akif Ersoy ERKMEN**Medicana International İstanbul Hastanesi, Üroloji  
Kliniği**Opr. Dr. Tolga EROĞLU****Prof. Dr. Haluk EROL**Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji  
Anabilim Dalı**Prof. Dr. Ahmet Reşit ERSAY**Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Üroloji Anabilim  
Dalı**Opr. Dr. Erim ERSOY**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama  
Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği**Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı**Prof. Dr. Bilal ERYILDIRIM**Sağlık Bilimleri Üniversitesi/ İstanbul Kartal Dr. Lütfi  
Kırdar Şehir Hastanesi/ Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü/  
Üroloji Anabilim Dalı**Dr. Öğr. Üyesi Mehmet EZER**

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Arş. Gör. Dr. Ali Emre FAKİR**

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Fatih FIRAT**Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı**Arş. Gör. Dr. Ercan FİDAN**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Üroloji Kliniği**Prof. Dr. Rüştü Cankon GERMİYANOĞLU**Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji ve Çocuk  
Ürolojisi Kliniği**Uzm. Dr. Meryem Han GÖKDEMİR**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Abdullah GÖLBAŞI**

SBÜ Kayseri Tıp Fakültesi, Kayseri Şehir Hastanesi

**Prof. Dr. Sadık GÖRÜR**

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen  
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Fuad GULIYEV**

Ulusal Onkoloji Merkezi, Azerbaycan

**Doç. Dr. Abdullah GÜL**

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Mustafa GÜLMEN**

SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Mehmet GÜLÜM**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman  
Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Mustafa GÜNEŞ**

Kocaeli Şehir Hastanesi

**Prof. Dr. Soner GÜNEY**

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Kadir Ömür GÜNSEREN**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Cenk GÜRBÜZ**

İstanbul Gedik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı

**Dr. Ahmet GÜZEL****Opr. Dr. Rasim GÜZEL**

Medistate Kavacak Hastanesi, İstanbul

**Prof. Dr. Muhammet GÜZELSOY**

Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi

**Doç. Dr. Mustafa Bilal HAMARAT**

Konya Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Nurullah HAMİDİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman  
Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi, Üroloji Kliniği

**Dr. Furkan HASBOLAT**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Kaya HORASANLI**

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Rahmi HORUZ**

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Doç. Dr. Yaşar ISSI**

Üroloji Uzmanı, İzmir

**Prof. Dr. Levent IŞIKAY**

Bozok Üniversitesi

**Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Arif İBİŞ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Yusuf Özlem İLBEY**

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Opr. Dr. Abdullah İLKTAÇ**

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Prof. Dr. M. Abdurrahim İMAMOĞLU**

SBÜ Etlik Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Ayberk İPLİKÇİ**

Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sinop

**Opr. Dr. Halil İbrahim İVELİK**

Varto Devlet Hastanesi

**Arş. Gör. Dr. Selçuk KABA**

FSM Üroloji

**Op. Dr. Turgay KAÇAN**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Mustafa KADIHASANOĞLU**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç  
Hastalıkları Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

**Doç. Dr. Senad KALKAN**

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Doç. Dr. Arif KALKANLI**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim  
Dalı, Kocaeli



**Dr. Öğr. Üyesi Bedreddin KALYENCİ**  
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. İsmail Engin KANDIRALI**  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Opr. Dr. Yavuz KARACA**  
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

**Doç. Dr. Mert Ali KARADAĞ**  
SBÜ Kayseri Tıp Fakültesi, Kayseri Şehir Hastanesi

**Prof. Dr. Tolga KARAKAN**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

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

**Arş. Gör. Dr. Burak KARAKUŞ**  
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

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

**Opr. Dr. Sina KARDAŞ**  
Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Prof. Dr. Gökçe KARLI**  
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Bülent KATI**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Coşkun KAYA**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eskişehir Şehir SUAM Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Mehmet KAYNAR**  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt KELEŞ**  
Medipol Acıbadem Bölge Hastanesi, Üroloji Uzmanı İstanbul

**Doç. Dr. Buğra Bilge KESEROĞLU**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

**Opr. Dr. Emin Taha KESKİN**  
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Şahin KILIÇ**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

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

**Doç. Dr. Ahmet BİNDAYI**  
KKTC

**Prof. Dr. Orhan KOCA**  
Medistate Kavacık Hastanesi Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Ramazan KOCAASLAN**  
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Hüseyin KOCATÜRK**  
Erzurum Bölge Eğitim Hastanesi

**Doç. Dr. Akif KOÇ**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Erdem KOÇ**  
Bilkent Şehir Hastanesi

**Prof. Dr. İzzet KOÇAK**  
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Arif KOL**  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Alim KOŞAR**  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Mustafa Gökhan KÖSE**  
Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Prof. Dr. Hikmet KÖSEOĞLU**  
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Uzm. Fzt. Aygül KÖSEOĞLU KURT**  
Medipol Acıbadem Bölge Hastanesi, Pelvik Taban Fizyoterapisti, İstanbul

**Doç. Dr. Hasan Anıl KURT**  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Arş. Gör. Dr. Ayşe KURTOĞLU**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

**Arş. Gör. Dr. Oktay KUŞ**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Ömer KUTLU**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Mehmet KUTLU DEMİRKOL**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Eyüp Veli KÜÇÜK**

Ümraniye EAH

**Dr. Öğr. Üyesi Emrah KÜÇÜK**

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Prof. Dr. Ahmet METİN**

Bolu İzzet Baysal Üniversitesi

**Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU**

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Rauf NAGHİYEV**

Azerbaycan Tıp Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı,  
Bakü, Azerbaycan

**Opr. Dr. Ali NEBİOĞLU**

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji  
Kliniği

**Prof. Dr. Öner ODABAŞ**

Bilkent Şehir Hastanesi

**Prof. Dr. Ural OĞUZ**

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı

**Prof. Dr. Fatih OĞUZ**

İnönü Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Malatya

**Prof. Dr. Taylan OKSAY**

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Güray OKYAR**

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Reha ORDULU**

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Androloji Bilim Dalı, Elazığ

**Doç. Dr. Mazhar ORTAÇ**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı

**Doç. Dr. Ercan ÖĞREDEN**

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı

**Dr. Çağrı ÖKTEM**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ**

SBÜ Antalya EAH Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU**

Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Dr. Oğuzhan ÖNAL**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Kadir ÖNEM**

Medicalpark Samsun Hastanesi, Üroloji Departmanı

**Prof. Dr. Alper ÖTÜNÇTEMUR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Prof. Dr. Cemil  
Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Arş. Gör. Dr. Mehmet ÖZALEVLİ**

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Prof. Dr. İsa ÖZBEY**

VM MedicalPark Kocaeli Hastanesi, Üroloji Bölümü,  
Kocaeli

**Prof. Dr. Enver ÖZDEMİR**

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Prof. Dr. Cüneyt ÖZDEN**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Eriz ÖZDEN**

Ankara, Üro-Radyolog

**Arş. Gör. Dr. Yıldırım ÖZER**

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Araş. Gör. Dr. Muhammet Fırat ÖZERVARLI**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı

**Doç. Dr. Faruk ÖZGÖR**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Opr. Dr. Mehmet Özay ÖZGÜR**

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Berat Cem ÖZGÜR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Fatih ÖZKAYA**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Toygar ÖZLÜTURHANLAR**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

**Uzm. Dr. Uğur ÖZTÜRK**

Samsun Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Mehmet ÖZTÜRK**

Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK**

Ankara Onkoloji SUAM

**Prof. Dr. Metin İshak ÖZTÜRK**

Haydarpaşa Numune Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

**Doç. Dr. Sefa Alperen ÖZTÜRK**

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Onur ÖZYAMAN**

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

**Doç. Dr. Eyyup Sabri PELİT**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Hakkı PERK**

Üroloji Uzmanı, Ankara

**Prof. Dr. Emre Can POLAT**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Sefa Burak PORGALI**

Battalgazi Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Malatya

**Prof. Dr. Sefa RESİM**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Uzm. Dr. Emel SABAZ KARAKEÇİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Elazığ

**Dr. Öğr. Üyesi Kubilay SABUNCU**

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Prof. Dr. Hasan Salih SAĞLAM**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Opr. Dr. Adem SANCI**

Etilik Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

**Dr. Mustafa SATILMIŞOĞLU**

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

**Opr. Dr. Metin SAVUN**

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Barış SAYLAM**

Mersin Şehir Hastanesi

**Prof. Dr. İlker SEÇKİNER**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Ahmet Halil SEVİNÇ**

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

**Arş. Gör. Dr. Veysel SEZGİN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Mesrur Selçuk SİLAY**

Medipol Acıbadem Bölge Hastanesi, Üroloji ve Çocuk Ürolojisi Uzmanı, İstanbul

**Doç. Dr. Mehmet SOLAKHAN**

Bahçeşehir Üniversitesi, Gaziantep

**Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR**

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

**Prof. Dr. Sedat SOYUPEK**

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Nurettin Cem SÖNMEZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

**Arş. Gör. Dr. Salih Zeki SÖNMEZ**

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Mustafa SUNGUR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eskişehir Şehir SUAM Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Selçuk ŞAHİN**

Üroloji Uzmanı, İstanbul

**Op. Dr. Murat ŞAMBEL**

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Doç. Dr. Ertuğrul ŞEFİK**

İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Kamil Gökhan ŞEKER**

Liv Hospital Vadistanbul Üroloji Kliniği, İstanbul

**Doç. Dr. Haluk ŞEN**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim

**Opr. Dr. Samet ŞENEL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

**Opr. Dr. Mesut ŞENGÜL**

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Abdulmuttalip ŞİMŞEK**

Çam Sakura Şehir Hastanesi

**Doç. Dr. Ahmet TAHRA**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi/ İstanbul Ümraniye Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi/ Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü/ Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Kerem TAKEN**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Nezh TAMKAÇ**

Defne Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Hatay

**Dr. Öğr. Üyesi Hakan Hakkı TAŞKAPU**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Sedat TAŞTEMUR**

Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Mesut TEK**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Fahri Yavuz TİLKİ**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Doğan Sabri TOK**

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Volkan TUĞÇU**

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Devrim TUĞLU**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Ömer Levent TUNCAY**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Lütfi TUNÇ**

Acıbadem Ankara Hastanesi

**Uzm. Dr. Ali TUNÇ**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Arş. Gör. Dr. Levent TURAN**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Opr. Dr. Semih TÜRK**

Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Ali Rıza TÜRKÖĞLU**

SBÜ Bursa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Emre TÜZEL**

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Op. Dr. Aykut UÇAR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Ramazan UĞUR**

Çam Sakura Şehir Hastanesi

**Doç. Dr. Mehmet Mazhar UTANGAÇ**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Arş. Gör. Dr. Mehmet UZUT**

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

**Arş. Gör. Dr. Timur Kürşad ÜLGEN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Ayhan VERİT**

FSM SUAM

**Doç. Dr. İsmail YAĞMUR**

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

**Arş. Gör. Dr. Hasan Cem YAKUT**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Prof. Dr. Cemil  
Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Emrah YAKUT**

Memorial Ankara Hastanesi

**Prof. Dr. İsmet YAVAŞCAOĞLU**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Ercan YENİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir  
Hastanesi Üroloji Kliniği

**Opr. Dr. Serhat YENTÜR****Prof. Dr. Asif YILDIRIM**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr.  
Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Üroloji Anabilim  
Dalı, İstanbul

**Opr. Dr. Yıldırım YILDIZ**

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Arş. Gör. Dr. Oğuzhan YILDIZ****Doç. Dr. Ali YILDIZ**

İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji  
Anabilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Ali Kaan YILDIZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir  
Hastanesi Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Esra Gülen YILDIZ**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Kliniği

**Opr. Dr. Buğra YILDIZ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Abdullah YILDIZ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik  
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Erdal YILMAZ**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı

**Doç. Dr. Mehmet YILMAZ**

Asklepios Klinik Triberg, Almanya

**Prof. Dr. Ömer YILMAZ**

Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi

**Prof. Dr. Mehmet Özgür YÜCEL**

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim  
Dalı

**Doç. Dr. Cem Nedim YÜCETÜRK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama  
Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Emrah YÜRÜK**

Medicana International İstanbul Hastanesi, Üroloji  
Kliniği

**Opr. Dr. Salim ZENGİN**

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH. Üroloji Kliniği

**KISIM 1**

# **TEMEL ÜROLOJİK BİLGİLER**



# Ürogenital Sistem Anatomisi

Halil DEMİRÇAKAN, Cüneyt ÖZDEN

## 1. ADRENAL BEZ

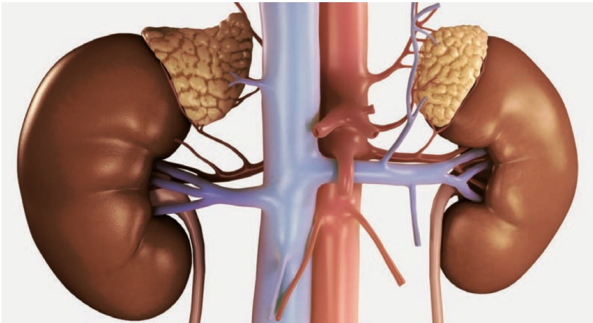
Adrenal bezler retroperitoneal yerleşimlidir. Böbreği çevreleyen gerota fasyası ile kaplıdır. Sağ adrenal bez böbreğin üst pol kranialinde yerleşirken, sol adrenal bez böbreğin üst pol medialinde bulunur. Sağ adrenal bez piramidal formda, sol adrenal bez ise kresentik formdadır. Her bez 5x3x1 cm boyutlarındadır ve kabaca 5 gr ağırlığındadır (Şekil 1).

### Komşulukları

Sağ adrenal bez; karaciğerin hemen altında, vena kava inferiorun posteriorunda ve diyaframın anteriorunda yerleşmiştir. Sol adrenal bez; dalak medialinde, splenik arter ve ven superiorunda, abdominal aorta lateralinde ve diyaframın ön kısmına yerleşmiştir.

### Vasküler, lenfatik ve sinir sistemi

Adrenal bezler; superior adrenal arterler (alt frenik arterden çıkan küçük dallar), mid adrenal arterler (doğrudan abdominal aorttan gelen dallar) ve inferior adrenal arterler (bilateral olarak renal arterden kaynaklanan



Şekil 1. Adrenal bez, Böbrek ve Damarları

dallar) olmak üzere üç ana arterden beslenmektedir. Sol adrenal ven sol renal vene drene olurken, sağ adrenal ven doğrudan vena kava inferiora boşalır. Adrenal bezin lenfatik drenajı bölgesel lenf nodları aracılığıyla duktus torasikus ve direkt olarak sisterna şiliye olur. Adrenal bezlerin işlevine hem sinaptik stimülasyon hem de hormonal stimülasyon aracılık eder. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) adrenal korteksi aktive eder. Ancak adrenal medulla, T5-T8 omurilik segmentlerinden omuriliğin lateral boynuzunun intermediolateral hücre sütunundan kaynaklanan pregangliyonik sinir lifleri (tip B) ile innerve edilir. Bu sinir lifleri, paravertebral sempatik gangliyon zincirine girmeden splanknik siniri oluşturur. Parasempatik lifler ise arka vagal trunkusun çölyak dalından gelir.

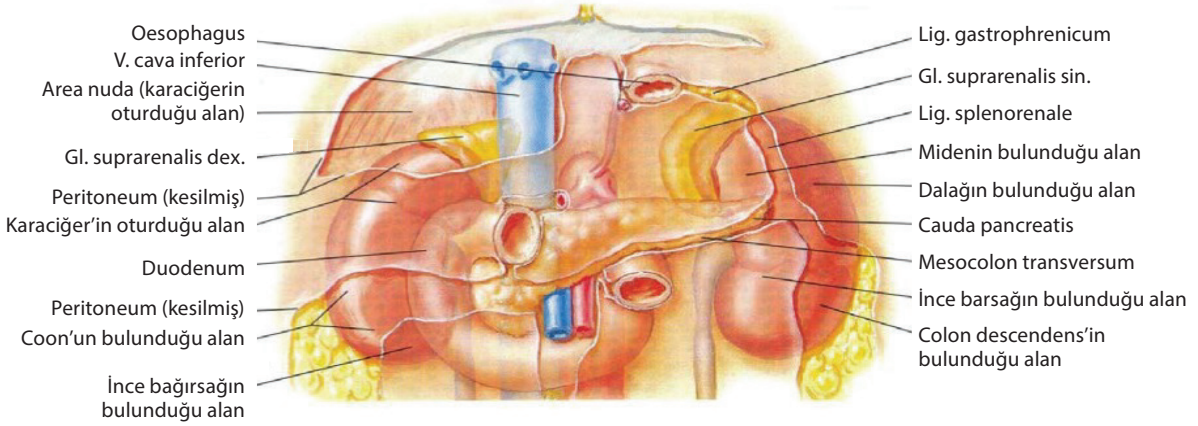
## 2. BÖBREK

Böbrekler, kolumna vertebralisin her iki yanında yer alan retroperitoneal yerleşimli bir çift organdır. Yaklaşık olarak her bir böbreğin boyutu 12x6x3 cm olup, ağırlığı erkeklerde 145-155 gr, kadınlarda 130-140 gr'dır. Karaciğerden dolayı sağ böbrek, sola göre daha aşağıda yerleşmiştir. Sağ böbrek; L1-3 arasında, sol böbrek T12-L3 arasında uzanır. Böbreğin alt polü, üst polüne oranla daha lateral ve anterior yerleşimlidir. Her iki böbreğin medial yüzü yaklaşık 30 derece açı ile anteriora döner.

### Komşulukları

Sol böbrek; süperiorda adrenal gland, süperolateralde dalak, hilus seviyesinde pankreas kuyruğu, anterosüperiorda mide, inferiorda jejunum ve kolonla komşudur. Sağ böbrek ise süperiorda adrenal bez, anteriorde karaciğer, hilus seviyesinde duodenum, inferiorda ko-





Şekil 2. Böbreğin komşulukları

lonun hepatic fleksurası ile komşudur. Pariyetal periton bağı olan hepatorenal ligament, sağ böbreğin üst polünü karaciğerin posterioruna bağlar. Her iki böbreğin arka tarafında diyafram, kuadratus lumborum ve psoas kasları bulunmaktadır (Şekil 2).

### Vasküler, lenfatik ve sinir sistemi

Böbreğin medialinde, vasküler yapıların giriş yaptığı bölgeye renal hilum denir. Renal hilumdaki yapıların anteriordan posteriora dizilimi renal ven, renal arter ve renal pelvis şeklindedir. Renal arter ve venler sırasıyla aorta ve vena kava inferiorun dalları olup, L2 vertebra seviyesinden köken alırlar. Aksesuar renal arter olasılığı %30'dur. Bu aksesuar arterler alt ya da daha sık olarak üst kutba doğrudan girebilir. Böbrek pedikülüne ulaşan renal arterler anterior ve posterior dallarına ayrılır. Bu arterden çıkan segmenter arterler böbreği apikal, anterosüperior, anteroposterior, inferior ve posterior olmak üzere 5 vasküler bölüme ayırır. Bu segmental dağılım, böbreğin posterolateral bölümünde avasküler bir çizgi oluşturur (Brödel hattı). Ardından segmental arter sırasıyla interlober arter, arkuat arter, interlobüler arter ve nihayet glomerüler kapiller yumağı meydana getiren afferent glomerüler arteriolü oluşturur. Böbrek venöz sisteminde ise interlobüler venler arkuat venlere dökülür. Arterlerin aksine arkuat venler komşu arkuat venlerle anastomoz yaparlar ve interlober venlere açılır ve bunlar ana dalları sonuçta da renal veni oluştururlar. Sağ renal ven genellikle daha kısadır ve vena kava inferiora doğrudan açılır. Sol renal ven daha uzun olup aortayı önden çaprazlayarak geçer ve vena kava inferiora ulaşmadan önce adrenal ven, lomber ven ve gonadal veni toplar. Renal lenfatik drenaj solda primer olarak lateral paraaortik lenf nodlarına olurken, sağda sağ interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına olmaktadır.

### 3. ÜRETER

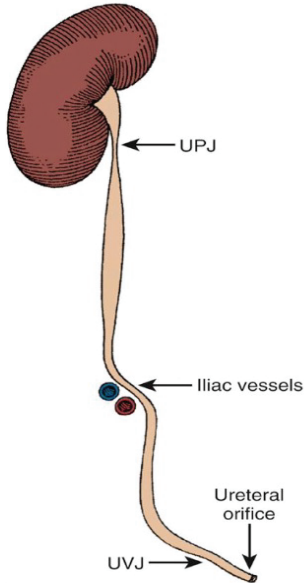
Üreter, L2-3 vertebralar seviyesinde, ortalama uzunluğu 22-30 cm arasında değişen, böbreklerde oluşan idrarın peristaltik hareketler sayesinde mesaneye iletimini sağlayan tübüler yapıdaki retroperitoneal yerleşimli bir çift organdır. Pelvis renalisten sakrumun üst kenarına kadar olan bölümü üst üreter (proksimal), sakrumun üst kenarından alt kenarına kadar olan bölümü orta üreter (mid), sakrumdan mesaneye kadar olan bölümü ise alt üreter (distal ya da pelvik) olarak tanımlanır. Üreterler posterior periton ile örtülü olup inferiorda posterior peritona sıkıca bağlanır ve trigonu oluşturmak üzere Waldeyer halkası ile birleşir. Üreterin anatomik olarak 3 adet darlığı mevcuttur. Birinci darlık; ureteropelvik bileşke (UPB) olup kolayca dilate olabilir, ikinci darlık iliak arteri çaprazladığı noktadır, üçüncü darlık ise ureterovezikal bileşke (UVB) olup dilatasyon en zor olan darlık segmentidir (Şekil 3).

### Komşulukları

Üreter psoas kasının ön kenarı boyunca aşağıya doğru ilerler. Sağ üreter anteriorda çıkan kolon, çekum ve apandiks ile komşudur. Sol üreter ise inen kolon ve sigmoid kolon ile komşuluk yapmaktadır. Üreter, gonadal damarları arkadan çaprazlarken iliak damarları önden çaprazlamaktadır.

### Vasküler, lenfatik ve sinir sistemi

Üreterin arteriyel beslenmesi; renal, aort, gonadal, internal iliak ve orta rektal arterlerden üretere uzanan birçok isimsiz küçük dallar ile gerçekleşir. Bu dallar üretere iliak seviyeye kadar medialden, iliak seviyenin altında ise lateralden yaklaşır. Venöz drenaj, arteriyel

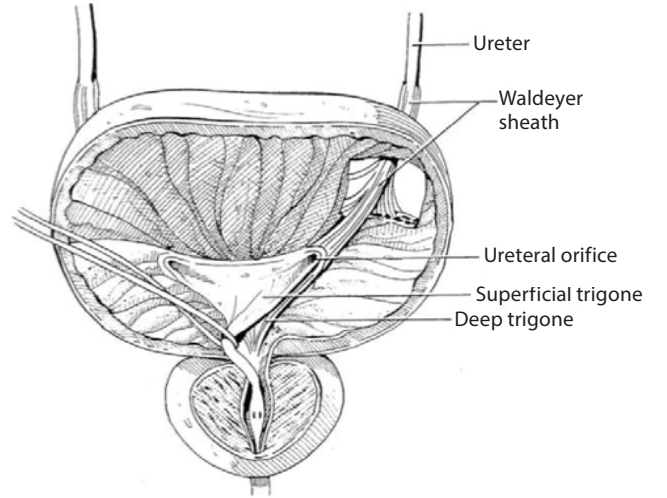


Şekil 3. Üreterin anatomik darlıkları

sisteme komşu olarak seyrederek. Lenfatik drenaj, abdominal kısımda sol üreter için sol paraaortik lenf noduna, sağ üreter için paracaval ve interaortakaval lenf nodlarına, pelviste ise, eksternal ve common iliak lenf nodlarına olur. Üreterleri innerve eden sinirler arasında renal pleksustan sempatik (T10-L2), parasempatik (S2-S4) ve viseral duysal lifler bulunur. Sempatik sinirler kan akışını ve düz kas tonusunu düzenlerken, parasempatik lifler peristaltizmi kontrol eder. Duyusal sinirler, distansiyon veya tıkanıklık gibi uyarılara yanıt olarak ağrı sinyalleri iletir.

## 4. MESANE

Mesane, idrar için bir rezervuar görevi gören subperitoneal, içi boş muskuler bir organdır. Mesane boşken pelviste bulunur ve dolduğunda karın boşluğuna kadar uzanır. Mesane, 500 mililitreye kadar idrar tutma kapasitesine sahiptir. Mesane içte mukoza, ortada muskuler tabaka ve dışta seroza olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Muskuler tabaka mesanenin esas fonksiyonel tabakası olan detrüör kasını oluşturmaktadır. Mesane apeks ya da kubbe, gövde, fundus ve mesane boynundan meydana gelir. Apeks, mesanenin karın duvarına işaret eden anterosuperior kısmıdır. Fundus, mesanenin posteroinferior kısmıdır. Gövde, apeks ve fundus arasında yer alan geniş bir alandır. Mesanenin boynu, mesanenin üretraya giden dar kısmıdır. Üreterler mesaneye posteroinferior yönde birbirlerinden yaklaşık 5 cm uzaklıkta olacak şekilde oblik girerler. Üreter orifisleri arasındaki kabarıntı ve mesane boynu arasında kalan bölgeye trigon denilir (Şekil 4).



Şekil 4. Mesanenin anterior görünüşü, trigon ve üreterin mesaneye giriş kısmı

## Komşulukları

Mesane kadında posteriorunda vajen ön duvarı ve uterus serviksi ile, erkekte ise seminal vezikül, vaz deferensler ve rektumla komşudur. Mesanenin her iki inferolateral yüzeyi obturator interna ve levator ani kası ile komşuluk gösterir. Mesane kubbesi ve posterior yüzleri periton ile sarılıyken mesanenin inferioru ve inferolateral kenarları endopelvik fasya ile kaplıdır. Mesanenin en distal parçası olan mesane boynu erkeklerde prostat glandı ile birleşir.

## Vasküler, lenfatik ve sinir sistemi

Mesane internal iliak arterin dalları olan süperior ve inferior vezikal arterden beslenmektedir. Mesane ayrıca kan akışının bir kısmını obturator arterden ve inferior gluteal arterden sağlar. Mesane venleri internal iliak vene drene olmaktadır. Lenfatik drenajın çoğu eksternal iliak lenf düğümleri aracılığıyla gerçekleşir. Mesane, innervasyonunu parasempatik ve sempatik sinir liflerinden oluşan bir ağ aracılığıyla alır. Parasempatik lifler, pelvik splanchnik sinirleri oluşturmak üzere birleşen sakral spinal sinirlerden (S2-S4) ortaya çıkar. Sempatik kontrol, üst ve alt hipogastrik pleksus ve sinirler şeklinde alt torasik ve üst lomber spinal düzeylerden (T10-L2) ortaya çıkar. Sempatik sinirler mesanenin ağrı, dokunma, ısı hissini taşıyan parasempatik lifler muskularis propriadaki kas lifleri ile ilişkili olup gerilme ve dolgunluk hissini taşırlar.

## 5. PROSTAT

Prostat yoğun bir fibromusküler bezdir. Prostat, mesanenin hemen altındadır, yaklaşık ağırlığı 20 gramdır ve

2.5 cm uzunluğundaki prostatik üretrayı içermektedir. İnce fibröz kapsülü, sinirleri ve pelvik fasyanın visseral yüzü ile çevrelenen vasküler pleksusu mevcut olup minor pelviste lokalizedir. Prostatın posteriorundan girip oblik olarak ilerleyen ejakülatuar kanallar prostatik üretra tabanındaki verumontanum isimli bölgeye açılırlar.

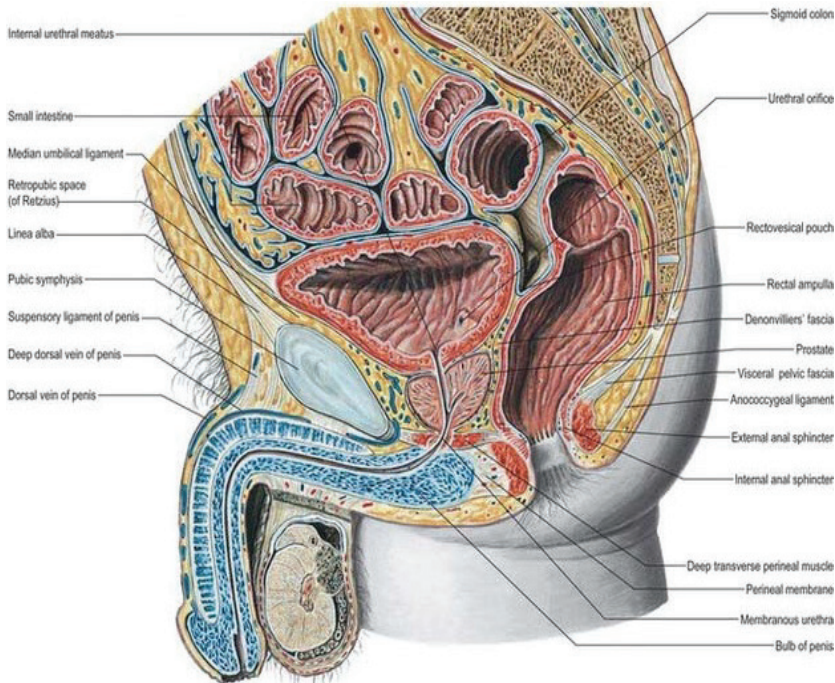
Prostat bezi anatomik olarak beş loba ayrılır: ön ve arka loblar, iki lateral lob ve bir medyan lob. Bölgesel sınıflandırma ise embriyolojik gelişim baz alınarak yapılmaktadır. Buna göre prostat, transizyonel zon, santral zon, periferik zon ve anterior fibromüsküler stroma olmak üzere 4 bölgeye ayrılmıştır. Prostat gland yapısının %25'ini oluşturan santral zon, ejakülatuar kanalları kapsar ve prostatın tabanını oluşturur. Periferik zon, bezin %70'ini oluşturan en büyük zondur ve kısmen prostatik üretranın distal kısmını çevreler. Prostat kanseri en sık bu zondan gelişmektedir. Transizyonel zon, mesane ve verumontanum arasındaki üretranın bir bölümünü çevreleyen küçük bir glandüler bölgedir. En küçük zon olup prostat bez yapısının %5'ini oluşturmaktadır. Klinik olarak prostatın bu bölgesinin nodüler genişlemesi, benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili kısmi mesane çıkış obstrüksiyonuna neden olması açısından önemlidir. Anterior fibromüsküler stroma olarak adlandırılan alan glandüler değildir ve çoğunlukla kas ve fibröz doku içerir. Apeks adı verilen prostatın alt bir bölümünü çevreler. Son olarak prostat, kapsül adı verilen lifli bir tabaka ile çevrelenir.

## Komşulukları

Prostatın anteriorunda simfizis pubis, puboprostatik ligamanlar, retropubik yağlı doku ve prostatik venöz pleksus vardır. Posteriorunda ise rektumun ön yüzü ile komşudur ve Denonvillier fasyası ile rektumdan ayrılır. Posterosuperiorunda vaz deferensler ve seminal veziküller ile komşudur. Prostatın inferiorundaki eksternal üretral sfinkter, miksiyon ve ejakülasyon ile ilişkilidir. Lateral yönlerde endopelvik fasya ile kaplı olup levator ani kası ile ilişkilidir (Şekil 5).

## Vasküler, lenfatik ve sinir sistemi

Prostatın arteriyel beslenmesini esas olarak internal iliak arterin viseral dalı olan inferior vesikal arter yapar. İ inferior vesikal arter mesane boynu seviyesinde rr. prostatici ve rr. uretherici dallarını verir. Rr. prostatici prostat yüzünde uzanırken prostat kapsülünü delip bez dokusunda dağılan kapsüler dallarını verir ve karşı taraftakilerle anastomoz yapar. İ inferior vesikal arterin rr. uretherici dalları ise preprostatik üretraya doğru ilerleyip prostatik ve membranöz üretrayı besler. Prostat bezi ayrıca internal pudental arter ve orta rektal arter dallarından da kan alır. Venöz drenaj ise periprostatik pleksus aracılığıyla internal iliak venlere olmaktadır. Lenfatik drenajı obturator, internal iliak, eksternal iliak, sakral ve vezikal lenf nodlarına olmaktadır. Prostat bezi, inferior hipogastrik pleksusun (pelvik pleksus) parasempatik ve sempatik sinirlerinden zengin bir in-



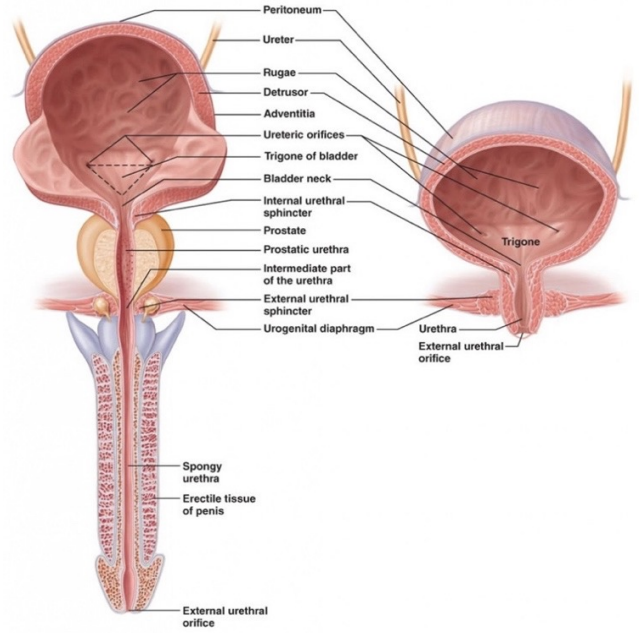
Şekil 5. Prostat bezi ve komşulukları

nervasyona sahiptir. Benign prostat obstrüksiyonu olan erkeklerde alfa-1 adrenerjik blokaj tedavisi ile, sempatik liflerin neden olduğu kapsül ve stromal düz kas kontraksiyonu engellenir.

## 6. ÜRETRA

Üretra miksiyon esnasında pasif olarak görev yapan, mesaneden vücut dışına uzanan tüp şeklinde bir organdır. Lümeni yaklaşık 8-10 mm çapında olup kıvrımlar oluşturan mukoza yapısı lümeni miksiyon dışında kapalı tutar. Erkekte penis içinde seyrederek ve uzunluğu yaklaşık 20 cm kadardır. Kadınlarda yaklaşık 4 cm uzunlukta olup erkeklerin aksine reproduktif sistemle ilişkisi yoktur. Erkek üretrası posterior üretra (prostatik üretra ve membranöz üretra) ve anterior üretra (bulbar üretra, penil üretra ve navicular fossa) olarak iki ana bölümde incelenmektedir (Şekil 6).

Prostatik üretra; üretranın mesane boynu ile membranöz üretra arasında yer alan yaklaşık 3 cm uzunluğundaki bölümüdür. Preprostatik üretra etrafı düz kas hücreleri ile çevrilidir ve internal sfinkteri oluşturur. Sempatik aktivite ile kontrol edilirken istemsiz kontinans sorumludur. Prostatik üretra genişleme özelliği en yüksek olan ve en geniş üretra bölümüdür. Puboprostatik ligamentler ile pubis kemiğine bağlanarak sabitlenmiştir, bu nedenle hareket etmez. Bu bölgenin arkasında, uzunlamasına seyreden yüzeysel kas lifleri ve üzerini kaplayan mukoza katlarına sahip olan plikaya krista uretralis denir. Krista uretralisin yan taraflarındaki çukurluklara ise sinüs prostatikus adı verilir. Prostat bezi kanalları bu sinüslere açılır. Krista uretralisin ortasındaki çıkıntıya verumontanum denir ve burada müller kanalının embriyolojik artığı olan utrikulus prostatikus bulunur. Verumontanumun yan taraflarına ejakülatör kanalları açılır. Membranöz üretra; ürogenital diyaframın içinde yaklaşık 2 cm uzunluğunda en kısa olan bölümdür. Üretranın meatustan sonra en dar olan bu kısmının etrafı çizgili kaslar ile çevrilidir. Bu kaslar eksternal üretral sfinkteri oluşturur ve istemli kontinans rol alır. Anatomik çalışmalar, bu çizgili kas liflerinin arka tarafta birleşmediklerini ve üretranın ön tarafında daha yoğun bir şekilde uzandıklarını göstermektedir. Membranöz üretra, pelvik travmalara karşı daha savunmasızdır ve genellikle pubik kemiğe yakınlığı nedeniyle travma sonucu oluşan üretra yaralanmalarının en riskli bölgesidir. Bulbar üretra; ürogenital diyaframdan başlayan, penoskrotal bileşke kadar yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda olan bölümdür. Korpus spongiosum ile çepeçevre sarılmıştır. Spongios doku, bulbospongios kas tarafından çevrelenir. Bu kas, miksiyon sonrası üretrada kalan idrarı atmada ve ejakülas-



Şekil 6. Erkek ve Kadın Üretrası

yonun daha etkili olmasında rol oynar. Bulbar üretra rekonstrüksiyon cerrahisi geçiren hastalarda bu kas genellikle zarar görür. Dolayısıyla, bu hastalarda terminal damlama ve ejakülasyon gücünün azalması gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Bulbar üretra, posteriorunda pubik kemik ile komşuluğu bulunması nedeniyle ata biner tarzda düşmelerde yaralanma riski yüksektir. Daha düşük enerjili kronik travmalar aynı sebepten ilerleyen süreçte darlık gelişmesine neden olabilir. Penil üretra; peniste, fossa navicularis ile suspansör ligament arasında, korpus spongiosum ile çevrili seyreden en uzun üretra bölümüdür. Dorsalinde korpus kavernozumlar yer alır. Korpus kavernozumlar, glans penis içine uzanmaz ve fossa navicularis adı verilen bölge tamamen spongios doku ile çevrelenir. Üretranın en dar yeri eksternal meatustur.

### Komşulukları

Kadınlarda üretra, vajenin anterior yüzü ile ilişkili olup, periüretral fasya vajinal epitelin hemen altında yer alır. Erkek üretrasında membranöz üretra çizgili üretral sfinkter fiberleri ile çevrilidir. Penil üretra ise korpus spongiosum ile çevrilidir.

### Vasküler, lenfatik ve sinir sistemi

Erkek üretrası, iki ana arter sisteminden beslenir. Bunlardan biri, dorsal penil arter diğeri ise bulbar arterdir. Bulbar arter, üretra ve korpus spongiosumu antegrad

yolla beslerken; dorsal arter, glans penise kan akımını sağlar. Glans penis spongiosumun geri kalanıyla ilişkili olduğu için, dorsal arter retrograd yolla uretranın ve spongiosumun distal kısmını besler. Erkeklerde venöz drenaj, penisin derin dorsal venlerine direne olan emisser venler ile olur. Kadında ise pelvik venöz pleksus üzerinden sağlanır. Erkeklerde anterior uretranın lenfatikleri yüzeysel ve derin inguinal lenf nodlarına drene olur. Posterior uretranın lenfatikleri ise obturator, eksternal iliak, internal iliak ve presakral lenf nodlarına olur. Kadın uretrasının lenfatik drenajı ise inguinal, subinguinal ve internal iliak lenf nodlarına olmaktadır. Erkeklerde anterior uretra, perineal sinirin bir dalı olan uretrobulbar sinir tarafından uyarılır. Kadınlarda ise tüm uretra hem somatik hem de otonom sinirler tarafından uyarılır. Eksternal sfinkterin uyarımı somatik liflerle (pudental sinir) sağlanırken, internal sfinkterin uyarımı parasempatik alfa-adrenerjik sinirler aracılığıyla gerçekleşir. Pudental sinir (S2-S4) liflerinin dalları penisin somatik duyusundan sorumludur. Pudental sinir, Alcock kanalını terk ettikten sonra levatör ani kasını ve iskiokavernöz ile bulbokavernöz kaslarını uyarır. Pelvis ve perinenin sensöryel duyusu da pudental sinir tarafından sağlanır.

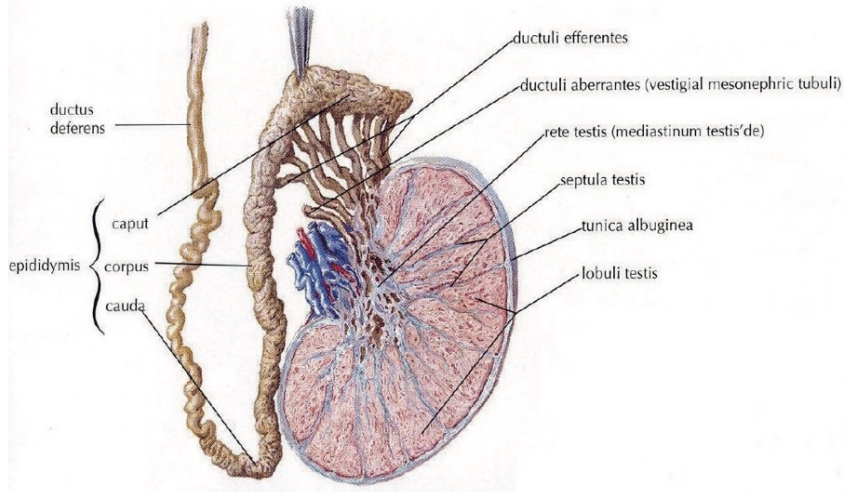
## 7. TESTİS, EPİDİDİM, SEMİNAL VEZİKÜLLER VE SKROTUM

Testisler skrotum içinde yer alan, ortalama 10-14 gr ağırlığında, 30 ml hacimde, 3x5cm uzunluğunda ve 2 cm genişliğinde skrotal bir çift organdır. Skrotumdan palpe edildiğinde testisler pürüzsüz ve yumuşaktır. Spermatik kord, testislerin üst kısmını askıya alır. Alt uçta testisler, gubernakulumun bir kalıntısı olan skro-

tal bağ ile skrotuma bağlanır. Genelde sol testis sağ testise göre biraz daha aşağıda yer alır. Testisler bir kapsülle çevrili olup, bu kapsül visseral tunika vajinalis, kollajen ve düz kas liferi ile tunika albuginea ve tunika vaskülozadan oluşur. Tunika vajinalis, visseral ve pariyetal olmak üzere iki yapraktan oluşur. Bu yaprakların arasında sıvı birikmesi hidrosel olarak tanımlanır. Tunika albuginea testisin posterior yüzünden içeri doğru bir girinti oluşturur (rete testis) ve testis içine doğru septumlar oluşturularak testisi yaklaşık 200-250 lobüle ayırır. Bu lobüller içerisinde seminifer tübülleri bulundurulur (Şekil 7). Bu tübüllerin içerisinde germ hücreleri ve sertoli hücreleri mevcuttur.

Epididim, 200 mikron çapında ve 3.5-4.5 metre uzunluğunda tübüler kıvrımlı yapıda, testisin posterolateralinde yer alan bir organdır. Sperm hücrelerinin hareketliliğini kazandığı ve fertilizasyon kapasitesinin tamamladığı kanaldır. Epididim kapsülünü tunika vajinalis oluşturmaktadır. Epididim; kaput, korpus ve kauda olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Testisten gelen efferent duktuslar kaput epididimi oluştururken kauda kısmı vas deferens ile devam eder. Vas deferens 30-40 cm uzunluğunda, 2-3 mm çapında bir kanaldır. Epididimde hareketlilik kazanan spermiumun iletilmesinden sorumludur. Abdomende inferior epigastrik arteri, ureteri, eksternal iliak arter ve veni çaprazlar.

Seminal veziküller, mesane tabanının ve prostat bezinin posterioru ile rektumun anterioru arasında bulunan, yaklaşık 6 cm uzunluğunda 1.5 cm genişliğinde oldukça yumuşak ve visköz yapıya sahip bir çift tübüler bezdir. Ürettiği sıvılar spermiumun canlı kalması için önemlidir. Ejekülat volümünün %50-80'ini oluştururlar. Her iki vezikülün boşaltım kanalları, vas deferens ile birleşerek ejakülatuar kanalı oluşturur. Bu iki bo-



Şekil 7. Testisin kısımları

şalma kanalı, ütrikülün her iki tarafında verumontanumda prostat üretrasına açılır.

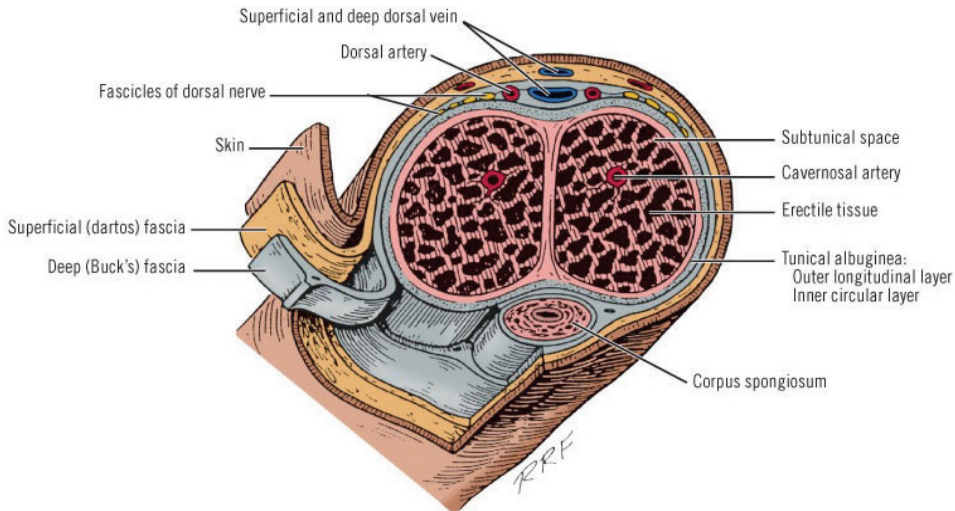
Skrotum, spermatik kordu ve testisleri saran kesedir. Skrotum tabakaları dıştan içe doğru; cilt, dartos tabakası, fasya spermatika eksterna, m. kremaster, fasya spermatika interna ve tunika vaginalis şeklindedir.

### Vasküler, lenfatik ve sinir sistemi

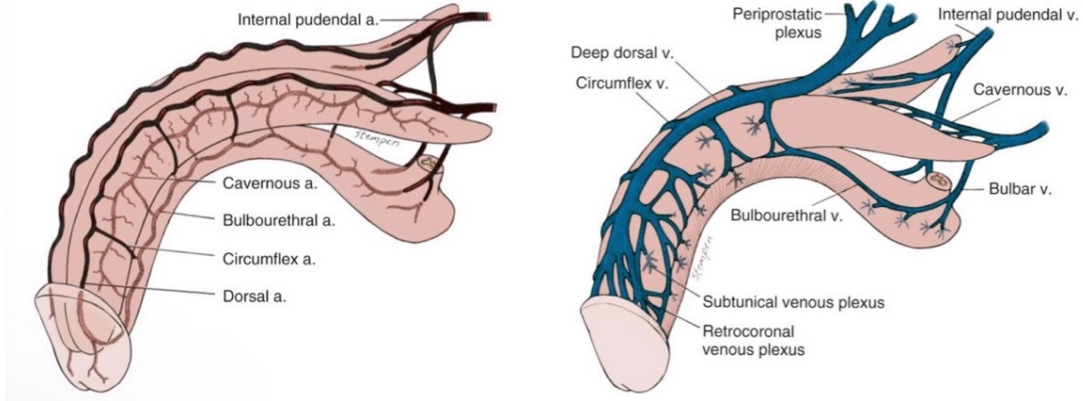
Skrotumun arteriyel beslenmesi temel olarak abdominal aortun bir dalı olan ve inguinal kanal boyunca uzanan internal spermatik arter ile sağlanır. Testiküler arter internal spermatik arterin ana dallarındandır. Testiküler arterler abdominal aortadan ayrılarak retroperitoneal bölge boyunca internal inguinal ringe doğru yol alırlar. Testiküler arter, testise ulaştığında üç dala ayrılır. Bunlar internal arter, inferior testiküler arter ve epididimis baş noktasına giden kapital arterlerdir. Ana damar yapısı testiküler arter olmasına rağmen, kremasterik, vazal ve epididimal arterlerle testiküler arter arasında birden fazla anastomoz görülebilmektedir. Testisin venöz drenajı, kapiler damarlar ile başlar ve spermatik kordun içindeki plexus pampiniformis aracılığıyla olur. Çoğunlukla internal ring seviyesinde bu venler birleşerek spermatik veni oluştururlar. Sağ spermatik ven, sağ renal venin 4-5 cm kadar altından vena kava inferiora açılırken, sol spermatik ven ise sol renal vene direkt olarak açılır. Testis lenfatikleri, seminifer tübüller çevresinde görülmeyen lenfatik kapillerler ile interlobüller septadan başlayarak spermatik kordu takip eder. Lomber lenf düğümlerine doğru drene olurlar. Testisler, T10-L1 seviyesinden kaynaklanan sempatik ve S2-4 seviyesinden kaynaklanan parasempatik bir otonomik innervasyon sahiptir.

## 8. PENİS

Penis, bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongiosuz cisimden oluşan erektil bir organdır. Spongiosuz cisim distalde glansı ve proksimalde bulbusu oluşturur. Kavernöz cisimler, distalde birbirine birleşik, proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus halinde simfizis pubisin tuberositas iskiuma yapışan bir çift süngerimsi silindirik boru şeklindedirler. Kruşlar ventralde iskiokavernoz kaslarla sarılıdır. Her bir korpus elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin, içte sirküler dışta longitudinal liflerden oluşan tunica albuginea ile örtülüdür. Glans penis, penisin distal ucunu şapka şeklinde kapatan, damar ve sinirlerden zengin süngerimsi bir yapı olup korpus spongiosumun genişlemesi ile oluşmuştur. Koitus ve ejakülasyonda önemli görev alır. Penisin tabakaları dıştan içe doğru deri, süperfisiyal tabaka (Dartos), buck fasyası ve tunica albuginea olarak sıralanır (Şekil 8). Penis derisi, esnek ve hareketlidir. Penis derisinin rengi cilt altı yağ dokusu içermemesi ve ince olması nedeniyle vücuda göre daha koyudur. Süperfisiyal tabaka, yüzeysel perineal fasyanın devamıdır ve yüzeysel penil arter ve venleri içerir. Glansın altından colles fasyasıyla birlikte başlayıp skrotumu sarar ve ürogenital diyafragma kadar uzanır ve Scarpa fasyası olarak karın ön duvarında devam eder. Buck fasyası altından derin dorsal arter, dorsal ven ve sinirleri geçer. Kavernöz cisimleri ve spongiosuz cismi çevreleyen, dorsal veni ve sirkümler venleri sıkıştırarak ereksiyon esnasında rijiditeye katkı sağlayan fibrotik yapıda bir kılıftır. Tunica albuginea penisin en derin katmanıdır. Tunikanın yapısı penise elastikiyet, sertlik, güç ve dayanıklılık sağlar. İçte sirküler ve dışta longitudinal yapıda olmak üzere iki tabakadan oluşur. Tunica albuginea, ereksiyon esnasın-



Şekil 8. Penisin tabakaları



Şekil 9. Penisin arter ve venleri

da kollajen liflerin sayesinde genişler ve kendisini delip geçen emisser venleri sıkıştırarak venöz geri dönüşün kısıtlanmasına neden olur.

### Vasküler, lenfatik ve sinir sistemi

İnternal iliak arterden dallanan internal pudental arter; sakrotuberoz ligamanın üstünden ve sakrospinal ligaman altından geçtikten sonra perineal ve penil arter olarak ikiye ayrılır. Penil arter, Alcock kanalında ilerledikten sonra erektil dokuları besleyen dallara ayrılır. Üretral arter, posterolateral kenardan korpus spongiozuma girer. Korpus spongiozum, üretra ve glansın beslenmesini sağlar. Bulber arter, üretral bulbusu ve Cowper bezini besler. Kavernozaal arterler, tunica albugineayı delerek krusların ikiye ayrıldığı bölgeden korpus kavernozauma girer. Ereksiyondan asıl sorumlu arterdir. Seyri sırasında helisin arterlere ayrılarak, trabekuler dokuyu ve sinuzoidleri beslerler. Dorsal arter; penisin krusları ve pubis arasından ilerleyerek, Buck fasyası içinde dorsal sinir ve dorsal ven ile birlikte ilerler. Dorsal arter önce üretra ve korpus spongiozumu besleyen sirkumfleks dalları ve kavernozaal dallarını verir ve glansa ulaşır. Glans ve üretranın damar yapısının zengin olması üretra rekonstrüksiyonunda kolaylık sağlamaktadır. Penisin venöz drenajında; intermedier venüller kavernöz sinüslerden çıktıktan sonra, subtunikal kapiller pleksusa dökülür. Emitter venleri ise subtunikal pleksus meydana getirir. Emitter venler, tunika albuginea içerisinde oblik olarak ilerledikten sonra sirkumfleks venlere dökülür. Sirkumfleks venler korpus kavernozaumları etrafını çevreleyerek, penisin distal 2/3'lük bölümünde derin dorsal vene dik açılırlar. Derin dorsal ven kavernozaal cisimlerin arasındaki geçerek preprostatik pleksusa dökülür. Penis shaftının 1/3 proksimal kesiminde ise emitter venler birleşerek kavernöz venlere dökülürler. Kavernozaal venlerin sayısı iki ila beş

arasında değişir. Kavernozaal venler, penis hilumunda birleşir daha sonra internal pudental vene dökülürler. Tek veya iki adet superfisyal dorsal ven penisin cilt ve cilt altının venöz dönüşü sağlar ve safen vene dökülür. Bu sistem bazen korpus kavernozaumun drenajını da sağlar (Şekil 9). Penisin lenfatikleri, yüzeysel ve derin inguinal lenf nodları ile iliak lenf nodlarına drene olur. Penisin innervasyonu otonom ve somatik sinir sistemi tarafından sağlanır. Sempatik ve parasempatik lifler kökenini spinal kord ve periferik ganglionlardan alır, kavernöz sinir aracılığıyla korpus kavernozaum ve korpus spongiozuma ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernoza ve iskiokavernoza kasları uyarak kasılmalarını sağlar ve penil duyuğu iletirler.

### KAYNAKLAR

1. Avisse C, Marcus C, Patey M, Ladam-Marcus V, Delattre JF, Flament JB. Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):403-15. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70412-6. PMID: 10685159.
2. Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Adrenal Glands (Suprarenal Glands). 2022; 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29489211.
3. Wright N, Burns B. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Posterior Abdominal Wall Arteries. 2022; 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30422567.
4. Siebert M, Robert Y, Didier R, Minster A, M'sallaoui W, Bellier A, Chaffanjon PC. Anatomical Variations of the Venous Drainage from the Left Adrenal Gland: An Anatomical Study. *World J Surg.* 2017;41(4):991-996. doi: 10.1007/s00268-016-3817-2. PMID: 27853815.
5. A A. Anatomi ve fizyoloji Nobel tıp kitapçevleri 2001:108-12,86-89.
6. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. 2023;1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725945.
7. Young B MWFH. The Kidneys and How They Work, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2014;0-3.
8. Alan W. Partin MP, Louis R. Kavoussi MM. Campbell-Walsh-Wein Urology 2021; 668-1700.

9. Cerrahi Anatomisi Ü, Kyle Anderson J, Jeffrey Cadeddu ve A, Yuvaç ve Erdal Yılmaz E, Anatomisi S, Chung BI, et al. cilt 1 Campbell-Walsh-Wein Urology 2012.
10. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The prostate. 1981;2(1):35-49
11. Saladin KS, Miller L. Anatomy & physiology: WCB/McGraw-Hill New York (NY); 1998
12. Kabalin J. Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. Campbell's Urology. 2002;3-40.
13. Ordon M, Schuler TD, Ghiculete D, Pace KT, Honey RJDA. Third Place: Stones Lodge at Three Sites of Anatomic Narrowing in the Ureter: Clinical Fact or Fiction? Journal of endourology. 2013;27(3):270-6.
14. Partin AW, Wein AJ, Kavoussi LR, Peters CA, Dmochowski RR. Campbell Walsh Wein Urology, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2020. 1485-512.e11 p.
15. Webster GD, Anoaia E. Principles of Ureteral Reconstruction. Ed Smith JA. Hinman's Atlas of Urologic Surgery. Chap.110; 709-710
16. Glazer K, Brea IJ, Leslie SW, Vaitla P. Üreterolitiazis. 2024;20: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; 2024 Ocak-. PMID: 32809509.
17. Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Bladder. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:85-91
18. Shermadou ES, Rahman S, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bladder. 2023;24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30285360.
19. Sam P, Nassereddin A, LaGrange CA. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bladder Detrusor Muscle. 2023;8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29489195.
20. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. Miktionun nöral kontrolü. Nat Rev Neurosci. 2008;9(6):453-66. doi: 10.1038/nrn2401. PMID: 18490916; PMCID: PMC2897743.
21. Tanagho, E.A. and T.F. Lue, Anatomy of the Genitourinary Tract, in Smith & Tanagho's General Urology, 19e, J.W. McAninch and T.F. Lue, Editors. 2020, McGraw Hill: New York, NY.
22. McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. Prog Clin Biol Res. 1984;145:27-53. PMID: 6201879.
23. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. 2016;43(3):279-88. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012. PMID: 27476121; PMCID: PMC4968575.)
24. Sobotta J. Sobotta atlas de anatomia humana: Ed. Medica Panamericana; 2006.
25. Singh O, Bolla SR. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate. 2023;17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31082031.
26. Netter FH, Hansen JT. İnsan Anatomisi Atlası, 3. Edisyon. Çeviri editörü: Cumhur M. İstanbul-Nobel Tıp Kitabevi, 2005; 352- 353, 366-7, 377, 383.
27. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. Clin Anat. 2003;16(2):119-30. doi: 10.1002/ca.10105. PMID: 12589666.
28. Hutch JA. Anatomy and physiology of the bladder, trigone, and urethra: McGraw-Hill Primis Custom Publishing; 1972.
29. Partin, A.W., et al., Campbell walsh wein urology: 3-volume set. 2020: Elsevier Health Sciences.
30. Rosenstein, D.I. and N.F. Alsikafi, Diagnosis and classification of urethral injuries. Urol Clin North Am, 2006. 33(1): p. 73-85, vi-vii.
31. Bordoni, B., K. Sugumar, and S.W. Leslie, Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pelvic Floor, in StatPearls. 2023, StatPearls Publishing
32. Heitz, M., T. Pottek, and F. Schreiter, [Anatomy and blood supply of the penis and urethra]. Urologe A, 1998. 37(1): p. 2-7.
33. Netter FH. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference.com Access with Full Downloadable Image Bank: Elsevier Health Sciences; 2014.
34. Kadioğlu A., Seçkinler İ., Demirel H. C., Şenel S., Sandıkçı F., Güncel Üroloji (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevi, 2022.
35. Kim B, Kawashima A, Ryu JA, Takahashi N, Hartman RP, King BF Jr. Imaging of the seminal vesicle and vas deferens. Radiographics. 2009;29(4):1105-21. doi: 10.1148/rg.294085235. PMID: 19605659.
36. Kotian SR, Pandey AK, Padmashali S, Jaison J, Kalthur SG. A cadaveric study of the testicular artery and its clinical significance. Jornal Vascular Brasileiro. 2016;15:280-6.
37. Macmillan E. The blood supply of the epididymis in man. Br J Urol 1954;26:60-71
38. McKay AC, Odeluga N, Jiang J, Sharma S. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Seminal Vesicle. 2023; 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29763029.
39. Goldstein AM, Padma-Nathan H. The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. J Urol. 1990;144(5):1144-6.
40. Alp T VF. Erkek seksüel disfonksiyonu. Nobel Kitabevi. 2000:31-8.
41. Yiee JH, Baskin LS. Penile embryology and anatomy. Scientific-WorldJournal. 2010;10:1174-9.
42. Ganz P. Erectile dysfunction: pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2005;96(12b):8m-12m.
43. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-walsh urology. 2007.



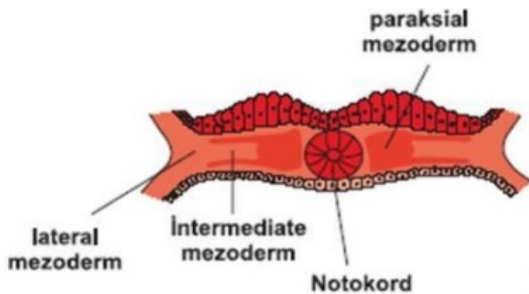


# Ürogenital Sistem Embriyolojisi

Akif ERBİN

Ürogenital sistem, embriyonik gelişim sürecinde karmaşık bir dizi olay sonucunda oluşur. Üriner sistem ve genital sistem her ne kadar farklı işlevlere sahip olsalar da embriyolojik ve anatomik olarak gelişimin ve farklılaşmanın erken dönemlerinde birbiriyle çok yakın ilişkilidirler. Tüm bu süreç embriyonun dorsal duvarında yer alan ve intermediate mezoderm olarak adlandırılan ara mezoderm tabakasından başlamaktadır. Ara mezoderm, gastrulasyon sürecinde oluşan paraksiyal mezoderm ile embriyonun lateral plakası arasında yer alan mezodermin üç birincil germ tabakasından birisidir (Şekil-1). Ara mezoderm üriner sistemin, böbreküstü bezi korteksinin ve hem iç hem dış genital organların oluşumundan sorumlu temel embriyonik dokudur. Ara mezoderm dokusundan fonksiyonel bir ürogenital sistem ve adrenal bez korteksinin; ektoderm hücrelerinden böbreküstü bezi medullasının oluşumuna kadar ilerleyen kritik embriyolojik süreçler insan vücudunun normal işlevselliği için hayati bir öneme sahiptir. Embriyolojik gelişimin bu aşamalarında özellikle de erken dönemlerinde oluşabilecek hatalar çok farklı ürogenital anomalilere ve hayati risklere neden olabilmektedir.

Bu bölümde, embriyolojik süreçler üriner sistem, genital sistem ve böbrek üstü bezi olmak üzere üç ayrı başlıkta ve klinik pratiğe ışık tutacak şekilde ele alın-



Şekil 1. Ürogenital sistemin köken aldığı intermediate mezoderm

caktır. Bu sayede, ürogenital sistem ve böbrek üstü bezi kaynaklı doğumsal anomalilerin mekanizmaları daha net anlaşılmış olacaktır.

## ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

### 1- BÖBREK GELİŞİMİ

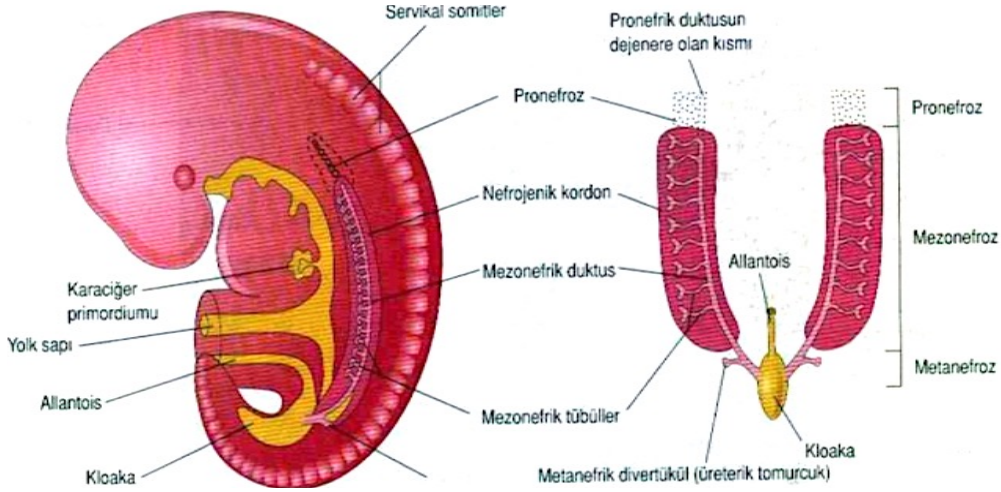
Nefrik kanal, ara mezodermden kaynaklanır ve tüm ileri ürogenital gelişim için gereklidir. İnsanda intrauterin hayatta pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere 3 farklı böbrek sistemi oluşur. Pronefroz, embriyojenik sürecin en erken döneminde gelişir; fonksiyonsuz ve rudimenterdir. Mezonefroz, erken intrauterin dönemde kısa bir süre fonksiyon gösterir ve kısmen işlevseldir; embriyonik dönemde geçici olarak idrar üretir. Metanefroz ise kalıcı böbrek sistemidir ve nihai böbrek olarak gelişir; doğumdan sonra da idrar üretmeye devam eder (Şekil-2).

#### Pronefroz

En erken böbrek sistemi olan pronefroz 3. haftanın sonunda belirir ve 4. haftanın sonunda kaybolur. Gecici olarak beliren bu yapı fonksiyon göstermez. Pronefroz embriyonun boyun bölgesinde nefrotom denen az sayıda hücre kümesi ve tübül yapılarından oluşur (Şekil-2). Pronefritik tübüller servikal bölgeden aşağıya doğru uzanır ve pronefritik kanallar ile kloakaya açılır. Pronefroza ait yapılar kısa süre içerisinde kaybolmasına rağmen pronefrotik kanalların bir kısmı kalır ve bir sonraki böbrek sisteminde faaliyet gösterirler.

#### Mezonefroz

4. hafta sonunda pronefrozların gerilemesiyle mezonefroz oluşmaya başlar. Mezonefroz da pronefroz gibi



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

geçicidir ancak 4. ile 8. haftalar arasında, kalıcı böbrek oluşuncaya kadar embriyonun boşaltım organı olarak görev yapar. İlk olarak, pronefroz gelişiminde olduğu gibi nefrotomlar ve mezonefritik tübüller oluşur. Mezonefritik tübüller medial tarafta çöküntü yaparak yarım daire şeklini alır ve buraya aortadan gelen bir arteryel loop uzanarak yerleşir. Böylelikle mezonefritik tübülün medial tarafında uç kısımlarda iki tabakalı Bowman kapsülü gelişir. Bunun içerisine giren arterioller de kapiller yumak oluşturur. Bu sayede ilkel de olsa böbrek cisimciği oluşmuş olur. Mezonefritik tübüllerin dış tarafta uçları mezonefritik kanallara (Wolf kanalı); bunlar da kolakaya açılırlar. Daha sonraki dönemde de ürogenital sinuse açılırlar. Mezonefritik kanallar embriyonun dorsolateral bölümünde nefrojenik kordlara paralel bir çift solid doku yoğunlaşması olarak görü-

lürler (Şekil-3). Dördüncü haftada beliren mezonefroz ikinci ayın sonuna doğru en büyük boyuta ulaşır ve gerilemeye başlar. Mezonefrozlar gerilerken metanefroz gelişimine katkı sağlar. Ayrıca mezonefrozların belirli unsurları genital sistemin parçası olarak olgunlaşmış genital sistemde bulunur. Mezonefritik kanallardan epididim ve vas deferens gelişir. Dişilerde ise mezonefritik kanalların kalıntıları epoöporon ve paraöporon denilen küçük fonksiyonsuz mezosaltingeal yapıları oluşturur.

### Metanefroz

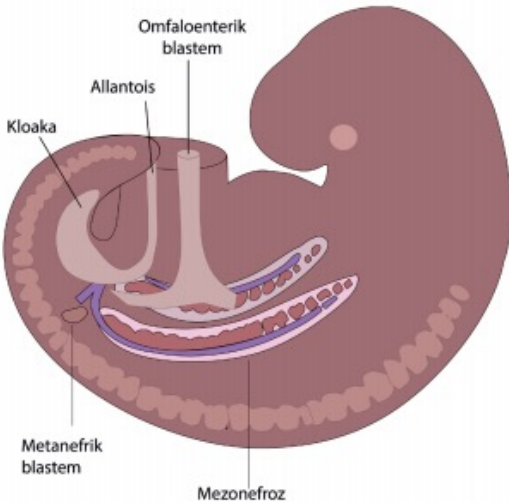
Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar 5. haftanın sonunda belirmeye başlar ve 9. haftada fonksiyonel hale gelir. İdrar oluşumu intrauterin hayat boyunca devam eder ve idrar amniyon sıvısı ile karışacak şekilde amniyon boşluğuna bırakılır. Amniyon sıvısı fetus tarafından içilerek bağırsaklarca emilmekte ve atıklar plasenta yolu ile anneye iletilmektedir. Glomerüler filtrasyon fetal hayatın 9. haftasında başlamış olsa dahi böbreklerin tam anlamıyla fonksiyon görmesi ve filtrasyonunun artması doğumdan sonra gerçekleşir

Metanefroz iki farklı kökten oluşur;

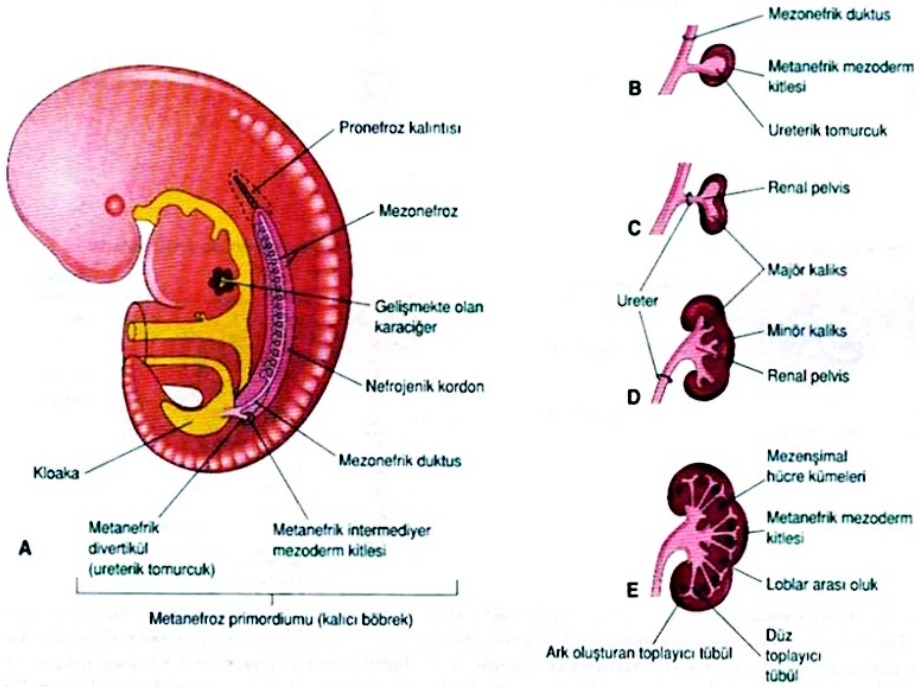
1- **Metanefritik divertikül** (üreterik tomurcuk)

2- **Metanefritik blastem** (ara mezodermin metanefritik kitlesi)

Üreterik tomurcuk mezonefritik kanalın kloakaya yakın bir yerinde dışa doğru oluşan bir divertiküldür. Metanefritik blastem ise nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken alır. Üreter tomurcuğu ve metanefritik blastem 28. gün civarında birbiri ile yaklaşır. Üreter tomurcuğu yoğunlaşan metanefritik blastemi deler.



Şekil 3. Mezonefroz yapılarının görünümü



Şekil 4. Metaonefroz gelişim aşamaları

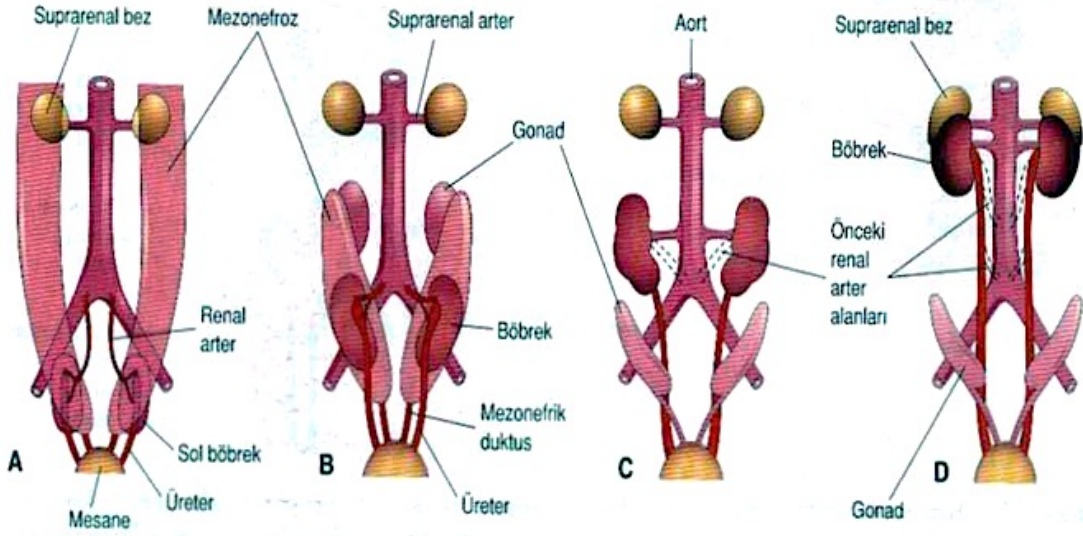
Üreter tomurcuğundan toplayıcı sistem gelişirken metanefritik blastem ile buluşması karşılıklı indüksiyon etkisi yapar ve büyüme daha da hızlanır. Üreter tomurcuğundan renal pelvis, kaliksler, toplayıcı tübüller; metanefritik blastemden nefronlar (glomerül, proksimal tübül, Henle kulbu, distal tübül) gelişir. Nefronlar doğuma kadar oluşmaya devam ederler. Fötal böbrekler lobüle şekildedirler. Bu lobulasyon genelde nefronların büyüyüp çoğaldığı infant döneminde kaybolur. Yenidoğanda yaklaşık iki milyon nefron vardır.

Üreter tomurcuğunun metanefritik blastemi yakalayamaması '*displastik böbrek*' anomalisine neden olur. Üreter tomurcuğunun tek taraflı gelişmemesi ise '*böbrek agenezisine*' neden olur. Bu durumun iki taraflı olması '*bilateral böbrek renal agenezisine*' yol açar ve genellikle yaşamla bağdaşmaz. Böbreklerin iki taraflı yokluğu, gebelik sırasında amniyotik sıvı eksikliği olan oligohidramnios neden olur ve bu da gelişmekte olan bebekte basya bağlı daha fazla malformasyonlara neden olur. Bu durumun görüldüğü tipik bir tablo olan *Potter sendromu* iki taraflı böbrek yokluğu, oligohidramniyoz, akciğer hipoplazisi, ekstremitte anomalileri ve tipik yüz görünümü ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu durum gebeliğin daha ileri dönemlerinde uzun süre amniyon sıvı azlığına bağlı olarak renal patolojisi olmayan bebeklerde de görülebilmektedir. Potter sendromlu bebekler ya ölü doğmakta ya da akciğer hipoplazisine bağlı şiddetli solunum yetmezliği nedeniyle genellikle doğumdan sonraki ilk saatlerde ölmektedirler.

## Böbrek ve üreter anomalileri

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

Anomaliler sıklıkla metanefroz aşamasından kaynaklanır. Bu aşamada metanefrozların yükselmemesi '*ektopik böbrek*' anomalisine; füzyone olması '*atnal böbrek*' anomalisine; rotasyon yapmaması '*malrotasyon*' anomalisine neden olur. Ektopik böbrek anomalisi böbreklerin birleşik olup olmamasına göre '*füzyonsuz ektopi*' ya da '*füzyonlu ektopi*'; böbreklerin normal tarafta olup olmamasına göre '*basit ektopi*' ya da '*çap-*

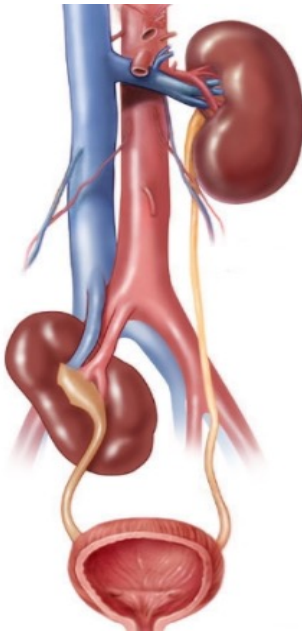


Şekil 5. A-D: Böbreklerin pelvisten abdomene çıkışları, kaybolan damarsal yapılar

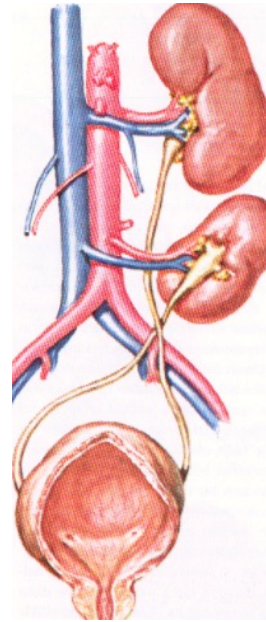
*raz ektopi* şeklinde sınıflandırılır (Şekil-5 ve 6). Atnalı böbrek anomalisinde birleşmiş olan alt kutuplar böbreklerin yukarı doğru hareketi esnasında inferior mezenterik artere tutunur ve böylece atnalı böbrekler normal yerine ulaşamazlar (Şekil-7).

Dördüncü haftada mezonefritik kanallardan çıkan üreter tomurcuğu belirlemeye başlar. Çift üreter tomurcuğu mezonefritik kanalda birbirine çok yakın ise mesane içerisinde de birbirine yakın iki ayrı üreter orfisine açılır. Bu durumda ilk görünen ana üreter tomurcuğu mesaneye önce ulaşır. Ana üreter tomurcuğu alt kut-

bu drene eder. İki üreter tomurcuğu birbirinden çok uzak ise ikincil tomurcuk daha proksimalde belirir ve mesanede normal orifisin daha aşağısına açılır. Üreter tomurcuğunun çatallaşması *'bifid üreter'* anomalisine; üreter tomurcuğunun metanefritik blastemi penetre etmeden önce ikiye ayrılması *'duplike üreter'* (Şekil-8 ve 9) veya *'duplike pelvis'* anomalisine; her bir üreteral tomurcuğunun ayrı bir metanefritik yapıya sahip olması *'çift böbrek'* anomalisine; üreter tomurcuğunun hiç gelişmemesi *'tek böbrek ve hemitrigon'* anomalisine yol açar.



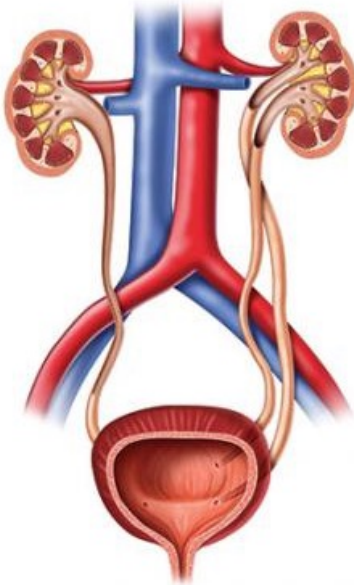
Şekil 6. Basit ektopik böbrek anomalisi



Şekil 7. Çapraz ektopik böbrek anomalisi



Şekil 8. Atnal böbrek anomalisi



Şekil 9. Komplet üreteral duplikasyon



Şekil 10. İnkomplet üreteral duplikasyon

## 2- MESANE GELİŞİMİ

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

- 1- **Dorsalde;** rektum oluşur
- 2- **Ventralde;** ürogenital sinüs oluşur.

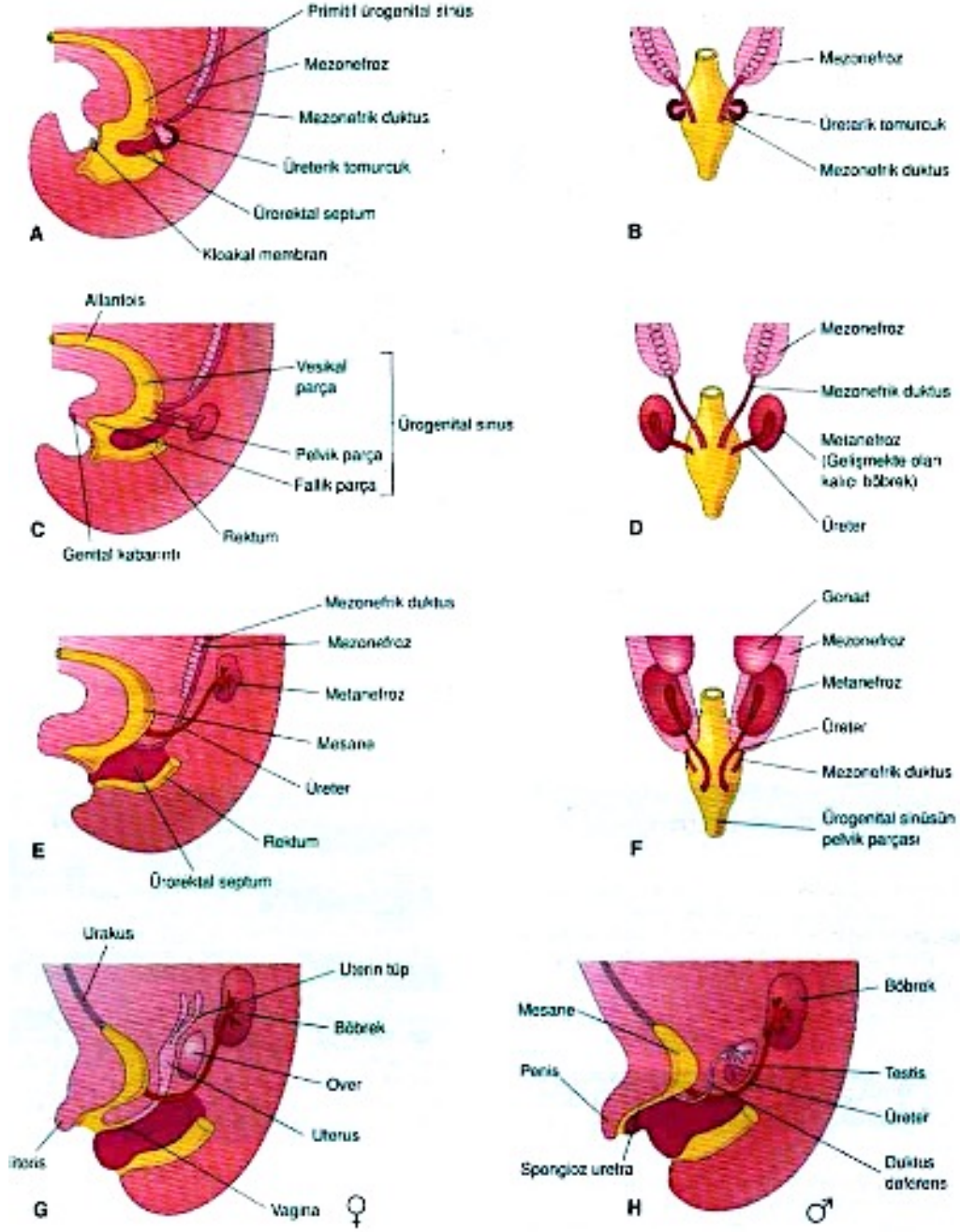
Oluşan ürogenital sinüs 3 parçaya ayrılmıştır.

- 1- **Vesikal parça:** Kranialde yer alır. Allontois ile devam eder ve mesaneyi oluşturur
- 2- **Pelvik parça:** Ortada yer alır. Erkeklerde mesane boynu, prostatik üretra; kadında ise üretranın tamamını oluşturur
- 3- **Fallik parça:** Kaudalde yer alır. Erkeklerde distal üretrayı oluşturur.

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

Başlangıçta mesane insanlarda kalıntı bir yapı olan allantos ile devam eder. Mesanenin allantoisle olan bağlantısı 5- 22. haftalar arasında oblitere olur ve bu yapı urakus adı verilen kalın fibröz bir doku haline dönüşür. Urakus mesane apeksinden göbeğe kadar uzanır. Urakus erişkinlerde median umbilikal ligamanı oluşturur. İntrauterin dönemde mesane ilk oluştuğunda umblikusa dar bir tübüler yapıda bağ aracılığı ile bağlıdır. Bu yapı embriyolojik gelişim sürecinde kapanmadığı zaman mesane ile umblikus arasında bir fistül olarak kalır; bu duruma '*patent urakus (urakal fistül)*' anomalisi denilir.

Mesane ürogenital sinüsten gelişirken, trigon mezonefritik kanaldan gelişmektedir. Bu ayrım mesane epitelinde farklıdır; mesane epitelini tümü ile ürogenital sinüs endoderminden köken alır. Ürogenital sinüsün vesikal ve pelvik kısmını çevreleyen mezoderim içte düz kas liflerine ve dışta fibröz bağ doku kılıfına farklılaşmaya başlar. On ikinci haftaya gelindiğinde bu farklılaşma belirginleşerek mesane ve üretraya ait tabakalar göze çarpar hale gelir. Mesane gelişirken mezonefritik kanalların distal uçları mesanenin dorsal duvarına dahil olurlar. Bu kanallar trigonun bağ dokusunu oluştururlar. Mezonefritik kanalların distal kısımları mesane duvarına dahil oldukça, üreterler ve mezonefritik kanallar mesaneye ayrı ayrı açılmaya başlarlar. Böbreğin yükselişi sırasında üreterlerin açılma yerleri mesanede süperiora ve laterale doğru çekilir ve bu sayede mesaneye oblik olarak açılmış olurlar. Üreterlerin açılma noktalarının uzaklaşmasının tersine mezonefritik kanallar açılma noktaları birbirine yaklaşarak prostatik üretraya açılırlar. Mezonefritik kanalların bu kaudal uçlarından ejakulator duktuslar ve seminal vesiküller oluşur. Dişilerde ise bu yapı dejenerer olur.



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

### 3- ÜRETRA GELİŞİMİ

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

Genital primordiyumun normal yerinden daha kaudalde gelişmesi üretral oluğun ventral yüzeyin-

de kavernal cisimlerin oluşması ile sonuçlanır. Bu defekte '*epispadias*' denilmektedir. Bu tablonun en şiddetli şekli ise 'ekstrofi vesika' dır. Üretral kıvrımların kaynaşmaması '*hipospadias*' defektine neden olmaktadır. Hipospadias gelişim kökeni itibari ile bulber üretraya kadar uzanabilmekte ancak bulber üretranın ötesine hiçbir zaman uzanmamaktadır.

## GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

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

### 1- Erkek genital yapıların gelişimi

Sex kord hücreleri sadece SRY varlığında sertoli hücrelerine dönüşürler. SRY yokluğunda ise ovaryan folikülere dönüşürler. Sertoli hücreleri Mullerian-inhibiting substance (MIS) adı verilen glikoprotein yapıda bir hormon sekreter etmeye başlar. MIS sayesinde Mülleryan kanallar regrese olur. Erkekde Mülleryan kanal artıkları apendix testis ve prostatik utrikül' dür. Dişi embriyoda MIS olmadığından Mülleryan kanallar regrese olmaz ve bunlardan uterus, fallop tüpleri ve vajen 2/3 kısmı gelişir.

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

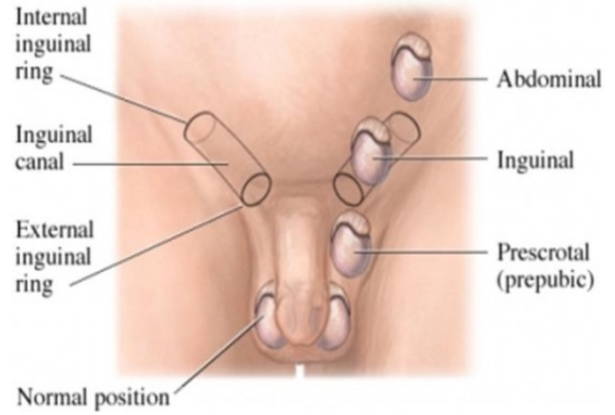
### Testislerin inişi

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

1. aşama: testislerin kaudale hareketi (testesteron aktivitesi ile gerçekleşir)

2. aşama: transabdominal iniş (Leydig hücrelerinden salınan Insl-3 aktivitesine bağlıdır)

3. aşama: transinguinal iniş (testesteron aktivitesi ile gerçekleşir)



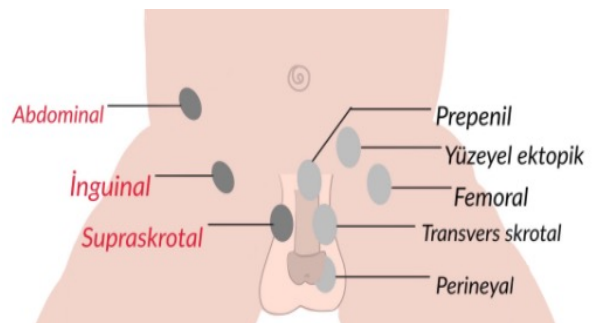
Şekil 12. İnmemiş testis anomalisi

### Testiküler anomaliler

Gonadların hiç gelişmemesi durumu '*gonadal agenezi*'; gelişimin belli bir evrede durması '*gonadal hipogenez*' anomalisine neden olur. Testis ile ilgili en sık görülen anomali testisin inişi ile ilgilidir. Testislerin karın içerisinde kalması '*intraabdominal testis*' ya da iniş sırasında durması '*inmemiş testis (kriptorşidizm)*' anomalisine neden olmaktadır (Resim-12). Testis ana gubernakulum dalını izlemez ve yan dallarından birisini izler ise normal iniş trasesi harici farklı bir lokalizasyona yerleşir. Bu duruma '*ektopik testis anomalisi*' denir (Resim-13).

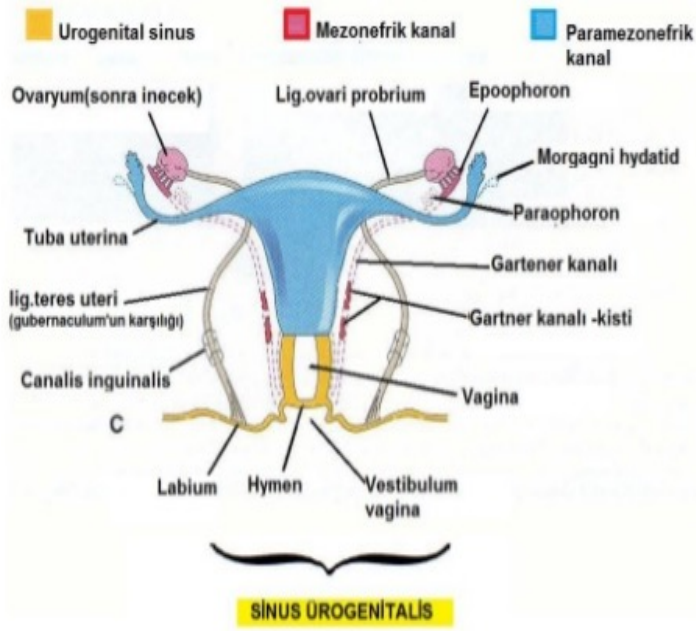
### Prostat, seminal vesiküller ve ejakulator kanallarının gelişimi

Prostat ve bulboüretalbezler ile seminal vesiküller farklı embriyojenik kökenden gelişirler. Seminal vesikül distal mezonefritik kanaldan; prostat ve bulboüretalbezler ise ürogenital sinüsten gelişir. Fetal testisten üretilen testesteron prostat gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Testesteronun DHT' ye dönüşümünü sağlayan 5  $\alpha$ -redüktaz eksikliğinde prostat oluşumu



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





Şekil 14. Dişi genital sistem yapısı ve embriyojenik kökenleri

gözlenmesine rağmen hacmi oldukça düşük olacaktır. Prostat bezi stromal ve glandüler yapılardan oluşmaktadır; epiteli endodermal kökenli, stromal elemanlar ise mezenkimal kökenlidir.

## 2- Dişi genital yapıların gelişimi

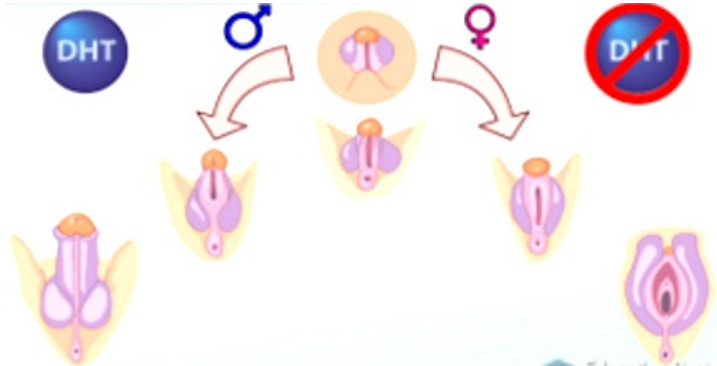
Dişi embriyoda Y kromozomu ve SRY proteini olmaması nedeni ile Sertoli hücreleri oluşmaz. Bu nedenle dişi embriyoda MIS sentezi, Leydig hücre farklılaşması ve androjen üretimi olmaz. Sonuçta aksesuar bezlerin ve genital kanalların erkek şeklinde gelişimi uyarılmaz ve dişi gelişim gerçekleşir. MIS yokluğunda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

## Dişi gonadal anomaliler

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

## 3- Dış genitalerin gelişimi

Dördüncü haftanın başında her iki cinsiyette de kloakal membranın kranial ucunda genital tüberkül oluşur. Kloakal membranın her iki tarafından labioskrotal şişkinlikler ve ürogenital katlantılar (üretal kalıntılar) gelişir. Genital tüberküller uzayarak fallusu oluşturur. Fertilizasyon esnasında genetik ve kromozomal cinsiyetin belirlenmiş olmasına rağmen 7. haftaya kadar dış genitaler farklılaşmamıştır. Bu farklılaşma androjen reseptörü (AR) ve DHT etkisi ile olmaktadır. AR üzerinden DHT etkisinde kalan fallus daha da uzar ve penis haline döner; bu sayede dış genitalde erkek tipi farklılaşma başlamış olur; DHT yokluğunda ise dişi yönünde farklılaşma gelişir (Şekil-15).



Şekil 15. DHT'nin seksüel farklılaşmadaki önemi

## Erkek dış genitalerin gelişimi

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

Fallus uzayarak penis oluşur. Yedinci haftada penis gövdesinin içerisinde kavernal cisimler görülmeye başlar. 14. haftada penil üretra ve akabinde spongios cisimler meydana gelir. Penil yapının distal kısmındaki dairesel koronal sulkusun gelişmesi ile glans penis yapısı oluşur. Glansa doğru büyüyen ektodermal üretradan glandüler üretra oluşur ve bu daha önce gelişmiş olan penil üretranın distal ucu birleşir. Beşinci ayda glans tabanındaki deri kıvrımı glansı sarar ve prepisyumu oluşturur. Skrotum ise labioskrotal şişliklerin büyümesi ve birleşmesi sonucu gelişir.

## Dişi dış genitalerin gelişimi

Kadın dış genitaleri 7. haftaya kadar üretral oluk kısalığı haricinde erkek genitelyasına benzer görünümündedir. Dişi embriyoda DHT yokluğunda labiaskrotal ve üretral katlantılar orta hatta yapışmaz. Gelişmesi geri kalan genital tüberkülden klitoris oluşur. Üretral ve ürogenital katlantılar labial yapılara dönüşür. Ürogenital sinüs genişleyerek vajinal vestibülü oluşturur (Tablo-1). Dişi embriyoda olduğu gibi 5  $\alpha$ -redüktaz dolayısıyla DHT eksikliği olan erkek embriyolarda da genital organlar benzer şekilde gelişecektir.

## BÖBREKÜSTÜ BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Böbrek üstü bezi korteks ve medulla olmak üzere histolojik olarak farklı iki katmandan oluşan çift taraflı endokrin bir organdır. Bu iki katmanın hücre dizilişleri, anatomisi, fonksiyonlarının yanısıra embriyolojik kökenleri ve gelişimleri de tamamen farklılık gösterir. Gelişim sürecinin sonunda her bir bez ortada medulla ve onu çepeçevre saran korteks olarak tek bir organ haline gelir ve kritik fonksiyonlara sahip hormonlar salgılanır. Böbrek üstü bezi korteks ve medullasından salgılanan hormonlar stres cevabı, immün sistem, kaskemik metabolizması, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması, sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncı gibi hayati fonksiyonları düzenlemektedirler.

Böbreküstü bezi korteksi 4-6. hafta boyunca ürogenital sırt ile dorsal mezenter arasındaki mezodermden türeyen sölomik epitelin kalınlaşmasıyla oluşur. Dördüncü haftada yaklaşık 10 mm boyutunda olan embriyoda mezodermal hücreler alttaki mezenkimal tabaka içerisine doğru hareket eder ve burada ilkel fetal korteksi oluşturacak ayrı bir hücre topluluğu meydana getirir. Bu hücre toplulukları asidofilik daha büyük hücrelere olgunlaşır ve 6. haftada böbrek üstü bezinin ilkel sayılabilecek fetal korteksi oluşmuş olur. Yedinci hafta ile birlikte bu yapı işlevsellik kazanır ve steroid üretmeye başlar. Fetal böbreküstü bezinin damarlanması, inen aorttan gelen atardamarlarla beslenmesi ve bez içindeki kılcıl sinüzoidlerin genel dolaşımına bir devamlılık oluşturmasıyla gebeliğin 8. haftasında oluşur. Kalıcı böbreküstü bezi korteksi 9-10. haftada hücrelerin fetal korteks çevresine tekrar göç etmesi ile oluşur. Doğumdan sonra, fetal korteks apoptoz yoluyla hızla

**Tablo-1:** Ürogenital organların embriyojenik kökenleri

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

gerilemeye ve dıştan içe doğru glomerulosa, fasikulato ve retikularis zonları oluşmaya başlar. Zamanında ve sorunsuz olarak doğan bebeklerde böbreküstü bezi korteksi erişkin böbreküstü bezi korteksinden yaklaşık 10 kat daha büyüktür ve bir ay içinde kütlelerinin yaklaşık %50' sini kaybeder. Bu süreç yaklaşık 1 yıl devam eder. Yetişkin kortekse olgunlaşma doğumdan 4 ila 6 hafta sonra belirginleşir ancak bu sürecinin yıllarca sürdüğü düşünülmektedir. Böbreküstü bezi korteksinde bulunan glomerulosa, fasikulato ve retikularis tabakalarından sırası ile aldosteron, kortizol ve androjen hormonları salgılanır.

Böbreküstü bezi korteksi ve böbrekler aynı dokudan (mezenkimal doku) köken alırlar. Ancak gelişim süreçleri tamamen farklıdır. Böbrekler ilk olarak pelviste gelişirler ve fetal yaşamın 8. haftasında böbrek üstü bezleriyle buluştukları üst lomber bölgeye göç ederler. Böbrek agenezisinde, aynı taraflı böbreküstü bezi genellikle mevcuttur ve normal yerleşimlidir, ancak, muhtemelen böbrek basısının olmaması nedeni ile genişlemiş ve diskoid şekilde düzleşmiş olarak görülür.

Böbreküstü bezi medullası korteksten tamamen farklı işlevlere sahip olan ektoderm hücelerinden köken alır. Ganglionlar ve sempatik sinirler ile birlikte böbreküstü bezi medullası ektodermin nöral çıkıntısından köken alırlar. Katekolamin (adrenalin ve noradrenalin) salgılayan böbreküstü bezi medullası, T<sub>5</sub>-T<sub>11</sub> omurlarından çıkan preganglionik lifler aracılığıyla yönlendirilir. Bu nedenle, böbreküstü bezi medullası spesifik bir sempatik ganglion olarak kabul edilir. Ancak diğer sempatik ganglionların aksine, böbreküstü bezi medullası sinapslardan yoksundur ve salgılarını doğrudan kana bırakır.

Sempatogonia denilen ilkel sempatik hücreler 6. haftada nöral tüpten ventral tarafa yani ilkel adrenal

korteks taslağına doğru ilerler ve ganglion hücrelerinin artışı sağlayacak olan nöroblastlara farklılaşırlar. Korteks taslağı tarafından tamamen kuşatılan nöroblast hücreleri burada çoğalmaya devam eder ve 3. ayda sempatik ganglion hücreleri ve ilkel adrenal medullayı oluşturacak kromafin (feokromoblast) hücrelerine dönüşürler. Feokromoblastlar ilkel böbreküstü medullasını oluşturur. Kromafin hücreler aynı zamanda sempatik ganglion hücreleri arasında da bulunmaktadır ve bunlardan en büyük olanı '**Zuckerkanal**' organıdır. Zuckerkanal organı, inferior mezenterik arterin kökünde ya da aortun çatallanmasında bulunabilir. Böbreküstü bezi dışı kromafin hücreler fetal hayatta ve doğum sonrası erken dönemlerde yaygın olmasına karşın erişkin dönemde çoğunlukla görülmez. Erişkinde adrenal dışı kromafin hücreler Zuckerkanal organının yanı sıra karın, göğüs ve boyun bölgelerinde de nadiren bulunabilir ve bölgelerden böbreküstü bezi dışı '**paraganglioma tümörleri**' gelişebilir.

## KAYNAKLAR

1. John M Park. Chapter 122: Embriology of Genital Tract. Campbell –Wash Urology 12 th edition, Editor: Alan J. Wein, 2016;2823-2848.
2. Kadri Anafarta, Nihat Arıkan, Yaşar Bedük, Ürogenital Sistem Embriyolojisi, Temel Üroloji, 4. baskı, 2011;21-27
3. Emil A. Tanagho, Jak W. McAninch. Üriner Sistem Embriyolojisi. Smith Genel Üroloji. 12. Baskı, 2004;18-31
4. Kim JH, Choi MH. Embryonic Development and Adult Regeneration of the Adrenal Gland. Endocrinol Metab (Seoul). 2020 Dec;35(4):765-773. doi: 10.3803/EnM.2020.403. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33397037; PMCID: PMC7803617.
5. Barwick TD, Malhotra A, Webb JA, Savage MO, Reznick RH. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. Clin Radiol. 2005 Sep;60(9):953-9. doi: 10.1016/j.crad.2005.04.006. PMID: 16124976.

# Renal Fizyoloji

Anıl EKER, Tansu DEĞİRMENCI

## RENAL FİZYOLOJİ

Böbrekler, vücudun sıvı elektrolit ve asit-baz dengesini düzenleyen hayati organlardır. Böbreklerin en bilinen işlevleri vücuda alınan veya metabolizma sonucu üretilen atık maddeleri vücuttan uzaklaştırmak, vücut sıvılarının hacmini ve elektrolit bileşimini kontrol etmektir. Genellikle böbreklerin su, elektrolitler ve metabolik atık ürünlerin idrar ile atılımını kontrol etmesi rolleri üzerine odaklanılsa da, böbrekler birçok önemli homeostatik ve hormonal fonksiyona hizmet etmektedir.

Böbrek fonksiyonları genel olarak şu şekilde özetlenebilir:

### Metabolik Fonksiyonlar:

- Metabolik atık ürünlerin ve yabancı kimyasalların atılımı
- Su ve elektrolit dengelerinin düzenlenmesi
- Asit-baz dengesinin düzenlenmesi

### Hormonal Fonksiyonlar

- Renin salgısı ile arteriyel kan basıncının düzenlenmesi
- Eritropoetin üretimi ile eritrosit üretiminin düzenlenmesi
- D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksikolekalsiferole dönüşümü

## NEFRON YAPISI

Nefron, böbreklerin metabolik fonksiyonlarının gerçekleştirildiği temel işlevsel birimdir. Bir böbrekte her biri idrar oluşturma kapasitesine sahip yaklaşık 800.000 ila 1.000.000 nefron bulunmaktadır. Böbrekler yeni nefron oluşturamaz; bu nedenle, böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile birlikte nefron sayısı kademeli olarak azalır. 40 yaşından sonra, işlev gören nefronların sayısı her 10 yılda yaklaşık %10 azalır, bu nedenle 80

yaşında birçok kişide, 40 yaşına göre %40 daha az işlev gören nefron bulunur. Bu kayıp, kalan nefronların adaptif değişiklikleri sayesinde yaşamı tehdit etmez.

### Nefron'un kısımları:

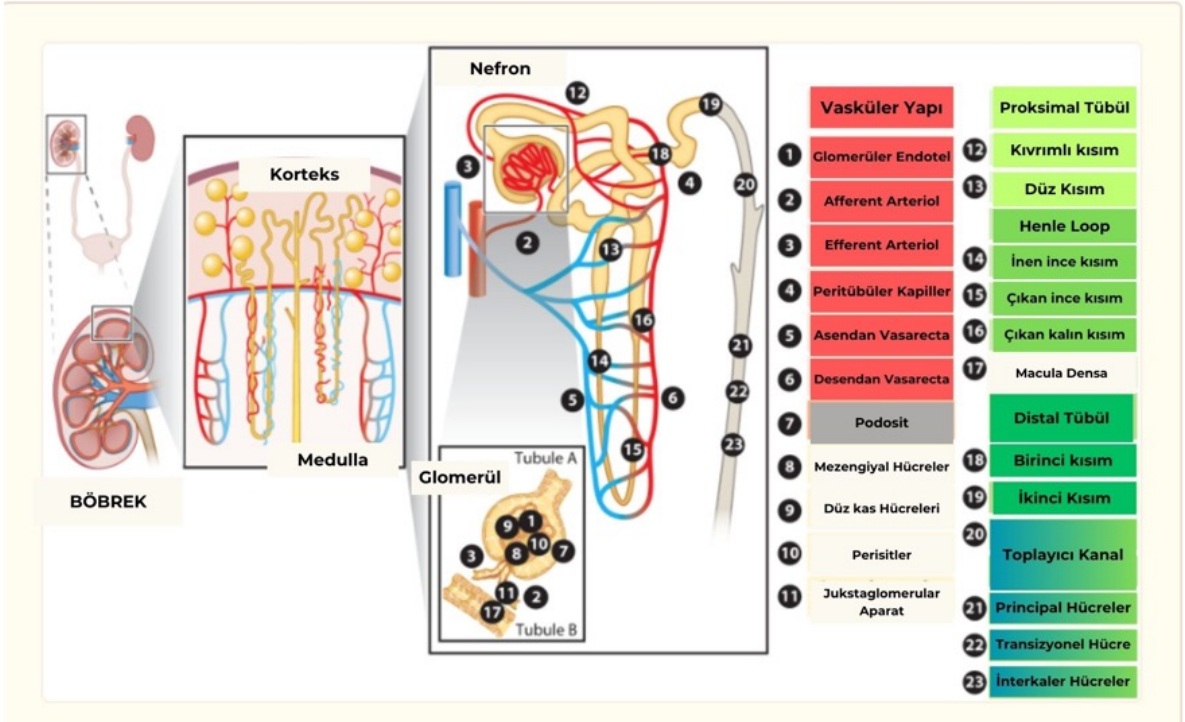
- Glomerulus
- Bowman Kapsülü
- Malpighi cisimciği: Bowman kapsülü+Glomerul
- Proksimal Tübülüs
- Henle Kulpu
- Distal Tübülüs
- Toplayıcı kanallar

### İki tip nefron bulunmaktadır:

- **Kortikal nefronlar:** Kortexte yerleşmiştir. Efferent arteriol çapı afferent arteriol çapından küçüktür. Henle kulpu kısadır ve medullanın dış kısmına ulaşır. Toplam nefronların %85'i bu tiptir.
- **Jukstamedullar nefronlar:** Kortex-medulla bileşkesinde bulunur. Henle kulpu oldukça uzundur ve medulla derinliklerine kadar iner. Efferent ve afferent arteriol çapı birbirine eşittir. Basıncı korumak için afferent arterioller arcuat arterden çıkarlar. Efferent arteriol vasa recta denen özel bir kapilleri oluşturur. Vasa recta zıt akımlı madde geçişi için önemlidir.

Her bir nefron, büyük miktarda sıvının kandan filtrelendiği glomerüler kapillerler (glomerulus) adı verilen bir demet ve filtrelenmiş sıvının böbreğin pelvisine doğru ilerlerken idrara dönüştüğü uzun bir tübül içerir. Glomerulus, yüksek hidrostatik basınca (yaklaşık 60 mm Hg) sahip dallanan ve anastomoz yapan glomerüler kapillerler içerir ve Bowman kapsülü ile çevrilidir.

Glomerüler kapillerlerden filtrelenen sıvı, Bowman kapsülüne ve ardından böbrek korteksinde bulunan proksimal tübüle akar. Proksimal tübülden, sıvı Henle kulpunun içine geçer, bu kulp renal medullaya dalar.



Şekil 1. Nefron Yapısı ve histolojisi

Henle kulpu, inen ve çıkan kısımlar olmak üzere iki bölüme ayrılır. İnce inen kol ve çıkan kolun alt ucu çok incedir ve bu nedenle Henle kulpunun ince segmenti olarak adlandırılır. Çıkan kol, kortekse geri döndükçe duvarı kalınlaşır ve bu segment, Henle kulpunun kalın segmenti olarak adlandırılır.

Kalın çıkan kolun sonunda, makula densa olarak bilinen özelleşmiş epitelyal hücrelerden oluşan bir plaka bulunur. Makula densa, nefron fonksiyonunun kontrolünde önemli bir rol oynar. Makula densanın distalinde, sıvı distal tübüle geçer, bu tüp de proksimal tübül gibi renal kortekste bulunur. Distal tübül kortikal toplayıcı tüp tarafından takip edilir ve bu tüpler kortikal toplayıcı kanala açılır. 8 ila 10 kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek medullaya doğru ilerleyen ve medüller toplayıcı kanal haline gelen daha büyük bir toplayıcı kanal oluşturur. Toplayıcı kanallar birleşerek nihayetinde renal pelvis'e boşalan daha büyük kanallar oluşturur. Her böbrekte, yaklaşık 4000 nefrondan idrar toplayan yaklaşık 250 büyük toplayıcı kanal bulunur. Nefron yapısı ve içerdiği hücre tipleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

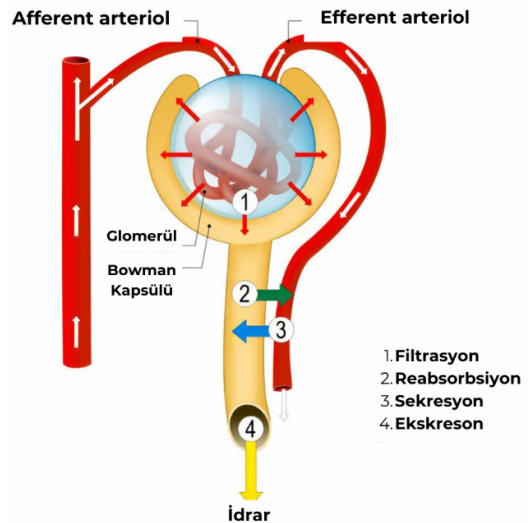
## İdrar oluşumu

• **Filtrasyon:** Böbreklerin temel işlevlerinden biri olan filtrasyon, glomerüllerde gerçekleşir. Glomerüller, kan plazmasını süzerek idrarın ilk oluşum aşamasını sağlar.

• **Reabsorpsiyon:** Filtrasyon sonrası oluşan primer idrardaki faydalı maddeler, tübül sistemde geri emilir. Su, glukoz, amino asitler ve elektrolitler bu aşamada kana geri döner.

• **Sekresyon:** Tübüllerdeki hücreler, kandan bazı maddeleri aktif olarak sekrete eder. Bu maddeler arasında hidrojen iyonları, potasyum ve bazı organik asitler bulunur (Şekil 2).

## İDRAR OLUŞUMU



Şekil 2. İdrar oluşum aşamaları

## GLOMERÜLER FİLTASYON - İDRAR OLUŞUMUNUN İLK ADIMI

İdrar oluşumunun ilk adımı, glomerüler kapillerler aracılığıyla büyük miktarda sıvının Bowman kapsülüne filtre edilmesidir. Bu süreçte günde yaklaşık 180 litre sıvı filtrelenir. Ancak, bu filtratın büyük bir kısmı yeniden emilir ve sadece yaklaşık 1 litre sıvı idrar olarak atılır.

### Glomerüler Filtratın Bileşimi

Glomerüler kapillerler, proteinlere karşı nispeten geçirimsizdir, bu nedenle filtrelenen sıvı (glomerüler filtrat) esasen proteinsizdir ve kırmızı kan hücreleri gibi hücre elementlerinden yoksundur. Glomerüler filtrattaki diğer bileşenlerin, çoğu tuz ve organik molekül dahil, konsantrasyonları plazmadakilere benzerdir. Bununla birlikte, kalsiyum ve yağ asitleri gibi bazı düşük moleküler ağırlıklı maddeler, plazma proteinlerine kısmen bağlı oldukları için serbestçe filtrelenmez. Örneğin, plazma kalsiyumunun neredeyse yarısı ve plazma yağ asitlerinin çoğu proteinlere bağlıdır ve bu bağlı kısımlar glomerüler kapillerlerden filtrelenmez.

### Glomerüler Kapiller Zar ve Filtrasyon Özellikleri

**Glomerüler Kapiller Zar Yapısı:** Glomerüler kapiller zarı, diğer kapillerlerden farklı olarak üç ana katmandan oluşur:

1. Kapiller endotel tabakası.
2. Bazal membran.
3. Podosit adı verilen epitelyal hücre tabakası.

Bu üç katman, birlikte filtreleme bariyerini oluşturur ve bu bariyer, diğer kapiller zarlarından yüzlerce kat daha fazla su ve çözünen madde filtreler. Yüksek filtrasyon oranına rağmen, glomerüler kapiller zar genellikle az miktarda plazma proteini filtreler.

### Katmanların Özellikleri:

- **Endotel Tabakası:** Fenestra adı verilen binlerce küçük delik içerir ve bu delikler plazma proteinlerinin geçişini engelleyen negatif yüklü proteinlerle kaplıdır.
- **Bazal Membran:** Kollajen ve proteoglikan fibrillerinden oluşur ve geniş boşlukları sayesinde büyük miktarda su ve küçük çözünen maddelerin filtrasyonuna izin verir. Ayrıca, proteoglikanlardaki güçlü negatif elektrik yükleri plazma proteinlerinin filtrasyonunu büyük ölçüde engeller.

- **Podositler:** Glomerulusun dış yüzeyini kaplayan ve ayak benzeri uzantıları olan hücrelerdir. Bu uzantılar arasındaki boşluklar (slit gözenekleri) glomerüler filtratın geçişine izin verirken, negatif yüklü yüzeyleri plazma proteinlerinin filtrasyonunu daha da kısıtlar.

### Glomerüler Filtrasyon Hızının (GFR) Belirleyicileri

**GFR, iki ana faktör tarafından belirlenir:**

1. Glomerüler membran boyunca etkili olan hidrostatik ve kolloid osmotik kuvvetlerin toplamı (net filtrasyon basıncı).
2. Glomerüler kapillerlerin filtrasyon katsayısı (Kf).  
GFR= Kf × Net filtrasyon basıncı

### Net Filtrasyon Basıncı:

- Glomerüler hidrostatik basınç (PG): Filtrasyonu teşvik eder. Yaklaşık 60 mm Hg'dir.
- Bowman kapsülünün hidrostatik basıncı (PB): Filtrasyonu engeller. Yaklaşık 18 mmHg'dir.
- Glomerüler kapiller plazma proteinlerinin kolloid osmotik basıncı (πG): Filtrasyonu engeller. Yaklaşık 32 mmHg'dir.
- Bowman kapsülündeki proteinlerin kolloid osmotik basıncı (πB): Filtrasyonu teşvik eder (genellikle sıfır kabul edilir).

GFR, normal koşullarda yaklaşık 125 ml/dak veya 180 L/gün'dür. Net filtrasyon basıncı yaklaşık 10 mm Hg'dir.

### Glomerüler Kapiller Filtrasyon Katsayısı (Kf):

Kf, glomerüler kapillerlerin geçirgenliği ve yüzey alanının bir ölçüsüdür. Kf'nin artması GFR'yi artırırken, azalması GFR'yi düşürür. Bazı hastalıklar, fonksiyonel glomerüler kapillerlerin sayısını azaltarak veya glomerüler kapiller zarın kalınlığını artırarak Kf'yi düşürebilir.

GFR hesaplanmasında genellikle inülin ve kreatinin klirensi ile DTPA sintigrafi kullanılmaktadır. En doğru sonuç inülin klirensi ile hesaplanır, ancak kullanımı zor olduğundan pratikte pek kullanılmaz. Klinikte genellikle toplam renal fonksiyon için kreatinin klirensi, separe renal fonksiyon tayini için DTPA sintigrafi kullanılmaktadır. Son yıllarda üzerinde çok çalışılan ve böbrek fonksiyonlarını kreatinin ve üreden daha iyi göstereceği ümit edilen molekül "plazma cystatin C" dir. Bu molekül endojen bir protein olup, bütün nükleuslu hücrelerde bulunmaktadır. Cytatin C, diyetten etkilenmeden belli bir endojen üretim oranına sahiptir ve klirensi tübüler fonksiyonlardan etkilenmez. Gün-

müzde yaygın kullanılmamakla birlikte, önümüzdeki yıllarda GFR hesaplanmasında plazma kreatininin yerini alacağı tahmin edilmektedir.

## BÖBREK KAN AKIŞI

70 kg ağırlığındaki bir erkekte, her iki böbreğe toplam kan akışı yaklaşık 1100 ml/dakika olup, kalp debisinin %22'sini oluşturur. Böbrekler, vücut ağırlığının sadece %0.4'ünü oluşturmasına rağmen, diğer organlara kıyasla çok yüksek kan akışına sahiptir. Bu yüksek kan akışı, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) destekleyerek vücut sıvı hacimlerinin ve çözünen madde konsantrasyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

### Böbrek Kan Akışının Belirleyicileri

Böbrek kan akışı (RBF), renal vasküler yapı boyunca oluşan basınç gradyanı (renal arter ve renal ven hidrostatik basınçları arasındaki fark) ile toplam renal vasküler direncin bölünmesiyle belirlenir:

$$RBF = \frac{\text{Renal arter basıncı} - \text{Renal ven basıncı}}{\text{Toplam renal vasküler direnç}}$$

Renal arter basıncı, sistemik arteriyel basınca yaklaşık olarak eşittir ve renal ven basıncı çoğu durumda yaklaşık 3-4 mm Hg'dir. Böbreklerde toplam vasküler direnç, arterler, arteriyoller, kapillerler ve venler gibi bireysel vasküler segmentlerdeki dirençlerin toplamı ile belirlenir.

### Ana Direnç Segmentleri

Böbrek vasküler direncinin çoğu üç ana segmentte bulunur: interlobüler arterler, afferent arteriyoller ve efferent arteriyoller. Bu damarların direnci, sempatik sinir sistemi, çeşitli hormonlar ve lokal renal kontrol mekanizmaları tarafından düzenlenir. Herhangi bir vasküler segmentteki direncin artması, böbrek kan akışını azaltma eğilimindeyken, direncin azalması böbrek kan akışını artırır (eğer renal arter ve renal ven basınçları sabit kalırsa).

### Oto-regülasyon

Arteriyel basınçtaki değişiklikler böbrek kan akışını etkileyebilir, ancak böbrekler, arteriyel basınç 80 ila 170 mm Hg arasında değişse bile, böbrek kan akışı ve GFR'yi nispeten sabit tutan etkili mekanizmalara sahiptir. Bu süreç, oto-regülasyon olarak adlandırılır ve böbreklere özgü mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir.

## Renal Korteks ve Medullada Kan Akışı

Böbreğin dış kısmı olan renal korteks, böbrek kan akışının büyük kısmını alır. Renal medulladaki kan akışı ise toplam böbrek kan akışının sadece %1-2'sini oluşturur. Renal medullaya kan akışı, vasa recta adı verilen peritübüler kapiller sistemin özel bir bölümü tarafından sağlanır. Vasa recta, Henle kulplarıyla paralel olarak medullaya iner, ardından tekrar kortekse döner ve venöz sisteme boşalır. Vasa recta, böbreklerin konsantre idrar oluşturmasında önemli bir rol oynar. Bu damarlar, Henle kulpları ile birlikte hareket ederek medullada osmotik dengeyi korur. Renal korteks ve medulladaki farklı kan akış hızları, böbreklerin idrar konsantrasyonunu düzenleme yeteneğini destekler.

## GLOMERÜLER FİLTRASYON VE RENAL KAN AKIŞININ FİZYOLOJİK KONTROLÜ

GFR'nin en değişken ve fizyolojik kontrol altında olan belirleyicisi, glomerüler hidrostatik basınçtır. Bu basınç, sempatik sinir sistemi, hormonlar, otakoidler (böbreklerde salgılanan ve lokal etkili vazaktif maddeler) ve böbreklere özgü diğer geri bildirim kontrolleri tarafından etkilenir.

### Güçlü Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu ve GFR

Böbreklerdeki tüm kan damarları, afferent ve efferent arterioller de dahil olmak üzere, yoğun bir şekilde sempatik sinir lifleri ile innerve edilir. Güçlü sempatik sinir aktivasyonu, renal arteriollerini daraltarak renal kan akışını ve GFR'yi azaltabilir. Sempatik sinir sistemi, savunma reaksiyonu, beyin iskemisi veya şiddetli kanama gibi birkaç dakika ila birkaç saat süren akut şiddetli durumlar sırasında GFR'yi azaltmada en önemli rolü oynar. Bu durumlarda, güçlü sempatik aktivasyon renal arteriollerini daraltarak böbrek fonksiyonlarını geçici olarak değiştirir.

### Hormonlar ve Otakoidlerin Renal Dolaşımı Kontrolü

#### • Noradrenalin ve Adrenalin:

Adrenal medulladan salınan bu hormonlar, afferent ve efferent arteriollerini daraltır. Bu hormonların kan seviyeleri, genellikle sempatik sinir sisteminin aktivitesi ile paraleldir ve bu nedenle sempatik sinir sistemi güçlü bir şekilde aktive olmadıkça (örneğin, şiddetli kanama durumunda) renal hemodinami üzerinde büyük bir etkileri yoktur.

- **Endotelin:**

Böbreklerin hasar görmüş vasküler endotelial hücreleri tarafından salınabilen bir peptiddir. Endotelin, hemostaz (kan kaybını en aza indirme) sürecine katkıda bulunabilir. Kan damarı kesildiğinde endotelin salınır ve güçlü bir vazokonstriktör olarak işlev görür. Endotelin seviyeleri, gebelik toksemisi, akut böbrek yetmezliği ve kronik üremi gibi vasküler hasar ile ilişkili birçok hastalık durumunda artar. Bu patofizyolojik durumlarda endotelin, renal vazokonstriksiyona ve GFR'de azalmaya katkıda bulunabilir.

- **Anjiyotensin II**

Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktördür ve hem sistemik dolaşımda hem de böbreklerde lokal olarak üretilir. Böbreklerdeki hemen hemen tüm kan damarlarında reseptörleri bulunur, ancak afferent arterioller genellikle vazodilatörler (nitrik oksit ve prostaglandinler) sayesinde anjiyotensin II'nin etkilerinden korunur. Anjiyotensin II, efferent arteriollerini güçlü bir şekilde daraltır. Bu daralma, glomerüler hidrostatik basıncı artırır ve renal kan akışını azaltır. GFR'nin korunmasına yardımcı olur. Aynı zamanda, peritübüler kapiller akışın azalması nedeniyle sodyum ve suyun geri emilimi artar. Bu, kan hacmi ve basıncını geri kazanmaya yardımcı olur. Anjiyotensin II'nin bu etkileri, düşük sodyum diyeti veya hacim eksikliği gibi durumlarda GFR'nin ve metabolik atıkların atılımının korunmasına yardımcı olur.

- **Endotelial Kaynaklı Nitrik Oksit**

Endotelial kaynaklı nitrik oksit (NO), renal vasküler direnci azaltan ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artıran bir otakoiddir. Vasküler endotel tarafından salgılanır ve böbreklerde vazodilatasyonu sağlar. NO üretimini inhibe eden ilaçlar, renal vasküler direnci artırır, GFR'yi ve idrardaki sodyum atılımını azaltır, bu da yüksek tansiyona yol açabilir. Hipertansif hastalar veya aterosklerozlu hastalarda, vasküler endotel hasarı ve NO üretiminin bozulması, artan renal vazokonstriksiyon ve yüksek kan basıncına katkıda bulunabilir. NO'nun bu etkileri, böbrek fonksiyonlarının ve kan basıncının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar.

- **Prostaglandinler ve Bradikininin Etkisi**

Prostaglandinler (PGE2 ve PGI2) ve bradikinin, vazodilatasyon yaparak renal vasküler direnci azaltır ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artırır. Bu maddeler, sempatik sinirler veya anjiyotensin II'nin neden olduğu vazokonstriktör etkileri, özellikle afferent arteriollerdeki daralmayı azaltarak hafifletir. Bu şekilde, afferent arteriollerin aşırı daralmasını önleyerek GFR ve renal

kan akışında aşırı azalmaları engellerler. Hacim kaybı veya cerrahi sonrası gibi stresli durumlarda, prostaglandin sentezini inhibe eden nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) GFR'de önemli azalmaya neden olabilir. Prostaglandinler ve bradikinin, böbreklerde vazokonstriksiyonun önlenmesinde ve GFR'nin korunmasında önemli bir rol oynar, özellikle stresli durumlarda bu etkileri belirginleşir.

## Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Renal Kan Akışının Oto-regülasyonu

Böbreklere özgü geri bildirim mekanizmaları, arteriyel kan basıncında belirgin değişiklikler olmasına rağmen, renal kan akışı ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) nispeten sabit tutar. Bu mekanizmalar, sistemik etkilerden bağımsız olarak, vücuttan çıkarılmış ve kanla perfüze edilmiş böbreklerde bile işlev görür. Bu durum, oto-regülasyon olarak adlandırılır.

Böbreklerde, sodyum klorür konsantrasyonundaki değişiklikleri makula densa ile renal arteriyol direnci kontrolü ve GFR'nin oto-regülasyonu ile bağlayan özel bir geri bildirim mekanizması bulunur. Bu geri bildirim mekanizması, distal tübüle nispeten sabit sodyum klorür geçişini sağlar ve bu sayede renal atımda gereksiz dalgalanmaları önler.

## Makula Densa ve Juxtaglomerüler Kompleks:

Makula densa hücreleri, distal tübülün başlangıç bölümünde bulunur. Juxtaglomerüler hücreler ise afferent ve efferent arteriollerin duvarlarında yer alır. Makula densa hücreleri, afferent ve efferent arteriollerle yakın temas halindedir olan ve golgi aygıtı içererek arteriyollere yönellik salgı yapan özel bir grup epitelyal hücredir.

Makula densa hücreleri, distal tübüle sodyum klorür geçişindeki değişiklikleri algılar ve bu değişikliklere yanıt olarak iki ana etki gösterir. Bu mekanizma, GFR'nin ve böbrek fonksiyonlarının oto-regülasyonunu sağlar.

### 1. Afferent Arteriollerde Dilatasyon:

- o Afferent arteriollerdeki kan akış direncini azaltır.
- o Bu, glomerüler hidrostatik basıncı artırarak GFR'yi normale döndürür.

### 2. Renin Salınımının Artması:

- o Afferent ve efferent arteriollerdeki juxtaglomerüler hücrelerden renin salınımını artırır.
- o Renin, anjiyotensin I'in oluşumunu artırır, bu da anjiyotensin II'ye dönüşür.
- o Anjiyotensin II, efferent arteriollerini daraltarak glomerüler hidrostatik basıncı artırır ve GFR'yi normale döndürür.



## RENAL TÜBÜLER REABSORPSİYON VE SEKRESYON

Glomerüler filtrat, idrar olarak atılmadan önce sırasıyla proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanaldan geçer. Bu süreç boyunca bazı maddeler tübüllerden kana geri emilirken, diğerleri kandan tübüler lümenine salgılanır. İdrar oluşumu, üç temel renal sürecin toplamını temsil eder: glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve tübüler sekresyon.

$$\text{İdrar atılımı} = \text{Glomeruler filtrasyon} + \text{Tubuler sekresyon} - \text{Tubuler reabsorpsiyon}$$

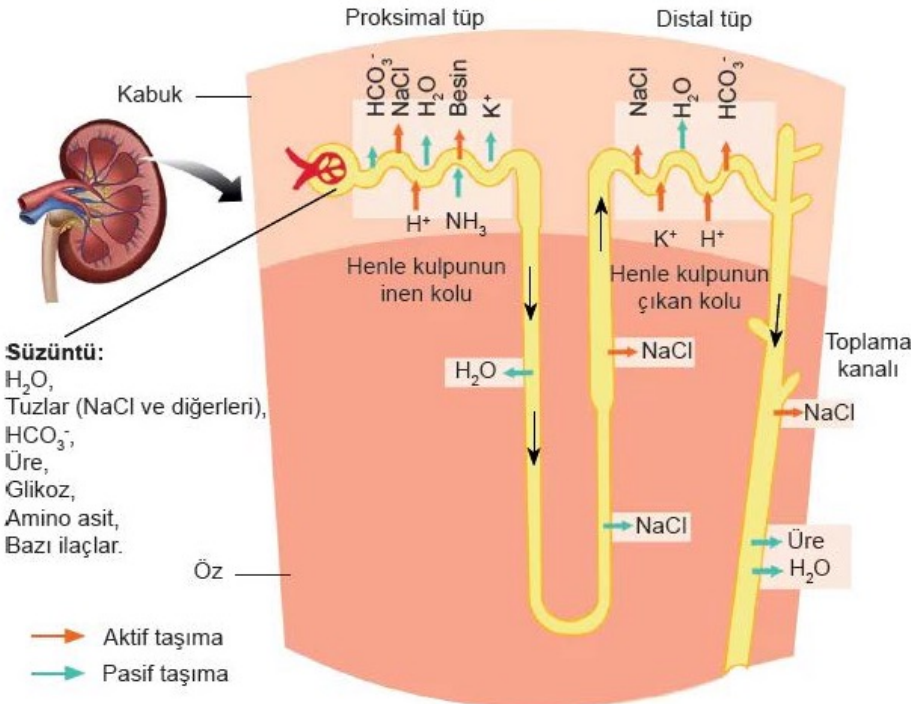
Birçok madde için, tübüler reabsorpsiyon, idrar atılım hızını belirlemede sekresyondan daha önemli bir rol oynar. Ancak, potasyum ve hidrojen iyonları gibi bazı maddelerin atılımında tübüler sekresyon da önemli miktarda katkıda bulunur.

Reabsorpsiyon tübüler lümeninden kana geri hareketi tanımlar ve sekresyon kandan tübüler lümenine hareketi gösterir. Taşıma mekanizmaları transsellüler ve paracellüler tarzda gerçekleşir. Normal şartlar altında proksimal tübül filtrelenmiş sodyum, potasyum ve kalsiyumun %65'ini; ayrıca filtrelenmiş fosfat, su ve bikarbonatın %80'ini, filtrelenmiş glukoz ve amino asitlerin %100'ünü reabsorbe eder. Proksimal tübül ayrıca idrar asitlenmesi için gerekli olan glutaminden amonyak

üretiminden de sorumludur (Şekil 3).

Proksimal tübül, safra tuzları, oksalat, ürat ve katekolaminler gibi organik asitler ve bazların sekresyonunda önemli bir rol oynar. Bu maddelerin birçoğu, metabolizmanın son ürünleridir ve vücuttan hızlı uzaklaştırılmaları. Bu maddelerin proksimal tübüllere sekresyonu, glomerüler kapillerler tarafından filtrasyon ve tübüller tarafından neredeyse hiç reabsorpsiyon olmaması, idrarla hızlı bir şekilde atılmalarına katkıda bulunur.

Proksimal tübülün sonrasında Henle kulpuna ulaşılır. Henle kulpunun genel görevi filtrelenmiş sodyumun %25-%30'unu reabsorbe etmek ve yüksek konsantrasyonlu medüller interstisyum için zemin hazırlamaktır. Henle kulpu ince inen segment, ince çıkan segment ve kalın çıkan segment olmak üzere üç fonksiyonel olarak farklı segmentten oluşur. Henle kulbunun ince inen kolu yüksek derecede su geçiren bir yapıya sahiptir. Filtrelenmiş suyun yaklaşık %20'si Henle kulpunun ince inen kolunda gerçekleşir. İnce ve kalın çıkan kollar suya geçirgen değildir, bu da idrarın konsantre edilmesinde önemli bir özelliktir. Kalın çıkan segment epitelyal hücreleri, yüksek metabolik aktivite ve sodyum, klorür ve potasyumun aktif reabsorpsiyon yeteneğine sahiptir. Filtrelenmiş sodyum, klorür ve potasyum yükünün yaklaşık %25'i Henle kulpunda, çoğunlukla kalın çıkan segmentte reabsorbe edilir. Bu segmentte ayrıca kalsiyum, bikarbonat ve magnezyum gibi diğer iyonlar da



Şekil 3. Nefron yapısı ve tübüler fonksiyon

önemli miktarda reabsorbe edilir. Na-K-2Cl pompası, kalın çıkan segmentteki solüt reabsorpsiyonunda kritik bir rol oynar. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> iyonlarının taşınması, NKCC2 ko-transport proteini aracılığıyla gerçekleşir. Güçlü loop diüretikleri (furosemid, etakrinik asit ve bumetanid) NKCC2 ko-transport proteininin işlevini inhibe eder (Şekil 3).

Distal tübülün ilk kısmı, makula densa adı verilen sıkı paketlenmiş epitelyal hücrelerden oluşur. Makula densa, juxtaglomerüler kompleksin bir parçasıdır ve aynı nefronun GFR'si ve kan akışı üzerinde geri bildirim kontrolü sağlar. Distal tübülün sonraki kısmı oldukça kıvrımlıdır ve Henle kulpunun kalın çıkan segmenti ile benzer reabsorptif özelliklere sahiptir. Bu bölüm, sodyum, potasyum ve klorür dahil olmak üzere çoğu iyonu reabsorbe eder, ancak suya ve üreye geçirgen değildir. Filtrelenmiş sodyum klorürün yaklaşık %5'i erken distal tübülde reabsorbe edilir. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan tiazid diüretikleri, sodyum-klorür ko-transportörünü inhibe eder (Şekil 3).

Distal tübülün ikinci yarısı ve sonraki kortikal toplayıcı tübül benzer fonksiyonel özelliklere sahiptir. Anatomik olarak, iki farklı hücre tipinden oluşurlar: ana hücreler (principal cells) ve interkale hücreler (intercalated cells). Ana hücreler sodyum ve suyun reabsorpsiyonunda ve potasyumun sekresyonunda rol oynar. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz pompası ile sodyum reabsorpsiyonu sağlar. Aldosteron hormonuna duyarlı olup, aldosteron etkisi ile sodyum reabsorpsiyonu ve potasyum sekresyonu artar. İnterkale hücreler asit-baz dengesinin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Tip A inter-

kale hücreleri, asidik koşullarda H<sup>+</sup> iyonlarını salgılar ve bikarbonat reabsorbe eder. Tip B interkale hücreleri, alkali koşullarda bikarbonat salgılar ve H<sup>+</sup> iyonlarını reabsorbe eder (Şekil 3).

Medüller toplayıcı tüpler, filtrelenmiş su ve sodyumun genellikle %5'inden azını reabsorbe etmelerine rağmen, idrarın son işlem yeridir ve bu nedenle su ve çözünen maddelerin son idrar çıkışını belirlemede kritik bir rol oynarlar. Medüller toplayıcı tüpün suya geçirgenliği ADH seviyeleri tarafından kontrol edilir. Yüksek ADH seviyeleri ile su medüller interstisyuma reabsorbe edilir, böylece idrar hacmi azalır ve çoğu çözünen madde idrarda yoğunlaşır. Kortikal toplayıcı tüpten farklı olarak, medüller toplayıcı tüp üreye geçirgendir ve üre taşınımını kolaylaştıran özel üre taşıyıcıları bulunur. Bu nedenle, tübüler ürenin bir kısmı medüller interstisyuma reabsorbe edilir, bu da bu bölgedeki osmolalitenin yükselmesine yardımcı olur ve böbreklerin yoğun idrar oluşturma yeteneğine katkıda bulunur. Medüller toplayıcı tüp, büyük bir konsantrasyon gradyanına karşı hidrojen iyonlarını salgılayabilir. Bu özellik, medüller toplayıcı tüpün asit-baz dengesinin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamasını sağlar (Şekil 3).

## KAYNAKLAR

1. Hall JE, Hall ME. The Body Fluids and Kidneys. In: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier Inc; 2021:307-340.
2. Ch T, Park M. Renal physiology and pathophysiology including renovascular hypertension. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology. 12th ed. Vol 2. WB Saunders Co; 2020:8837-8906.



# Sıvı–Elektrolit ve Asit–Baz Dengesi ile Bozuklukları

Ömer Furkan ERBAY, Tolga KARAKAN

Yaşamsal fonksiyonların normal olarak sürdürülebilmesi için, vücut sıvıları, plazma osmolalitesi, elektrolitler ve kan pH'ının hassas bir dengede tutulması gerekmektedir. Bu fizyolojik homeostazın sağlanmasında en önemli rol böbreklere aittir. Vücut sıvı dengesinin bozulması sonucu hücrel dehidratasyon ya da ödem oluşabilir. Elektrolit ve asit – baz dengesinde meydana gelen bozukluklar, yaşarla bağdaşmayacak kadar ağır olabilecek klinik tablolara neden olabilir. Sıvı replasman tedavileri uygulanırken, vücut sıvı kompartmanlarının özellikleri, elektrolitler ve kan pH'ı göz önünde bulundurulmalıdır. Her ürolog sıvı – elektrolit ve asit – baz homeostazı konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

Sıvı – elektrolit dengesinin anlaşılabilmesi için çözeltiler hakkındaki bazı kavramların bilinmesi gerekmektedir.

**Molarite:** Çözeltinin bir litresindeki solüt maddenin mol sayısıdır (mol/L veya M).

**Molalite:** Çözücünün bir kilogramındaki solüt maddenin mol sayısıdır (m veya mol/kg).

**Ekivalans:** Çözelti içindeki bir iyonun mol sayısı ile iyonun yükünün (valan) çarpımı iyonun ekivalan sayısını verir.

**Osmolarite:** Bir litre çözeltideki çözünen partikül sayısıdır.

**Osmolalite:** Bir kilogram çözücüde çözünen partikül sayısıdır. Osmolalite ve osmolarite terimleri klinik pratikte birbirinin yerine kullanılabilir.

**Tonisite:** Yarı geçirgen membrana ozmotik güç uygulayabilen etkin osmolaritedir.

## VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARI

Toplam vücut sıvısı, erişkinlerde vücut ağırlığının yaklaşık %50-60'ını oluşturur. Toplam vücut sıvısının kabaca üçte ikisi intraselüler sıvı (İSS) iken, üçte biri

ekstraselüler sıvıyı (ESS) oluşturur. ESS'nin %75'i interstisyel alanda bulunmakta iken %25'i plazmayı oluşturmaktadır.

**İntraselüler Sıvı:** ATP bağımlı sodyum ( $\text{Na}^+$ ) / potasyum ( $\text{K}^+$ ) pompası  $\text{Na}^+$  ile  $\text{K}^+$ 'yı 3:2 oranında değiştirir. Bu nedenle hücre içi osmotik basıncı  $\text{K}^+$  belirlerken, hücre dışı osmotik basıncın ana belirleyicisi  $\text{Na}^+$ 'dır.

**Ekstraselüler Sıvı:** ESS, hücreye gerekli maddelerin ve elektrolitlerin iletimi ile hücrel metabolizma ürünlerinin uzaklaştırılması için gerekli ortamı oluşturur. Ekstraselüler kompartmanın ana katyonu olan  $\text{Na}^+$ , ekstraselüler hacim ve osmotik basınç değişikliklerinin belirleyicisidir.

**İnterstisyel Sıvı:** İnterstisyel alanda bulunan sıvı çoğunlukla ekstraselüler matriks proteoglikanlarıyla kimyasal etkileşimi sonucu jel halindedir. İnterstisyel sıvı basıncı negatif kabul edilir.

**İntravasküler Sıvı:** Plazma olarak adlandırılır. Elektrolitlerin çoğu intravasküler ve interstisyel alanlar arasında kolaylıkla geçerek hemen hemen aynı konsantrasyona ulaşırlar. Ancak vasküler endotelyum, başta albumin olmak üzere plazma proteinlerinin interstisyel alana geçişini engeller. Normal plazma osmolalitesi 285-295 mOsm/L'dir ve aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

Plazma osmolalitesi =  $(2 \times \text{Na}^+) + (\text{Serum glukozu} / 18) + (\text{Kan üre nitrojeni (BUN)} / 2,8)$ .

Üre, vücut sıvı kompartmanları arasında difüz olarak dağılabildiği için tonik bir molekül değildir. Bu nedenle normoglisemik durumda,  $\text{Na}^+$  plazma tonisitesinin temel belirleyicisidir.

Plazma tonisitesindeki değişiklikler, hipotalamustaki osmoreseptörler tarafından algılanır. Osmoreseptörler, plazma tonisitesindeki %1 gibi çok küçük değişikliklere bile duyarlıdır. Hipotalamus, plazma tonisitesindeki değişimlere antidiüretik hormon (ADH)

salgılayarak ya da ADH salınımı baskılayarak yanıt verir. ADH salınımı ayrıca, etkin dolaşım hacmindeki %5-10'luk değişimlerin karotis cisimdeki baroreseptörlerle algılanması sonucu non-ozmotik olarak da regüle edilir.

**Renin – anjiyotensin – aldosteron sistemi (RAAS)**, kan basıncında düşme, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve hiponatreminin böbreklerdeki jukstaglomerüler hücreler tarafından algılanması sonucu aktive olur. RAAS aktivasyonu, artan susuzluk, vazokonstriksiyon ve aldosteron salınımıyla birlikte sodyum ve su retansiyonuna yol açar.

## SIVI KOMPARTMANLARI ARASI DEĞİŞİM

Vücut sıvı kompartmanları, yarı-geçirgen özellikteki biyolojik membranlarla ayrılmıştır. Solüt maddelerin birçoğunun kompartmanlar arasındaki geçişi difüzyon ile olur. Hücre içi ve interstisyel sıvı arasında difüzyonla taşınamayan solüt madde konsantrasyonlarındaki farklılıklar, kompartmanlar arasında ozmotik gradiyent oluşturur. Oksijen, karbondioksit (CO<sub>2</sub>), su ve lipofilik moleküller, membrandan doğrudan difüze olurken; Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Ca<sup>+2</sup> gibi katyonlar iyon kanalları aracılığıyla taşınır. Glukoz ve aminoasitlerin taşınması, membrana bağlı taşıyıcı proteinler yardımıyla, kolaylaştırılmış difüzyonla sağlanır.

Kapiller endotelden difüzyon, ozmotik kuvvetlerin yanında hidrostatik basınçtan da etkilendiği için hücre membranındaki difüzyondan farklı özellikler gösterir. Kapiller damarlarda, arteriyel uçta sıvı damardan dışarı doğru, venöz uçta ise kapiller içine doğru yönelim gösterir.

## SIVI DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ

Sağlıklı bir erişkin günde ortalama 2200 ml su alır ve metabolizma sonucu 300 ml su açığa çıkar. Günlük ortalama; 1500 ml idrar, 400 ml solunum sonucu buharlaşma, 400 ml ciltten buharlaşma, 100 ml terleme ve 100 ml feçes yoluyla, yaklaşık 2500 ml su kaybı olur.

Bazı patolojik durumlarda ve perioperatif dönemde hastanın sıvı durumunun değerlendirilmesi ve izlenmesi büyük önem taşır.

Hipovolemi, genellikle sodyum ve suyun kaybına bağlı olarak ESS ve etkin dolaşım hacmindeki azalmayı ifade eden klinik durumdur. Şiddetli hipovolemide periferik dolaşım bozulur ve bu hastalarda sıvı resüsitasyonu tedavinin temelini oluşturur. Şiddetli hipovolemi, perfüzyon ve organ fonksiyon bozukluğuna neden

olduğunda hipovolemik şok gelişir. Şiddetli hipovolemi ve hipovolemik şok durumlarında sıvı resüsitasyonunda gecikme dirençli asidoz, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilir. Gereğinden fazla sıvı replasmanı uygulanması da olumsuz klinik tablolara neden olabilmektedir.

İnterstisyel sıvı hacminin genişlemesi sonucu meydana gelen lokalize ya da yaygın doku şişliklerine ödem denir. Ödem temelde sıvının vasküler boşluktan interstisyuma hareketini kolaylaştıran kapiller hemodinamidedeki değişikliklere ya da diyetle veya intravenöz olarak alınan sodyum ve suyun böbrekler tarafından retansiyonuna bağlı oluşur.

Vücut sıvı durumunun değerlendirilmesinde, vital bulgular, juguler ven distansiyonu, cilt turgor durumu, mukozaların ıslaklığı, inspiratuar rallerin varlığı ve kapiller dolum hızı gibi fizik muayene bulguları faydalı olabilir. Hematokrit, plazma sodyumu, BUN, serum kreatinini, idrar elektrolit düzeyleri ve arteriyel kan gazı değerleri hacim değerlendirilmesinde önemli laboratuvar tahlilleridir. Komorbid durumlar ve farmakolojik ajanlar sonuçların yorumlanmasını kısıtlayabileceği için fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Solunum siklusu ile nabız basıncında gözlenen değişiklikleri yansıtan *nabız basınç varyasyonu* gibi dinamik göstergeler, sıvı resüsitasyonuna verilen yanıtı tahmin etmede daha etkilidir ve kullanımları artmaktadır. Artmış baz açığı ile venöz oksijen saturasyonunda düşme, doku hipoperfüzyonunun göstergeleridir.

## PERİOPERATİF SIVI REPLASMAN TEDAVİSİ

Perioperatif dönemde, sıvı replasmanı ile intravasküler sıvı hacminin ve elektrolit dengesinin uygun seviyede tutulması, doku perfüzyonu ve oksijenasyonunu sağlayarak cerrahi sonuçları iyileştirebilir. Aşırı sıvı uygulaması da hipovolemeye neden olarak pulmoner ödem, kusma ve dekompanze kalp yetmezliği gibi klinik tablolara neden olarak postoperatif komplikasyonları artırabilir. Perioperatif sıvı replasmanı yapılırken serum elektrolitleri ve diyabetik ve 6 aydan küçük hastalarda glukoz gereksinimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Perioperatif intravenöz sıvı yönetiminde, geleneksel olarak Holliday ve Segar tarafından 1957'de yayımlanan "4-2-1 kuralı" kullanılmaktadır. Bu kurala göre, ilk 10 kg için saatte 4 ml/kg, ikinci 10 kg için saatte 2 ml/kg ve sonraki kilogramlar için ise saatte 1 ml/kg şeklinde sıvı ihtiyacı hesaplanır. Ancak son yıllarda özellikle yüksek riskli, komorbiditeli ve majör cerrahi geçiren

**Tablo 1.** Sık kullanılan intravenöz solüsyonlar

Hipotonik	İzotonik	Hipertonik	Kolloidler
%5 Dekstroz %0,45 NaCl	%0,9 NaCl Ringer Laktat Plasmalyte	%3 NaCl	Kan Albumin

hastalarda *hedefe yönelik sıvı yönetimi* tercih edilmektedir. Perioperatif sıvı replasmanında izotonik ve dengeli solüsyonların kullanılması önerilmektedir (Tablo 1).

## ELEKTROLİTLER VE BOZUKLUKLARI

Fizyolojik homeostazın sürdürülebilmesi için gerekli olan elektriksel ve ozmotik gradientleri oluşturdukları için elektrolit düzeyleri sıkı bir şekilde kontrol edilir.

### Sodyum

ESS'de en fazla bulunan elektrolit olan  $\text{Na}^+$ 'nın miktarı, renal  $\text{Na}^+$  atılımı düzenlenerek kontrol edilir.

Renal veya gastrointestinal yolla sıvı kaybı, ADH sekresyonunun bozulması, oral alım azlığı ya da hipertonic sıvı replasmanları gibi nedenlerle *hipernatremi* ( $\text{Na}^+ > 145$  mEq/L) tablosu ortaya çıkabilir. Hipernatremi altta yatan nedene göre hipovolemik, övolemik ya da hipervolemik olabilir. Hipernatremi halsizlik, letarji, nöbet, konfüzyon, koma ve intrakraniyal kanama gibi nonspesifik klinik bulgular gösterebilir. Hipernatremi düzeltilirken altta yatan neden ve sodyum düzeyi göz önünde bulundurularak %0,9 salin, %0,45 salin ve %5 dekstroz infüzyonları kullanılabilir. Hipernatremi tedavi edilirken serum sodyumunun çok hızlı düzeltilmesi serebral ödeme neden olabilir. Hipernatremi düzeltilirken plazma sodyum konsantrasyonundaki düşüş hızı saatte 0,5 mEq/L'yi aşmamalıdır.

*Hiponatremi* ( $\text{Na}^+ < 135$  mEq/L); diyare, diüretik kullanımı, mineralokortikoid yetmezliği, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, primer polidipsi, hiperglisemi, uygunsuz ADH sendromu ve hipotiroidi gibi nedenlere bağlı oluşabilir. Ayırıcı tanı yapılırken plazma ve idrar osmolalitesi ve etkin dolaşım hacmi göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif hiponatremi olgularında sıvı kısıtlaması iyi bir seçenektir. Ancak semptomatik hiponatremi (konfüzyon, nöbetler vb.) varlığında hipertonic salin ile tedavi önerilmektedir. Hiponatreminin ciddi semptomları serum sodyum düzeyi 120 mEq/L'nin altına düştüğünde görülür. Serum sodyum düzeyinin çok hızlı yükseltilmesinin santral pontin myelinolizise yol açabileceği unutulmamalıdır. Hiponatreminin düzeltme hızı, hafif semptomatik hastalarda saatte  $< 0,5$

mEq/L, orta şiddette semptomları olan hastalarda saatte  $< 1$  mEq/L, ciddi semptomatik hastalar için ise saatte  $< 1,5$  mEq/L olacak şekilde önerilmektedir.

### Potasyum

$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  pompasının hücre membranındaki aktivitesi, potasyumun intraselüler ve ekstraselüler sıvı arasındaki dağılımını belirlemektedir. Aldosteron idrardan potasyum atılımının temel belirleyicileridir. İnsülin ve katekolaminler  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz aktivitesini indükleyerek serum potasyum düzeyini azaltırlar. Asidozda plazma potasyum düzeyi artarken, alkalozda plazmada potasyum düzeyi azalır.

*Hiperkalemi* ( $\text{K}^+ > 5,5$  mEq/L), ölüme neden olabilecek kardiyak aritmilere yol açabileceği için, plazma potasyum düzeyindeki bozukluklar kritik önem taşımaktadır. Böbrek yetmezliği, asidoz, rabdomyoliz, şiddetli doku hasarı, iyatrojenik aşırı  $\text{K}^+$  uygulanması ve potasyum tutucu diüretikler gibi ilaçların etkisiyle hiperkalemi meydana gelebilir. Hiperkalemi ciddi düzeylere ( $> 6,5$  mEq/L) ulaşana kadar belirti vermediği için tanısı güç olabilmektedir. Potasyum düzeyi, yüksekliğine göre, EKG'de sivri T dalgalarından asistole kadar uzanan değişikliklere neden olabilir. Serum potasyum düzeyi  $> 6$  mEq/L olduğunda her zaman tedavi edilmelidir. Başlangıç tedavisi olarak, kardiyak membranların stabilizasyonunu sağlamak için parenteral kalsiyum uygulanmalıdır. Plazma potasyum konsantrasyonunu düşürmek için insülin ve dekstroz birlikte kullanılabilir. Asidoz tablosu mevcutsa sodyum bikarbonat ve  $\beta$ -agonist ajanlar hiperkalemiyi düzeltmede kullanılabilirler. Bu tedavi seçeneklerinin etkisiz kaldığı olgularda kayeksalat gibi katyon değiştirici reçineler ya da hemodiyaliz seçenekleri düşünülmelidir.

*Hipokalemi* ( $\text{K}^+ < 3,5$  mEq/L), yetersiz potasyum alımı, artmış diürez ve potasyum kaybı ya da hiperaldosteronizm gibi durumların sonucunda ortaya çıkabilir. Hipokalemi, kardiyak aritmilere neden olabilmektedir. EKG'de T dalgalarının düzleşmesi ve U dalgalarının varlığıyla kendini gösterebilir. Tedavide, hipokalemiye yol açan durum düzeltilmeli ve oral ya da parenteral yoldan potasyum replasmanı yapılmalıdır. Hipokalemi çoğu zaman mortal bir süreç değildir. Potasyumun intravenöz olarak uygulanması ağırlı olduğundan, seyreltilmiş ve yavaş infüzyon şeklinde verilmelidir. Periferik intravenöz replasman hızı saatte 8-10 mEq/L'yi geçmemelidir. Santral venöz kateter yardımıyla replasman hızı saatte 40 mEq/L'ye kadar yükseltilebilir. Günlük toplam intravenöz potasyum replasmanı 240 mEq'yi aşmamalıdır.

## Kalsiyum

Vücuttaki toplam kalsiyumun %98'i kemiklerde depolanır. Bununla birlikte,  $Ca^{2+}$  iyonları kas kasılması, hormon ve nörotransmitter salınımı, kemik metabolizması ve koagülasyon gibi süreçlerde anahtar rol oynadığı için plazma kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi hayati öneme sahiptir. Normal plazma kalsiyum konsantrasyonu 8,5-10,5 mg/dL'dir. Vücutta kalsiyum dengesi D vitamini bağımlı intestinal emilim, paratiroid hormonunun etkisiyle kemik dokudan rezorpsiyon, renal atılım ve reabsorpsiyon gibi birçok faktörün etkileşimiyle sağlanır. Kalsiyum serumda hem albumine bağlı hem de iyonize formda bulunur. Serbest kalsiyum iyonları, hücre içinde çok düşük derişimlerde ve çoğunlukla özelleşmiş organellerde bulunmaktadır. Serbest kalsiyumun bu organellerden sitozole salınması hücre içi sinyal yolları için kritik öneme sahiptir.

*Hiperkalsemi* hiperparatiroidi, maligniteler, D vitamini toksisitesi, rabdomiyoliz gibi klinik tablolar sonucunda görülebilmektedir. EKG'de QT aralığında kısalma yapabilir. Semptomatik ve ciddi hiperkalsemi tedavisinde agresif intravenöz salin uygulaması ve loop diüretik tedavisi gerekir. Gerekli durumlarda hemodiyaliz uygulanabilir.

*Hipokalsemi* hipoparatiroidizm, D vitamini eksikliği, alkaloz, böbrek yetmezliği, masif kan transfüzyonu ve tümör lizis sendromu gibi klinik tabloların sonucunda oluşabilmektedir. Tedavi, hipokalsemiye neden olan durumun düzeltilmesi ve kalsiyum replasmanıdır. Serum kalsiyum düzeyinin, serum albumininden etkilendiği ve iyonize kalsiyum düzeyinin değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

## Magnezyum

Magnezyum birçok enzimatik sistemde önemli bir kofaktördür. DNA ve kromatin yapısının sentezi ve stabilizasyonu için gerekli bir mineraldir. Potasyum ve kalsiyum gibi diğer elektrolitlerin homeostazının sağlanmasında da önemli rolü vardır. Normal plazma magnezyum düzeyi 1,7-2,1 mEq/L aralığındadır.

*Hipermagnezemi* hemoliz, tümör lizisi, böbrek yetmezliği ve ciddi doku hasarı olgularında görülebilmektedir. Ciddi hipermagnezemi atrioventriküler blok ve kardiyak arreste neden olabilir. Tedavisi, kardiyak membran stabilizasyonunu sağlamak için parenteral kalsiyum uygulanması, intravenöz sıvı replasmanı ile birlikte loop diüretiklerin kullanımı ve hemodiyalizdir.

*Hipomagnezemi* renal ve enteral yolla kayıplara, alkolizme, beslenme bozukluklarına ve renal kaybı ar-

tıran bazı ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Belirtileri ve EKG bulguları hipokalsemi tablosundakigibidir. Hipomagnezemiye neden olan durumun düzeltilmesi ile tedavi edilir.

## ASİT – BAZ DENGESİ

Yaşamsal fonksiyonların normal olarak sürdürülebilmesi, kan pH'nın son derece hassas olarak düzenlenmesini gerektirir. Kan pH'ı fizyolojik olarak 7,35 – 7,45 aralığında bulunur ve bu aralığın dışına çıkması, organların perfüzyonu ve oksijenlenmesinin azalmasına yol açarak hücrel fonksiyonlarda bozulmalara neden olabilir. pH düzeyindeki aşırı değişimler ölümle dahi sonuçlanabilecek komplikasyonlara yol açabilir. Kan pH'ı, temel olarak hidrojen iyonlarının ( $H^+$ ) renal atılımı, kanda tamponlanması ve karbondioksitin ( $CO_2$ ) solunum yoluyla uzaklaştırılması ile dengede tutulur.

Kan pH'nın 7,35'in altında olması *asidemi*, 7,45'in üstünde olması *alkalemi* olarak adlandırılır. *Asidoz* ve *alkaloz* terimleri ise asidemi ve alkalemiye neden olan patolojik süreçlerden herhangi birini tanımlamak için kullanılır.

Kanda  $H^+$  iyonu konsantrasyonundaki değişimler, farklı zaman ölçeklerinde etkili olan üç ana mekanizma ile kompanse edilmektedir.

- Tampon sistemleri ile nötralizasyon (saniyeler – dakikalar)
- Respiratuar kompanzasyon (dakikalar – saatler)
- Renal kompanzatuvar yanıt (saatler – günler)

## FİZYOLOJİK TAMPON SİSTEMLERİ

Zayıf bir asit ve onun konjuge baz çiftinin solüsyonundan oluşan, pH değişimine direnen sistemlere "tampon" denir. Tamponlar,  $H^+$  iyonlarını alıp vererek, pH değişimine direnç gösterirler. Vücutta hücre içi ve hücre dışı fizyolojik tampon sistemleri vardır. Başlıca fizyolojik tampon sistemleri şunlardır:

### 1. Bikarbonat Tampon Sistemi:

Kanda ve ESS'de en önemli tampon sistemidir. Bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) ve karbonik asit ( $H_2CO_3$ ) çiftinden oluşur. Bikarbonat tampon sisteminin işleyişini açıklayan *Henderson-Hasselbach Denklemi* kandaki  $H^+$  iyonu konsantrasyonunun bulunmasında oldukça pratik ve yararlıdır.

$H^+ = (24 \times PaCO_2) / [HCO_3^-]$  (Henderson – Hasselbach denklemi)

## 2. Hemoglobin Tampon Sistemi

Hemoglobin, kandaki en önemli karbonik olmayan tampondur.

Ayrıca hücre içi sıvılarda ve böbreklerde önemli rolü olan *fosfat tampon sistemi* ve hücre içi ve plazmada rolü olan *protein tampon sistemi* gibi fizyolojik tampon sistemleri vardır.

## METABOLİK ASİDOZ

*Metabolik asidoz*, serum  $\text{HCO}_3^-$  konsantrasyonunun 22 mEq/L'nin altına düşmesi ve kan pH'nın 7,35'in altında olması ile karakterizedir. Özellikle kritik hastalarda, sıklıkla başka asit – baz bozukluklarıyla birlikte görülür. Plazmada ölçülemeyen anyonların miktarı, kanyonlardan fazla olduğu için normal olarak 6-10 mEq/L aralığında bir anyon açığı bulunur. Serum anyon açığı  $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^- + [\text{HCO}_3^-]])$  formülüyle hesaplanır. Metabolik asidozlar *yüksek anyon açıklı metabolik asidoz* ve *normal anyon açıklı metabolik asidoz* olarak ikiye ayrılır. Serum anyon açıklığının hesaplanması, metabolik asidozun ayırıcı tanısında faydalıdır.

*Normal anyon açıklı metabolik asidoz*, renal ya da intestinal yoldan  $\text{HCO}_3^-$  kaybı veya böbreklerden  $\text{H}^+$  atılımında bozulma sonucu gelişir. Normal anyon açıklı metabolik asidozun en sık nedenleri aşırı salin uygulaması sonucu gelişen hiperkloremi, diyare ve renal tübüler asidozdur.

*Yüksek anyon açıklıklı metabolik asidoz* sıklıkla ketoasidoz, üremi, laktik asidoz gibi klinik durumlar ile metanol, salisilat, paraldehitler ve etilen glikol gibi maddelerin toksisitesi sonucunda gelişir.

Metabolik asidoz tedavisinde yaklaşım, altta yatan nedenin düzeltilmesidir. Ciddi  $\text{HCO}_3^-$  kaybına neden olan diyare gibi durumlarda diyareye yönelik tedavi ve bikarbonat replasmanı düşünülebilir. Aşırı salin uygulaması nedeniyle gelişen hiperkloremik metabolik asidozda, intravenöz dengeli laktat solüsyonları ve bikarbonatlı dekstroz solüsyonlarının infüzyonları uygulanabilir. Ketoasidozda intravenöz insülin ve sıvı replasmanı yapılmalıdır. Laktik asidoz durumunda ise oksijen tedavisi ve kardiyovasküler destek uygulanır. Laktik asidozda kan pH'nın 7,15'in altına düşerek hastanın kliniğinde kötüleşmeye neden olduğu durumlar dışında bikarbonat tedavisi verilmez. Diyabetik ketoasidozda ise, hayatı tehdit eden ciddi hiperkalemi varlığı dışında bikarbonat tedavisinin yeri yoktur.

## METABOLİK ALKALOZ

*Metabolik alkaloz*, arteriyel  $\text{pH} > 7,45$  ve serum  $\text{HCO}_3^- > 26$  mEq/L olması durumudur. Metabolik alkaloz

serumda net  $\text{HCO}_3^-$  artışı ya da  $\text{H}^+$  iyonu kaybı sonucu gelişir. Özellikle yoğun bakımlarda sık görülen bir tablodur. Başta  $\text{Cl}^-$  olmak üzere idrar elektrolitlerinin miktarının değerlendirilmesi, ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımında belirleyici olmaktadır. Düşük idrar  $\text{Cl}^-$  iyonu varlığında metabolik alkaloz saline yanıtı kabul edilir.

*Saline yanıtı metabolik alkaloz* sıklıkla kusma ve nazogastrik aspirasyona bağlı  $\text{H}^+$  iyonu kaybı, hipokalemi ve diüretik kullanımı sonucunda gelişir. *Saline yanıtı metabolik alkalozun* başlıca sebepleri ise primer aldosteronizm, böbrek yetmezliği, Cushing sendromu ve hipomagnezemi.

Metabolik asidoz tedavisinin temeli, altta yatan nedenin düzeltilmesidir. Saline yanıtı metabolik alkalozda renal  $\text{HCO}_3^-$  atılımını indüklemek için sodyum klorür çözeltileri kullanılabilir.

## RESPIRATUAR ASİDOZ

*Respiratuar asidoz*, arteriyel  $\text{pH} < 7,35$  ve arteriyel parsiyel  $\text{CO}_2$  basıncının ( $\text{PCO}_2$ )  $> 44$  mmHg olmasıyla karakterizedir. Respiratuar asidoz  $\text{CO}_2$  eliminasyonunda bozulma,  $\text{CO}_2$  üretiminde artış ya da inspire edilen  $\text{CO}_2$  miktarındaki artma gibi nedenlere bağlı olarak akut veya kronik bir süreç olarak gelişebilir.

Respiratuar asidoz tedavisi altta yatan nedene göre belirlenir. İnvaziv ya da non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir. Solunum depresyonu ya da obstrüksiyonu yapan durumlar varsa düzeltilmelidir. Karbonhidrat kısıtlaması ve gerekli durumlarda farmakolojik sedasyon uygulanması  $\text{CO}_2$  üretimini azaltabilir.  $\text{CO}_2$  üretimini artırdığı için respiratuar asidoz tedavisinde bikarbonatın yeri yoktur.

## RESPIRATUAR ALKALOZ

*Respiratuar alkaloz* arteriyel  $\text{pH} > 7,45$  ve  $\text{PCO}_2 < 36$  mmHg olmasıyla karakterize bir klinik tablodur ve uygunsuz alveolar hiperventilasyon nedeniyle oluşur. Hipoksi, ağrı, gebelik gibi durumlarda görülebilir. Tedavisi altta yatan nedene göre düzenlenir.

## ASİT – BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARININ FİZYOLOJİK KOMPANZASYONU

Metabolik nedenli asit – baz dengesi bozuklukları, *respiratuar kompanzasyon* mekanizmasıyla düzeltilmeye çalışılır. Respiratuar kompanzasyon pH değişikliklerine birkaç dakika içinde yanıt verir. Solunumsal nedenlerle gelişen asit – baz dengesi bozukluklarında ise böbreklerin serum  $\text{HCO}_3^-$  düzeylerini değiştirerek cevap



**Tablo 2.** Asit baz bozuklukları

Bozukluk	Birincil değişiklik	Kompanzatuvar yanıt
Respiratuvar Asidoz	PaCO <sub>2</sub> ↑	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↑
Respiratuvar Alkaloz	PaCO <sub>2</sub> ↓	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓
Metabolik Asidoz	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓	PaCO <sub>2</sub> ↓
Metabolik Alkaloz	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↑	PaCO <sub>2</sub> ↑

verdiği *metabolik kompanzasyon* devreye girer. Metabolik kompanzasyon saatler ve günler içinde etkin hale gelir ve uzun vadeli kan pH kontrolü sağlar (Tablo 2).

## KAYNAKLAR

- Tobias A, Ballard BD, Mohiuddin SS. *Physiology, Water Balance*. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet].
- Pirahanchi, Y., R. Jessu, and N.R. Aeddula, *Physiology, sodium potassium pump*, in *StatPearls [Internet]*. 2023, StatPearls Publishing.
- Butterworth IV, J.F., D.C. Mackey, and J.D. Wasnick, *Morgan & Mikhail's*. Clinical Anesthesiology, 2013.
- Rasouli, M., *Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach*. Clinical biochemistry, 2016. 49(12): p. 936-941.
- Baylis, P.H., *Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 1987. 253(5): p. R671-R678.
- Bie P, Secher NH, Astrup A, Warberg J, *Cardiovascular and endocrine responses to head-up tilt and vasopressin infusion in humans*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 1986. 251(4): p. R735-R741.
- Melendez Rivera JG, Anjum F. *Hypovolemia*. 2023 Apr 27. In: StatPearls [Internet].
- Taghavi S, Nassar AK, Askari R. *Hypovolemic Shock*. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet].
- Barash, P.G., *Clinical anesthesia*. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M., *A rational approach to perioperative fluid management*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2008. 109(4): p. 723-740.
- Holliday, M.A. and W.E. Segar, *The maintenance need for water in parenteral fluid therapy*. Pediatrics, 1957. 19(5): p. 823-832.
- Mythen, M.G., et al., *Perioperative fluid management: Consensus statement from the enhanced recovery partnership*. Perioperative medicine, 2012. 1: p. 1-4.
- Hartwig, A., *Role of magnesium in genomic stability*. Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis, 2001. 475(1-2): p. 113-121.
- Hopkins, E., T. Sanvictores, and S. Sharma, *Physiology, acid base balance*. 2018.
- Shaw, I. and K. Gregory, *Acid-base balance: a review of normal physiology*. BJA education, 2022. 22(10): p. 396-401.
- Kraut, J.A. and N.E. Madias, *Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management*. Nature Reviews Nephrology, 2010. 6(5): p. 274-285.
- Boyd, J.H. and K.R. Walley, *Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock?* Current Opinion in critical care, 2008. 14(4): p. 379-383.
- Emmett, M., *Metabolic alkalosis: a brief pathophysiologic review*. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2020. 15(12): p. 1848-1856.
- Chand, R., E.R. Swenson, and D.S. Goldfarb, *Sodium bicarbonate therapy for acute respiratory acidosis*. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2021. 30(2): p. 223-230.
- DuBose, T.D., *Acidosis and alkalosis*. Harrison's principles of internal medicine, 2005. 16(1): p. 263.
- Adroque, H.J. and N.E. Madias, *Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement*. Journal of the American Society of Nephrology, 2010. 21(6): p. 920-923.

# Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Semptomlar

Melih BIYIKOĞLU, Mesut TEK, Erdem AKBAY

Pek çok hastalıkta olduğu gibi ürolojik hastalıklarda da anamnez büyük bir önem taşır. Başarılı bir anamnez ile öyküyü uygun sorularla yöneterek doğru tanıya ilerlemek bilgi ve beceri gerektiren bir sanattır. Hastanın semptomlarını doğru tanımlamak ve başarılı bir fizik muayene doğru tanıya ulaşırken hastayı gereksiz tetkik ve zaman kaybından kurtaracaktır.

## Sistemik Belirtiler

Ateş, kilo kaybı, gelişim geriliği gibi durumlar ürolojik hastalıkların semptomları olabilir. Ürogenital sistem enfeksiyonlarından basit akut sistitte ateş beklenmezken, akut pyelonefrit veya akut prostatitte 40°C'ye ulaşan ateş görülebilir. Böyle bir klinik tablo muhakkak idrar kültürü değerlendirmesini gerektirir.

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

## AĞRI

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

- Ne kadar zamandır ağrınız var?
- Ağrı başladığında ne kadar sürer? Ne sıklıkla ağrınız olur?
- Ağrıyı arttıran veya azaltan durumlar var mı?
- Nerede başlıyor, başka bir yere yayılma var mı?

- Ne kadar şiddetli? Şiddeti zamanla değişiyor mu?

Bu gibi genel sorularla ağrı tanımlanmaya çalışılır (akut-kronik, kolik-künt, lokalize-yansıyan ağrı gibi). Kolik ağrı lümenli organlarda obstrüksiyona sekonder olarak oluşur. Hasta hareketi veya pozisyonu ile ilişkisiz ani başlayan ve duran tekrarlayıcı kıvrandırıcı bir ağrıdır. Künt ağrı ise şiddeti daha düşük ve süreklilik gösteren bir ağrıdır. Genitoüriner sistem organlarından kaynaklanan ağrılarda lokal ve yansıyan ağrı görülebilmektedir. Lokal ağrıda hasta ağrı duyduğu yeri gösterebilir. Ağrı patolojinin kaynaklandığı organ ve çevresinde hissedilir. Örneğin akut orşit durumunda testisin kendisinde ağrı hissedilir. Yansıyan ağrı, ağrının patolojinin bulunduğu organın uzağında hissedilmesidir. Nöroanatomik ortak innervasyon ile açıklanabilir. Üreter üst ucundaki bir taşın neden olduğu obstrüksiyon nedeni ile oluşan kolik ağrıda aynı taraf testis ağrısı da görülebilir.

Ürogenital sistemde ağrı enfeksiyon veya obstrüksiyon nedeniyle oluşur. Malignitelerde ağrı ancak obstrüksiyon veya komşu sinir liflerine invazyon sonucu oluşur ve genellikle malignitenin ilerleyen safhalarında ortaya çıkar. Böbrek, testis, epididim gibi organların enflamasyonu parankimde ödem ve distansiyona bu da kapsülde gerilme ile ağrıya neden olur. Üreter gibi lümenli organların obstrüksiyonu sonucu oluşan ağrı ise kolik tarzda semptom gösterir.

### 1) Renal Kolik

Böbrekte ağrı renal kapsülün gerilmesi nedeni ile oluşur. Lokalizasyonu sakrospinalis kasının lateralinde ve 12. kotun hemen altında kostovertebral açıda hissedilir. Bu ağrı sıklıkla subkostal bölge boyunca göbek veya karın alt kadrana doğru yayılır. Böbrek kapsülünün ani

şişmesine neden olan böbrek hastalıklarında görülür. Böbrekte enflamasyon yapan akut piyelonefrit (ani ödemle) ve akut üreter obstrüksiyonu (toplayıcı sistemde artan ani basınç ile) bu tipik ağrıya neden olur. Bununla birlikte, birçok böbrek hastalığının, progresyonları çok yavaş olduğu ve ani kapsül gerilmelerine neden olmadığı için ağrıya neden olmaz. Bu tür hastalıklar arasında renal hücreli kanser, kronik piyelonefrit, staghorn taş, tüberküloz, polikistik böbrek ve kronik obstrüksiyona bağlı hidronefroz bulunur.

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

## 2) Vezikal Ağrı

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

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

## 3) Prostatik Ağrı

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

## 4) Skrotal Ağrı

Akut epididimit, orşit, testis veya apendiks testis torsiyonu şiddetli ağrıya neden olur. Enfekte olmamış hidrosel, epididim kistleri ve testis tümörleri genellikle ağrıya neden olmaz. Varikoselde ise şiddeti değişen kronik ağrı görülebilir ve varikoselektomi sonrası da

ağrı devam edebilir. Üreter taşı aynı taraf testiste yansıyan ağrıya neden olabilir.

## 5) Penil Ağrı

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

## ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI (AÜSS)

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

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

### 1)İrritatif Semptomlar

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

**Poliüri:** İdrar miktarında artış nedeniyle işeme sıklığı ve miktarında artış görülmesidir. Daha çok metabolik hastalıklarda (diabetes insipitus, diabetes mellitus) görülsede aşırı sıvı tüketimi veya anksiyete gibi psikojenik

**Tablo 1.** Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)

ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU (IPSS)						
Son bir ay içerisinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yarıdan az (ara sıra)	Yarı yarıya	Yarisından fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman (genellikle)
1. İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
2. İşedikten sonraki 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
3. Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
4. İdrarınız geldiğinde tutamadığınızı oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
5. İdrarın akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
6. İdrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
	Hiç	1 defa	2 defa	3 defa	4 defa	5 defa
7. Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5
<b>Toplam skor:</b> Hafif:0-7 Orta:8-19 Şiddetli:20-35						
ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ						
Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar durumunuz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?						
Çok mutlu	Mutlu	İyi	Bazen iyi bazen kötü	Çoğunlukla kötü	Mutsuz	Berbat
0	1	2	3	4	5	6

sebepler neden olabilir. Üriner obstrüksiyonun ortadan kaldırılması da geçici diürece sebep olur.

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

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

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

**Urgency:** Ani başlayan, güçlü idrar yapma isteğidir. Ertelenmesi zor bu idrar isteğini hastalar çoğu zaman ge-

çici olarak kontrol edebilse de az miktarda idrar kaçıışı olabilir (urge inkontinans).

## 2) İşeme ve İşeme Sonrası Semptomlar

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

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

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

**İkınma (straining):** Normal bir işeme esnasında abdominal kasları kullanmaya gerek yoktur. İkınma mesane

çıkış obstruksiyonu olan hastalarda işemeyi başlatmak ve sürdürmek, idrar akım hızını arttırmak için yapılan kas eforudur.

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

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

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

**İşeme sonrası damlama (postvoid dribbling):** İdrar yapma işlemi tamamlanıp kişi tuvaletten kalktığında/ayrıldığında istemsiz olarak az miktarda idrar gelmesidir. Benign prostat obstruksiyonunun erken dönem bulgusu olup, prostatik üretra veya bulbar üretradaki kalan idrarın mesaneyeye dönememesinden kaynaklanır

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

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

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

### 3) İnkontinans

İnkontinans istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır. Kişinin hayat kalitesini düşüren, hijyenik, fiziksel, psikolojik, sosyal sorunlar yaratan bir durumdur. Üriner inkontinansda iyi bir öykü inkontinansın tipi, şiddeti, altta yatan patolojilerin tespiti açısından oldukça de-

ğerlidir. İdrar kaçırma şikâyetim var diyen hastalara şu sorular yöneltilmelidir:

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

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

**Stres inkontinans:** sfinkterik mekanizmaların zayıflığı nedeniyle abdominal basıncı arttıran durumlarda ortaya çıkan istemsiz idrar kaçırma durumudur. Hastalar fiziksel aktivite, öksürme, hapşurma, gülme gibi durumlarda idrar kaçırma şikayetiyle başvururlar. Çok sayıda doğum yapmış, postmenopozal kadınlarda sık görülür. Erkeklerde eksternal sfinkter yaralanmasına neden olan prostat cerrahisi gibi durumlarda görülür.

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

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

**Karışık tip (mikst) inkontinans:** Stres inkontinans ve sıkışma tipi inkontinansın birlikte görüldüğü durumdur. İnkontinans şikayeti olan kadınlarda karışık tip inkontinans görülme sıklığı izole stres inkontinansın 3 katıdır.

**Taşma inkontinans:** Detrusor yetmezliği veya MÇO nedeniyle üriner retansiyon gelişen hastalarda görülür.

İntravezikal basınç üretral dirence eşitlendiğinde sürekli damlama şeklinde idrar kaçırma görülür. İnkontinansın nedeni idrar yapamama olduğundan paradoksal inkontinans da denir.

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

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

## Enürezis

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

## HEMATÜRİ

İdrarda çıplak gözle kan görülmesi durumuna makroskopik hematüri, mikroskop altında büyük büyütmede 3'ten fazla eritrosit görülmesi durumuna ise mikroskopik hematüri olarak adlandırılır. Hemolitik sendromlarda ortaya çıkan hemoglobinüri de idrarın renginin kırmızı görünmesine neden olur. Hematüri ister makroskopik ister mikroskopik olsun göz ardı edilmemelidir. Sistit veya üriner sistem taşı semptomu olabileceği gibi malignite nedeni de olabilir. Bu nedenle detaylı araştırmayı gerektirir. Hematüriyi değerlendirmenin ilk basamağı başarılı bir anamnez ile iyi bir öykü almaktır. Hematüriyi daha iyi tarifleyebilmeleri ve doğru tanıya ulaşmayı kolaylaştırmak için hastalara şu sorular yöneltilir:

- İdrarda sizin gördüğünüz bir kanama oldu mu?
- İşemenin hangi kısmında oluyor?
- Eşlik eden ağrı var mı?
- İrritatif işeme semptomları eşlik ediyor mu?

- İdrarda pıhtı var mı, varsa pıhtının belirli bir şekli var mı?

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

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

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

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

## PNÖMATÜRİ

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

## ŞİLÜRİ

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

## HEMATOSPERMİ

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

## ÜRETRAL AKINTI

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

## SEKSÜEL DİSFONKSİYON

Erkeklerde ve kadınlarda cinsel işlev bozukluğu, fizyolojik ve psikolojik durumlardan etkilenir. Santral, periferik ya da otonomik sinir sistemini etkileyen çeşitli nörolojik bozukluklar, hormonal ve vasküler bozukluklar gibi çeşitli organik patolojiler direkt ya da indirekt olarak cinsel işlev bozukluğuna yol açmakta, hastaların ve partnerlerinin seksüel fonksiyonlarının birçok yönünü etkileyerek memnuniyetsizlik ve anlaşmazlığa neden olabilmektedir. Bunların yanı sıra pek çok psikojenik etken de seksüel disfonksiyona neden olabilmektedir.

### 1) Libido Kaybı

Libido kaybı ya da DSM-IV'te yer alan terime göre 'hipoaktif cinsel istek bozukluğu' en az 6 aydır var olan cinsel aktivite için cinsel fantezilerin veya cinsel arzunun eksikliği ya da yokluğu ile karakterizedir. Testosteron seviyelerinde düşüklük, hiperprolaktinemi ve hipotiroidinin cinsel ilişki isteğinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Dopamin antagonisti antipsikotik ilaçlar hiperprolaktinemiye neden olarak libido kaybına yol açabilmektedir. Depresyon, anksiyete, çe-

şitli psikiyatrik rahatsızlıklarda cinsel istekte azalma beklenen semptomlardır.

### 2) İmpotans

Eretil disfonksiyon (ED), cinsel performans veya tatmin için yeterli penil ereksiyon elde etme ve/veya sürdürme yeteneğinin olmamasıdır. Erkeklerde en sık görülen seksüel disfonksiyondur. ED, dünya çapında 20 yaşından büyük erkeklerin yaklaşık %20'sini etkiler ve yaşın ilerlemesi ile daha da kötüleşir. 40 yaşından genç erkeklerde prevalans %1-10 civarında başlar ve 70 yaşından büyük erkeklerde %50-100'e kadar çıkar. Hormonal, vasküler, nörolojik, psikojenik nedenler ED'ye yol açabilir. Ayrıca ilaç ilişkili ED olabileceğinden kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. Birçok antihipertansif ilaç geri dönüşümlü ED'ye yol açabilir. ED ile ilişkili diğer ilaç sınıfları arasında antipsikotikler, antidepresanlar, rekreasyonel ilaçlar ve daha fazlası bulunur.

Hasta değerlendirilirken iyi bir anamnez alınmalı geçirilmiş cerrahiler, pelvik radyoterapi öyküsü, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, aktif duygu durum sorgulanmalıdır. Psikojenik ED için daha önce tedavi aldı mı aldıysa fayda görüp görmediği öğrenilmelidir. Uluslararası Eretil Disfonksiyon İndeksi (IIEF) gibi iyi standardize edilmiş olan birkaç anket, hastanın öyküsüne katkı sağlayan kullanışlı araçlardır. Fiziksel muayene, nörolojik, kardiyovasküler ve genital sistemlere odaklanmalıdır. Küçük testisler veya jinekomasti gibi hipogonadizme işaret eden bariz fiziksel bulgular kaydedilmelidir.

### 3) Ejekülasyon Bozuklukları

**Prematür ejakülasyon (PE);** en sık görülen ejakülasyon bozukluğudur. PE'nin çeşitli tanımları bulunsa da 2020 AUA PE kılavuzları hayat boyu PE'yi yetersiz ejakülasyon kontrolü, buna bağlı rahatsızlık ve penetrasyondan itibaren 2 dakika içinde gelişen ejakülasyon olarak tanımlar. İlginç şekilde, genel erkek popülasyonunun yalnızca %2.5'inde anormal intravajinal ejakülasyon geciktirme süresi (IELT) var olmasına rağmen, bu rahatsızlığa sahip olduğunu bildirenlerin sayısı bundan çok daha yüksektir. PE prevalansı %20-%30 arasında olmak üzere büyük farklılıklar göstermektedir. Prematür ejakülasyon paterni, epizodik olarak veya en az birkaç aylık bir süre boyunca sürekli olarak ortaya çıkar. PE hayat boyu ve kazanılmış olarak ikiye ayrılır.

**Gecikmiş ejakülasyon (GE);** prevalansı ise daha belirsiz olup, çalışmalar erkeklerin yaklaşık %40'ı kadarının etkilendiğini ve yaşlanma ile şiddetlendiğini bildir-

mehtir. GE'nin bir diğr nedeni ise selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanımını ya da ani kesilmesi. SSRI kullanan erkeklerin yaklaşık %5-15'inde cinsel fonksiyon bozukluğu görülür ve bazen ilk dozdan sonra bile ortaya çıkabilir.

**Anejekülasyon;** kişide orgazm gelişmesine rağmen ejakülasyon olmaması durumudur. Ejekülatuar kanal obstrüksiyonu, diyabet, spinal kord hasarı, kauda equina lezyonları ve bazı retroperitoneal cerrahiler sonrası görülebilir.

**Retrograd ejakülasyon (RE);** orgazm yaşanmasına, bulbokavernöz kaslarda kontraksiyon olmasına rağmen ejakülasyon yokluğudur. Hasta ilişki sırasında ejakülasyon olmadığını, ilişki sonrası ilk idrarının bulanık geldiğini söyler. Etiyolojisinde diyabet, genellikle AUSS'ye yönelik uygulanan mesane boynu cerrahileri, alfa blokör ilaç kullanımı yer alır.

**Ağrılı ejakülasyon (odinogazmi);** ejakülasyon sırasında ağrı, rahatsızlık duyma durumudur. Prostatit, üretrit, seminal vezikülit gibi enfeksiyon durumlarında izlenebilir ve BPH/AUSS olan erkeklerin yaklaşık %25'inde görülebilir.

#### 4) Orgazm Bozuklukları

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

**Orgazm sonrası baş ağrısı;** nadir de olsa izlenebilen bir diğr orgazm bozukluğudur.

#### 5) Genitopelvik Ağrı/Penetrasyon Bozukluğu

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

**Disparoni;** cinsel ilişki sırasında ağrı olmasıdır. Kasık bölgelerinde acı, yanma, batma, huzursuzluk şeklinde kendini gösterir.

**Vajinismus;** vajinismus, vajinayı çevreleyen kasların spazmidir. Vajene penis girişi imkânsız ya da çok ağrı-

lıdır. Vajinustusta penis dışında herhangi bir nesnenin de (parmak, spekulum vb.) vajene girişi mümkün olmayabilir. Hastalar cinsel birliktelik veya vajene bir cisim girişini düşündüğünde dahi kasılma ve ağrı duyabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Andreoli SP: Renal manifestations of systemic diseases. *Semin Nephrol* 1998;18:270.
2. Steinberg PL et al: A standardized pain management protocol improves timeliness of analgesia among emergency department patients with renal colic. *Qual Manag Health Care* 2011; 20(1):30-36
3. Borda AP, Charney-Sonnek F, Fonteyne V, et. al. Guidelines on pain management and palliative care. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2014
4. McAninch JW, Lue TF, editors. *Smith&Tanagho's General Urology*. 18th ed. :Mc Graw Hill;2013. p. 31-47 ISBN: 978-0-07-163260-7
5. Eisner BH et al: Ureteral stone location at emergency room presentation with colic. *J Urol* 2009;182(1):165-168.
6. Wampler SM, Llanes M: Common scrotal and testicular problems. *Prim Care* 2010;37(3):613-626, x
7. Biyikoglu M, Cayan S. "Evaluation and Management of Sexual Dysfunction in Men and Women", *Campbell Walsh Wein Handbook of Urology Turkish 1st Edition*, eds., Onder Yaman, Muhammed Arif İbis. (Elsevier Limited, 2024, 14th Chapter), 351-379
8. Senel S, Sevinc AH, Dursun Murat, Kadioglu A, "Approach and treatment to sexual dysfunction", *Neurourology*, eds., Omer Bayrak, Murat Dincer, Kadir Onem, Ates Kadioglu, (Turkish Association of Urology/ Turkish Urology Academy No: 63, 2024), 211-20
9. Green E, Ali Z: Flank pain and haematuria. *BMJ* 2009;339:b5443
10. Crawford ED: Management of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: The central role of the patient risk profile. *BJU Int* 2005;95(Suppl 4):
11. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol*. 2010 Sep;58(3):384-97. PubMed PMID: 20825758
12. *Campbell-Walsh Urology*, 11. edition, Chapter 75. pp. 1761-1795
13. Gravas S, Bach T, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) uploads/16-Male-Sexual-Dysfunction\_2017\_web. pdf: EAU; 2017 [cited 2017 10.06.2017].
14. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. In *Campbell-Walsh Urology* (Editors: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA), 11th Edition, Elsevier, Philadelphia 2016, Chap 103, 2425-2562
15. *Campbell-Walsh Urology*. Wein JA. Elsevier inc. 10th eds. Section XIV. Chapter 60. Yoshimura N, Chancellor MB (eds). 2014: 1786-1833
16. *Campbell-Walsh Urology*. Wein JA. Elsevier inc. 10th eds. Section XVII. Chapter 127. Jeung CK, Jennifer DY, Sihoe MD (eds). 2014: 3411-3430
17. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *The Journal of urology*. 1997 Aug;158(2):481-7. PubMed PMID: 9224329. Epub 1997/08/01. Eng
18. Swithinbank LV et al: The natural history of daytime urinary incontinence in children: A large British cohort. *Acta Paediatr* 2010; 99(7):1031-1036.



19. Kanematsu A et al: Objective patterning of uroflowmetry curves in children with daytime and nighttime wetting. *J Urol* 2010; 184(4 Suppl):1674–1679
20. Burkhard FC, Lucas MG, Berghmans LC, et al. Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. © European Association of Urology (EAU). Urinary Incontinence in Adults-Limited Update March 2016.
21. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence Malcolm G. Lucas, Ruud J.L. Bosch, Fiona C. Burkhard ve ark. *Eur. Urol.* 62 (2012),1130-1142
22. Lucas M, Bedretdinova D, Bosch J, Burkhard F, Cruz F, Nambiar A, et al. Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology. 2014.
23. Austin, P. F., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 471
24. Bayrak O, Şen H, Yağcı F. Kadın inkontinansında tanı ve değerlendirme. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi*. Editör: Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2015; 145-52
25. EAU Guidelines on Urinary Incontinence, 2016
26. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012;188:2473–81.
27. 4. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*.2000 Feb;163(2):524-7.
28. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology*. 2001 Apr;57(4):604- 10
29. Wong LM et al: Creation and validation of a visual macroscopic hematuria scale for optimal communication and an objective hematuria index. *J Urol* 2010;184(1):231–236.
30. Gore JL, Swerdlo RS, Rajfer J: Androgen deficiency in the etiology and treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin N Am*, 32 (2005): 457-468
31. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Heidelberg: Springer, 2010.
32. Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta M, et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study group. *Turk J Urol* 2017; 43(2): 122-9
33. Jannini EA, Ciocca G, Limoncin E, Mollaioli D, Di Sante S, Gianfrilli D, et al. Premature ejaculation: old story, new insights. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1061- 73
34. Ia Y, Li J, Shan G, Qian H, Wang T, Wu W, Chen J, Liu L. Relationship between premature ejaculation and depression: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):4620.
35. Shamloul R and Ghanem H: Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013; 381: 153-165
36. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Sex Med Rev*. 2016;4(3):197-212

# Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Fizik Muayene

Semih TÜRK, Hüseyin Cihan DEMİREL, Nurettin Cem SÖNMEZ

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

## GENEL DEĞERLENDİRME

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

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

## BÖBREKLERİN MUAYENESİ

Böbreklerin diyafram ve kostaların altında yerleşim gösterip, arkada Quadratus Lumborum ve Psoas kasları,

önde periton, batın içi organlar ve abdominal kaslar ile çevrili bulunması fizik muayenesini güç kılar. İnspeksiyon bulgusu olarak ileri evre tümör veya perinefritik abse varlığında kostovertebral açıda dolgunluk görülebilir. Ayrıca renal travma sonrası yanda oluşan ve büyüyen kitle görüldüğünde progresif hemorajiden şüpheleniriz.

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

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

Muayenede genişlemiş bir renal kitle; tümör, kist, hidronefroz, kompansatuar hipertrofi veya polikistik böbrek hastalığını bize düşündürür. Bunun yanı sıra aynı bölgede retroperitoneal tümör, dalak, bağırsak,

safra kesesi veya pankreas ile ilgili bir lezyonun olabileceği de unutulmamalıdır.

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

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

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

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

## MESANENİN MUAYENESİ

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

Posterior üretral valv sonucu, obstrüksiyona sekonder hipertrofik mesanesi olan, özellikle erkek infantlarda ve erkek çocuklarda suprapubik derin palpasyonu ile mesane sert kitle şeklinde hissedilebilir. Sliding inguinal hernide, herni kesesinin bir duvarını mesane oluş-

turabilir. Bu durumda mesane tam dolu iken skrotumun sıkılarak mesanenin daha da dolduğu görülebilir.

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

## ERKEKLERDE DIŞ GENİTALLERİN MUAYENESİ

### • Penis

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

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

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

### • Skrotum ve İçerikleri

Skrotum cildi değerlendirildiğinde sebace kistler, hemangiomlar, travma bulguları, kıl foliküllerinin enfeksiyonuna bağlı püstüller, ödem ve yüksek derece varikoseli olan hastalarda dilate ven pakeleri görülebilir. Spontan skrotal fistül akla ürogenital tüberkülozu getirir.

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

Muayene sırasında testisler skrotumda palpe edilemeyebilir veya atrofik olabilir.

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

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

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

## ERKEKLERDE PROSTAT VE REKTAL MUAYENE

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

Dijital rektal muayeneye başlamadan önce rutin idrar analizi için örnek alınması, prostatik sekresyonların kontaminasyonunu engellemek için önemlidir. Muayene

ne genellikle hastanın ayakta iken önündeki masaya doğru dizleri hafif fleksiyonda eğildiği pozisyonda, dizdirsek pozisyonunda veya dizlerini karnına çekerek yan yattığı pozisyonda gerçekleştirilir.

Rektal muayene ilk olarak anüsün inspeksiyonu ile başlar. Hemoroid, fistül, rektal kanser ve mukozal polip açısından değerlendirilir. Perianal bölgenin hassasiyeti ve bulbokavernöz refleks test edilmelidir. Digital muayene prostatın palpasyonuna yönelik olsa da anal sfinkter tonusu kontrol edilmeli, rektum duvarı çepeçevre hissedilerek olası bir kitle açısından incelenmelidir. Anal sfinkter tonusunun artmış yada azalmış olması benzer durumun üriner sfinkter ve detrusor tonusunda da olabileceğini bizlere düşündürür.

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

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

## KADINLARDA PELVİK MUAYENE

Muayene için hasta standart litotomi pozisyonunda olmalıdır. Dış genital yapılar ve vajen girişinin inspeksiyonu dikkatlice yapılmalıdır. Atrofik değişiklikler, genital siğiller, akıntı; üretra meatusunda olabilecek karünkül, mukozal hiperplaziler, kistler ve mukozal prolapsus değerlendirilir. Yenidoğanlarda ve çocuklarda vajinal vestibül, labial füzyon, hipertrofik klitoris ve labium majorun skrotalizasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Hastaya valsalva manevrası yaptırılarak sistosel ve rektosel kontrol edilmelidir. Stres üriner inkontinansı değerlendirmek için öksürük ile inkontinans provoke edilir ve hastanın idrar kaçırması değerlendirilir

## NÖROLOJİK MUAYENE

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

Kremaster refleksi, uyluğun üst ve iç kısmının sıvazlanması ile aynı tarafta testisin yukarıya çekilmesidir. Yüzeysel refleks olması nörolojik disfonksiyon açısından

bize kısıtlı bilgi sağlasa da testis torsiyonu, üst ve alt motor nöron hastalıkları ve L1-L2 omurga hasarından dolayı vücutta bulunmayabilir. Bu durum ayrıca fitik ameliyatı sırasında ilioinguinal sinirin hasarına bağlı da oluşabilir. Çocuklarda bu refleksin aşırı aktif olması nedeniyle yanlış kriptorşidi tanısı konulabilir.

## KAYNAKLAR

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

# Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Temel Laboratuvar İncelemeleri

Erdal YILMAZ

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

## İDRAR ANALİZİ

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

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

## İdrar Numunelerinin Toplanması

1. Spot (Anlık) İdrar: Rutin analizler için kullanılan günün herhangi bir saatinde alınan idrar nu-

munesidir. Mümkün olduğu kadar sabah açlık idrarı tercih edilmelidir. Hasta yemek yedikten veya birkaç saat ayakta durduktan sonra alınan idrar örnekleri alkali olduğundan, parçalanmış alyuvar ve silindirleri veya hızlı çoğalan bakterileri içerebilir; bu nedenle hasta yemek yedikten birkaç saat sonra alınmış ve bir saat içerisinde incelenmiş taze idrar örneği en güveniliridir. İnteroitus veya salgılanan prostatik sekresyonların kontaminasyonundan sakınmak için genital veya rektal muayeneden önce alınmalıdır. Kondom veya kronik katater veya intestinal konduit drenaj torbasından örnek alarak analiz yapmak uygun değildir.

2. 24 saatlik İdrar: Temiz ve renkli şişe kullanılarak sabah 8.00'den ertesi sabah aynı saate kadar toplanan numunedir. Toplamaya başlarken mesanedeki ilk idrar atılır. Kalitatif analiz için toplanan numunenin hemen çalışılması gerekir. Zira bakteri varsa çoğalır, glukoz varsa azalır, idrar pH'ı asit ise alkali olur, inorganik maddeler çökeler, şekilli elemanlar varsa çoğalır.
3. Gündüz ve Gece İdrarı: Akşam yemeğinden en az üç saat sonra başlanıp 12 saatlik idrar biriktirilmesi gece idrarı, kahvaltıdan sonra başlanıp 12 saatlik idrar toplanması ise gündüz idrarı değerlendirmesi için idealdir.
4. Çocuklardan İdrar Toplanması: Ticari olarak piyasada bulunan özel torbaların genital bölgeye yapıştırıldıktan sonra alınan numune bekletilmeden değerlendirilmelidir.
5. Kataterle İdrar Toplanması: Tercihen ilgili hekim tarafından kritik hastalarda bakteriyolojik tetkik veya infravezikal obstrüksiyonlarda mesaneden kataterle numune toplanmasıdır. Kadınlarda bu şekilde numune alınıp değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verir.

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

### İdrar Numunelerinin Saklanması

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

### İdrar Analiz Şekilleri

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

### İdrarın Fiziksel (Makroskopik) Analizi

- Miktar: Günlük ortalama normal yetişkin insanlarda miktar 600-1800 mL.dir.
- Renk: Açık sarı ile koyu sarı arasında değişir. İdrar çok konsantre ise koyu sarı renktedir.
- Koku: Kendine has ve özel bir kokusu vardır. İdrar bekletilirse keskin amonyak kokusu alınır.
- Görünüm: Normal taze idrar berraktır.
- pH: 4.5 ile 8 arasında değişmekle beraber ortalama 6 civarındadır. pH-metre ile ölçüm yapılması kesin sonuca vardır. Büyük öğünden sonraki 2 saat içinde veya oda ısısında birkaç saat kalan idrar alkali eğilimdedir.
- Dansite: Normal yetişkinlerde 1015 ile 1025 arasındadır. Refraktometre veya dansitometre (ürinometre) ile bakılır. Düşük dansite (<1010) hidrasyonu gösterir (gerçek veya vücut tarafından algılanan) ve yüksek dansite (>1020) dehidrasyonu yansıtır. Alkali pH, sonucu yanlış düşük gösterebilir (0.005 pH ünitesi başına>7.0).
- Osmolalite: İdrardaki partiküllerin ölçümü olup genellikle dansitometri ile paralellik gösterir.

### İdrarın Kimyasal Analizi

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

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

#### İdrarda Proteinürinin Görüldüğü Durumlar:

- Fonksiyonel: Aşırı egzersiz, uzun süre soğukta kalma, gebelik, diete bağlı sebepler
- Organik:
  - Prerenal: Konjestif kalp yetmezliği, ateşli hastalıklar, İleus, renal vende tümör trombüsü, şok, toksik sebepler, anemi-lösemi gibi kan hastalıkları
  - Renal: Akut-kronik glomerülonefrit, nefrotik sendrom, pyelonefrit, böbrek tüberkülozu, amiloidozis, nefroskleroz, polikistik böbrek hastalıkları
  - Postrenal: üreter, mesane, prostat enfeksiyon ve tümörleri

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

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

İdrarda Hemoglobin: İdrar kırmızı veya kahverengiye boyandığı halde sedimentin incelenmesinde eritrosit hiç yoksa mevcut rengin hemoglobin, miyoglobin

veya porfirinemiye ait olduğu şu şekilde anlaşılır; bir deney tüpüne bir ml idrar, 3 ml sülfosalisilik asit %3 lük) konarak çalkalanır ve süzülür. Eğer süzüntü aynı renkte kalmışsa bu porfirinden veya kullanılan ilaçlara bağlı gelişmiş olabilir. Renk kızıl kahvrenge ise hemoglobinüri veya myoglobinüri olabilir.

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

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

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

### İdrarın Mikroskopik Analizi:

Toplandıktan birkaç dakika içinde incelenecekse sabah ilk idrarı en iyi örnektir. İdrar 1500-2000 devirde 5 dakika kadar santifüj edilir. Yüksek devirde ve uzun sürede yapılırsa şekilli elemanlar bozulabilir. Tüpün dibindeki sediment lam üzerine konularak incelenir. Önce küçük (x10) sonra da büyük (x40) objektifle sediment sahası taranır. Sedimentteki elementlerin maksimal kontrastını temin etmek, aydınlatmadan sakınmak için mikroskop diaframı mümkün olduğunca kısılmalıdır. İdrar sedimentinde görülen organik elemanlar; a. Silindirler (Hyalin, granül, mum, eritrosit, lökosit, epitelyum, yağ, pigment, fibrin) b. Pseudosi-

lindirler (Silindrioidler, müküs iplikleri, küf mantarı lifleri) c. Hücresel elemanlar (Eritrosit, lökosit, epitelyum hücreleri, bakteriler, spermatozoidler, uretra flamanları). İnorganik İdrar Sedimentleri (Kristaller) ise şunlardır; a. Asit idrarda görülenler (ürik asit, kalsiyum sülfat ve oksalat, amorf ürat, lösin, tirozin, sistin) b. Alkali idrarda görülenler (amonyum-magnezyum-fosfat, kalsiyum fosfat ve karbonat, amorf fosfat, amonyum ürat) c. Nadir görülen kristaller (Hippurik asit, kolesterol, ksantin, hematoidin, bilirubin, melanin)

### İdrarda Hücresel Elemanlar:

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

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



Resim 1. İdrarda eritrosit





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

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

**Epitel Hücreleri:** Her mikroskop sahasında 5-6 epitel hücresi görülmesi normaldir. Kadın idrarında daha

fazla olur. Sonda ile alınan idrarda epitel hücresinin çok bulunması üriner sistemdeki deskuamasyonu gösterebilir. Kübik tipte epitelyum hücreleri, üriner sistemin herhangi bir kısmının derin tabakalarına aittir. Akut-kronik böbrek hastalarının idrarlarında sıklıkla rastlanır. Squamöz tipteki epitel hücreleri vajina, vulva ve erkek üretra mukozasından kaynaklanır. Silindirik tipteki hücreler ise mesane, üreter ve böbrekten köken alır

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

Strip (Daldırma Çubukları) ile İdrarda bakılan parametreler:

Lökosit (%95-98 doğru sonuç verir.), Nitrit, Protein, Eritrosit (Sonuçlar, mikroskopla teyit edilmelidir. Çünkü stripler eritrosit dışında hemoglobin ve myoglobini de ölçer.), pH, Dansite, Glukoz, Keton cisimleri

## TESTING AND READING TIME

Rev.08/2010

	Neg.	Trace	Small	Moderate	Large		
Leukocytes 120s	Neg.	15	70	125	500	cells/ $\mu$ l	
Nitrite 60s	Neg.	Positive Any degree of uniform pink color					
Urobilinogen 60s	3.2	16	32	64	128	$\mu$ mol/l	
Protein 60s	Neg.	Trace $\pm$	0.3	1.0	3.0	$\geq 20.0$	g/l
pH 60s	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
Blood 60s	Neg.	Non hemolyzad 10Trace	Hemolyzad 10Trace	25 Small	80 Moderate	200 Large	cells/ $\mu$ l
Specific Gravity 45s	1.000	1.005	1.010	1.015	1.020	1.025	1.030
Ketone 40s	Neg.	Trace	Small	Moderate	8.0	Large	mmol/l
Bilirubin 30s	Neg.			Small	Moderate	Large	$\mu$ mol/l
Glucose 30s	Neg.	5 Trace	15	30	60	110	mmol/l

**Resim 3.** İdrar strip parametreleri ve değerlendirmesi



**Resim 4.** İdrarda hegzagonal sistin kristali

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

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

- Ürik asit kristalleri; Sarı, kahverenkli, halter, kama, baklava dilimi şeklinde, prizmatik rozetler halinde görülür.
- Triple Fosfat kristalleri; Tabut kapağı veya çatı biçiminde ve renksiz görülürler.
- Kalsiyum Fosfat kristalleri; Rozet veya yıldız şeklinde görülür.
- Kalsiyum Okzalat Kristalleri; Mektup zarfı biçiminde renksiz olarak görülür. Bu kristaller HCl'de erir, amonyak eklenmesiyle tekrar eski halini alır.
- Sistin kristalleri; Renksiz, ışığı fazla kıran, altı köşeli levhalar halinde ve oldukça kalın şekilde görülür.

### Bakteriüri varlığında mikroskopik inceleme:

Erkekten alınan temiz orta akım veya kadından suprapubik aspirasyonla alınan idrarın yüksek büyütmede incelenmesi ile birkaç bakteri görülmesi enfeksiyon tanısı koydurur. Lamı metilen mavisi ile boyayarak bakteri saymayı kolaylaştırmak ve epitelden ayırtetmek mümkündür. UF-50 akım sitometrisi ile bakterileri daha yüksek doğruluk oranı ile saptamak mümkün olabilir.

### Bakteriüride Kültür çalışmaları:

İdrarda mevcut mikroorganizmayı tanımlamak ve sayısını hesaplayarak hangi ilaçların etkili olacağını tah-

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

### Hızlı bakteriüri testleri;

- a. Birkaç saat et suyu vasatında enkübe edilmiş idrarın bulanıklık derecesinin ölçülmesi
- b. Bir yüzü eozin metilen mavisi, diğer yüzü besleyici agar ile kaplı ufak striplerin idrar örneğine batıldıktan sonra 24 saat enkübe edilmesi
- c. Bir yüzünde kanlı agar, diğer yüzünde dezoksikolatla kaplı plastik kültür plaklarına idrarın inoküle edilmesi

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

### İdrarın Hormonal İncelemesi

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

### İdrarda bakılan tümör belirteçleri

Yüksek riskli popülasyonlarda mesane kanseri taraması, ürotelyal karsinomlu hastaların takibinde nüksü belirleme ve üst üriner sistemin taranması, hematüri ve semptomatik hastaların değerlendirilmesinde idrar sitolojisi kullanılabilir. İdrar sitolojisinin yanlış pozitif oranı çok azdır ve dolayısı ile özgüllüğü yüksektir.

Buna karşılık duyarlılığı düşüktür. Düşük dereceli tümörleri tanımada yetersizdir. Bu açığı kapatmak üzere günümüze kadar idrarda birçok tümör belirteci tanımlanmıştır. Bunlar arasında Urovysion, BTA stat, NMP 22 ve uCyt+/İmmunocyt, FDA tarafından onaylanmış belirteçlerdir.

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

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

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

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

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

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

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

## Taş bileşenlerinin Analizi

Tekrarlayan taş hastalığı ve taş hastalığı için risk faktörü olanlarda, 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatinin, okzalit, sitrat, magnezyum, ürik asit, sistin düzeyinin ölçülmesi medikal tedavinin planlanmasında ve profilaktif önlemler açısından önemlidir. Eğer tek bir 24 saatlik idrar analizinden yeterince sonuç alınmamışsa,

iki kez randomize 24 saatlik idrar toplatıldıktan sonra bir hafta süreyle kalsiyum, okzalata ve sodyumdan fakir bir diyet uygulanarak üçüncü 24 saatlik idrar analizi yapılması faydalı olacaktır.

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

## Üretral Akıntının İncelenmesi:

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

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

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

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

## Vajinal Akıntının İncelenmesi

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

## Gastroüriner Fistül Analizleri

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

## BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

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

### Ekskresyon Testleri

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

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

**İndigo Karmin Testi:** PSP testine benzeyen ekskresyon testidir.

**İntravenöz Ürografi:** Glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonu gösterir.

**Klirens Testleri:** Böbreklerin bir dakikada belirli bir maddeden temizlendiği plazmayı gösterir. Kreatinin

klirensi, glomerüler filtrasyon hızını ölçmekte kullanılır. Endojen kreatinin, iskelet kas dokusunun son metabolizma artığıdır. Organizmanın kreatinin üretimi sabittir. Böbrek fonksiyonları %50'nin altına düşene kadar serum kreatininini normal sınırlarda kalır. Kreatinin klirensinin normal değerleri 90-110 ml/dakikadır. Aslında bireyler arasında kas kitlesi farklı olduğundan 70-140 ml/dakika aralığının normal kabul edilmesi daha doğrudur. Kreatinin klirensi 24 saat idrar toplamayı ve serum örneğinin de alınmasını gerektirir. Formülü şu şekildedir; Klirens= İdrardaki klirens (md/dL) x 24 saat içinde dakika başına çıkan idrar (ml) / plazma kreatinin (mg/dL).

### Retansiyon Testleri:

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

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

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

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

## KAN, SERUM VE PLAZMA ANALİZLERİ

### Tam Kan Sayımı

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

### Kan Pıhtılaşma Analizleri

Açıklanamayan hematüri olan bir hastada vonWillebrand hastalığı, karaciğer bozukluğu veya alınmış salisilatlar karşı aşırı duyarlılık gibi sinsi bir durumdan şüphelenilmediği sürece pıhtılaşmaya ilişkin testler nadiren gereklidir. Protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanının belirlenmesi genellikle yeterlidir.

### Elektrolit Analizleri

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

### Kan Tümör Belirteçleri

Prostat Spesifik Antijen (PSA); prostat epitelyum hücrelerinden salgılanan 34000 molekül ağırlığında bir serin proteazdır. Prostat yapısında tümöral değişiklikler olduğunda difüzyonla prostat kanalcıklarına ve kılcal damarlar aracılığıyla da genel dolaşıma karışır. Prostat dokusu bulunan her erkeğin serumunda ölçülebilecek düzeyde PSA saptanır (Üst sınır 4ng/ml). Prostat dokusunda üretilmesine ve prostata özgü bir tümör belirleyicisi olmasına rağmen prostat kanserine spesifik değildir. Yaşlılarda, BPH'lı hastalarda, prostat enflemasyonlularda, transüretal girişimlerden sonra da düzeyi yüksek saptanabilir. Prostat kanserli hastaların yaklaşık %80'inde normalden yüksek olup tümörün evresine paralel olarak da artar. Yüksek PSA değeri radikal prostatektomiden 21 gün sonra ölçülemeyecek

düzeğe iner. Anti-androjen tedavi sonrası 3-6. ayda 4ng/mL'nin altına düşmesi iyi prognozun göstergesi sayılır. Rekkürens olduğunda hızla yükselir. PSA yararlı bir tarama testi olup tedavi etkinliğinin belirlenmesinde ve erken evre nükslerin tespitinde üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Prostat kanseri tanısında serum PSA yüzdesinin (serbest/total PSA) kullanımının geçerliliği onaylanmıştır. Serbest PSA yüzdesi %10'ına düştüğünde prostat kanserinin %60 oranında olduğu bildirilmektedir. Serbest PSA yüzdesi %25'den büyükse bu oran %8 civarındadır.

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

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

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

Serum Renin Düzeyi: Renal kaynaklı hipertansiyon şüphesinde faydalı olabilir.

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

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

## SPERM ANALİZİ

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

Perhiz süresinin kısalığı, semen hacmi ve yoğunluğunun azalmasına, uzunluğu ise hacminin, yoğunluğunun, ölü, immotil ve morfolojik olarak anormal sperm oranlarının artmasına neden olur. İdeali, semenin mastürbasyon ile, önceden spermisit toksitesinin

olmadığı belirlenmiş, steril ve kuru, geniş ağızlı, cam veya plastik bir kaba toplanmasıdır. Bununla birlikte spermidal ajanlar içermeyen özel olarak üretilmiş silastik kondomların (lateks kondomlar sperm canlılığını ve motilitesini etkiler) yardımı ile ilişki sırasında da toplama yapılabilir. Ejakülasyonun tamamının toplanmasının önemi unutulmamalıdır; çünkü çoğunluğu prostat sıvısından oluşan ilk kısım en yüksek sperm konsantrasyonunu taşır, son kısım ise özellikle veziküller sıvıdır ve semenin büyük bir bölümünü oluşturur.

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

## SEMENİN MAKROSKOPİK ANALİZİ

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

### a) Renk ve koku

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

### b) Likefaksiyon (sıvılaşma, erime) süresi

Semen ejakülasyon sırasında semenogelin I içeren seminal vezikül salgısı ile koagüle olur ve oda sıcaklığında yaklaşık 20 dakika içinde likefaksiyon gerçekleşir. Likefaksiyon, prostat tarafından salınan proteolitik enzimler (fibronilizin, fibrinokinaz, aminopeptidaz) aracılığı ile meydana gelir. Likefaksiyonun değerlendirilmesinde, ejakulat inkübatöre alınarak 37 derecede muhafaza edilir ve likefiye olması beklenir. Likefaksiyon süresinin 60 dakikayı geçmesi veya olmaması, prostatik enzim eksikliğini veya prostat fonksiyonunun yetersiz olduğunu gösterir.

### c) Viskozite

Normal semen visköz kıvamdadır. Değerlendirmede örnek pipet içerisine çekilir ve yer çekiminin etkisi ile damla damla pipeti terk ettiği gözlenir. Anormal visko-

zitede örnek pipeti terk ederken iplik gibi uzar. Uzama 2 cm'den fazla ise patolojik kabul edilir.

### d) Ejakulat hacmi ve pH

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

## SEMENİN MİKROSKOPİK ANALİZİ

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

### a) Aglütinasyon

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

1. Derece-izole (Grade I), aglütinasyon başına ayrılmış sperm <10 spermatozoa, spermlerin çoğu serbesttir;

2. Derece-Orta (Grade II), aglütinasyon başına 10-50 spermatozoa, serbest sperm mevcut;

3. Derece-Geniş (Grade III), aglütinasyon başına >50 spermatozoa, bazı spermatozoalar serbest;

4. Derece-Bütün (Grade IV), bütün spermatozoalar aglütine olmuş ve bağlantılar arası aglütinasyon

### b) Sperm sayısı ve konsantrasyonu

Ejakulattaki sperm hücrelerinin sayısını belirlemek için Neubauer hemositometre, Makler kamerası veya tek kullanımlık sayım cihazları (Mikro-Cell) kulla-

nılmaktadır. Sperm sayımı için 100 µm derinlikte hemositometre sayma kamaraları tavsiye edilmektedir. Spermilerin doğru şekilde sayılarak sayım yapılabilmesi için semenin dilüe edilmesi gerekmektedir. Dilüsyonun derecesi, taze preparatta 200 veya 400 büyütmede görüntü alanı başına sayılan sperm hücresi sayısına göre belirlenir ve mililitredeki sperm sayısı bulunur. Sperm konsantrasyonunu belirlemek için uygun dilüsyon yapıldıktan sonra en az 200 hücre sayılır.

Hesaplama geliştirilmiş Neubauer hemositometresinde aşağıdaki formüllere göre yapılır;

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

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

15x10<sup>6</sup>, toplam sperm sayısı: 39x10<sup>6</sup> olarak belirtilmiştir.

### Sperm motilitesi:

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

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

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

### c) Sperm vitalitesi (canlılık)

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

### d) Yuvarlak Hücre ve Lökosit ayrımı

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

### e) Morfolojik değerlendirme

Semen örneğinden iki smear hazırlanarak havada kurumaya bırakılır. Takiben smear örnekleri fikse edilerek boyanır (Papanicolaou, Shorr, Diff-Quick). Sperm morfolojisi mikroskopik olarak 1000X büyütmede değerlendirilir. Normal bir sperm morfolojisinde baş oval yapıda olmalı, akrozom başın ön kısmının %40-70'ini oluşturmalıdır. Baş bölgesinde vakuol sayısı < 2 olmalı ve vakuol başın kapladığı alanın %20'sini geçmemelidir. Postakrozomal bölgede vakuol olmamalıdır. Kuyruk bölgesinde ise; kuyruk kırık veya kıvrık olmamalı ve 360 derece dönmemelidir. Sperm morfolojisi için normal referans değerler DSÖ'nün 1992 kriterlerinde >%30 iken, 2010 kriterlerinde <sup>3</sup> %4'dür. Kruger'in normal sperm morfolojisi için belirlediği referans değer > %14'dür.

## DEĞERLER DSÖ (2010)

Semen hacmi (ml) 1.5 (1.4-1.7)

Total sperm sayısı (10<sup>6</sup>/ejakülat) 39 (33-46)

Sperm konsantrasyonu (10<sup>6</sup>/ml) 15 (12-16)

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

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

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

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

### Diğer uzlaşmış değerler

pH > 7.2

Peroksidaz-pozitif lökosit (10<sup>6</sup>/ml) < 1.0

### Opsiyonel değerlendirmeler

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

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

Seminal çinko (µmol/ejakülat) ≥2.4

Seminal fruktoz (µmol/ejakülat) ≥13

Seminal nötral glukozidaz (µU/ejakülat) ≤20

## Sperm analizinde DSÖ (2010) kriterlerine göre Terminoloji:

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

## KAYNAKLAR

1. Echeverry G, Hortin GL, Rai AJ. Introduction to urinalysis: historical perspectives and clinical application. *Methods Mol Biol*. 2010;641:1-12
2. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005; 71(6):1153-62.
3. Misdraji J, Nguyen PL. Urinalysis. When--and when not--to order. *Postgrad Med*. 1996; 100(1):173-6, 181-2, 185-8
4. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, Watt I, Glanville J, Sculpher M, Kleijnen J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2006; 10(36):iii-iv, xi-xiii, 1-154.
5. Tomasini JM, Konety BR. Urinary markers/cytology: what and when should a urologist use. *Urol Clin North Am*. 2013; 40(2):165-73
6. Krogsbøll LT. Guidelines for screening with urinary dipsticks differ substantially--a systematic review. *Dan Med J*. 2014; 61(2):A4781.
7. Norris DL 2nd, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2008; 26(2):413-30
8. Rogers J, Saunders C. Urine collection in infants and children. *Nurs Times*. 2008; 5-11;104(5):40-42.
9. Kreder KJ, Williams RD. *Urologic Laboratory Examination*. Smith's General Urology. 17th edition. Editor: Tanagho EA, McAninch JW. New York. McGraw Hill. 2008, 46-57.
10. Özyurt M. Tanı Yöntemleri. Üroloji. Vipaş AŞ. 2000, 65-75.
11. Mehmetoğlu İ. İdrar Analizi. Klinik Biyokimya El Kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri. 2013, 189-244.
12. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
13. Tapısız ÖL, Altınbaş ŞK, Abike F, Göktolga Ü. Jinekolog gözüyle semen analizi ve son gelişmeler. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2012; 9(1): 25-31.
14. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al: Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-1088.
15. Konety BR, Getzenberg RH: Urine based markers of urological malignancy. *J Urol* 2001;165: 600-611.
16. Neste L Van, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al: Prostate cancer detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker based risk score. *Eur Urol* 2016;70:740-748.
17. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, et al: How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;176:119-124.
18. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. Infertility. *EUA Guidelines* 2020.





# Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Radyolojik İncelemeler

Eriz ÖZDEN

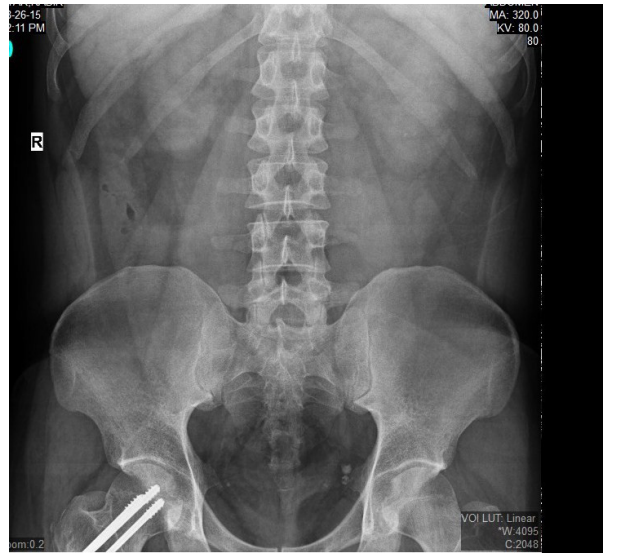
Bu bölümde en sık kullanılan radyolojik tetkiklerin temel özelliklerini, potansiyel zararlarını, güçlü ve zayıf yönlerini kısaca değerlendirip, hangi durumlarda hangi görüntüleme yöntemlerinin tercih edilebileceğini tartışacağız. Ek olarak son yıllarda giderek daha önemli hale gelen bazı yeni radyolojik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

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

## DİREKT ÜRİNER SİSTEM GRAFİSİ

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ürolojide en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Diğer radyolojik tetkikler bir radyolog tarafından raporlanırken, DÜSG, ayakta direk batın grafisi ya da akciğer grafileri genellikle raporlanmadan gelmektedir. Bu yüzden her hekimin bu temel grafileri değerlendirmeyi iyi bilmesi, özellikle uzmanlık eğitimi sırasında mümkün olduğu kadar çok DÜSG inceleyip göz alışkanlığı sağlaması önemlidir.

DÜSG değerlendirilirken öncelikle grafinin doğru alanı kapsayıp kapsamadığına bakılmalıdır. Doğru çekilmiş bir DÜSG’de en az yukarıda T12 vertebra korpusunun üst kenarı, aşağıda ise simfizis pubisin üst ucu görülebilmelidir (Resim 1). Böylece böbrek üst



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

pollerinden mesane tabanına kadar olan alan grafi- de kapsamış olur. Günümüzde grafilerin çoğu dijital yöntemlerle çekilip değerlendirildiğinden, görüntünün kalitesi ya da yetersiz olma olasılığı çok azalmıştır. Ancak çekim tekniği kötü olan grafilerde, hastanın ala- cağı ek radyasyonu da göz önünde bulundurarak, ge- gerekirse çekimin tekrarı istenebilir. DÜSG temel olarak; böbreklerin yerinin, şeklinin, boyutlarının, kontur de- fektleri ya da kabarıklıklarının değerlendirilmesi, üri- ner sistemdeki taş opasitelerinin saptanması amacıyla kullanılır. Böbrek boyutları kişinin yapısına göre deği- şiklik gösterebilir. Pratik bir yöntem olarak; hastanın L1 vertebra korpusu yüksekliği ile L1-L2 intervertebral aralığının uzunluğunu toplayıp dört ile çarparsak, böb- rek uzun eksen boyutunu elde ederiz. İki böbreğin uzun aks boyutları arasındaki fark 2 cm'i geçmediği sürece fizyolojik kabul edilebilir. Sağ böbrek sol böbrekten bi- raz daha küçük olabilir ve 2-3 cm kadar daha aşağıda lokalizedir. Böbrek sınırları, perirenal yağ dokunun ya- rattığı kontrast etki (yağ ışın geçirgendir ve böbrek çev- resini ince siyah bir çizgi şeklinde sarar) sayesinde visu- alize edilebilir. Her iki böbrek uzun aksı, üst poller orta hatta daha yakın, alt poller daha uzak şekilde olmalıdır. Alt poller orta hatta üst polden daha yakın izleniyorsa, at nalı böbrek anomalisi akla gelmelidir. DÜSG ile hi- pertrofik ya da atrofik böbrek, renal ektopi, renal kitle lezyonlarına bağlı kontur kabarıklıkları ya da pyelonef- rite sekonder parankimal incelmeler, veya ekstrenal kit- le lezyonlarına bağlı edinsel renal pozisyon anomalileri saptanabilir. Yukarıdakilere ek olarak DÜSG'de kemik patolojileri, hava-sıvı seviyesi gibi patolojik gaz gölge- leri de araştırılmalıdır. Üreter taşı olan tarafta ve taş a yakın lokalizasyonda intestinal hava-sıvı seviyesi izle- nebilir. DÜSG incelenirken, kısaca kemikler de gözden geçirilmelidir. Örneğin L5 ya da S1 düzeyinde spina bi- fida varlığı ürolojik açıdan önemli bir bulgudur. İliak kemikler ya da femur başındaki bazı tümöral lezyonlar da, DÜSG sırasında dikkat çekebilir.

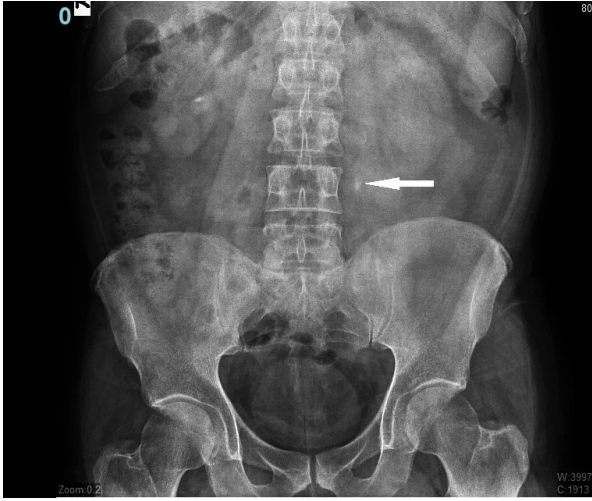
DÜSG ürolitiazis düşünülen hasta grubunda sıklık- la ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak, gö- rüntünün X ışını ile elde edildiği ve dolayısıyla iyonize radyasyon içeren bir tetkik olduğu unutulmamalıdır. DÜSG'nin zayıf yönleri ise; intestinal gaz fazla ise yeter- li görüntü elde edilememesi, non-opak, yani X ışınına geçiren taşların izlenememesi ve taş olduğu düşünülen opasiteler için kesin tanı konulamaması olarak sayıla- bilir. Radyopak, yani DÜSG'de beyaz olarak izlenen ve en sık görülen taşlar kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ve struvit taşlarıdır (Resim 2). Sistin ve ürik asit taşla- rı ise radyolüsendir (non-opak), bu yüzden DÜSG'de görülemezler. DÜSG'nin üriner sistem taşlarını sap- tamadaki sensitivitesi %60 civarında bildirilmektedir.



**Resim 2.** Nefrolitiazis. Her iki böbrek lojunda taş ile uyumlu ml- metrik opasiteler izlenmektedir.

DÜSG'de taş ile uyumlu bir opasite izlendiğinde, bu- nun aslında taş olmayabileceği ve ayırıcı tanıda başka oluşumların da düşünülmesi gerektiği unutulmama- lıdır. DÜSG bize transvers ve koronal düzlemde bilgi verir ancak anteroposterior düzlemde derinlik bilgisi vermez. Örneğin böbrek lojunda izlediğimiz bir opasi- te, karın ön duvarından sırta kadar olan herhangi bir dokuya ait olabilir. Özellikle safra kesesi taşları ve ka- racığere ait kalsifikasyonlar, sağ böbrek taşı ile sıklıkla karıştırılır. Ultrasonografi (US) gibi iyonize radyasyon içermeyen bir yöntem yoksa, lateral grafi çektilererek opasite anteriorda ise safra kesesi, posteriorda lokalize ise böbreğe ait taş olduğu söylenebilir. Çevre organla- ra (dalak ya da karaciğer parankimi kalsifikasyonları, kronik pankreatite sekonder kalsifikasyonlar, vs.) ait kalsifikasyonlar ya da aterosklerotik vasküler patoloji- lere ait görüntülerin yanısıra, böbrek içindeki kist ya da solid kitleye ait kalsifikasyonlar ile, renal parankimal kalsifikasyonlar da taş a benzer görüntü verebilir. Sonuç olarak, DÜSG böbrek taşı varlığından şüphelenmemizi sağlar, ancak kesin tanı koymak için yeterli değildir.

Benzer problem üreter ve mesane taşları için de ge- çerlidir. Üreterler DÜSG'de görülemez. Ancak üreterle- rin trasesini bilerek, olası taş opasitelerini tespit etmek için bu lokalizasyona odaklanabiliriz. Üreterler, pelvis girişine kadar lomber vertebraların transvers proçesle- rinin kökü ile ucu arasında seyredirler (Resim 3). Bu kesimde izlenen bir opasite üreter taşı düşündürse de, kemiğe ait kalsifikasyonlar, lenf nodu kalsifikasyonla- rı ya da bağırsak içeriğine de ait olabilir. Kemik pelvis içinde izlenen opasiteler de üreter alt uç taşı ya da mesa- ne taşı olabileceği gibi, kadınlarda overler ya da uterus a, erkeklerde ise prostata ait kalsifikasyonlar, ya da enjek-

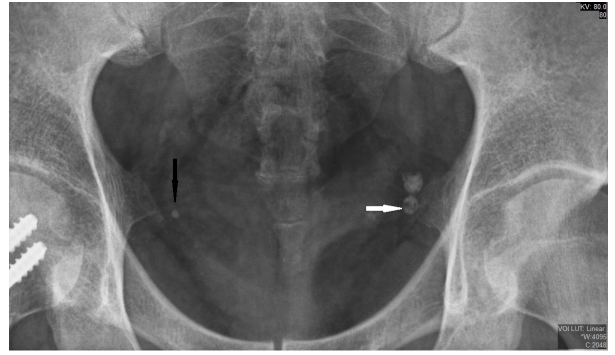


**Resim 3.** Üreterolitiazis. Solda L4 vertebra transvers proçesinin komşuluğunda üreter taşı düşündüren opasite seçilmekte (ok). Ayrıca sağ böbrek orta kesimine uyan lokalizasyonda taş olabilecek opasite izlenmektedir.

siyonlara sekonder yumuşak doku kalsifikasyonları da olabilir. Özellikle pelvik bölgedeki küçük venlerin duvar kalsifikasyonları (flebolit) ile üreter alt uç taşları çok karıştırılır. Bu lokalizasyonda bir opasite izlendiğinde yakından, mümkünse büyüterek bakmak gereklidir. İzlenen oluşumun santrali lüsen, çeperi kalsifiye ise, görüntü büyük olasılıkla taşa değil, flebolite aittir (Resim 4).

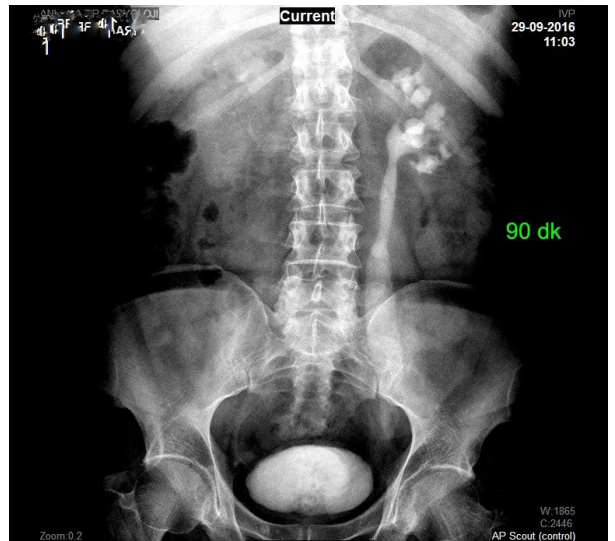
## İNTRAVENÖZ ÜROGRAFI (İVÜ)

Eskiden beri İVP (intravenöz pyelografi) olarak adlandırılrsa da, sadece pyelokaliseal sistem değil, üreterler ve mesane de değerlendirildiğinden, İVÜ daha doğru bir isimlendirilmez. DÜSG gibi X ışını kullanılarak görüntü elde edilir. İntravenöz olarak verilen kontrast maddenin böbreklerden ekskresyonu sırasında belli aralıklarla alınan görüntülerle; intrarenal toplayıcı sistem, üreterler ve mesane görüntülenir. Kontrast madde verilmeden mutlaka DÜSG çekilmeli, kontrastsız alınan DÜSG olmadan İVÜ değerlendirilmemelidir. Çünkü verilen İV kontrast madde de opak olduğundan, taşı örtterek görülmesini engelleyebilir. DÜSG sonrası, yaklaşık 5-15-25. dakika grafileri, dolu ve boş mesane grafileri alınabilir. Böbreğin parankiminde opasite artımının olduğu döneme nefrogram fazı, kontrast maddenin toplayıcı sistem içinde izlendiği döneme ise pyelogram fazı adı verilir. Kontrast maddenin İV yolla verilmesinden yaklaşık 10 saniye sonra arteriel faz, 1-2 dakika sonra nefrogram fazı, 5 dakika sonra ise pyelogram fazı izlenir. İlk grafi genellikle 5. dakikada çekildiğinden, normalde tüm grafilerde pyelogram fazı görüntülerini

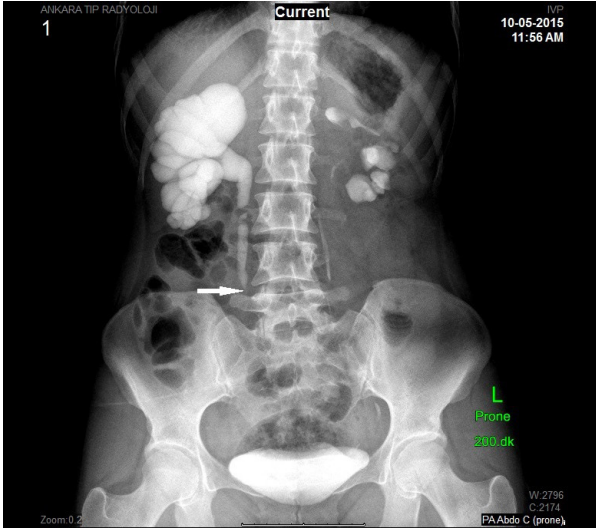


**Resim 4.** Flebolit. DÜSG'de kemik pelvis içinde flebolit ile uyumlu opasiteler izlenmektedir (beyaz ok). Santral kesimlerinde açık ven lümenine işaret eden noktasal lüsenler mevcut. Sağdaki milimetrik opasitede (siyah ok) bu lüseni olmadığından, görünümü üreter taşı düşündürmektedir.

izleriz. Alınan ilk grafide böbrek halen pyelogram fazına girmemiş ise, nefrogramda takılmasına neden olan UP bileşke ya da üreter taşı gibi obstrüktif bir patolojiden şüphelenilir. Bazı vakalarda, 2-3 saat, hatta 24 sonra alınan grafilerde böbreğin pyelogram fazına geçerek girdiği görülebilir. Kontrast maddenin toplayıcı sisteme girmesi ile birlikte toplayıcı sistem duplikasyonları ya da diğer kongenital anomaliler, toplayıcı sistem dilatasyonu, yer kaplayarak dolmuş defektli yaratan lezyonlar izlenebilir. Normal kalikslerin orta kesiminde piramit papillasının neden olduğu hafif basıya bağlı kadeh görünümü izlenir. Toplayıcı sistem obstrüksiyonuna sekonder bir dilatasyonun ilk bulgusu bu santral basının kaybolması kaliks tabanının düzleşmesidir ve kaliseal küntleşme olarak adlandırılır (Resim 5).



**Resim 5.** İVÜ. Sağ böbrek 90. dakikada halen pyelogram fazına girmemiş. Sol üreterde belirgin dilatasyon izlenmektedir. Kaliksler küntleşmiştir.



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

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

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

Mesane doluyken alınan grafilerle; mesane hacim değişiklikleri, duvar kalınlaşması, trabekülasyonu, divertikül formasyonları ya da mesane şekil bozuklukları

da değerlendirilebilir. Erkeklerde mesane inferior kesimindeki düzgün sınırlı dolum defektlerinde benign prostat hiperplazisi (BPH), kadın hastalarda mesane superior kesimindeki dolum defektlerinde ise uterus basısı akla gelmelidir.

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

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

## SİSTOGRAFI

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

## VOIDİNG SİSTOÜRETROGRAFI

Özellikle pediatrik grupta sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Mesane içine kontrast madde verilirken, miksiyon öncesi ve miksiyon sırasında üreterlere, renal pelvis ve kalikslere kontrast madde reflüsü (vezikoüreteral reflü) araştırılır. Reflü derecelendirmesi şu şekilde yapılır. Grade 0'da reflü yoktur. Grade 1'de renal pelvise ulaşmayan üreteral reflü izlenirken, grade 2'de renal pelvise kadar ulaşan kontrast madde görülür, ancak dilatasyon

yoktur. Grade 3 'de hafif üreter ve pelvikaliseal sistem dilatasyonu mevcuttur. Grade 4'te ise orta derecede dilatasyonu izlenir. Grade 5'te belirgin dilate, tortuose üreter ile birlikte belirgin üst üriner sistem dilatasyonu görülür. İşeme sırasında alınan oblik görüntülerle, mesane boynu ve üretra ile ilgili anormallikler de saptanabilir. Floroskopi altında yapılan ve iyonize radyasyon içeren bir yöntem olduğundan, hastaların da pediatrik olgular olması nedeniyle radyasyondan koruyucu gerekli tüm önlemler alınmalıdır. İlerleyen bölümlerde floroskopik incelemelerde radyasyondan korunmak için gereken önemli noktalar anlatılmaktadır. Bunlara ek olarak pediatrik olgularda mutlaka gonad koruması da kullanılması gerekmektedir.

## RETROGRAD ÜROGRAFI

Üreterden renal pelvise doğru ilerletilen katater yoluyla dilue kontrast madde enjeksiyonu sırasında grafi elde edilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle İV kontrast verilemeyen hasta grubunda tercih edilir. Kontrast madde direkt toplayıcı sisteme verildiğinden elde edilen görüntü kalitesi İVÜ'den daha yüksektir. Üreter, pelvis ve kalikslerdeki dolun defektlerinin ortaya konulmasında İVÜ'den daha başarılı bir tetkiktir. Ancak kataterizasyon gerektirmesi nedeniyle ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniklerindeki gelişmeyle kullanımı azalmıştır.

## NEFROSTOGRAFİ - LOPOGRAFI

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

## FLOROSKOPİ KULLANIMI SIRASINDA RYASYONDAN KORUNMA

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

## A) Floroskopi incelemelerinde hastanın radyasyondan korunması

- 1- X ışını tüpü ile hasta arasındaki uzaklık mümkün olan en uzak mesafeye ayarlanmalıdır. Radyasyonun etkisi, kaynağa olan uzaklığın karesiyle doğru orantılı olarak azalmaktadır. Yani kaynağa 2 metre uzaklıkta 4 kat, 4 metre uzaklıkta 16 kat daha az radyasyon alınacaktır.
- 2- Görüntü algılayıcı ile hasta arasındaki mesafe ise, mümkün olan en kısa şekilde ayarlanmalıdır.
- 3- Işınlama süresi mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır.
- 4- Kullanılan cihazda varsa, pulse floroskopi denilen yöntem kullanılmalıdır. Artık cihazların hemen hepsinde bu özellik bulunmaktadır. Cihaz, floroskopiye başlatmak için pedala basıldığında, ışını insan gözünün fark edemeyeceği şekilde aralıklı olarak verir. Böylece 5 sn pedala basıldığında, aslında sadece 1-2 sn ışın verilir. Pulse floroskopi görüntü kalitesini hafifçe düşürebilir. Ancak kabul edilebilir olan en düşük görüntü kalitesine razı olarak, mümkün olan en yüksek pulse oranını kullanarak ışınlama süresini azaltmak gerekmektedir.
- 5- Hastanın vücudunda hep aynı lokalizasyona ışın vermemek için, işlem sırasında tüpü hastanın etrafında çevirerek, ışının vücuda aynı yerden girmemesi sağlanmalıdır. Böylece X ışınının cilt ve çevre organlardaki etkisi azaltılmış olur.
- 6- Işınlama, mümkünse vücudun daha ince bölgelerine yapılmalıdır. Hastanın ışın alan bölgedeki vücut kalınlığı arttıkça, alınan yüzey radyasyon dozu da artar.
- 7- Işınlama mümkünse AP planda yapılmalıdır. Böylece ışının geçtiği vücut kalınlığı azalmış olur.
- 8- Büyütme tekniği kullanımından kaçınılmalıdır. Görüş alanı iki kat küçültülürse, doz hızı 4 kat artacaktır.
- 9- Belgeleme için alınacak son görüntü, ekrandaki en son görüntüden yapılmalı, bu amaçla sine modu kullanılmamalıdır.
- 10- Kolimasyon kullanarak, X ışını demeti mümkün olduğunca daraltılmalı, sadece ilgili alanla sınırlanmalıdır.
- 11- Özellikle pediatrik olgularda, yukarıdaki tüm maddeler dozu maksimum azaltacak şekilde uygulanmalıdır. Bu girişimlerden önce ayrıntılı planlama yapılarak, ışınlama tekrarlarından kaçınılmalı, operasyon ve ışınlama süresi minimumda tutulmalıdır.

## B) Floroskopi incelemelerinde hekimin radyasyondan korunması

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

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

## ULTRASONOGRAFI

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

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

uzmanına yönlendirirken mutlaka ayrıntılı klinik bilgi verilmelidir. Günümüz koşullarında maksimum 15 dakika içinde yapılan bir US tetkikinde, radyolog klinik durum hakkında bilgi sahibi olursa, genel tarama sonrası şüphelenilen bölgeye yönelik daha ayrıntılı bir inceleme yapma ve böylece doğru tanı koyma şansına sahip olacaktır.

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

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

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



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

li. Kısacası, taşın posteriorunda akustik gölge oluşması taş tanısı için zorunlu değildir. Pediatrik grupta taşlarda akustik gölgenin zayıf izlenmesi sıklıkla görülen bir durumdur.

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

US'nin böbrek ve mesane taşlarındaki tanı değeri çok yüksektir. Özellikle mesane içinde hiperekojen taşlar çok net görülür. Tabanda sabit duran ya da mesane içine indante olmuş prostat median lobunun ilk bakışta görülmesini engellediği taşları atlamamak için, mesane incelenirken mutlaka hasta yan çevrilmelidir. Bu sayede taş mesane içinde hareket eder ve net visualize edilebilir. US'nin tanısız değerinin düşük olduğu bölge ise ureter taşlarıdır. İntestinal yapıların süperpozisyonu ve özellikle iliak çaprazın hemen distalinde ureterin oblik seyri nedeniyle, ureter taşlarının ancak %50'si US ile saptanabilir. UP bileşkenin hemen distalindeki kısa segmentte ve distal ureterde US daha başarılıdır. Özellikle distal 3-5 cm'lik segmentte, mesane intestinal yapıları laterale itip, mesane içindeki idrar da bir sonografik pencere oluşturduğundan, bu segmentteki ureter taşları rahatlıkla görülebilir (Resim 8). Üreterlerin distal segmentini görebilmek için mesanenin dolu olması gerekir. Ancak, mesanenin çok dolu olması aksine taşın görülmesini zorlaştırır, çünkü fazla distandü olan mesane distal ureteri komprese eder ve hasta çok sıkışık olduğundan proba bası yaparak görüntü almak mümkün olmaz. Orta derecede dolu bir mesane ureter





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

alt uç taşlarının saptanması için idealdir. Proksimal ve orta segmentteki taşları görebilmek için sabırlı bir inceleme yapmak gerekir. Probla bası yaparak çevredeki intestinal gaz artefaktlarını dağıtmak, hastayı incelenen üreterin tersi tarafa doğru yan yatırarak incelemek, bazen gaz giderici tedavi vererek incelemeyi daha sonra tekrarlamak çözüm sağlayabilir. Ancak bir çok olguda US ile üreter taşı görülemez; bu durumda aynı taraf böbrekte toplayıcı sistem dilatasyonu, sıvama tarzında perirenal mayii, ya da pulse wave doppler incelemede intrarenal arterlerde resistans index değerinin artması, üreter taşı düşündürülen sekonder bulgulardır.

US ile böbrek boyutları, şekli, lokalizasyonu, aksı, parankim kalınlık ve parankim ekosu da değerlendirilir. Normal bir böbreğin parankim ekosu karaciğerden düşüktür. Eğer parankim karaciğer ile aynı ekojenitede ise, parankim ekosunda grade 1 artış vardır. Parankim karaciğerden daha ekojen ise grade 2, parankim böbreğin sinüs ekosundan ayırt edilemeyecek kadar ekojenik ise grade 3 ekojenite artışı vardır. Son dönem kronik böbrek hastalığında parankim ekosu grade 3 artmıştır. Ancak US ile parankim ekosu artışı tanımının çok güvenilir olmadığı bilinmelidir. Karaciğerde yağlanma (hepatosteatoz) varsa, karaciğer parankim ekosu normalden daha hiperekojen olacaktır ve bu durumda grade 1 ya da 2 böbrek parankim eko artışı atlanabilir. Sol böbrek de karaciğer ile aynı planda görülmediğinden parankim ekosu doğru değerlendirilemeyebilir. Ekranı ikiye bölüp, görüntü parlaklığını ve diğer parametreleri hiç değiştirmeden, karaciğer ve sol böbreği yan yana izleyerek değerlendirme yapılabilir. US ile böbrekte kortikomedüller ayırım yapılabilir (obes hastalarda ve kalitesiz US cihazlarında bu mümkün olmayabilir). Piramisler US'de çevre kortekse göre hafif düşük eko-

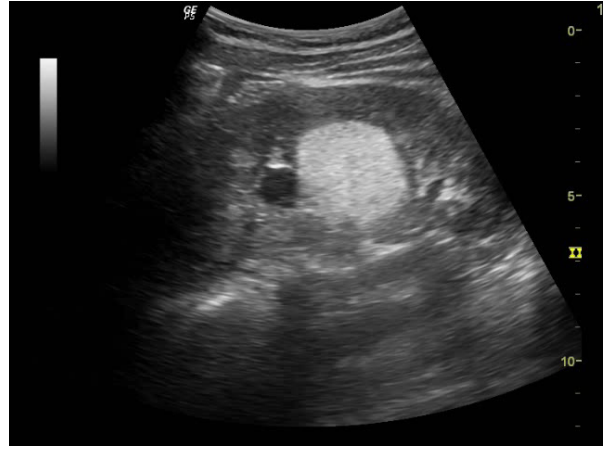
lu izlenir. Piramislerin belirgin hiperekojen görülmesi medüller sünger böbrek-nefrokalsinozis düşündürülen bir bulgudur. Yeni doğanlarda US'de piramis ekosu belirgin düşük olduğundan, görünüm kaliks dilatasyonu ile karıştırılmamalıdır. Kortikomedüller ayırımın yapılamaması, parankim ekosunda diffüz artış ya da azalma, böbrek boyutlarında büyüme ve fokal –net sınır vermeyen lezyonlar akut bakteriel renal enfeksiyon bulguları olabilir. Ancak akut pyelonefritlerin yarısından fazlasında İVÜ, US ve BT bulgularının normal olacağı da bilinmektedir.

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

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

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

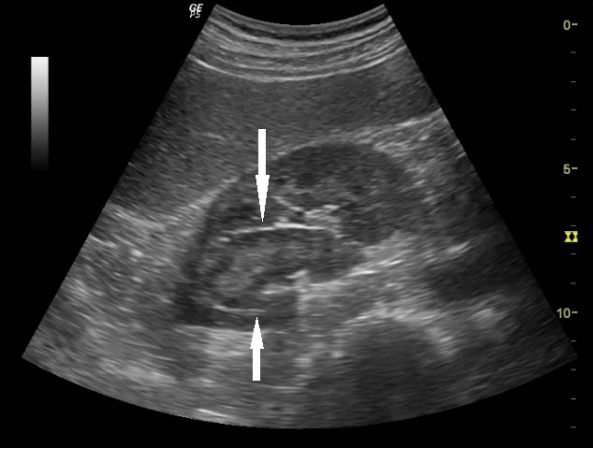
Kontrast madde kullanılmaması US’nin ciddi bir dezavantajıdır. Aslında İV yolla enjekte edilerek sonografik kontrastı arttıran maddeler vardır. Ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir. Sonografik kontrast ajanın içinde mikroskopik kabarcıklar (mikrobubble) bulunur. Bunlar ses dalgasının yansımaları ve dolayısıyla buldukları bölgedeki ekojeniteyi arttırmaları. Solid renal kitlelerde, prostat kanserinde, testis tümörlerinde, veziköüretal reflü (VUR) tanısında kullanımları üzerine çalışmalar devam etmektedir. Mikro kabarcıklar ses dalgalarını yansıtırlarken, bu dalgalar nedeniyle patlarlar. Bundan yararlanarak, kabarcıkların içine lokal kemoterapi ajanları yerleştirilerek, tam lezyonun üzerinde sonografik görüntüleme yaparken, kabarcıkları lezyonun içinde patlatarak kemoterapi ajanının burada boşalmasını sağlayan yöntemler de mevcuttur. Tüm bu çalışmalara rağmen, BT ve MRG’de kullanılan kontrast maddelerin radyolojik yararı hala çok daha yüksektir. Malign lezyonlardaki neovaskülarizasyon nedeniyle artan kontrast tutulumunu US ile saptayamadığımızdan, böbrek kitlelerin ayırıcı tanısı, mesane tümörlerinin duvar ya da çevre organ invazyonu ya da metastatik lezyon taraması gibi konularda US, BT ve MRG’ye göre geride kalmaktadır. Ayrıca US’nin uzaysal ve kont-



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

rast rezolüsyonu da bu görüntüleme yöntemlerinden düşük olduğundan, bazı küçük lezyonlar US ile visualize edilemeyebilir. Örneğin 2 mm’den küçük taşlar, 3-5 mm’den küçük böbrek ya da mesane tümörleri US ile izlenemezken, BT veya MRG ile saptanabilirler. US, dokuların ses dalgalarını yansıtmadaki farkına dayanan bir görüntüleme yöntemi olduğundan, çevre parankimle aynı ekojenitedeki büyük böbrek tümörleri bile US’de gözden kaçabilir. Böbrek orta kesiminde sıklıkla izlenen Bertini kolumnar hipertrofisi benzer bir problem yaratır. Hiperekojen sinüs dokusu içerisine doğru da uzanım gösterebilen ve kitle şüphesi yaratan kolumnar hipertrofi, çevre parankimle izoekoik olması, renkli dopplerde çevre parankimle benzer vaskülarizasyon göstermesi ve çevre vasküler yapıları itmemesi ile solid bir kitle lezyonundan ayırt edilebilir. Ancak, bazı olgularda US ile tanı konulamayacağından, olası bir solid lezyonun ekasrtasyonu için BT gerekir.

Böbrek tümörlerinde US’nin asıl görevi kistik-solid ayrımını yapmaktır. Solid lezyonlardan sadece anjiomyolipom (AML) US ile diğer malign kitlelerden ayırt edilebilir. AML, US’de düzgün sınırlı, genelde homojen internal ekolu, hiperekojen bir lezyon olarak izlenir (Resim 9). Yağ doku US’de hiperekojendir ve AML de yağ içeriği nedeniyle hiperekojen görülür. Bazı AML’ler, yağdan zayıf içeriklerine bağlı olarak nispeten daha az hiperekojen izlenebilir, ya da büyük boyutlu AML’lerde internal hemorajiye sekonder, lezyon içi kistik görünümlü milimetrik alanlara bağlı hafif internal heterojenite seçilebilir. AML tanısında asıl problem, US ile böbrekte izlenen her hiperekojen lezyonun AML olmaması, nadiren de olsa bazı renal hücreli kanserlerin de US’de benzer hiperekojen görüntü vermesidir. Tanı koydurucu en basit yöntem, kontrast madde vermeden yapılan BT taraması ile lezyon içi yağ varlığının



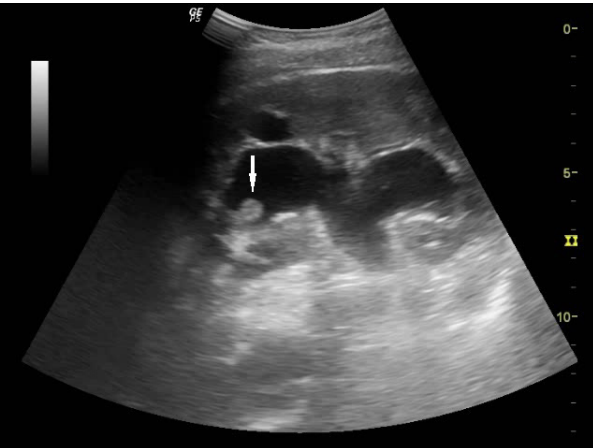
**Resim 10.** Transizyonel hücreli karsinom. US'de üst grup kaliksler ve renal pelvis lojunda solid görünümlü heterojen ekolu lezyon (oklar) izlenmektedir.

ortaya konulmasıdır (BT bölümünde bahsedilecektir). Çalışmalar, 1 cm'den küçük hiperekojen lezyonların çok büyük çoğunluğunun AML olduğunu ortaya koyduğundan, bu gruptaki lezyonlarda senelik US takibi yeterli görülmektedir. Büyük boyutlu lezyonlarda BT ile tanının netleştirilmesi önerilmektedir. Hiperekojen lezyon içinde kalsifikasyon varlığı ise renal hücreli kanseri akla getirmeli ve BT tetkiki istenmelidir.

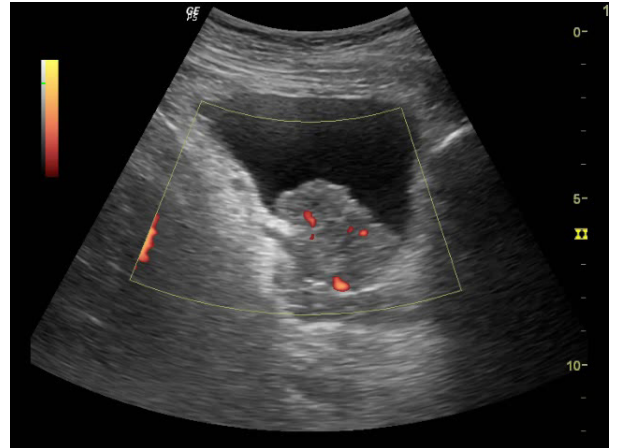
Diğer solid böbrek kitleleri US'de genelde hipoekoik izlenirler. İzokoik yapıda, heterojen internal ekolu, geniş kistik-nekrotik alanlar içeren kitleler de mevcuttur. Ancak US ile benign –malign ayrımını kesin olarak yapmak mümkün değildir. Onkositomda izlenen santal skar formasyonu gibi yapılar ayırıcı tanı için yetersiz olup, böbrekte hiperekojen olmayan solid bir kitle saptandığında, ileri tetkik olarak BT ya da MRG gereklidir.

US ile kitlenin sinüs ekosuna ve toplayıcı sisteme uzaklığı, ekzofitiklik oranı, renal ve veya vena inferiorda trombüs varlığı değerlendirilebilir. Bu konularda da BT ve MRG daha üstündür. US'de toplayıcı sistem içindeki kitleler sinüs ekosu içinde yer kaplayan lezyon tarzında görülürken (Resim 10), hidronefroz varsa toplayıcı sistem içinde nodüler ya da geniş solid oluşum olarak izlenirler (Resim 11). Hastayı yan çevirerek lezyonun hareketini kontrol etmek, debris ya da hematoma ile solid oluşumun ayrımını sağlar.

Mesane içi lezyonlarda US, idrarın sağladığı kontrast farkı nedeniyle net görüntü verir. Mesane tümörleri papiller görünümlü solid kitle ya da lokal duvar kalınlaşması olarak izlenebilir. Duvarda lokal ekojenite artışı ya da kalsifikasyon da malignite bulgusu olabilir. Özellikle mesane içindeki hematomlar solid kitle ile sıklıkla karışır. Solid bir oluşum görüldüğünde hastayı yan çevirerek, lezyonun mesane içinde hareket edip etmediğine bakılmalıdır. Hareket ediyorsa hematoma dur. Nadiren, sonda balonu ya da duvara yapışık hematoma hareket etmeyebilir. Ancak, hasta birkaç kez yan çevrilirse, lezyonun tamamı olmasa dahi, çevresinden ayrılan fibrillerin hareketi sayesinde hematoma tanımlanabilir. Hematom görüldüğünde mesane içinde hareket ettirmek, oturduğu mesane duvarının da önünün açılıp olası bir lokal lezyonun görülebilmesini sağlar. Solid oluşumlarda renkli doppler ile internal vaskularizasyon saptanması da tümör tanısı koydurur (Resim 12). US ile 5 mm'den büyük mesane tümörlerinde tanı değeri yüksektir (% 80-90), ancak daha küçük lezyonlarda başarı oranı düşer. Özellikle mesane boynu ve kubbesindeki lezyonlarda US'nin tanı değeri düşüktür. Ayrıca mesane ön duvarında sonografik yansıma artefaktı (reverberasyon artefaktı) sıklıkla var olduğundan, bu lokalizasyon



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

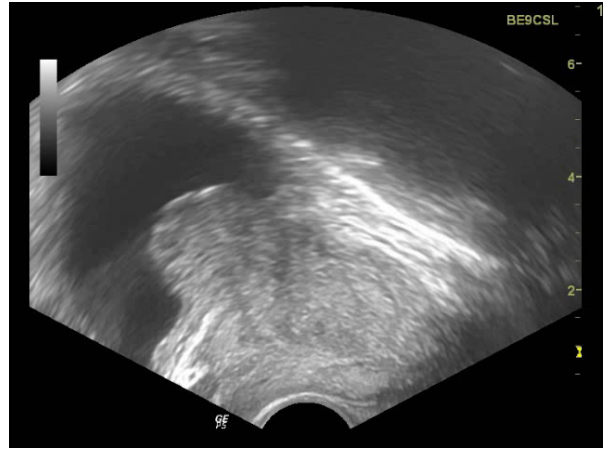


**Resim 12.** Mesane tümörü. US'de mesane tabanında solid kitle lezyonu ve renkli dopplerde internal vaskularizasyonu olduğu görülmektedir.

yondaki tümörlerde de US'nin tanı değeri düşmektedir. Prostat median lobunun mesane içine indentasyonu ile olası bir mesane tümörünü ayırt etmede transrektal US (TRUS) yarar sağlar. Mesane divertikülleri içindeki olası taşlar ve solid kitleler de US ile görülebilir. Mesane tabanında, orifis çevresinde izlenen kistik oluşum akla üreteroseli getirmelidir. US ile bu bölge 1-2 dakika kadar incelenirse, peristaltizme bağlı olarak kistik odağın büyüyüp küçüldüğü görülerek üreterosel tanısı kesinleştirilebilir.

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

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



**Resim 13.** BPH. TRUS'da sagittal kesitte mesane içerisine indante olmuş prostat median lobu izlenmektedir.

edip, miksiyon yapar yapmaz US için tekrar getirilmesini sağlamak gereklidir.

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

BPH'de, US tetkiki tanısız algoritmada mutlaka yer almalıdır. Prostat hacim ölçümü, prostat median lobu hipertrofisi ve mesaneye indentasyonu, mesane duvar kalınlaşması, trabekülasyonu, selül ve divertikül formasyonlarının oluşumu, mesanede rezidü idrar varlığı ve miktarı, üreterohidronefroz gibi tüm bulgular US ile izlenebilir (Resim 13). Prostat hacim ölçümünde karın üzerinden yapılan (suprapubik) US çoğu zaman yeterlidir. TRUS ile prostat daha yakından izlendiğinden, hacim ölçümü de daha doğru yapılabilir ancak aradaki ölçüm farkı %10'u geçmez ve bu fark için hastaya TRUS gibi endokaviter bir işlem uygulamak genellikle gereksizdir. Suprapubik olarak prostatı net görebilmek için, mesanenin uygun dolulukta olması gerekir. Boş mesane ile net görüntü alınamayacağı gibi, çok dolu mesane de prostatın apikal kesiminin görülmesini engelleyerek, hacim ölçümünde hataya neden olur. Hacim ölçümü için, prostatın transvers ve sagittal düzlemde en

geniş göründükleri planları alıp, genişlik –uzunluk ve kalınlık ölçülür. Genişlik ölçümünün transvers planda, uzunluk ve kalınlık (kraniokaudal ve anteroposterior boyutlar) ölçümünün ise sagittal planda yapılması önerilir. Ancak kalınlık transvers planda da ölçülebilir. Bu değerler elipsoid yapıdaki geometrik cisimlerin hacim ölçümünde kullanılan formüle göre  $0.52 \text{ ile } \text{çarpıldı-}$ ğında ( $\text{en x uzunluk x kalınlık x } 0.52$ ) yaklaşık prostat hacmi elde edilir. Prostatın özgül ağırlığı suya yakın olduğundan (1.1), hacim ve ağırlık pratikte aynı kabul edilebilir. Ancak istenirse, üç boyut  $0.55 \text{ ile } \text{çarpılarak}$  yaklaşık ağırlık da hesaplanabilir. Bu ölçümlerin üç kere tekrarlanarak, ortalamalarının alınması önerilir. Çünkü ölçümdeki küçük oynamalar sonucu etkileyebilir. Ölçümlerin hacime çevrilmesi günümüzde US cihazları tarafından otomatik olarak yapılmaktadır. Cihaz ya da raporlama anındaki insan hataları nedeniyle prostat hacim ölçümünde nadiren hatalar olabilir. Bu yüzden rektal tuşe çok önemlidir. US ölçümü ile rektal tuşe arasında ciddi bir farklılık varsa, US ölçümü mutlaka tekrarlanmalıdır.

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

PZ prostatın posterior ve lateral kesiminde homojen ve hafif hiperekoik olarak izlenir. Lokal ya da yaygın hipoeoik PZ prostat kanseri açısından şüphe yaratır. Ancak prostatite bağlı olarak da bu görünüm izlenebilir. PZ'de izlenen hipoeoik nodül, prostat kanseri düşündürür. Nadiren de olsa iç glanddan PZ'ye doğru uzanan adenomlar ya da PZ'de gelişen ektoptik adenomlar da olabilir. TRUS'la kesin ayırıcı tanıyı yapmak mümkün değildir. Ayrıca prostat kanserlerinin büyük çoğunluğunda TRUS ile PZ'de lezyon saptanamaz. Renkli doppler inceleme bu konuda ek bilgi sağlayabilir. Özellikle PZ'de lokal vaskülarizasyon artışı prostat kanseri açısından önemlidir, ancak bu bulgunun sen-

sivite ve spesifitesi düşüktür. Son yıllarda geliştirilen elastografi yöntemi de prostat kanseri tanısında kullanılmaktadır. Elastografi, dokunun kompresebilitesi, ya da daha pratik anlamıyla sertliğini ölçen bir yöntemdir. Şüpheli bölgeye proba tekrarlayan hafif basılar yaparak, ya da direk probun içinden özel bir ses dalgası göndererek dokunun elastikliğini ölçer ve rektal tuşeye benzer şekilde, sert olarak kodlanan bölgelerde malignite riski yüksek kabul edilir. Yeni gelişen prostat sonografik görüntüleme yöntemlerinden bir diğeri de Mikro-Ultrason'dur. Normal TRUS incelemelerinde kullanılan proplar genellikle 5-8 MHz arası frekanslarda çalışırlar. Frekans azaldıkça ses dalgasının penetrasyonu artarken, frekans yükseldikçe penetrasyon azalır ancak görüntünün rezolüsyonu artar. Mikro-Ultrason teknolojisinde, 29 MHz frekansında, yani çok yüksek frekanslı prob kullanılarak, yüksek rezolüsyonlu US görüntüleri elde edilmektedir. Şu ana kadar yayımlanan çalışmalarda Mikro-Ultrason'un prostat kanseri odaklarını saptamadaki başarısının Multiparametrik Prostat MRG ile benzer düzeyde olduğu bildirilmektedir. Ancak, henüz yeterli sayıda çok merkezli randomize çalışma yayımlanmadığından, kılavuzlarda yer alması ve MpMRG yerine rutin olarak kullanılması için zamana ve yeni çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

US teknolojisinde Üroloji'yi yakından ilgilendiren bir diğer gelişme de kablosuz, portable US sistemleridir. Cepte taşınabilecek boyutlarda ve kablosuz olarak üretilen proplar, hep kullanılan büyük US sistemleri kadar detaylı görüntü sağlamsa da, ulaşılabilirlikleri ve kullanım kolaylıkları sayesinde giderek daha fazla tercih edilmektedirler. Büyük US sistemlerine göre daha ucuz olan kablosuz US probları, telefon veya tableti ekran olarak kullanılmaktadır. Bu sayede hasta vizitlerinde, acil durumlarda veya ameliyathanede sonografik görüntü almak için çok kullanışlı olabilmektedir. Abdominal, skrotal ve transrektal US için geliştirilen kablosuz proplar mevcuttur. Bu proplar, kablosuz ve taşınabilir olma özellikleriyle girişimsel işlemlere eşlik etmek amacıyla da sıklıkla kullanılmaktadır. Burda bilinmesi gereken, bu sistemlerin rezolüsyon ve görüntü kalitesinin henüz standart US cihazları kadar yüksek olmadığıdır. Bu yüzden; tümör saptama ve değerlendirme ile küçük taş veya küçük lezyonlarda standart US cihazlarının tercih edilmesinin, kablosuz propların ise hidronefrozu varlığı, büyük boyutlu taşların saptanması, mesane rezidü idrar hacmi veya prostat hacim ölçümü gibi durumlarda ve girişimsel işlemlere eşlikte kullanılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Yukarıda tanımlanan yöntemlerle saptanan şüpheli bulguların hiçbiri prostat kanseri için spesifik olmadı-

ğından, US'nin prostat kanserinde tanı değeri yüksek değildir ve asıl önemi biyopsi alınımına kılavuzluk yapmasıdır. Yüksek PSA, rektal tuşede sertlik ya da yukarıda tanımlanan şüpheli radyolojik bulgulardan biri nedeniyle prostat kanseri şüphesi oluştuğunda, tanıyı kesinleştirecek tek yöntem prostat biyopsisidir. TRUS; PZ- iç gland ayırımını net yapabilme, iğne manipülasyonu ve canlı (real time) görüntü özelliği sayesinde prostat biyopsisinde en çok tercih edilen yöntemdir. TRUS ile prostat orta hat kistleri, prostat absesi, ejakulatuar kanal ve seminal vezikül patolojileri de değerlendirilebilir. Prostat orta hat kistleri, genellikle prostat taban kesiminde izlenen anekoik kistik oluşumlardır. Müller kanal kistleri; orta hattın hafifçe lateralinde, verumontanumdan prostat süperolateraline doğru uzanım gösterebilen büyük boyutlu kistlerdir. Ütrikül kisti, prostatik ütrikülün dilatasyonuna sekonder gelişir. Orta hatta verumontanum düzeylerinde 8-10 mm'lik kistlerdir. Müller kanal kistlerinden daha küçük olurlar ve genellikle mesane tabanına, prostat dışına kadar uzanmazlar. TRUS ile kesin ayırım mümkün olmayabilir. Prostat absesi, genellikle iç glandda lokalize olan iyi sınırlı, kalın duvarlı hipoeoik ya da anekoik alan olarak tanımlanabilir. İçinde hareketli pürülan ekojeniteler seçilebilir ve renkli dopplerde yoğun çevresel vaskülarizasyon izlenebilir. Büyük lezyonlarda ayırıcı tanı problem oluşturmazken, küçük abseler kistik lezyonlar ya da prostat kanseri ile karıştırılabilir. Prostat abselelerinde TRUS eşliğinde yapılan basit aspirasyon ile tedavi başarısı %80'in üzerindedir. Yukarıda tanımlanan kistik lezyonlar da, chiba tipi iğne kullanılarak TRUS eşliğinde aspire edilip boşaltılabilir.

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

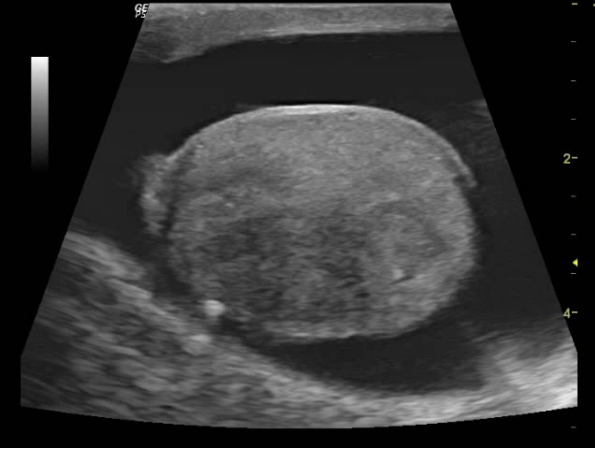
US, tüm testis patolojilerinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Skrotal US, lineer yüzeysel yüksek frekanslı problemler ile yapılır. Normal (gri skala) US ile birlikte renkli doppler de kullanılması gereklidir. Testislerin lokalizasyonu, boyutları ve yaklaşık hacmi, parankim ekosu, olası intratestiküler kitle ya da kalsifikasyonlar, epididim ve lezyonları, çevre vasküler yapı-

lar ve kord US ile değerlendirilir. İncelemeye şikayetin olmadığı testisten başlayarak cihazın görüntü ayarları buna göre yapılmalıdır. Mutlaka longitudinal ve transvers iki ayrı planda inceleme yapılır. Testis çevresinde az miktarda anekoik fizyolojik sıvı mevcuttur. Hidrosel, tunikanın iki yaprağı arasındaki sıvı miktarının artmasıdır. Testis çevresinde anekoik sıvı US ile kolayca görülerek tanı konulabilir. Hidrosel septalı vasıfta da olabilir. Sıvı içinde noktasal ekojeniteler izlenmesi ve multiloküle görünüm hematosel ya da spermatosel düşündürür. US ile kesin ayırım mümkün değildir. Travma sonrası izlenen yoğun internal ekolu sıvı ise hematosel ile uyumludur.

Normal testis homojen internal ekoda, epididime göre hafif hiperekojen yapıdadır. Çevresinde ince hiperekojen bir çizgi şeklinde tunika görülür. Testisin orta kesiminde mediastinum testis hafif ekojen bir çizgi olarak izlenir. Testisin bitişiğinde ise kalın band tarzında, daha hipoeoik bir yapı olarak epididim seçilir. Kaput epididimde milimetrik anekoik kistler çok sık görülür. Testis ve epididim ekleri de (apendiks testis ve appendiks epididimis) sıktır. Özellikle fizyolojik intraskrotal sıvı miktarı arttığında daha net olarak izlenirler ve testis ya da epididim üst kesiminde dışı doğru uzanan, testis ile izoekoik yapıda solid, ya da kistik görünümlü oluşumlar olarak görülürler.

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

Akut skrotumda US ve renkli doppler vazgeçilmez görüntü yöntemleridir. Orşitte heterojen ve düşük ekolu testis izlenirken, tunikal kalınlaşma, hidrosel ve skrotal ödem de görülebilir (Resim 14). Epididimite ise epididim kalın ve heterojen olarak düşük ekoludur (Resim 15). Epididimit ve orşitte, vaskülarizasyon normal tarafla karşılaştırıldığında belirgin artmıştır. Vaskülarizasyon artışı genellikle testis ve epididimde

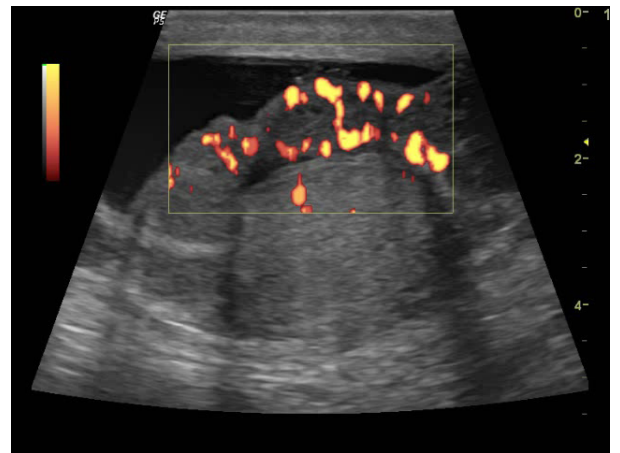
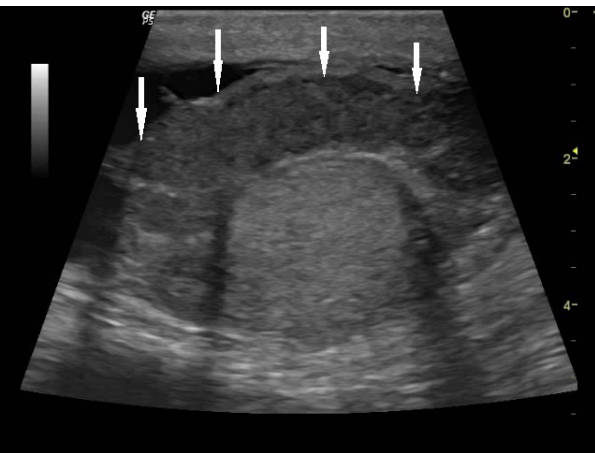


**Resim 14.** Orşit. Gri skala US'de testis parankiminde heterojenite izlenmektedir.

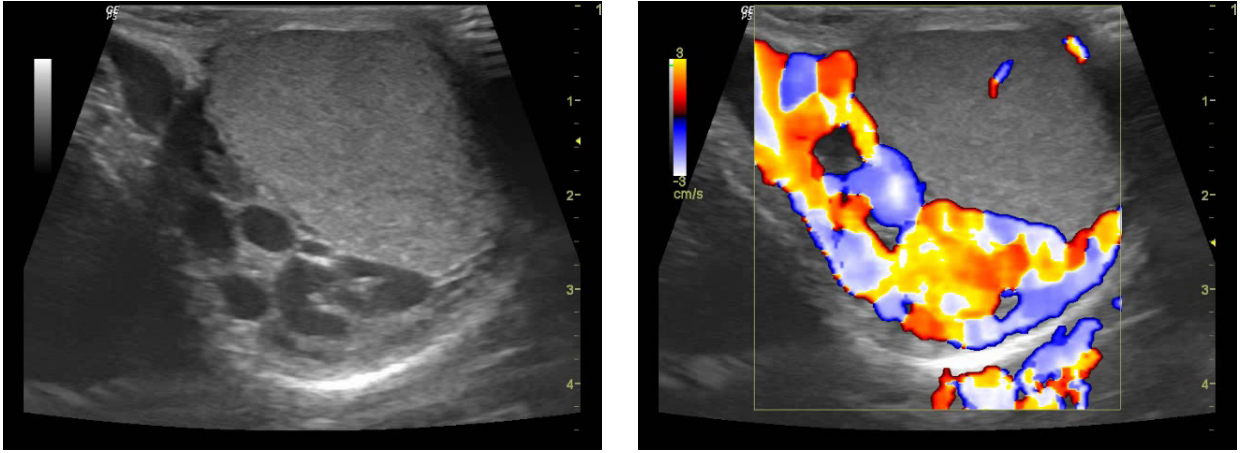
birlikte izlenirken, sadece birinde de olabilir. Antibiyotik tedavisi sonrası vaskülarizasyon artımı yavaş yavaş azalarak normale dönecektir. Komplike olgularda, epididim abseleri gelişebilir ve genellikle epididim kuyruk kesiminde santrali avasküler, hipoekoik alan olarak izlenir. Sellülitte skrotum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

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

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



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



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

düren olgularda, görüntüleme bulgularından bağımsız olarak cerrahi eksplorasyon önerilmektedir.

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

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

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

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

da, erekte pozisyonda istirahat ve valsalva sırasında ayrı ayrı ölçülüp raporlanmalıdır.

Testis içinde tek ya da multiple noktasal kalsifikasyonlar görülebilir. Kabul edilen kesin bir sınır olmasa da, sayısı beşten fazla milimetrik kalsifikasyon klasik testiküler mikrolitiazis lehinedir. Sayı beşten az olsa da, sınırlanmış mikrolitiazis olarak kabul edilebilir. Testiküler mikrolitiaziste, mikrolitlerin sayısıyla malignite insidansı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bir kitle lezyonunun içinde izlenmeyen tek bir kalsifikasyon genellikle travma, enfeksiyon, enfarkt ya da burned out (regrese olmuş) tümöre bağlıdır (Resim 17). Testis dışında epididimde, apendikslerde, tunikada ya da skrotum içinde serbest hareket eden kalsifikasyonlar da (skrolit) görülebilir ve yüksek olasılıkla benign oluşumlardır (Resim 18).



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





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

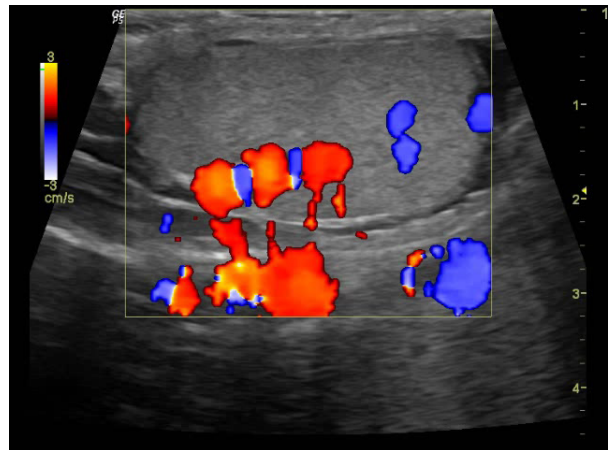


**Resim 19.** Intratestiküler kist. US'de testis içinde ince duvarlı, anekoik kist izlenmektedir.

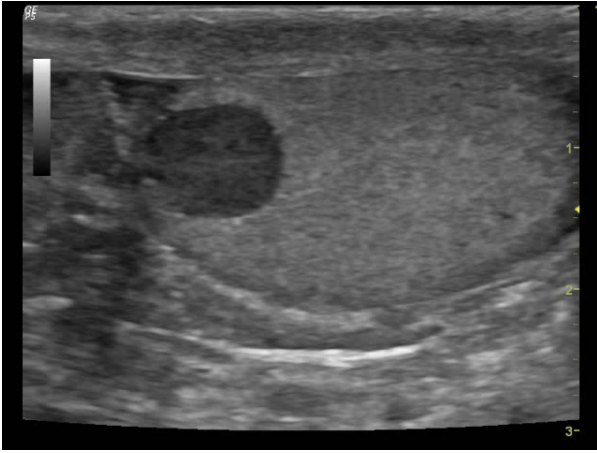
Testis içinde küçük boyutlu, ince duvarlı, anekoik kistler görülebilir (Resim 19). Testis dış sınırında lokalize tunikal kistler de benzer görünüm verirler. Mediastinum testis çevresinde izlenen multiple kistler ya da tübüler kistik yapılar ise rete testis ektazisi ile uyumludur. İntratestiküler varikosel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

US, intra-ekstratestiküler kitle ayırımında %95-100 sensitiftir. Testis tümörleri testis içinde düzgün ya da irregüle konturlu, hipo ya da hiperekoik solid kitleler şeklinde izlenir. Geniş kistik dejenerasyon –nekroz alanları ya da kalsifikasyonlar görülebilir. Solid bir kitle içinde renkli ya da power doppler ile vaskülarizasyon görülmemesi benignite lehine bir bulgudur. Ancak US cihazının kalitesi ve ayarları nedeniyle de lezyon içi vaskülarizasyon saptanamamış olabilir. Avasküler hipoekoik testis kitlelerinin %65'inin benign olduğu gösterilmiştir. Ancak kitle sınırlarının irregüle olması

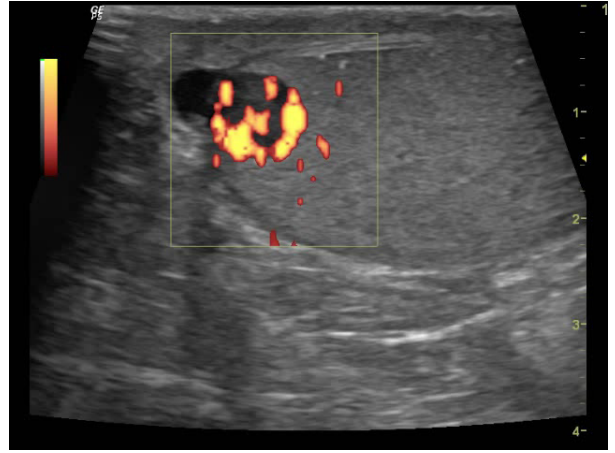
ya da kitle içinde kalsifikasyon gözlenmesi, malignite lehine değerlendirilmelidir. Elastografi ile sert kodlanan kitlelerin malign olma riski daha yüksek kabul edilir. Kontrastlı renkli dopplerde tamamen avasküler olan ve elastografide yumuşak kodlanan kitlelerin benign olma ihtimalinin çok yüksek olduğunu bildiren ve bunu multiparametrik testis US olarak öneren yayınlar mevcuttur. En sık görülen malign kitle lezyonu seminomdur ve genellikle homojen, hipoekoik solid kitle olarak izlenir (Resim 21-22). Küçük boyutlu olabileceği gibi, tüm testisi kaplayan multiple, multilobüle lezyonlar olarak da izlenebilirler. Embryonel hücreli kanserde daha heterojen yapıda, irregüle konturlu bir kitle görülmesi beklenir. Heterojen iç yapılı, kistik alanlar ve kalın septalar içeren lezyonlar akla teratom getirir. Soğan zarı şeklindeki katmanlı yapı epidermoid kist lehinedir. Küçük bir nodüler odak, kalsifikasyon kümesi ya da hiperekoik skar görüntüsü burned out tümöre işaret



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



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



**Resim 22.** Seminom. Renkli dopplerde lezyonda belirgin internal vaskülarizasyon olduğu saptanmıştır.

edebilir. Çocukta mediastinum testis yakınında lokalize ve genellikle bilateral görülen hipoeoik milimetrik nodüler oluşumlar adrenal rest düşündürür. Tüm testisi tutan infiltratif tümörler de orşitle karışan yaygın heterojeniteye neden olabilirler. Lenfomada, hipoeoik nodüler odaklar ya da testiste diffüz hipoeoik büyüme olabilir ve özellikle bu diffüz tutulumda, vaskülarizasyonda da belirgin artış olabileceğinden, görüntü orşit ile karışabilir. US bulguları tümörün tipi hakkında fikir verse de, hiçbir bulgu spesifik değildir. Kararsız kalınan skrotal kitlelerde ileri görüntüleme yöntemi olarak MRG tercih edilmelidir.

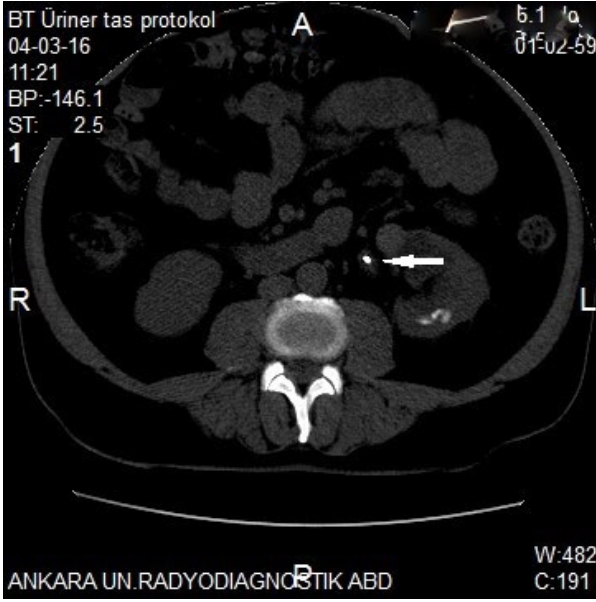
Epididimde izlenen solid kitlelerin büyük çoğunluğu kronik inflamatuvar süreçlere bağlıdır. Sadece %5-15 kadarının malign olduğu bildirilmiştir. En sık görülen malign kitle epididimal adenokarsinomdur. US ile benign-malign kitle ayrımı yapmak çoğunlukla mümkün değildir. Malign kitleler daha büyük boyutlu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

Penil US; penil hematoma, kitle, fraktür ve özellikle peyronie hastalığında plak formasyonlarını tespit etmek için kullanılır. Peyronie hastalığında, henüz kalifiye olmamış plaklar tunikada hafif ekojenite artışı

ve kalınlaşma olarak izlenebilir ya da US ile hiç görülemeyebilir. Bu yüzden, US'nin palpasyon bulguları ile birlikte yorumlanması önemlidir. Penil renkli doppler US tetkiki ise; arteriel veya venöz yetmezlik varlığının belirlenmesi veya priapizm durumunda, yüksek ve düşük akımlı priapizm ayrımının yapılması amacıyla uygulanır. Arteriel veya venöz yetmezliğe yönelik penil renkli doppler US tetkikinde doğru sonuçlar elde etmek için, intrakavernosal enjeksiyonla birlikte, audio-visual stimülasyon kullanılması gereklidir.

## BİLGİSAYARLI TOMOGRAFI

Bilgisayarlı Tomografi (BT), çok yararlı ancak ciddi miktarda iyonize radyasyon alımına neden olan bir görüntüleme yöntemidir. BT'de, hastanın etrafında dönen tüpten çıkan X ışınlarının, vücutta farklı dokularda farklı miktarda absorbe edilmesine dayanarak yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilir. Detektör ve tüp teknolojilerindeki gelişmeler sonucu son yıllarda çok daha ayrıntılı ve hızlı görüntüler elde etmek mümkün olmuştur. US'ye göre daha yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilmesinin yanı sıra, dansite ölçümü yapılabilmesi, İV kontrast madde vererek tümöral lezyonların ayırıcı tanısının yapılabilmesi gibi üstünlükleri vardır. BT ile böbrekler, perirenal yağ doku ve çevre fasialar, lenf nodları net izlenebilirken, İV kontrast sonrası kongenital anomaliler, parankimal ya da toplayıcı sistem içi kitle lezyonları, üreter ve mesane tümörleri, tümör çevresindeki doku değişiklikleri, postoperatif koleksiyonlar gibi bir çok üriner sistem patolojisi de değerlendirilebilir. Özellikle batın içi loküle koleksiyonların saptanmasında çok başarılı bir yöntemdir. Ürinoma, lenfosa, abse gibi koleksiyonların ayırıcı tanısı genellikle BT ile yapılabilir. Bu koleksiyonların perkütan



**Resim 23.** Üreterolitiazis. Taş protokolünde, kontrastsız BT'de sol üreterde taş aittansite (ok) görülmekte.

drenajı yanısıra, batin içi solid kitlelerden biyopsi alınması sırasında da BT rehberliği tercih edilen yöntemdir. BT'de US ile görülemeyen süperpoze intestinal yapılar visualize edilebildiğinden, iğnenin geçiş trasesinde bunlardan kaçınmak mümkündür. Ayrıca intestinal artefaktlar nedeniyle US'de net görüntü alınamazken, BT'de bu problem yoktur.

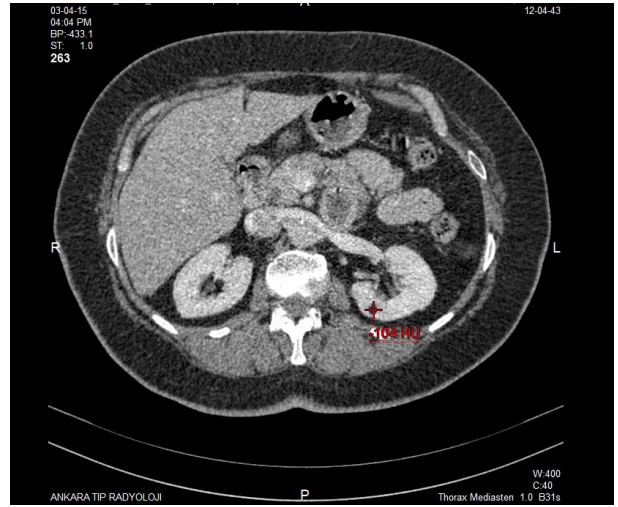
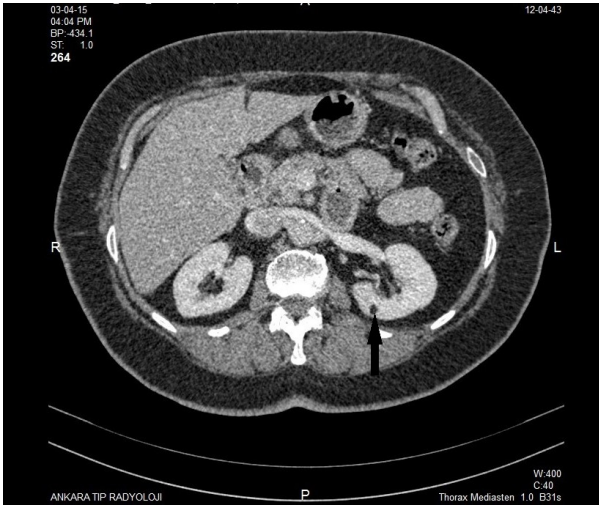
BT'de, klasik abdominal ya da pelvik tarama dışında, üriner sistem için kullanılan özel protokoller mevcuttur. Şüphelenilen patolojiye göre bu tetkikleri istemek ve isteme ayrıntılı klinik bilgi eklemek doğru tanı oranını yükseltecektir.

BT üriner sistem taş hastalığında çok değerli bir görüntüleme yöntemidir. Kimyasal içeriğinden bağımsız olarak hemen tüm üriner sistem taşları BT ile görülebilir ve hiperdens (beyaz) izlenir. Sadece, AIDS hastalarının tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan indinovirin idrarda kristalize olması sonucu oluşan indinovir taşlarının BT ile visualize edilemeyeceği bilinmektedir. Taşa yönelik olarak özel Taş Protokolü uygulanır. Bunda, İV kontrast madde vermeden tarama yapılarak, kontrast maddenin taş opasitesini maskeleyen engellenir. US ile böbrek ve mesane taşları net görülebilirken, üreter taşlarındaki başarı oranının %50'lerde kaldığı bilinmektedir. Oysa kontrastsız BT ile üreter taşlarının saptanmasında %96-99 sensitivite, %92-100 spesifisite oranları bildirilmektedir (Resim 23). Üreter taşı tanısında altın standart görüntüleme yöntemi taş protokolünde BT'dir. Nadiren, üreter trasesi üzerindeki milimetrik vasküler kalsifikasyonlar

(flebolit) ya da lenf nodu kalsifikasyonları, üreter taşından kesin ayırt edilemeyebilir. Üreter taşında, hiperdens odağın çevresinde üreter duvarında ödeme işaret eden halka şeklinde yumuşak doku ödemi (rim sign) olması ayırıcı tanıda yararlıdır. Ek olarak, obstrüksiyona sekonder gelişen üreter dilatasyonu, perinefrik yağ dokuda oluşan asimetric inflamatuvar değişiklikler ve hidronefroz ile nefromegali de üreter taşı tanısına destek olur. Üreter taşı ile flebolit ayırımında yararlı diğer bir bulgu ise kuyruklu yıldız işaretidir. Kalsifiye flebolit yıldızın çekirdeği, venin incelerek devam eden nonkalsifiye kısmı ise kuyruk görünümünü oluşturur. Ayırıcı tanıda problem yaratan apendisit, divertikül gibi patolojiler de BT ile ayırt edilir. Ayrıca toplam taş yükü BT ile belirlenebilir. Dual enerji BT yöntemi ile ürik asit-kalsiyum tabanlı taşların ayırımı normal BT'ye göre daha iyi yapılabilmektedir.

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

Böbrek kitlelerinde BT çok değerli bilgiler sağlar. Bu noktada BT'nin dansite ölçme özelliğinden bahsetmek gereklidir. İnsan gözü grinin tonlarını sınırlı bir şekilde ayırt edebilir. Bir BT görüntüsünde grinin çok sayıda tonu vardır ve her bir ton, dokunun X ışını absorpsiyonuna göre farklı bir değere karşılık gelir. X ışınını absorbe etmeyip geçiren gaz ve yağ doku gibi yapılar siyah (hipodens) izlenirken, güçlü bir şekilde absorbe eden dokular beyaza yakın (hiperdens) izlenirler. Aradaki yoğunlukları da BT cihazı ile ölçmek mümkündür ve buna dansite ölçümü adı verilir. Su içerikli oluşumlar yaklaşık 0 dansitede ölçülürken, solid oluşumlar yüksek, taşlar ve kemikler daha da yüksek dansiteli izlenir. Yağ doku ise negatif dansite verir. Basit kistler hipodens yapılar olarak izlenir. Kist içeriği yoğunlaştıkça (proteinöz ya da komplike kistler) hiperdens görüntü verir. Bu tip kistlerde, US ile kist-solid ayırımı netleştirilir. Dansite ölçümü AML'de tanı koyan yöntemdir. AML benign, mezenşimal bir tümördür ve adından da anlaşıldığı gibi üç ayrı doku içerir. US'de genellikle hiperekojen bir lezyon olarak izlenirler, ancak nadiren de olsa renal hücreli



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

kanserler (RHK) de benzer US görüntüsü verebileceğinden, US ile kesin ayırıcı tanı yapılamaz. Oysa AML yağ doku içerdiğinden, BT ile dansite ölçümü yapılarak ayırıcı tanı basit ve etkili şekilde yapılabilir. Kontrast madde vermeden alınan BT kesitlerinde, lezyon üzerinden yapılan dansite ölçümleri yağ doku değerleri (-15,- 20 ve daha düşük) verirse AML tanısı konulur (Resim 24). Lezyon içinde sadece küçük bir alanda dahi yağ değeri alınması tanı koydurucudur. Küçük boyutlu AML’ler klinik olarak önemsizken, 4 cm’den büyük olanların %70-90’ının semptomatik olduğu ve kanayabileceği bilinmelidir. AML’de retroperitoneal kanama sonucu gelişen hipovolemik şoka Wunderlich sendromu adı verilir. Malign böbrek kitlelerinde yağ dokunun son derece nadiren bulunması nedeniyle pratikte yağ içeren tüm böbrek kitleleri AML kabul edilir. Ancak, yağ doku içeren bir lezyonda kalsifikasyonlar da izleniyorsa, görünüm çok nadir görülen yağ içerikli RHK lehine değerlendirilir. Diğer bir tanısız sıkıntı yağdan fakir AML’lerde ortaya çıkar. Yağ içeriği çok az olduğundan BT’de tespit edilemeyen bu AML’lerde MRG ek bilgi sağlayabilir. Ancak genellikle eksize edilmeleri gerekir. Onkositom düşündüren santral skar bulgusu ve benign-malign ayrımında kullanılan farklı kontrastlanma paternleri olsa da, aksi ispatlanana kadar yağ doku içermeyen her solid böbrek tümörü malign kabul edilmelidir.

Solid böbrek kitlelerinin çoğu başka amaçla yapılan bir abdominal US ya da BT taramasında insidental olarak bulunur. Parsiyel nefrektomi ile tedaviye uygun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla boyutu, böbrek içindeki lokalizasyonu, toplayıcı sisteme, sinüs ekosuna, vasküler yapılarla olan yakınlığı net olarak bilinme-

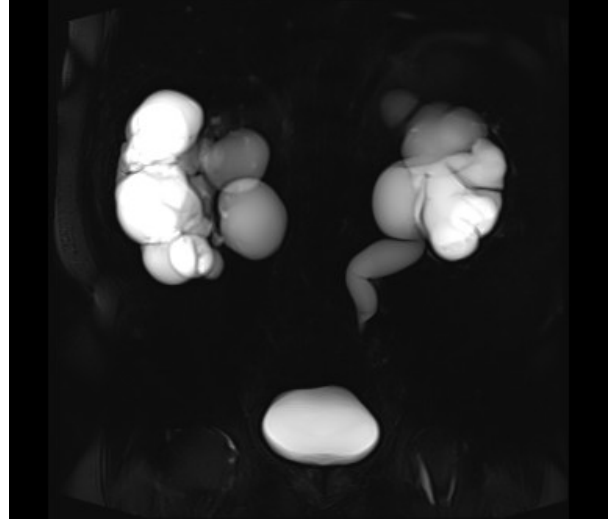
lidir. Tüm bunlar için BT’den yararlanır. AML dışındaki solid parankimal böbrek tümörlerinde kullanılan BT protokolü Dinamik Renal BT’dir (multifazik renal BT). Dinamik renal BT’de; öncelikle kontrastsız kesitler alınır. Böylece kitlenin yağ doku içeriği ve intratümöral kalsifikasyonlar kontrol edilir. İV kontrast sonrası arteriel faz (av malformasyonlar ve cerrahi öncesi vasküler anatomiye görüntülemek içindir, bu fazda kesitler alınması zorunlu değildir), kortikomedüller faz (yaklaşık 30-70 saniye) ve nefrogram fazı (yaklaşık 80-120 saniye) görüntüleri alınır. Bunlara 3-10 dakika kadar sonra alınan ekskresyon fazı görüntüleri de eklenebilir. Renal kitlenin kontrast öncesi dansitesi, İV kontrast sonrası dansite artımı (kontrast tutulumu) olup olmadığı, kontrast tutma ve bırakma (wash out) süreleri ve kontrastlanma paternleri değerlendirilir. Yağ içermeyen solid bir kitle, İV kontrast sonrası en az 20 HU (hounsfield unit) parlaklık artışı gösteriyorsa hemen her zaman maligndir. RHK tanısında en önemli olan nefrogram fazında alınan kesitlerdir. RHK’ler bu fazda tipik olarak çevre parankimden daha düşük parlama gösterir ve daha net visualize edilebilirler. RHK’lerin alt tiplerinin ayrımında da dinamik renal BT bilgi sağlayabilir. Örneğin şeffaf hücreli RHK’ların %90’ında belirgin kontrast tutulumu (hiperenhancement) ve heterojen patern izlenirken, papiller tip RHK’de genellikle daha zayıf kontrast tutulumu ve homojen patern mevcuttur. Ancak BT bulgularına dayanarak RHK, transizyonel hücreli kanser, onkositom ya da adenom ayrımını kesin olarak yapmak mümkün değildir. Perirenal yağ dokuda kirlenme olarak adlandırılan lineer çizgilenmeler ve komşu fasialardaki kalınlaşmalar perirenal invazyona işaret edebilir. Kitle ile çevre organlar arasındaki yağ

planlarının silinmesi de invazyon düşündürse de, yağ planları sadece basıya sekonder silik görünümde de olabilir. Örneğin, sağ böbrekten köken alıp karaciğere doğru ekzofitik uzanım gösteren ve aradaki yağ planlarını silen solid kitlelerin büyük çoğunluğunun karaciğere invaze olmadığı gösterilmiştir. Renal lenfomada genellikle (%60) multiple, homojen ve hipodens nodüler parankimal kitleler izlenirken, tek bir solid kitle olarak da ortaya çıkabilir. Diffüz renal infiltrasyon ve perirenal lenfomatöz infiltrasyon da görülebilir.

Renal pelvis, kaliks ve üreterde lokalize kitlelerde ise BT ürografi kullanılır. BT ürografi, kılavuzlarda üst üriner sistem ürotelyal karsinom değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. BT ürografi, Dinamik renal BT'ye geç faz (ekskresyon fazı) kesitlerin eklenmesi ile elde edilir. İV kontrast verilmesinden 3-10 dakika kadar sonra alınan kesitlerde renal pelvis, üreterler ve mesane kontrast madde ile dolacağından, olası dolum defektleri ayrıntılı olarak ortaya konulabilir. Daha erken dönemde alınan kesitlerde ise lümen içindeki erken kontrast tutan tümöral lezyonlar visualize edilir. Geç dönemde alınan kesitler, reformatting (multiplanar rekonstrüksiyon) denilen işlemle koronal plana çevrilerek, İVÜ'ye benzer görüntüler üzerinde değerlendirme yapmak da mümkündür (Resim 25). Ürotelyal lezyonların BT ürografi ile saptanmasında %97'lere varan sensitivite oranları bildirilmektedir. Ancak 5 mm'den küçük lezyonlarda bu oranın ciddi şekilde düştüğü bilinmelidir. Üreterde izlenen dolum defektleri pıhtı, poliüreteritis sistika, malakoplaki, lökoplaki, tüberküloz, fungus topu ya da papiller nekroza sekonder kopmuş papillaya ait olabilir. Yapı, dansite ve kontrast tutma özellikleriyle tanıda bir fikir sahibi olunabilse de, üreter içinde saptanan yumuşak doku dansitesindeki her lezyon, üreteroskopi ya da biyopsi ile aksi kanıtlanıncaya kadar maligın kabul edilmelidir.

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

Renal arterlerin değerlendirilmesinde BT anjiyografi tekniği kullanılır. Özellikle transplantasyon öncesi renal vasküler anatomisinin ayrıntılı değerlendirilmesi için çok yararlıdır. BT, genitoüriner fistüllerin tanısında da



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

yararlı bir yöntemdir. Pyelo-alimenter, renokutanöz ve enterovezikal fistül şüphesinde ilk görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Genitoüriner infeksiyonlarda; akut pyelonefrit, amfizematöz pyelonefrit, renal ve perirenal abse tanısında US ve İVÜ'den çok daha üstündür. Abse BT'de genellikle iyi sınırlı, düşük dansiteli, kalın ve irregüle duvarlı bir lezyon olarak görülür. Kontrast tutulumu duvarında izlenirken, santraldeki likefiye pürülan materyalde görülmez. Sıvı içerikli bir lezyonun içinde gaz dansitesi görülmesi kuvvetle abse düşündürür.

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

Mesane tümörlerinde BT'nin tanısal başarısı % 60-95 arasında bildirilmektedir. Kontrast madde mesane lümenine ulaşmadan önce ve sonraki kesitler birlikte yorumlanmalıdır. Büyük kitleler BT'de mesane içinde dolum defekti şeklinde izlenir. Mesane duvarında fokal kalınlaşma ve kalifikasyonlar da kitle bulgusu olabilir. Ancak ne BT ne de MR ürografinin küçük lezyonların tanısında sistoskopi kadar hassas olmadığı bilinmelidir. Kitlenin mesane duvarının hangi katına kadar invaze olduğu konusunda da BT yeterli bilgi sağlamaz. Ancak perivezikal invazyonda, çevre yağ planlarında



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

kirlenme, bu bölgede patolojik kontrast tutulumu ya da kitle lezyonunun mesane dışına doğru uzanımı BT ile değerlendirilebilir (Resim 26). T2a ve T2b evrelerini ayırt edemese de, T3b ve daha yüksek evrelerde doğruluk oranları %83-93 arası bildirilmektedir. BT ile ureter, böbrek ve mesanedeki senkronoz ya da metakronoz lezyonlar da visualize edilebilir. Ayrıca pelvik ve abdominal bölgedeki lenf nodu tutulumlarında da hassas bir yöntemdir. Sonuç olarak, sistoskopi ve TUR ile kitle saptanıp duvar invazyonunun derinliği belirlenebilse de, ekstrevezikal invazyonun gösterilmesi için BT ya da MRG gereklidir ancak bunların da mikroskopik invazyonu ortaya koyamayacağı bilinmelidir. İdeal olarak BT, herhangi bir girişimsel işlemden önce yapılmalıdır, çünkü TUR’a sekonder reaktif duvar kalınlaşması ve perivezikal yağ dokudaki inflamatuvar bulgular yanlış evrelemeye neden olabilir. TUR sonrası BT en az 7 gün sonra yapılmalıdır.

## MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MRG tekniği basitçe şöyle özetlenebilir; hasta güçlü bir manyetik alana yerleştirilir. Bu alanda, vücuttaki hidrojen atomlarının protonlarının hepsi belli bir yöne doğru çevrilir ve böylece manyetik bir vektör elde edilir. Bunun ardından belli aralıklarla radyofrekans sinyalleri gönderilerek, bu manyetik vektörde sapmalar oluşturulur. Sonrasında manyetik vektörün tekrar aynı yöne dönmesi sırasında oluşan sinyallerden dijital görüntüler elde edilir. MRG’de iyonize radyasyon kullanılmadan görüntü elde edilmesi çok büyük bir avantajdır. Yumuşak doku rezolüsyonu BT’den daha yüksektir ve gerçek multiplanar görüntüler elde et-

mek mümkündür. Kullanılan kontrast maddenin olması komplikasyonları da BT’ye göre daha azdır. Ancak, hastanın yatırıldığı tüp şeklindeki alanın darlığı, uzun tetkik süreleri ve daha pahalı bir teknoloji olması nedeniyle genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmamakta, daha çok diğer görüntüleme yöntemleriyle çözülemeyen problemlerde kullanılmaktadır. Özellikle BT’deki kontrast maddenin kullanılmayacağı durumlarda, yakın aralıklı tetkiklerle hastaya fazla radyasyon vermemek ya da genç hastalarda radyasyonun zararlı etkilerinden kaçınmak için MRG önemli ve etkili bir alternatiftir. MRG’de farklı görüntü sekansları mevcuttur. Kullanılan cihazlara ve hekime göre bu sekanslar arasında farklılık olabileceğinden, MRG isteminde bulunurken mutlaka ayrıntılı klinik bilgi verilmelidir.

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

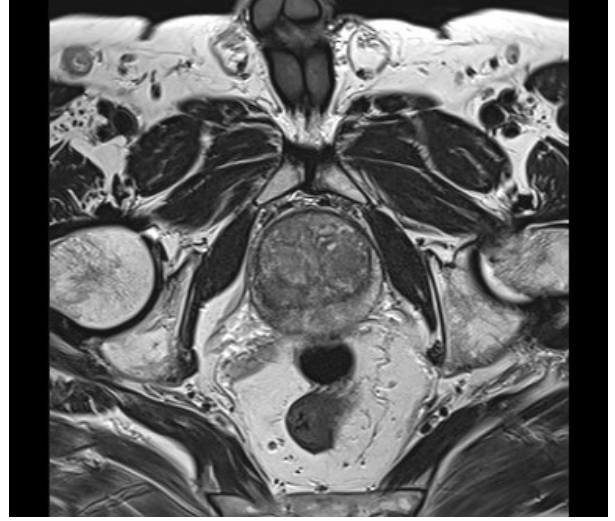
MR ürografi, iyonize radyasyon içermediğinden pediatrik olgularda üriner sistemin morfolojik ve fonksiyonel değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. En sık endikasyonları; kompleks üriner sistem anomalilerinin görüntülenmesi, obstrüksiyon şüphesi, darlıkların tam lokalizasyon ve uzunluğunun ortaya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

net visualize edilir. Fonksiyonel MR ürografi ile split renal fonksiyon değerleri elde edilebilir.

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

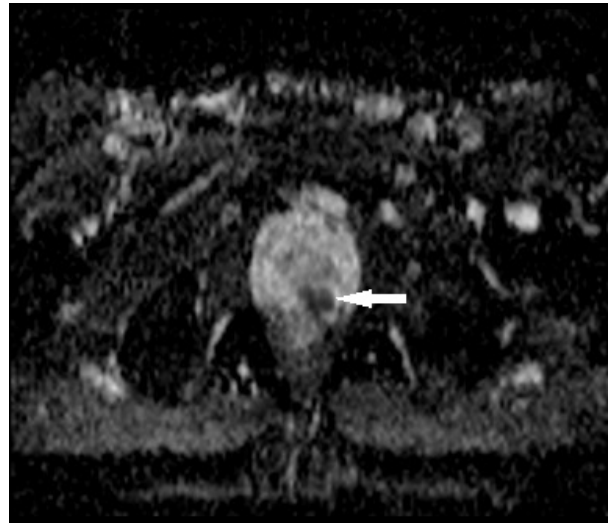
MRG ile testisteki solid malign kitlelerin tiplerini ayırt etmek mümkün olmasa da, kitleyle hematoma ya da enfarkt alanı gibi lezyonlar ayrılabilir. Skrotal US ile tanının netleştirilemediği, özellikle benign bir lezyon olasılığının ekarte edilemediği tüm skrotal kitle lezyonlarında MRG yapılmalıdır.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

MRG, prostat kanserinde tanı değeri en yüksek olan görüntüleme yöntemidir. Anatomik detay en iyi T2 ağırlıklı kesitlerde görülür (Resim 27). Bu görüntülerde iç gland-periferik zon ayrımı net olarak yapılabilir. Ancak, olası prostat kanseri odaklarını saptamak için sadece bu kesitler yeterli değildir. Prostat için multiparametrik (mpMRG) inceleme adı verilen kombine sekanslar kullanılır. mpMRG'de; T1 ve T2 ağırlıklı kesitler ile birlikte, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı inceleme yapılır. mpMRG için endorektal sargı kullanmaya gerek yoktur. Endorektal sargı, görüntü kalitesini yükseltse de hastalara rahatsızlık veren bir yöntemdir. Bu yüzden, önceden çekilen mpMRG ve alınan biyopsiye rağmen halen tanı konulamayan zor olgularda tercih edilir. mpMRG tetkiki için pelvik sargılar ve 1.5 Tesla gücünde cihazların kullanımı yeterli kabul edilmektedir. Ancak, 3 Tesla gücünde cihazlarla daha ayrıntılı görüntüler alındığı ve tanısal doğruluk oranının yükseldiği de bilinmelidir. mpMRG ile prostattaki klinik olarak anlamlı kanserlerin saptanmasında %85-90 sensitivite ve spesifite oranları bildirilmektedir. Bu oranlar düşük gleason skorlu ve çok küçük boyutlu kanserlerde düşse

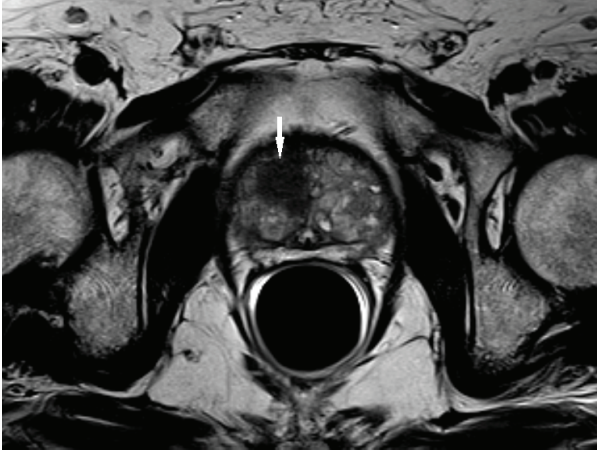


**Resim 27.** Prostat MRG, transvers plan. T2 ağırlıklı kesitlerde zonal ayırım net olarak yapılabilmektedir.

de, klinik olarak önemsiz kabul edilen bu kanserlerin görülebilmesi, mpMRG'nin olumlu bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Bu sayede gereksiz biyopsilerden kaçınılabilir. mpMRG bulgularına göre "Prostat Imaging Reporting and Data System" (PİRADS) ile beş risk kategorisi oluşturulmuştur. PİRADS 1'de klinik olarak anlamlı kanser olasılığı çok düşüktür. PİRADS 2'de olasılık düşük, PİRADS 3 orta derecede şüpheli, PİRADS 4'te yüksek, PİRADS 5'te ise çok yüksek şüpheli kabul edilir. PİRADS'a göre mpMRG'de PZ lezyonları diffüzyon ağırlıklı görüntüleme kesitlerinde, iç gland lezyonları ise T2 ağırlıklı görüntülerde değerlendirilmelidir (Resim 28, 29). PİRADS'ın günümüzde



**Resim 28.** Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI). Prostat periferik zonu sol apikalde diffüzyon kısıtlanması gösteren lezyon (ok) izlenmektedir (PİRADS 4 lezyon).



**Resim 29.** Prostat MRG. T2 ağırlıklı kesitte iç glandda net sınır veremeyen geniş hipointens alan (ok) izlenmekte (PİRADS 5 lezyon).

2.1'inci versiyonu kullanılmakta olup, değişen ve gelişen bir sınıflama sistemi olduğu, gelecekte değişiklikler yapılabileceği bilinmelidir. PİRADS versiyon 2.1'de asgari kalitede bir mpMRG incelemesinin nasıl yapılacağı, nasıl raporlanması gerektiği, lezyonların nasıl yorumlanacağı ayrıntılı olarak ve örnekleriyle anlatılmaktadır. Konuyla ilgilenen Ürologların kaynaklar bölümünde yer alan ilgili makaleleri okuması önerilir (kaynak 23 ve 26).

MpMRG, T1, T2 ve Diffüzyon ağırlıklı sekanslara ek olarak, intravenöz kontrast madde verilerek, dinamik kontrastlı sekanslar da elde edilerek yapılan bir tetkiktir. İntravenöz kontrast madde verilmesi ve bu sekansların alınması, normalde 15-20 dakika kadar süren çekimi 40 dakikaya kadar uzatmaktadır. Bu yüzden, kontrastlı sekanslar kullanılmadan, sadece T1, T2 ve Diffüzyon ağırlıklı sekanslar alınan prostat MRG, yani biparametrik prostat MRG gündemdeki yöntemlerden biridir. İşlem süresini kısaltan, aynı zamanda kontrast madde masrafından ve olası yan etkilerinden de kaçınmayı sağlayan biparametrik prostat MRG ile ilgili henüz bir konsensus oluşmamıştır. Bazı yayınlarda tanı değerinin MpMRG ile çok yakın olduğu bildirilirken, bazı yayınlarda ise MpMRG'de saptanan klinik önemli kanserlerin yaklaşık %10-15'inin biparametrik MRG'de izlenemeyebileceği bildirilmiştir. Bu aşamada, intravenöz kontrast madde kullanım kontrendikasyonu olmayan hastalarda MpMRG'nin tercih edilmesi, kontrast kullanım kontrendikasyonu olan hastalarda ise, hiç MRG çekirtmemek yerine, biparametrik MRG istenmesi uygun görülmektedir.

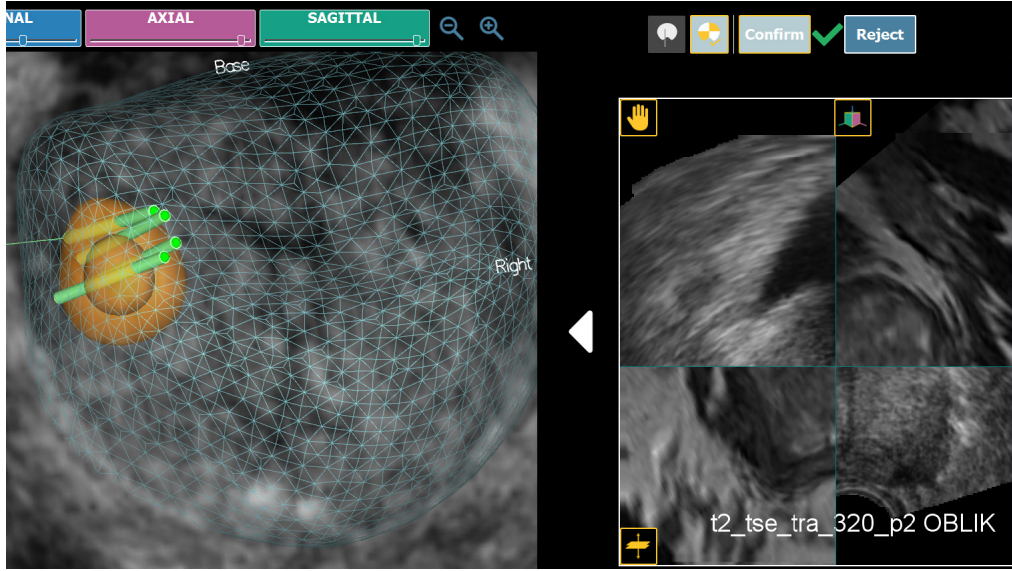
MRG, lezyonların saptanması ve PİRADS sınıflanması dışında, periprostatik yayılım, seminal vezikül – nörovasküler demet tutulumu, membranöz üretra uzunluğu, prostatın apikal derinliği gibi konularda

cerrahi öncesi yol gösterici bilgiler sağlayabilir. Son dönem yayınlarda periferel zondaki lezyonların kapsül ile temas uzunluğu ölçümlerinin, periprostatik invazyon açısından değerli olduğu gösterilmiştir.

EAU kılavuzunda ilk biyopsiden önce mpMRG tetkiki yapılması ve mpMRG ile saptanan PİRADS 4 ve 5 lezyonlardan biyopsi alınması, PİRADS 3 lezyonlarda ise biyopsi kararının PSA dansitesine göre verilmesi önerilmektedir. Çeşitli yayınlarda PİRADS 3 lezyonlarda sadece PSA dansitesi %15'in üzerinde olan hastalarda biyopsi alınmasını önermektedir. MRG'de saptanan lezyonlardan parça almak için TRUS eşliğinde biyopsi yeterli değildir. Çünkü MRG'de saptanan lezyonlar genellikle TRUS ile visualize edilemez. Bu amaçla, mpMRG ve TRUS görüntülerini birleştirmeyi amaçlayan füzyon biyopsi teknikleri kullanılmaktadır. Füzyon biyopsileri iki yöntemle yapılabilir. İlki bilişsel (kognitif) füzyon yöntemidir. Bunda, biyopsiyi alacak hekim MPMRG görüntülerini inceler, lezyonların prostattaki lokalizasyonlarını belirler ve TRUS biyopsi sırasında bu lokalizasyonlardan ek örneklemeler yapar. Geniş lezyonlarda başarılı bir yöntem olsa da, 1 cm'den küçük lezyonları atlama olasılığı yüksektir. Büyük (50 ml ve üzeri) prostatlarda da kognitif biyopsinin başarı şansı azalmaktadır. Gerçek füzyon biyopsi yöntemi ise MR-TRUS füzyondur. mpMR görüntülerinin US cihazına yüklenmesi sonrası, özel programlarla canlı TRUS görüntüleri ile MR görüntüleri süperpoze edilir (Resim 30). Böylece, TRUS yapılırken ekranda MRG'deki lezyonlar da izlenir ve bu lokalizasyonlardan hedefe yönelik parça alınabilir. MR-TRUS füzyon biyopsileri ile prostat kanseri saptama oranları, TRUS biyopsilere göre anlamlı şekilde artmıştır. Bu biyopsiler, lokal anestezi altında yapılabilen işlemlerdir. Diğer bir yöntem ise, direkt olarak MRG cihazının içinde MRG eşliğinde biyopsi alınmasıdır. MR-TRUS füzyonda olabilecek kaymaları da ekarte ederek lezyona daha yüksek doğrulukla ulaşmayı sağlayan bu yöntem, özel ekipman gerektirmesi, uzun sürmesi ve hasta açısından daha zahmetli olması sebebiyle çok tercih edilmemektedir. MR-TRUS Füzyon tekniklerindeki gelişmeler, henüz prostattan alınan parça sayısında azalmaya yol açmamıştır. Yapılan çalışmalara göre, sadece mpMRG'de saptanan lezyonlardan parça alınır ve sistematik örneklem yapılmazsa, klinik anlamlı prostat kanserlerinin yaklaşık %15'i kaçırılmaktadır. Bu yüzden kılavuzlar halen hedefe yönelik füzyon biyopsi ile 12 kadran sistematik örneklemenin birlikte yapılmasını önermektedir.

Füzyon biyopsi günümüzde genellikle transrektal yolla yapılmaktadır. Ancak, transrektal yolla yapılan biyopsilerdeki enfeksiyon - sepsis riski ve gittikçe artan





**Resim 30.** MRG-TRUS füzyon biyopsisi. Sağda MRG ve TRUS füzyon görüntüleri, solda ise lezyonun prostat içindeki yerinin ve biyopsi trasesinin üç boyutlu görüntüsü izlenmektedir.

antibiyotik resistansı nedeniyle, transperineal biyopsiye doğru bir kayma görülmektedir. EAU 2021 kılavuzundan itibaren kılavuzlarda prostat biyopsilerinde ilk tercihin transperineal yol olması gerektiği yer almıştır. Sistemik biyopsilerin yanısıra, MR- füzyon biyopsilerde transperineal yolla ve lokal anestezi altında yapılabilmektedir.

mpMRG ve füzyon biyopsi sayesinde, prostatın sadece tek bir bölgesinde saptanan kanserler, çeşitli değerlendirmeler sonrası uygun görülürse, fokal terapi yöntemleriyle de tedavi edilebilmektedir. Füzyon teknolojisini kullanarak, lezyona iğneyle giriş yapmak ve farklı enerji yöntemleriyle fokal terapi uygulamak mümkün olmaktadır. mpMRG aktif izlem hastalarında ve tedavi sonrası takiplerde de kullanılmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Ödev K. Üriner Sistem Radyolojisi. Konya:Atlas Tıp Kitabevi;1992. p.12-55.
- Stahl CM, Meisinger QC, Andre MP, Kinney TB, Newton IG. Radiation risk to the fluoroscopy operator and staff. *AJR* 2016;207:737-744.
- Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ. Intravenous urography: technique and interpretation. *Radiographics*. 2001;21:799-824.
- Fulgham PF, Resnick MR. Urologic Imaging. *Urol Clin North Am*. 2006;33:279-329.
- Dogra VS, MacLennan GT. Genitourinary Radiology: Kidney, bladder and urethra. London:Springer; 2013. p.97-135.
- Nicolau C, Caludan M, Derchi LE, Adam EJ, et al. Imaging patients with renal colic-consider ultrasound first. *Insights Imaging* 2015;6:441-447.
- Hindman NM. Cystic renal masses. *Abdom Radiol*. 2016;41:1020-1034.
- Özden E, Turgut AT, Gogus C, Kosar U, Baltaci S. Effect of premicturitional bladder volume on the accuracy of postvoid

residual urine volume measurement by transabdominal ultrasonography: rate of bladder fullness is of great importance for preventing false-positive residue diagnosis. *J Ultrasound Med* 2006;25:831-4.

- Albers P, Bennett J, Evans M, et al Micro-ultrasound for the detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naive men with negative MRI. *Can Urol Assoc J*. 2024;18:208-211.
- Moussaoui G, Zakaria AS, Negrean C, et al. Accuracy of Claribus, Handheld Wireless Point-of-Care Ultrasound, in Evaluating Prostate Morphology and Volume Compared to Radical Prostatectomy Specimen Weight: Is There a Difference between Transabdominal vs Transrectal Approach? *J Endourol* 2021;35:1300-1306.
- Lotti F, Frizza F, Balercia G, et al. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: An overview on male genital tract ultrasound reference ranges. *Andrology* 2022; Suppl 2:118-132.
- Akay AF, Akay H, Aflay U, Şahin H, Bircan K. Prevention of pain and infective complications after transrectal prostate biopsy: a prospective study. *Int Urol Nephrol* 2006;38:45-48.
- Akin EA, Khati NJ, Hill MJ. Ultrasound of the scrotum. *Ultrasound Quarterly* 2004;20:181-200.
- Turgut AT, Bhatt S, Dogra VS. Acute painful scrotum. *Ultrasound Clin* 2008;3:93-107.
- Ma W, Sarasohn D, Zhang J, Vargas HA, Bach A. Causes of avascular hypoechoic testicular lesions detected at scrotal ultrasound:can they be considered benign? *AJR* 2017;209:110-115
- Alleman WG, Gorman B, King B, Larson DR, Cheville JC, Nehra A. Benign and malignant epididymal masses evaluated with scrotal sonography. *J Ultrasound Med*, 2008;27:1195-1202.
- Prettner LP, Flöry D, Rotter CP, et al. Assessment and characterisation of common renal masses with CT and MRI. *Insights Imaging* 2011;2:543-556.
- Potentia ES, Agostino R, Sternberg KM, Tatsumi K, Perusse K. CT urography for evaluation of the ureter. *Radiographics* 2015;35:1-16.
- Baltacı S, Reşorlu B, Yağcı C, Türkölmez K, Göğüş Ç, Bedük Y. Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma. *Urol Int* 2008;81:399-402.

20. Zhang H, Qi Gan, Wu Y, Liu R, Liu X, Huang Z, et al. Diagnostic performance of diffusion weighted MRI in differentiating human renal lesions (benignity or malignancy), a meta- analysis. *Abdom Radiol* 2016;41:1997-2010.
21. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al. Urinary bladder cancer: role of MR imaging. *Radiographics* 2012;32:371-387.
22. Purysko AS, Rosenkratz AB, Barentsz JO, Weinreb JC, Macura KJ. PI-RADS version 2: A pictorial update. *Radiographics* 2016;36:1-18.
23. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76:340-351.
24. Eurboonyanun K, Pisuchpen N, O'Shea A, Lahoud RM, Atre ID, Harisinghani M. The absolute tumor-capsule contact length in the diagnosis of extraprostatic extension of prostate cancer. *Abdom Radiol* 2021;46:4014-4024.
25. Klotz L, Loblaw A, Sugar L, et al. Active Surveillance Magnetic Resonance Imaging Study (ASIST): Results of a Randomized Multicenter Prospective Trial. *Eur Urol* 2019;75:300-309.
26. Israël B, Leest MV, Sedelaar M, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 2: Interpretation. *Eur Urol* 2020;77:469-480.
27. Huang GL, Kang CH, Lee WC, Chiang PH. Comparisons of cancer detection rate and complications between transrectal and transperineal prostate biopsy approaches - a single center preliminary study. *BMC Urol* 2019;19:101-109.
28. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* 2018;74:294-306.
29. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology* 2019;292:475-488.
30. Rehman I, Pang E, Harris AC, Chang SD. Bi-parametric prostate MRI with a recall system for contrast enhanced imaging: Improving accessibility while maintaining quality. *Eur J Radiol* 2023;111186.



# Ürolojik Hastanın Değerlendirilmesi – Nükleer Tıp Tetkikleri

Cüneyt TÜRKMEN

## GİRİŞ

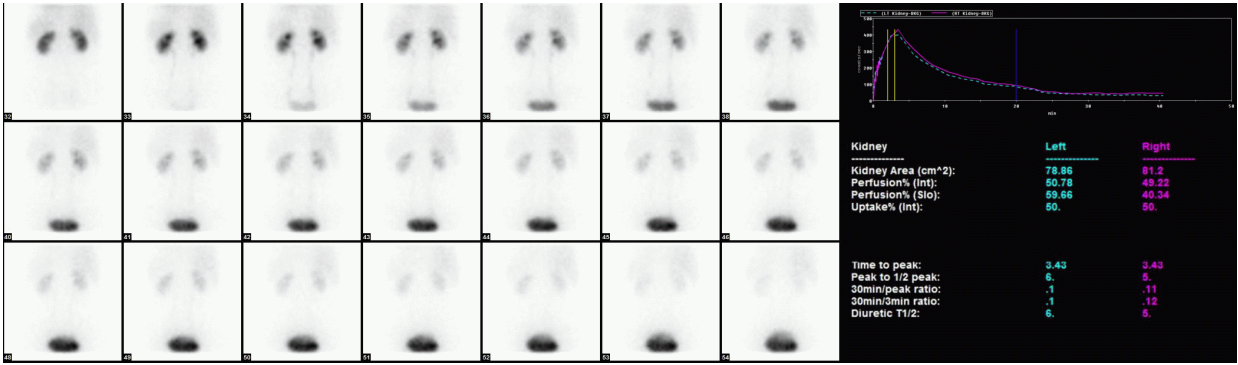
Nükleer tıp, insan vücudundaki çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik süreçlere iştirak edebilen ve radyofarmasötik adı verilen radyoaktif bileşikler aracılığıyla yapılan tanısal görüntüleme ve tedavi uygulamalarını kapsayan bir bilim dalıdır. Nükleer tıpta yapılan sintigrafik görüntüleme, vücut içine verilen radyofarmasötiklerden yayılan gama ışınları, dışarıdan özel dedeksiyon sistemleri (gama kamera-SPECT veya Pozitron emisyon tomografi-PET sistemleri) ile tespit edilerek görüntü oluşturulur. Bu tarz görüntülemeye aynı zamanda “emisyon görüntüleme” adı verilir. Genitoüriner sistemin görüntülenmesinde konvansiyonel sintigrafik yöntemler kolay uygulanabilen, noninvaziv ve düşük radyasyon dozu veren yöntemler olması nedeniyle uzun yıllardır kullanılmaktadır. Sintigrafik değerlendirmenin önemli rol oynadığı klinik uygulamalar arasında renal fonksiyonların ölçümü, obstrüksiyonun değerlendirilmesi, renal transplant değerlendirme, renovasküler hipertansiyon ve özellikle son dönemde pozitron emisyon tomografinin yaygınlaşması ile başta prostat kanseri olmak üzere ürolojik malignitelerin değerlendirilmesi sayılabilir.

Nükleer tıp alanında radyonüklid tedavi uygulamalarında gama ışınlarına oranla daha ağır ve iyonizasyon gücü yüksek, partiküler karakterdeki beta veya alfa ışınları saçarak bozulan radyoizotoplardan yararlanılmaktadır. Son yıllarda “teranostik” yani “görüntüle ve tedavi et” konsepti nükleer tıpta onkolojik tedavilerde hedefe yönelik bireyselleştirilmiş tedavilerin başarılı uygulamalarının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Bu yaklaşımın özellikle prostat kanserlerinin tedavisinde etkin rol oynayabileceğine ilişkin klinik çalışmalar hızla artmaktadır.

## 1. BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLER

Renal fonksiyon ve anatomisinin değerlendirilmesinde kullanılan radyofarmasötikler glomerüller tarafından filtre edilen, glomerüler filtrattan proksimal tübül reseptör aracılı endositozis yolu ile emilerek tübüllerde birikim gösterenler ve organik anyon tansport sistemi aracılığı ile renal tübüllerden sekrete edilen ajanlar olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Teknesyum (Tc) -99m dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) renografi için kullanılan tek glomerüller ajandır. Tamamına yakını glomerüler filtrasyon ile böbreklerden süzülür. Bu nedenle dinamik böbrek sintigrafisi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ölçümü için de kullanılır. Ekstraksiyon oranının %20 gibi düşük bir oranda olması tübüler ajanlara göre böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha az tercih edilme nedenidir. Ayrıca Krom-51(Cr-51) Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ve İyot- 125-Iothalamate görüntüleme için uygun özelliklere sahip olmamakla birlikte GFR ölçümünde kullanılabilen diğer glomerüler filtrasyon ajanlarıdır. Tübüler bir ajan olan Tc-99m merkaptosetiltriglycine (MAG3)'in ekstraksiyon oranı ise %40-50 arasında olup günümüzde dinamik böbrek sintigrafisinde en çok tercih edilen radyofarmasötiktir. Özellikle böbrek fonksiyonları gelişmekte olan çocuklarda ve böbrek fonksiyon kaybı olan hastaların değerlendirilmesinde Tc-99m DTPA'dan üstündür.

Tc-99m Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) renal kortikal sintigrafide kullanılan bir radyofarmasötik olup enjeksiyondan 2 saat sonra %40-65'i proksimal tübüler hücreler tarafından tutulur. Renal radyofarmasötiklerden iyot ile işaretli (123I ve 131I) Orthoiodohippurate (OIH) büyük oranda tübüler yoldan tutulum



**Resim 1.** 48 yaşında erkek hastada Tc-99m MAG3 dinamik böbrek sintigrafisinde her iki böbrekte normal konsantrasyon ve eksresyon fonksiyonu izlenmektedir.

göstermekle birlikte radyoaktif iyotun görüntüleme açısından dezavantajları nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. 131I-OIH ve 99mTc-MAG3 klirensi genel olarak efektif renal kan akımının göstergesidir. 99mTc-L, L- and D, D-Ethylenedicycysteine (EC) bir dönem ülkemizde de kullanılan diğer bir tubüler ajan olmakla birlikte birçok ülkede ticari olarak erişilemediğinden günümüzde kullanılmamaktadır.

## 2. BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN SİNTİGRAFİK YÖNTEMLER

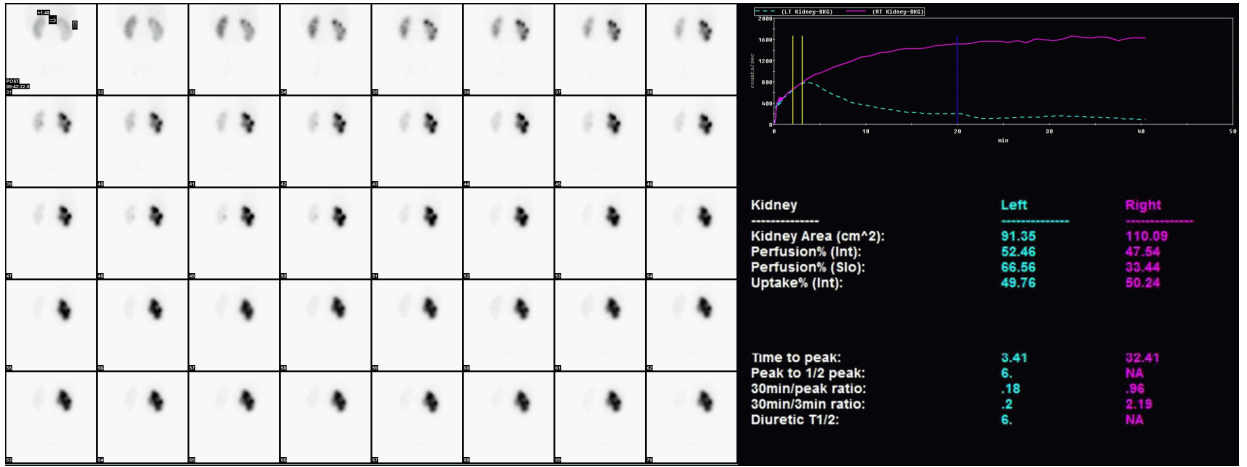
### 2.1. Dinamik böbrek sintigrafisi

Dinamik böbrek sintigrafisi renal fonksiyon ve ürodinamik değişimlerin birlikte değerlendirilebildiği oldukça yaygın kullanılan bir sintigrafik yöntemdir. Dinamik böbrek sintigrafisinin en önemli endikasyonu obstrüksiyon kuşkusu olan böbrekte fonksiyonel değerlendirmedir. Üriner akımdaki obstrüksiyon, pelvikaliksiyel sistemde ve üreterlerde dilatasyon ile tanımlanan obstrüktif üropati veya böbrek parankim hasarı ve fonksiyon kaybının eşlik ettiği obstrüktif nefropatiye neden olur. Bu hasta grubunda amaç böbrek fonksiyon kaybı ortaya çıkmadan obstrüksiyonu tanımlamaktır. Klinik olarak obstrüksiyondan kuşkulanan yada obstrüktif üropati tanısı ile takip edilen hastalarda obstrükte olmayan yada tedavi edilmediği takdirde fonksiyon kaybına yol açması beklenen böbrek idrar akım direnci olarak tanımlanan kısmi obstrüksiyonun tanımlanması önem taşır. Dinamik böbrek sintigrafisinde radyofarmasötik hastaya enjeksiyonunu takiben ilk 20 dakikalık görüntülemelerde perfüzyon, konsantrasyon ve eksresyon fazları vizüel ve kantitatif olarak değerlendirilir (Resim 1). Obstrüksiyon kuşkusu olan hastalarda diüretik enjeksiyonu gibi ek girişimlerin yanısıra, yerçekim etkisinin

ve mesane basıncının direnaj fonksiyonuna etkisinin ortadan kaldırıldığı miksiyon sonrası ve geç görüntüleme standart diüretikli dinamik böbrek görüntüleme protokollerinin bir parçasıdır. Diüretik enjeksiyonunun zamanlaması farklı protokollerde değişmekle birlikte en sık F+20 olarak tanımlanan 20. dakikada yapılan enjeksiyon sonrası dinamik görüntüleme protokolü uygulanır (Resim 2). Görsel değerlendirmenin yanısıra böbrek ilgi alanlarından çizilen alanların kantitatif analizinden elde edilen zaman-aktivite eğrilerinden hesaplanan parametreler de değerlendirme de kullanılır. Konsantrasyon ve eksresyon fazlarını değerlendirmek için en sık kullanılan parametreler aktivitenin böbrekten yarılanma zamanını ifade eden T1/2 ve rölatif fonksiyon değerleridir. T1/2 değeri ilgi alanı seçimi, radyofarmasötik seçimi, uygulanan protokol, hastanın hidrasyonu, mesane volümü, katater uygulaması gibi birçok değişkene bağımlı olup standarde edilmiş bir parameter değildir. T1/2 değerinin 10 dak. altında olması obstrüksiyonu ekarte ederken uzamış T1/2 değeri tek başına obstrüksiyonu tanımlamada yeterli değildir. Uzamış direnaj her zaman obstrüksiyona işaret etmez. Rölatif normal fonksiyon değerlerinin ise %45-55 arasında olması normal kabul edilir.

### 2.2. Glomerüler filtrasyon hızı ölçümü

Glomerüler filtrasyon hızının doğrudan ölçümü çok güç olduğundan, bir maddenin plazmadan temizlenme hızının (klirens) ölçülmesi yoluyla hesaplanabilir. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal bir madde; dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli, geri emilmemeli, sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızı ölçümünün altın standardı inülin klirensi ölçümüdür. Ancak hem invaziv bir yöntemdir hem de karışık ve zor laboratuvar yöntemleri gerektirdiği için uygulanması zordur. Günlük uygulamada endojen kreatinin klirensi



**Resim 2.** Antenatal hidronefroz ve sağ böbrekte obstrüksiyon nedeniyle takip edilen 4 yaşında kız hastada Tc-99m MAG3 dinamik böbrek sintigrafisinde sağ böbrek boyutlarında artış, pelvikalksiyel sistemde dilatasyon bulguları ile dikkat çeken hidronefrotik değişiklikler izlenmekle birlikte konsantrasyon fazının normal sınırlarda olduğu ancak sağ böbrek ekresyonunun uzadığı aktivitenin toplayıcı sistemlerde birikim gösterdiği ve 20. Dakikada yapılan diüretik enjeksiyonu sonrasında da sağ böbrek aktivitesinin yarılanmadığı izlenmekte. Sol böbrekte ise normal konsantrasyon ve ekresyon bulguları izlenmekte.

genellikle kabul gören bir yöntemdir ancak inülin klirensi ile ilişkisi zayıftır ve azalmış renal fonksiyonda tübülüslerden sekrete edildiği için yanlış sonuçlar verebilir. Ayrıca kolay bir ölçüm olmakla birlikte GFR'deki küçük değişimleri gösterebilecek kadar duyarlı değildir ve ancak renal fonksiyonlarda %50'ye varan azalma olduğunda normal değerlerin üzerine çıkabilir.

Nükleer tıp yöntemleri kullanılarak doğru GFR ölçümü Tc-99m DTPA, I-125 iyotalamat, Cr-51 EDTA gibi radyoaktif maddelerle yapılabilir. GFR ölçümü için çeşitli gama kamera yöntemleri de olmasına rağmen tekrarlanabilirliğinin olmaması ve yüksek standart sapma değerleri nedeniyle güvenilirlikleri düşüktür. En doğru GFR ölçüm yöntemi, glomerüler ajanın enjeksiyonundan sonra plazmadan kaybolma hızının hesaplanmasına dayanır. Bu yöntem altın standart olarak kabul edilmektedir. Günümüzde çok kan örneği hesaplamaları yerine basitleştirilmiş çift ve tek kan örneği ile GFR ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Tc-99m DTPA daha ucuz, hastaya daha düşük radyasyon dozu veren ve gama kamera ile görüntü alabilmeyi sağlayan bir radyofarmasötik olduğundan GFR ölçümünde genellikle tercih edilir.

## 2.3 Renovasküler Hipertansiyonda Kaptoprilli Böbrek Sintigrafisi

Renovasküler hastalık renal arterlerde veya dallarında stenoz ya da tıkanmadır. Renovasküler hastalık sonucu böbrek fonksiyonlarında önemli azalmaya neden olan iskemik nefropati ve renal hipoperfüzyona bağlı olarak gelişen renin-angiotensin sistem aktivasyonu sonucu oluşan renovasküler hipertansiyon ortaya çıkar. Renovasküler hipertansiyon potansiyel olarak tedavi edilebilen

bir klinik durumdur. Bu nedenle hipertansiyona neden olan renal arter stenozu bulunan hastaların saptanması ve revaskülarizasyon girişimlerinden yarar sağlayabilecek olanların belirlenmesi önemlidir. Renovasküler hipertansiyon seçilmemiş hipertansiyonlu popülasyonun %1- 3'ünde mevcuttur ve hastaların %15-30'u tedaviye dirençli hipertansiyon ile başvurumaktadırlar.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisinin amacı hipertansiyona neden olan renal arter stenozu bulunan hastaları tespit etmek ve olası bir müdahaleden yarar görme potansiyeli olanları belirlemektir. Kaptoprilli renal sintigrafi renal arter stenozu için değil renovasküler hipertansiyon araştırılması için kullanılan bir testtir. Kaptoprilli böbrek sintigrafisinde hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık 60 dak önce verilen ACE inhibitörü (en yaygın kullanılan kaptopril) juktaglomerüler aparatın salgılanan renin aracılığı ile ortaya çıkan anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşumunu engellediğinden efferent arteriolde vazokonstriksiyon gerçekleşemez. Bu durum glomerüler filtrat basıncında stenozla bağlı düşmeye neden olur. Radyofarmasötik olarak Tc-99m DTPA ve Tc-MAG3 kullanılabilir. Sintigrafik değerlendirmede kaptopril sonrası böbrek fonksiyonlarının normal sınırlarda olması renovasküler hipertansiyon tanısını ekarte eder.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisi renovasküler hipertansiyon varlığı açısından orta ya da yüksek risk taşıyan hastalarda kullanılmalıdır. Renovasküler hipertansiyon açısından orta ve yüksek riskin göstergesi olan klinik bulgular: 1. Ani başlangıçlı ve şiddetli hipertansiyon, 2. Medikal tedaviye dirençli hipertansiyon, 3. Abdominal ya da lomber bölgede üfürüm, 4. Yaşlı bir hastada açıklanamayan azotemi, 5. ACEI tedavisi esnasında renal fonk-

siyonlarda bozulma, 6. Grade 3 veya 4 hipertansif retinopati, 7. Diğer vasküler yataklarda tıkaçıcı hastalık, 8. 30 yaşın altında ya da 55 yaşın üstünde hipertansiyon gelişmesidir. Çalışmadan 3-7 gün önce yarılanma ömürlerine göre ACEI'leri ve diüretikler kesilmelidir. Diğer antihipertansif ilaçların etkileri ise tam olarak bilinmemekle birlikte kalsiyum kanal blokörü kullananlarda bilateral simetrik yanlı pozitif sonuçlar bildirilmiştir.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisinde tek günlük ya da iki günlük protokoller uygulanabilir. İki günlük protokolde ACEI renografisi birinci gün yapılır. Eger ACEI renografisi normal ise (Grade 0 renogram eğrisi) renovasküler hipertansiyon olasılığı düşüktür ve bazal çalışmaya gerek yoktur. ACEI ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisi normal değil ise tanısal özgüllüğü artırmak için bazal çalışma yapılmalıdır. Renovasküler hipertansiyon açısından renogram eğrisinde ACEI sonrası değişiklik olması en özgün tanısal kriterdir. Normal renal fonksiyonları olan hastalarda tanıda Kaptoprilli böbrek sintigrafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü %90 dolaylarındadır. (6) Azotemik hastalarda duyarlılık ve özgüllük daha düşüktür. ACEI renografisi sonucu renovasküler hipertansiyon açısından yüksek olasılıklı ise bu bulgu stenoza yönelik bir girişim sonrasında hipertansiyonun düzeleceğine işaret etmektedir. ACEI renografisi normal ise bu düşük olasılıklı (%10) renovasküler hipertansiyonu göstermektedir. ACEI sonrasında bilateral simetrik değişiklik olması renovasküler hipertansiyondan çok hipotansiyona, kalsiyum kanal blokörü kullanımına ve/veya olası dehidratasyon nedeniyle düşük idrar akım hızına bağlı olabilir. Renovasküler hipertansiyon için tipik sintigrafik bulgular arasında renogram eğrisinde kötüleşme, rölatif tutulumda azalma, renal ve parenkimal geçiş zamanında uzama, 20. veya 30. dak pik aktivite oranında artma ve  $T_{max}$ 'ta uzama yer alır. Glomerüler bir ajan olan Tc-99m DTPA ile yapılan sintigrafide ACEI sonrasında rölatif böbrek tutulumunda >%10 azalma olması renovasküler hipertansiyon açısından yüksek olasılık bulgusudur. Tübüler bir ajan olan Tc-99m MAG3 ile yapılan değerlendirmede ACEI sonrasında tek taraflı parankimal retansiyon en önemli kriterdir ve bu bulgu varlığında normal fonksiyon ve boyutu olan böbrek için renovasküler hipertansiyon olasılığı yüksektir (>%90). Küçük, fonksiyonu azalmış (<%30 tutulum) ve ACEI renografisinde bir değişim göstermeyen böbrek için renovasküler hipertansiyon orta olasılıklıdır. Anormal bazal çalışma bulguları ve ACEI sonrasında renogram eğrisinde değişiklik olmaması renovasküler hipertansiyon için orta olasılıklıdır. Bu gruptaki hastalarda sıklıkla tek taraflı ya da bilateral iskemik nefropati söz konusudur.

Genel olarak kaptoprilli böbrek sintigrafisinin renovasküler hipertansiyon tanısındaki duyarlılığı %83-100,

özgüllüğü %62-100 arasında değişmektedir. Güncel yaklaşımda kaptoprilli böbrek sintigrafisi renovasküler hipertansiyon tanısında primer görüntüleme yöntemi olarak değil MR, BT anjiyografi ve doppler USG de anormal bulguları olan vakalarda önerilen bir yöntemdir.

#### 2.4. Renal Transplant Değerlendirme

Son yıllarda renal transplantasyon tekniklerindeki ve immünsüpresif tedavilerdeki gelişmelere rağmen transplantasyon sonrası değişken bir zaman sürecinde komplikasyon gelişme riski söz konusudur. Bu nedenle transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonlarının yakın takibi major komplikasyonların mümkün olduğunca erken tanı ve tedavisi için önem taşır. Böbrek nakli canlıdan yapılacak ise, verici adaylarında böbrek fonksiyonlarının diğer yöntemlerle değerlendirilmesinin yanısıra dinamik böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmesi de ek bilgiler sağlar. Noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olması nedeniyle sintigrafik değerlendirme transplante böbreğin takibinde de kullanılmaktadır. Böbreğin aortadan 4-6 saniye sonra, iliak arterlerle eş zamanlı maksimum perfüzyon göstermesi normal olarak kabul edilir. Perfüzyon indeksi aort yada iliak arter ve böbrek üzerine çizilen ilgi alanlarının eğimlerinin karşılaştırılmasıyla elde edilir. Hiperakut rejeksiyon transplantasyon sonrası saatler içerisinde, akut rejeksiyon ise ilk 6 ayda vakaların yaklaşık %15'inde gelişir. Akut rejeksiyon tanısında  $^{99m}Tc$ -MAG3 dinamik böbrek sintigrafisi ile perfüzyonun bozulmuş olması önemli bir bulgudur. Geç dönemde radyofarmasötüğün tutulumunda da düşüklük olmakla birlikte perfüzyona göre daha iyi olması ayırıcı tanıda önemlidir. Kronik rejeksiyon; immünolojik ve immünolojik olmayan çeşitli faktörlerle transplantasyondan 1 yıl sonra geç dönemde ortaya çıkan bir tablodur. Karşılabileceği durumlar siklosporin toksisitesi, obstrüktif üropati ve renal arter stenozudur.  $^{99m}Tc$ -MAG3 dinamik böbrek sintigrafisi; obstrüktif üropati ve renal arter stenozunu ayırmada yardımcı olmakla birlikte, kronik rejeksiyonda siklosporin toksisitesindeki tabloya çok benzer bulgular görülmektedir. Takip sintigrafilerinde gittikçe artan bir perfüzyon bozukluğu ile birlikte kortikal fonksiyonların normal olması kronik rejeksiyonu akla getirmelidir. Ancak tanıyı doğrulayacak tek yöntem biyopsidir.

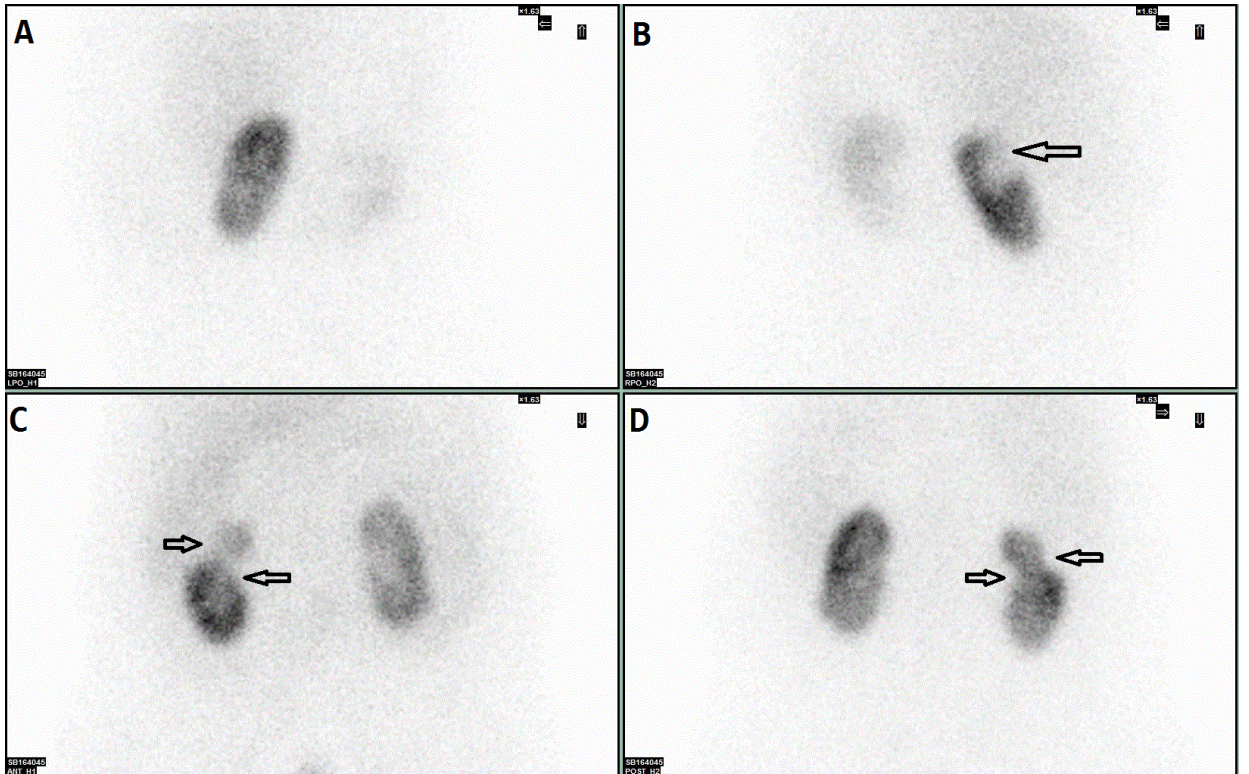
Akut tübüler nekroz kadavran böbrek transplantasyonunda erken dönemde sık görülen ve sıklıkla 1-3 haftada spontan iyileşen bir komplikasyondur.  $^{99m}Tc$ -MAG3 ile çekilen sintigrafide korunmuş böbrek perfüzyonu ile birlikte kortikal tutulumunun düşük ve ekresyonunun uzun olması akut tübüler nekroz için tipik bulgulardır. Siklosporin toksisitesini tek bir sintigrafik

çalışmayla ayırmak güçtür. Genellikle takip sintigrafilerindeki değişim tanıya ışık tutar. Plazma siklosporin düzeyinin yüksek olması siklosporin toksisitesini gösterse de ilaç düzeyinin normal olduğu durumlarda kişisel duyarlılığa bağlı olarak da toksisite gelişebilmektedir. Erken dönem bulgular kronik rejeksiyona, belirgin toksisite oluştuğunda ise akut tübüler nekroza benzer. Akut tübüler nekrozda olduğu gibi rejeksiyon ile ayırımı güç olmaktadır. Beklenen bulgu rejeksiyona göre perfüzyonun daha az etkilenmesi, radyofarmasötik tutulumunun azalmasının daha belirgin olmasıdır.

### 2.5. Renal Kortikal Sintigrafi

Böbrek parankiminin ve rölatif böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart yöntem olan renal kortikal sintigrafi en sık çocuklarda idrar yolu enfeksiyonuna bağlı gelişen kortikal hasarı saptamak amacı ile kullanılmaktadır. Endikasyonları arasında akut piyelonefrit tanısı, renal skar, rölatif fonksiyon değerlendirme, soliter veya ektopik renal doku (örn: pelvik böbrek) araştırılması, at nalı ve psödoatnalı böbreklerin değerlendirilmesi yer alır. Ultrasonografi ve renal kortikal sintigrafi birlikte kullanıldığında renal abse, kist, çift toplayıcı sistem ve hidronefroz gibi klinik du-

rumlarda daha kolay ayırıcı tanı yapılmasını sağlar. Radyofarmasötik olarak Tc-99m DMSA'nın i.v. olarak enjeksiyondan 2 saat sonra radyofarmasötiğin %40-65'i proksimal tübüler hücreler tarafından böbrek parankiminde tutulur. Hastalarda en erken 2-4 saat sonra görüntülenebilir. Azalmış renal fonksiyon ve klirens varlığında daha geç görüntü alınması uygundur. Medulla ve toplayıcı sistemlerde Tc-99m DMSA tutulumu izlenmez. Rölatif fonksiyon genelde %45-%50 arasında değişkenlik gösterebilir. Akut piyelonefritte enfeksiyona bağlı değişiklikler tekli veya çoklu kortikal hasarlar şeklinde izlenebilir. Tc-99m DMSA sintigrafisinin enfeksiyona bağlı parankim defektlerinin tesbitindeki duyarlılığı %80-100 arasında olup altın standart olarak kabul edilir. Akut değişiklikler renal kontür düzeninde bozulma meydana gelmeden azalmış veya radyoaktivite lokalizasyonunun diffüz kaybı şeklinde izlenir. Akut piyelonefrite bağlı kortikal hasar enfeksiyonun şiddetine göre değişken bir süre içinde düzelebilir. Akut piyelonefrite bağlı değişikliklerin skar dokusundan ayırımı tek bir görüntüleme ile mümkün değildir. Tedavi sonrası 6 ay sintigrafik izleme önerilir. Kronik bir kortikal hasarda etkilenmiş kortekste azalmış hacim, kortikal incelleme, düzleşme, ovoid veya kama şeklinde hasar olarak izlenir (Resim 3).



**Resim 3.** Tekrarlayan piyelonefrit atakları olan 8 yaşında kız hastada Tc-99m DMSA sintigrafisinde sol posterooblik (A), sağ posterooblik (B), anterior (C) ve posterior (D) pozisyonlarda alınan satatik görüntülerde sağ böbrek üst pol parankiminde skar dokusu ile uyumlu kortikal defektler izlenmektedir.



## 2.6. Radyonüklid sistografi

Radyonüklid sistografi vezikoüretal reflünün tanısında kullanılan sintigrafik görüntüleme tekniği olup iki farklı yöntemle yapılabilir. İndirekt radyonüklid sistografi dinamik böbrek sintigrafisinde olduğu gibi radyofarmasötüğün intravenöz enjeksiyonu sonrası renal fonksiyon, direnaj ve VUR değerlendirmesi ile yapılır, mesane kateterizasyonu gerektirmez. Ancak mesane dolum fazındaki reflülerin tesbiti yapılamadığından tercih edilen bir yöntem değildir. Mesane kateterizasyonu ile mesanenin radyofarmasötik ilave edilmiş sıvı ile doldurulması sonrası mesanenin doluş ve boşalması sırasında görüntülenmesi ile yapılan direkt radyonüklid sistografi VUR tanısında daha duyarlıdır (%95). Radyonüklid sistografi VUR tanısında oldukça duyarlı ve özgün bir yöntem olmakla birlikte VCUG de olduğu gibi anatomik detay vermez. En önemli avantajı düşük radyasyon dozu ve tekrarlanabilirliği olduğundan özellikle çocuklarda VUR tanısında tercih edilir. Endikasyonları üriner enfeksiyonlu çocuklarda VUR'un değerlendirilmesi ve tedavi sonrası VUR takibidir.

## 3. GENİTOÜRİNER KANSERLERDE KEMİK SİNTİGRAFİSİ

Kemik sintigrafisi onkolojik görüntülemeye olduğu gibi üroonkolojide kemik metastazlarının saptanmasında uzun yıllardır kullanılan oldukça duyarlı bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Özellikle prostat kanserinde kemik metastazlarının belirlenmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmakla birlikte rezolüsyon sınırlaması nedeniyle okült metastazların saptanması güçtür. Kemik sintigrafisindeki osteoblastik aktivite artışına bağlı tutulum metastazlar için özgün bir bulgu olmayıp travma, artritlik değişiklikler gibi yanlış pozitiflik nedenlerinin ayırıcı tanısı için genellikle direkt grafi, bilgisayarlı tomografi yada manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile korelasyona ihtiyaç duyulur. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan SPECT-BT hibrid görüntüleme cihazları ile yapılan kemik sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğü konvansiyonel sintigrafiden daha yüksektir.

Güncel kılavuzlarda prostat kanserinde kemik sintigrafisinin kullanımına ilişkin önerilere bakıldığında Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzunda iyi ve orta derecede diferansiye prostat kanseri tanısı olan, semptomatik olmayan ve PSA değeri <20ng/ml olan hasta grubunda önerilmemektedir. Amerikan Üroloji Birliği (AUA) de lokalize hastalığı olan ve PSA değeri <20ng/ml olan hastalarda kemik sintigrafisini önermemektedir. NCCN kılavuzunda ise prostat kanseri tanısı olan

hastalarda kemik metastazı kuşkusu yüksek olan hasta grubunda (T1 hastalık ve PSA ≥ 20, T2 hastalık ve PSA ≥ 10, Gleason skor ≥ 8 veya T3/T4 hastalık), herhangi bir evrede olupda kemik metastazına ait semptomları olan hastalarda, prostatektomi sonrası PSA düzeylerinde beklenen düzeyde düşme olmayan veya takiplerinde biyokimyasal nüks olan hastalarda kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir.

## 4. GENİTOÜRİNER KANSERLERDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ

Pozitron Emisyon Tomografisi nükleer tıp alanında kullanılan diğer moleküler görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak hastalıklara biyolojik bir bakış açısı ortaya koymaktadır. Bu bakış açısı ile insan vücudunda glikoz metabolizması, yağ asidi metabolizması, aminoasit metabolizması, hücre proliferasyonu, hücre zarı metabolizması, dokuların oksijen ve reseptör içerikleri gibi birçok hücresel bilgi moleküler düzeyde görünür hale gelir. Pozitron Emisyon Tomografisi'nin temeli, görüntülenmesi hedeflenen dokuya moleküler taşıyıcılar (FDG, NaF, timidin, kolin, PSMA gibi) aracılığı ile yönlendirilen pozitron yayma özelliğindeki radyoaktif maddelerin (18F, 11C, 68Ga gibi) hedefe yerleştikten sonra anihilasyon reaksiyonu adı verilen çarpışma sonrası yaydığı gama ışınlarının PET görüntüleme sistemleri tarafından dedekte edilmesi esasına dayanır. Günümüzde PET sistemlerine entegre edilmiş BT ve MR görüntüleme sistemleri sayesinde PET-BT ve PET-MR hibrid görüntüleme sistemleri ile dokudaki moleküler, fonksiyonel bilgiler anatomik bilgiler ile eş zamanlı olarak elde edilebilmektedir.

Genitoüriner sistem kanserlerinden renal hücreli kanser, mesane ve testis tümörlerinde FDG PET-BT kullanımı ve katkısı sınırlıdır. Son yıllarda FDG-PET'in yanısıra Ga-68 PSMA gibi yeni ajanların kullanıma girmesi PET'in özellikle prostat kanserlerinde hasta yönetimine önemli katkılar sağlama potansiyelini gündeme getirmiştir. Ayrıca anjiyogenezis, hücre yüzey antijenleri, hipoksi ve hormon reseptörlerinin görüntülenmesine yönelik geliştirilen yeni PET radyofarmasötikleri yakın gelecekte üroonkolojide tanı ve tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesinde PET-BT ve PET MR görüntülemenin önemli katkılar sağlama potansiyeli taşıdığına işaret etmektedir.

### 4.1. Prostat kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi

Prostat kanseri biyolojik olarak indolen hastalık ile agresif klinik seyir arasında oldukça heterojen davranış

gösteren bir kanser türüdür. Prostat kanseri tanısı prostat spesifik antijen (PSA) tarama ve histopatolojik doğrulama ile nisbeten standardize bir yaklaşımı içermekle birlikte hastalığın evrelemesi, risk sınıflaması, nüks ve metastazlarının lokalize edilmesi süregelen bir klinik problem oluşturmaktadır.

Prostat kanserinin PET ile görüntülenmesinde kullanılan radyoaktif moleküler belirteçlerden 18F-FDG bir glikoz bileşiği olup vucuda verildikten sonra endojen glikoz gibi hücre içerisine girer ve heksokinaz enzimi ile fosforile edilir. Glikoz metabolizmasında daha ileri metabolik süreçlere dahil olmadığından hücre içinde birikir. Genel olarak prostat kanserleri düşük glikoz metabolizmasına sahip olmalarına karşın agresif malign prostat hücreleri daha fazla glikoz kullandıklarından 18-F FDG tutulumu daha belirgindir. Hücre zarı fosfolipid sentezi, yağ metabolizması ve transportu için gerekli bir bileşik olan kolin ise C-11 veya F-18 ile bağlanarak vucuda verildikten sonra malign prostat hücreleri tarafından tutulur ve hücre içinde kolin kinaz enzimi ile fosforillenerek birikir. Ayrıca kemik sintigrafisinde kullanılan difosfonat bileşiklerine benzer şekilde kemik dokusunda hidroksiapatit kristallerine bağlanan NaF bileşiği osteoblastik kemik metastazlarının görüntülenmesinde, hücre proliferasyonunun göstergelerinden biri olan timidin de prostat kanserlerinin görüntülenmesinde kullanılan PET radyofarmasötikleri arasında yer alır. Son olarak prostat kanserlerinde yoğun olarak ekspres edilen bir transmembran protein olan PSMA'nın F-18 ve Ga-68 ile bağlanmış radyofarmasötik formları prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir dönem başlatmıştır.

#### 4.1.1. Prostat kanseri tanısı ve evrelemede PET

Güncel tanı rehberlerinin önerileri doğrultusunda prostat kanseri tanısında ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi en yaygın kullanılan yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi ve PET-BT'nin prostat kanseri tanısında önemli bir katkısı yoktur. Prostat kanserleri genel olarak düşük glikoz metabolizmasına sahip olduğundan 18F-FDG'nin duyarlılığı düşüktür. Kolin bileşiklerini de tanı için yeterli duyarlılığa sahip olmadığından önerilmemektedir. Son yıllarda multi-parametrik MR (mpMR) görüntüleme prostat kanseri tanı ve evrelemede tercih edilen ve giderek kullanımı yaygınlaşan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. PSA yüksekliği olan ve negatif biyopsi sonuçları olan olgularda biyopsi rehberliğinde, prostat kanserinin lokalize edilmesi ve ekstraprostatik yayılımının belirlenerek cerrahi kararının verilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Prostat kanserinin moleküler görüntülenmesinde yeni bir

seçenek olan Ga-68 PSMA bileşikleri de benzer şekilde prostat kanseri kuşkusu olan olgularda biyopsi rehberliğinde ve tanının doğrulanmasında önemli bir potansiyel oluşturmaktadır. Ga-68 PSMA bileşiklerinin benign prostat hiperplazisinde de tutulum göstermesi yanlış pozitiflik nedeni olsa da seçilmiş vakalarda tanıya katkı sağlayabilir. Özellikle mpMR ile kombine edilebildiği PET-MR görüntüleme tekniğinin yaygınlaşması Ga-68 PET-MR ile prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir dönemin başlayacağına işaret etmektedir.

Düşük risk grubundaki hastalarda metastaz oranı çok düşük olduğundan güncel tedavi rehberleri sadece orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda görüntülemeyi önermektedir. Bu rehberlerde BT ve MR lenf nodu ve organ metastazlarının saptanmasında, kemik sintigrafisi de kemik metastazının ekarte edilmesinde önerilen yöntemlerdir. 18F ile işaretli NaF PET konvansiyonel kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında PET sistemlerinin rezolüsyonundan ve eş zamanlı BT görüntülemeye kaynaklanan yüksek duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen günümüzde SPECT-BT tekniği ile yapılan kemik sintigrafisine belirgin bir üstünlüğü yoktur.

Prostat kanserinin prognozu tümör boyutu ve lenf nodu metastazının varlığı ve sayısı ile yakından ilişkilidir. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda tümörün evre ve grade'ine bağlı olarak %25'e varan oranlarda lenf nodu metastazı bildirilmektedir. Metastatik olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %85 civarında iken pN1 lenf nodu metastazı saptanan grupta bu oran %50'ye düşmektedir. Bu nedenle orta ve yüksek riskli hasta grubunda lenfatik yayılımın belirlenmesi tedavi yaklaşımının belirlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Pelvik lenfadenektomi prostat kanserinde lenfatik invazyonun değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte komplikasyon riski %5'lere varan invaziv bir işlem olması ve değerlendirmenin eksternal iliak ve obturauvar lenf nodları ile sınırlı kalması nedeniyle nadir olmayan skip metastazların saptanamaması dezavantajlarını oluşturmaktadır. BT ve MR gibi patolojik kriter olarak boyutun dikkate alındığı anatomik görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu evrelemede duyarlılığı da sınırlıdır. Klinik risk sınıflamasında serum PSA düzeyinin  $\geq 20$  ng/ml, ve Gleason skoru  $\geq 7$  olan hastalar ekstraprostatik yayılım ve lenf nodu metastazı için yüksek riskli kabul edilmekle birlikte PSA'nın özgüllüğü düşük bir test olması, biyopsi ile yapılan grade'lemenin örneklem problemleri nedeniyle prostatektomi sonrası patolojik değerlendirme ile uyumsuzluk gösterebilmesi de bu hastalarda risk stratifikasyonunun doğru bir şekilde yapılmasına engel teşkil etmektedir. Organ sınırlı oldu-

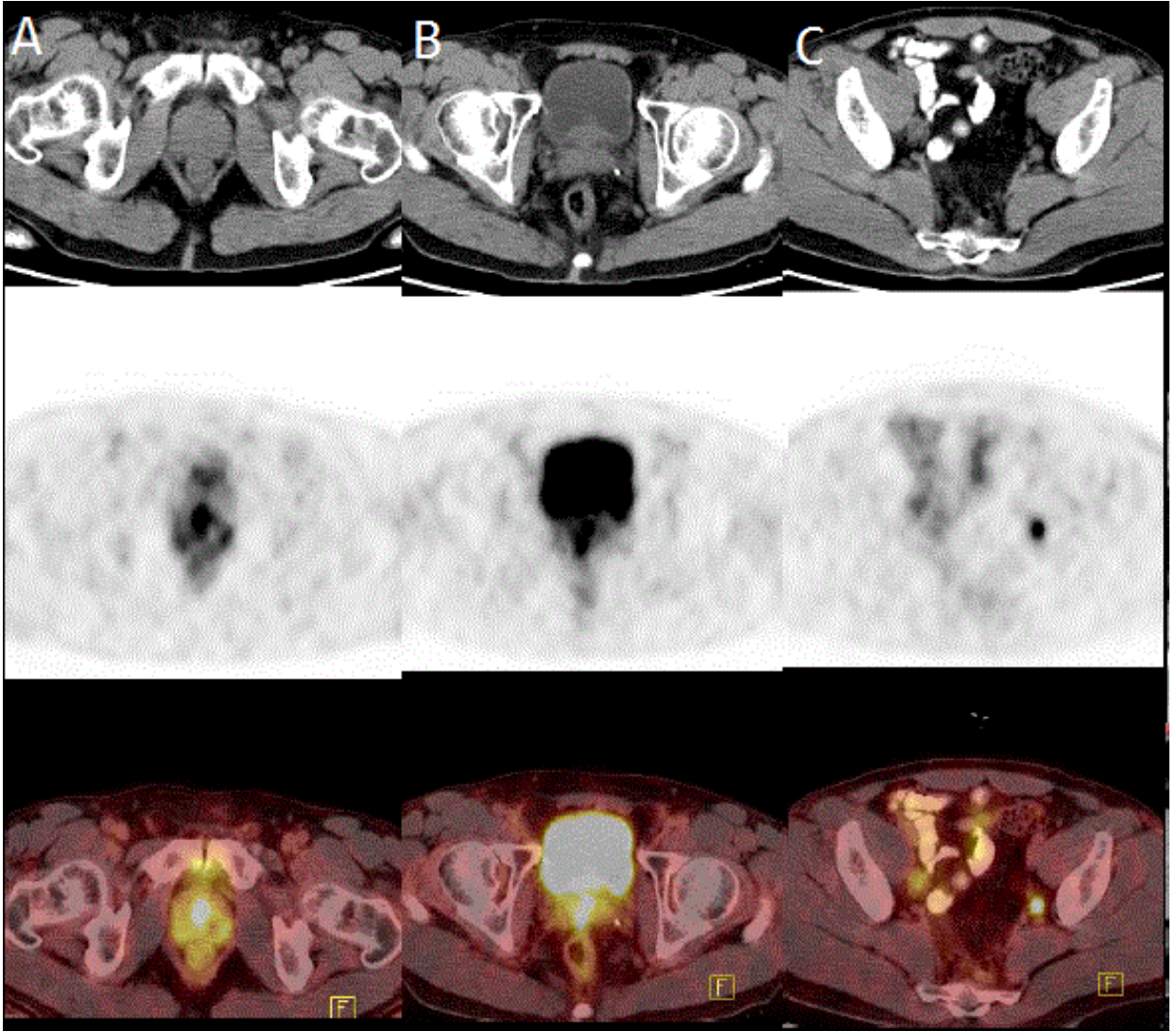
ğu düşünülen prostat kanseri tanısı ile prostatektomi uygulanan olguların 1/3'ünden fazlasında nüks gelişmesi de bu durumun önemli bir klinik sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu evrelemedeki düşük duyarlılığının temel nedeni metastatik lenf nodlarının boyutlarının %45'e varan oranlarda <4 mm olmasından kaynaklanmaktadır.

Prostat kanserinin cerrahi tedavi öncesi evrelemede PET'in rolünü araştıran çalışmalarda 18F veya 11C ile işaretli kolin en yoğun araştırılan PET ajanı olmasına rağmen genel olarak araştırmalar sınırlı sayıda ve non-homojen hasta gruplarının sonuçlarını yansıtmaktadır. Kolin PET'in prostat kanserinde lenf nodu evrelemedeki tanısal değerini araştıran 2000-2012 yılları arasında yapılmış 10 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde özgüllüğünün %95 olduğu ancak düşük duyarlılığı (%49) nedeniyle lenf nodu evrelemedeki rolünün sınırlı olduğu saptanmıştır. Son yıllarda ülkemizde de kullanıma giren Ga-68 PSMA PET ile yapılan çalışmalar ise bu prostat kanserine spesifik görüntüleme yönteminin lenf nodu metastazının belirlenmesindeki duyarlılığının çok daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Herlemann ve ark. cerrahi öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET-BT'nin lenf nodu metastazlarını belirlemedeki rolünü araştırdıkları 20'si primer, 14'ü ise sekonder lenfatik disseksiyon yapılan hasta grubunda histopatoloji ile yapılan değerlendirmede Ga-68 PSMA PET-BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negative öngörü değerlerini sırasıyla %84, %82, %84 ve %82 olarak bulmuşlardır. Maurer ve ark. larının orta ve yüksek risk grubundaki 130 hastada Ga-68 PSMA PET-BT veya PET-MR sonuçlarını cerrahi sonrası histopatoloji ile karşılaştırdıkları çalışmada ise Ga-68 PSMA PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla hasta bazında %65.9, %98.9 ve %88.5 lenf nodu bazında ise %68.3, %99.1 ve %92.5 bulunmuştur. Primer tümörü PSMA tutulumu göstermeyen hastalar hariç tutulduğunda ise hasta ve lenf nodu bazında duyarlılık artış gösterirken (sırasıyla %75 ve %76) özgüllük aynı kalmaktadır (sırasıyla %99 ve %99). Yapılan ROC analizinde Ga-68 PSMA PET'in lenf nodu metastazlarını saptamadaki duyarlılığı hem hasta hem de lenf nodu bazında morfolojik görüntüleme yöntemlerinden oldukça anlamlı olarak üstün bulunmuştur (p:0.002 ve p<0.001). Araştırmacıların da vurguladığı gibi yakın zamandaki bu ve benzeri çalışmalar Ga-68 PSMA PET'in orta ve yüksek risk grubunda cerrahi planlanan prostat kanserli hastalarda yeni görüntüleme modeli olma potansiyelinde olduğunu ortaya koymaktadır. BT ve MR gibi boyuta dayalı değerlendirmenin yapıldığı görüntüleme yöntemlerinde 8-10 mm lenf nodlarında patolojik sınır kabul edilirken, metastatik lenf nodlarının %80'inin

boyutunun 8mm'nin altında olması anatomik değerlendirmeyi başarısız kılmaktadır. MR görüntülemeye difüzyon kısıtlaması gibi fonksiyonel bilgiler eklenmesi normal-patolojik lenf nodu ayırımına katkı sağlasa da düşük özgüllüğü nedeniyle yeterli tanısal başarıyı sağlamamaktadır. Yirmi dört çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BT ve MR'ın prostat kanserinde metastatik lenf nodu saptamadaki duyarlılığı sırasıyla % 42 ve %39 özgüllüğü ise her iki yöntem için % 82 olarak bulunmuş olup, her iki yöntemin duyarlılığının tedavi yaklaşımının belirlenmesin de yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Prostat kanserlerinin %90'undan fazlasında PSMA ekspresyonu ve orta-yüksek düzeyde Ga-68 PSMA tutulumunun izlenmesi, normal lenf nodlarının ise Ga-68 PSMA tutulumu göstermemesi yüksek lezyon kontrastına yol açmakta ve milimetrik boyuttaki lenf nodlarının bile saptanması mümkün olmaktadır. Hiç kuşkusuz mikroskobik metastazların tesbit edilmesi mevcut görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi PET teknolojisinin rezolüsyonu ile olanaksızdır.

#### 4.1.2. Prostat kanserinde nüks tesbiti ve yeniden evrelemede PET

Radikal tedavi sonrası PSA yüksekliği saptanan hastalarda biyokimyasal nüksün lokalize edilmesi ve yaygınlığının belirlenmesi özellikle düşük PSA değeri olan hastalarda tedavi yaklaşımı açısından son derece önemlidir. Örneğin radikal prostatektomi sonrası nüks olgularında kurtarma radyoterapisinin en etkin olduğu hasta grubu PSA değeri < 0.5 ng/ml olan hastalardır. Konvansiyonel kemik sintigrafisi ve BT'nin düşük PSA seviyelerinde biyokimyasal nüks saptanan olgularda hastalığın lokalize edilmesindeki rolü ise oldukça sınırlıdır. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri semptomatik veya serum PSA değeri >10ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda önerilmektedir. Kolin PET görüntüleme bu hasta grubunda nüks tesbiti ve yaygınlığının belirlenmesinde rutin önerilmemekle birlikte katkı sağlayan bir yöntemdir. Ancak özellikle PSA değeri < 2ng/ml'nin altında olan hastalarda duyarlılığı düşüktür. Ülkemizde de belirli merkezlerde majistral radyofarmasötik olarak üretimine izin verilen Ga-68 PSMA bileşikleri bu alanda önemli bir klinik ihtiyacı karşılama potansiyeli taşımaktadır (Resim 4). Ga-68 PSMA bileşiklerinin prostat kanserinde erken nüks tanısındaki rolüne ilişkin 2015 yılında geniş hasta serilerinde yayınlanan iki çalışma bugüne kadar görüntüleme yöntemleri ile elde edilen en iyi sonuçları ortaya koymaktadır. Afshar-Oromieh ve ark. median PSA değeri 4.6 ng/ml olan 319 nüks prostat kanserli (226 hastada radikal prostatektomi mevcut) hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların yaklaşık



**Resim 4.** 67 yaşında erkek prostat adenokanser, Gleason skor 4+4, PSA 14 ng/ml. Ga-68 PSMA PET-BT görüntülerinde prostat glandındaki primer tümör (A), seminal vezikülde metastatik invazyon (B) ve sol obturatar 5 mm çapında yoğun PSMA eksprese eden metastatik lenf nodu izlenmektedir.

%83'ünde Ga-68 PSMA PET ile nüks lezyonu lokalize etmişlerdir. Hastalarda Ga-68 PSMA PET ile lezyon saptanma oranı PSA değeri <0.5 ng/ml olan grupta %50, serum PSA değeri 0.5-1 ng/ml arasında olan grupta ise %58 bulunmuştur. Hastanın PSA değeri ve androjen yoksunluğu tedavisi ile nüks saptanma oranı pozitif korelasyon gösterirken tümörün Gleason skoru ve PSA doubling time ile nüks saptanma oranı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Biyokimyasal nüks saptanan olgularda Ga-68 PSMA PET'in negatif ve pozitif öngörü değerleri sırasıyla %91 ve % 100 bulunmuştur. Eiber M ve ark. radikal prostatetomi sonrası biyokimyasal nüks saptanan ve median PSA değeri 1.99 ng/ml olan 248 hastayı kapsayan çalışmalarında da Ga-68 PSMA PET ile nüks lezyon saptanma oranı %89.5 bulunmuş-

tur. Serum PSA değerleri 0.2-<0.5 ng/ml, 0.5- <1 ng/ml, 1-<2 ng/ml ve  $\geq 2$  ng/ml, olan hasta gruplarında lezyon saptanma oranları sırasıyla %57.9 %72.7 %93.0 ve %96 bulunmuştur. Her iki çalışmada da bulunan lezyon saptanma oranları (%83-%89.5) kolin PET ile yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksektir. Kolin PET çalışmalarında PSA değeri <1.5 ng/ml olan hasta grubunda bildirilen lezyon saptanma oranları %19-36 değerleri arasındadır. Ga-68 PSMA ve kolin PET bulgularını direkt karşılaştıran çalışmaların sonuçları da Ga-68 PSMA ile lezyon saptanma oranlarının daha yüksek olduğu bulgusunu desteklemektedir. Ancak sınırlı sayıdaki bu çalışmaların ortak bir sınırlaması hastaların tümünde histopatolojik doğrulamanın olmamasıdır.

## 5. PROSTAT KANSERİNDE “TERANOSTİK” YAKLAŞIM

Son yıllarda prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında en üst sıralardaki yerini korumaktadır. Prostat kanserinde medikal veya cerrahi kastrasyon ile uygulanan hormonal tedavinin kanıtlanmış etkinliğine rağmen hastaların önemli bir çoğunluğu metastatik safhaya progrese olmakta ve hormonal tedavilere direnç göstermektedir. Bu safha kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDMPK) olarak tanımlanmaktadır.

“Therapy” ve “Diagnostics” kelimelerinin bir araya gelmesiyle oluşturulmuş olan teranostik kavramı; hastalığa özgü bir molekülün aracı moleküller yardımı ile görüntüleme ve tedavi amacıyla kullanılan farklı nitelikteki radyonüklidlerle bir araya getirilmesi esasına dayanır. Kullanılan tanısall görüntüleme yöntemi ile terapötüğün oluşturacağı etkinin öngörülmesinin mümkün olması diğer onkolojik tedavi yaklaşımlarından ayrılan en önemli özelliğidir. Bu kapsamda kullanılan moleküler hedefler sıklıkla malign hücre yüzeyindeki reseptörlerden oluşmaktadır. Hedef moleküller, ideal olarak sağlıklı hücre yüzeyinde bulunmamalı veya sınırlı miktarda olmalıdır. Bu yaklaşım sayesinde tedavi etkinliği ve hastanın yaşam süresi artırılırken tedavi ile ilişkili yan etkiler de sınırlandırılmış olmaktadır.

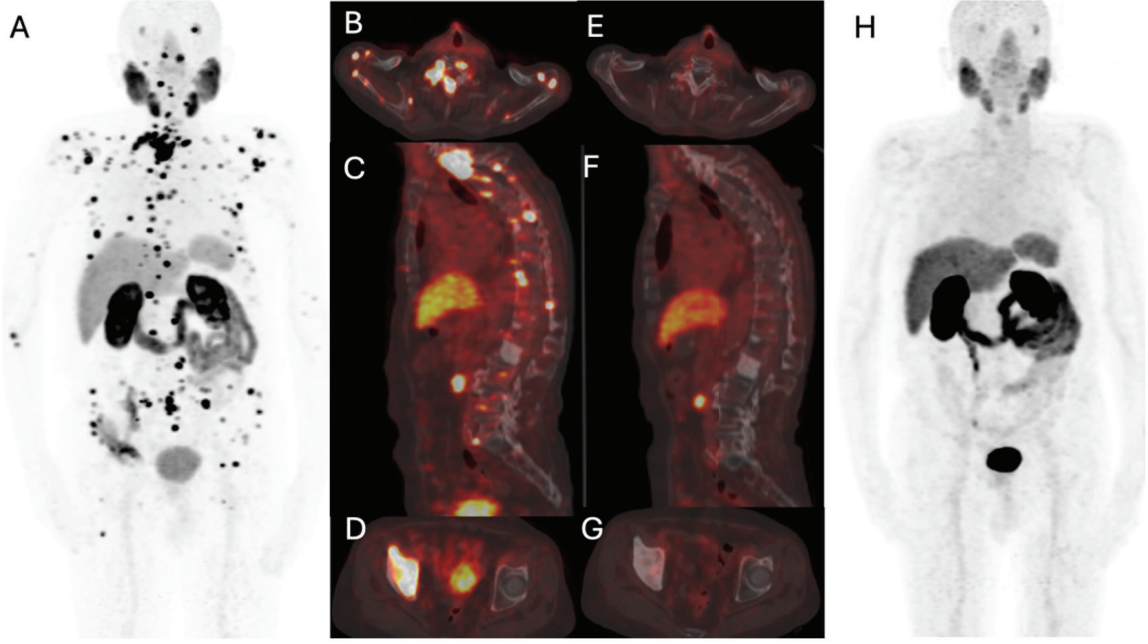
Prostat kanserinde prostat spesifik membran antijenini (PSMA) hedef alan tanı ve tedavi amaçlı radyonüklid bileşiklerin kullanıma girmesi bu hastaların tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak karşımıza çıkmaktadır. Ga-68 PSMA PET bu hasta grubunda metastatik yayılımın saptanması ve tedavi endikasyonunun belirlenmesinde rol oynamaktadır. Günümüzde metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (MKDPK) tedavisinde tümörü hedefleyen teranostik yaklaşımlar sıklıkla kullanılmaktadır. Prostat kanser hücreleri yüzeyinde bulunan PSMA reseptörlerini hedefleyen PSMA-617 / PSMA-I&T aracılı beta (Lu-177) ve alfa (Ac-225) radyonüklid tedaviler, tümör dokuyu hedefleyen teranostik yöntemlerin başında gelir. PSMA-617 ve PSMA-I&T molekülleri farmakokinetik ve dozimetrik açıdan benzer olmakla birlikte PSMA-617 molekülü üzerinde daha kapsamlı çalışmalar yapılmıştır.

Tek kollu bir faz II klinik çalışmada (LuPSMA, ACTRN12615000912583), daha önce taksan bazlı kemoterapi ve ARPI ile tedavi edilen ve progrese olan mCRPC hastalarında [177Lu]Lu-PSMA-617'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın %40'ı daha önce bir, %40'ı ise daha önce iki ke-

moterapi rejimi almış hastalardan oluşmaktaydı. Hasta seçim kriteri olarak tüm hastalara yüksek PSMA ekspresyonunu doğrulamak için bir Ga68-PSMA-11 PET görüntüleme ve PSMA negatif FDG pozitif lezyonları olan hastaları dışlamak için bir FDG PET görüntüleme yapıldı. Toplam 43 hasta tarandı ve çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Hastaların yarısında PSA yanıtı (%57) ve %70'inde en az %30'luk bir PSA düşüşü saptandı. Ölçülebilen hastalığı olan 17 hasta arasında objektif yanıt oranı %82 olarak bulundu (n = 14).

Randomize bir faz II klinik çalışmada (TheraP, NCT03392428) ise, Lu-177 PSMA-617'nin tedavi etkinliği, daha önce docetaxel ve en az bir ARPI ile tedavi edilen hastalarda kabazitaksel ile karşılaştırıldı. LuPSMA çalışmasında olduğu gibi, Ga-68 PSMA-11 ve FDG PET/CT, aynı dahil etme kriterleriyle randomizasyondan önce hastalara uygulandı. Lu-177 PSMA-617, altı sıklusa kadar her 6 haftada bir intravenöz olarak 6,0-8,5 GBq dozda verildi ve kabazitaksel, on sıklusa kadar her 3 haftada bir 20 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulandı. Çalışmadaki birincil son nokta PSA yanıtı, ikincil sonlanım noktaları ise PFS, OS ve güvenlik profili olarak belirlenmişti. Toplamda 291 hasta tarandı ve 200 hasta randomize edildi. Bu çalışmada Lu-177 PSMA-617, PSA yanıtı (%66'ya karşı %37, p < 0,0001) ve PFS (HR = 0,63, %95 CI 0,46-0,86, p = 0,0028) açısından kabazitaksel-den üstün bulundu. Ancak medyan genel sağkalım her iki kolda da benzerdi ve Lu-177 PSMA-617 kolunda 19,1 ay, kabazitaksel kolunda 19,6 ay olarak bulundu. Aynı çalışmada kabazitaksel kolundaki 20 hastanın müteakip tedavi olarak Lu-177 PSMA-617 aldığı da dikkate değerdir.

VISION klinik çalışması, daha önce en az ARPI ve bir veya iki taksan rejimi ile tedavi edilen MKDPK hastalarında tek başına veya Lu-177 PSMA-617 ile kombinasyon halinde bakım standardını (SoC) karşılaştıran ilk faz III randomize çalışmadır. Bu çalışmada SoC tedavisi kemoterapi hariç destekleyici bakım, ARPI, kortikoid, radyum-223 veya deneysel ilaçları içerebilmektedir. Bu çalışmadaki hasta seçimi diğerlerinden farklı olarak yalnızca Ga-68 PSMA-11 PET/CT'ye dayanıyordu. Hastaların takibinde kullanılan radyolojik değerlendirme ise, 6 ay boyunca her 8 haftada bir, daha sonra 12 haftada bir CT taraması veya MRI ve kemik taramasını içeriyordu. Hastalar, Lu-177 PSMA-617 (4-6 kür için her 6 haftada bir 7,4 GBq) artı SoC ve yalnızca SoC kolları arasında 2:1 oranında randomize edildi. Tedavi toplam dört kür için programlandı, ancak ölçülebilir yanıt olan, rezidüel hastalık belirtileri gösteren ve iyi toleransı olan hastalara iki ek kür daha verildi. 1179 hastanın taranmasının ardından toplam 831 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların çoğunluğu (%65) daha



**Resim 5.** 80 yaşında erkek hasta; 10 yıl önce prostat adenokarsinom (Gleason Skor:4+5) tanısı alarak 1. kuşak hormonoterapi, Dozataksele, 2. kuşak hormonoterapi ve 3 kür <sup>177</sup>Lu-PSMA (600 mCi kümülatif doz) tedavi öyküsü olan hastanın takiplerinde PSA progresyonu saptanması üzerine PSA:45.9 ug/mL yapılan <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT’de yaygın progrese kemik metastazları izlendi(A-D). Toplam 4. kür <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisi (800 mCi kümülatif doz) sonrası PSA:0.26 ug/mL’ya geriledi ve metastatik lezyonlarda tama yakın regresyon izlendi (E-H).

önce yalnızca bir taksan rejimi almıştı ve yarısı (%55) SoC’nin bir parçası olarak eşzamanlı ARPI almıştı. Radyolojik PFS (medyan, 8,7’ye karşı 3,4 ay; HR = 0,40; %99,2 CI 0,29–0,57; p < 0,001) ve OS (medyan, 15,3 aya kıyasla 11,3 ay, HR = 0,62, %95 CI 0,52–0,74; p < 0,001) açısından Lu-177 PSMA-617 lehine bir fayda gözlemlendi. Tolerans açısından, Lu-177 PSMA-617 kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahipti. VISION çalışmasında gözlemlenen en yaygın yan etkiler yorgunluk (%43, %6’sı derece  $\geq 3$  dahil), ağız kuruluğu (%39, yalnızca derece 1-2), bulantı (%35), anemi (%32, %13’ü derece  $\geq 3$  dahil) ve trombositopeni (%17, %8’i derece  $\geq 3$  dahil). Hastaların yalnızca %6’sında advers olaylar nedeniyle dozun azaltılması ve %12’sinde ilacın kesilmesi gerekti. PSMA pozitif metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısıyla en az bir taksan bazlı kemoterapi rejimi almış olup 2. kuşak kemoterapiye uygun olmayan ve 2. kuşak antiandrojen tedavi (enzalutamid veya abirateron) uygulanarak progresyon saptanmış olan hasta grubunda <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerinde standart tedavilere üstünlüğü, faz 3 klinik çalışma kapsamında ilk kez VISION çalışması ile ortaya konmuştur. (Resim 5).

<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 tedavisinin MKDPK hastalarında kullanımı, tedavi etkinliğinin VISION ve TheraP çalışmaları ile ortaya konması ile; FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. Tedavinin daha erken aşamalarda kul-

lanımını araştıran çok sayıda klinik çalışma ise halen devam etmektedir

Güncel rehberlerde metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısı olan ve en az bir kemoterapi rejimi denenmiş olan hasta grubunda veya kemoterapi kontraendikasyonu olan hastalarda <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin kullanılması önerilmektedir. Kemoterapi naif grupta, <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisi ile dosetakselin etkinliğini karşılaştıran az sayıda çalışma radyonüklid tedavinin yaşam kalitesi ve tolerabilite üzerinde avantajını ortaya koymuş olmakla birlikte bu çalışmalarda hasta sayısının az olması nedeniyle güncel kılavuzlar; kontraendikasyon bulunmuyorsa radyonüklid tedaviden önce dosetaksel kemoterapisinin denenmesini önermektedir.

Ağır myelosupresyon, yaşam beklentisinin 3 ayın altında olması, hidronefroz, yüksek kreatinin/düşük GFR (<30) değerleri, diğer ağır komorbiditeler ve akut enfeksiyonlar tedavinin rölâtif kontraendikasyonları arasında sayılabilir.

Hasta seçim sürecinde kullanılacak tedavi etkinliğinin potansiyel belirleyicileri olarak temel klinik özelliklerin potansiyel rolünü araştıran çeşitli çalışmalarda visseral metastaz varlığı tüm klinik sonuçlarla (OS, klinik PFS, PSA yanıtı) negatif ilişkili tek değişken olarak saptanmıştır. Ayrıca, artan laktat dehidrojenaz düzeyinin kısa OS’nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. Lu-177 PSMA-617 tedavisi için mCRPC

adaylarını seçmek amacıyla nomogramlar geliştirmek amacıyla PSMA PET'ten türetilen ve klinik parametreleri birleştiren ve analiz eden çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda prostat kanseri tanısından bu yana geçen süre, kemoterapi durumu, başlangıçtaki hemoglobin konsantrasyonu, kemik tutulumu, karaciğer metastazı, PSMA-pozitif metastatik lezyonların sayısı ve tümörün SUV ortalaması hastaların genel sağ kalımını belirleyici parametreler arasında yer almaktadır. Bu biyobelirteçlerin ileriye dönük olarak doğrulanması, gelecekte, özelleştirilmiş bir klinik karar verme sürecinin nihai hedefi ile Lu-177 PSMA617 tedavisinden yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaların seçiminde yardımcı olabilir.

Prostat kanserinde alternatif bir radyonüklid tedavi yaklaşımı olan 225Ac-PSMA tedavisinin kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserinde etkinliğini ortaya koyan çalışmalar nedeniyle özellikle 177Lu-PSMA altında progresse olan hastalarda kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır. Tedavi sonrası oluşabilecek tükürük bezi toksisitesi en önemli yan etkisi olup tedavi öncesi soğuk uygulama ve botulinum toksini uygulanarak bu yan etkinin azaltılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur.

Prostat kanseri tedavisinde teranostik yaklaşımın daha erken dönemde ve kombine tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılmasına ilişkin yürütülen çok sayıda çalışma bulunmakta olup yakın gelecekte klinik kullanımının artacağı öngörülebilmektedir.

## 6. PROSTAT KANSERİNE BAĞLI KEMİK METASTAZLARINDA RADYONÜKLİD TEDAVİ

Onkolojide kemik metastazlarının tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi, bifosfonat bileşikler gibi yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemlerinin yanısıra radyonüklid tedavi refrakter ağrıya neden olan kemik metastazlarının tedavisinde alternatif bir yöntemdir. Tedavide kullanılan radyofarmasötiklerin kemik dokusundaki tutulumu osteoblastik aktivite ile ilişkili olduğundan prostat kanseri gibi osteoblastik kemik metastazlarının sık görüldüğü kanser tiplerinde tedavide kullanılmaktadır. Tedavi endikasyonu belirlerken osteoblastik karakterde kemik metastazlarının varlığı ve dağılımını kemik sintigrafisi ile belirlenir. Ayrıca hastanın ağrı semptomunun belirginliği, alternatif tedavilere yanıtı, analjezik ihtiyacı, kemik iliği rezervi ve renal fonksiyonları tedavi endikasyonunun belirlenmesinde göz önüne alınan kriterlerdir. Spinal kord basısı veya patolojik fraktür riski olan hastalarda komp-

likasyon gelişme riski hasta bazında değerlendirilerek endikasyonun belirlenmesi gerekir.

Bir alfa ( $\alpha$ ) emitter ajan olan Radium (Ra) -223 Chloride (Xofigo-Bayer) kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan yeni bir radyofarmasötiktir. Radium kalsiyuma benzer şekilde hidroksiapatit kristalleri ile kompleks oluşturur. Beta yayıcı ajanlar (Sr-89, Sm-153) ile karşılaştırıldığında çok daha kısa etki mesafesinde daha yüksek enerji transferi yapabildiğinden hedef dokuda (kemik metastazı) yüksek tedavi etkinliği oluştururken, kemik iliğine etkisi çok sınırlı olmaktadır. Prospektif kontrollü faz 3 çalışma (ALSYMPCA) sonuçlarına göre kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde Ra-223 plasebo ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesinin yanısıra sağkalımı da artırmaktadır (4.9 ay'a karşılık 11.3 ay,  $p < 0.001$ ). Bu çalışma sonuçlarına göre kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde Ra-223 Chloride Mayıs 2013'de ABD'de FDA onayı almıştır.

Ayrıca ağırlı kemik metastazlarında palyasyon amacı ile kullanılan radyofarmasötikler arasında bifosfonat bileşikler (Re-186 HEDP ve Sm-153-EDTMP gibi) ve kalsiyum analogu olan Stronsiyum (Sr-89) sayılabilir. Tedavide kullanılacak radyofarmasötik metastatik hastalığın yaygınlığı, lezyonların lokalizasyonu ve boyutu, hastanın kemik iliği rezervine göre radyofarmasötüğün yarı ömrü ve enerji düzeyi dikkate alınarak belirlenir. Kullanılan radyofarmasötüğe göre değişkenlik göstermekle birlikte genel olarak tedavi etkinliği ilk bir hafta içerisinde başlamakta ve 2-6 ay sürmektedir. Hasta tarafından kolay tolere edilen ve ayaktan uygulanan bir tedavi yöntemi olması avantajdır. Erken dönemde ağrı semptomunda hafif dereceli şiddetlenme, tedaviden sonraki 4-6 hafta içerisinde geçici myelosupresyon yan etkileri arasında sayılabilir.

Ağrı semptomunun giderilmesinde tedavi etkinliği prostat kanserleri gibi osteoblastik metastazların baskın olduğu kanser hastalarında %85-90 düzeylerinde olup, litik lezyon görülme sıklığının fazla olduğu (akciğer, malign melanom, nazofarinks kanserleri gibi) kanser tiplerinde %50'nin altında kalmaktadır. Tedavinin kemoterapi veya lokal radyoterapi ile kombine edilmesi tedavi etkinliğini artırmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. J Nucl Med. 2014;55(4):608-15
2. Erbaş B, Sayman H, Alan N, Dirlik A, Ergün E, Güngör F, Kasabalak L, Kıratlı P, Özcan Z, Özmen Ö, Türkmen C, "Diüre-

- tikli Dinamik Böbrek Sintigrafisi Kılavuzu” Turk J Nucl Med, 2001;10:57-62.
3. Ergün E, Erbaş B, Alan N, Dirlik A, Güngör F, Kabasakal L, Kıratlı P, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, “Kaptoprilli Böbrek Sintigrafisi” Turk J Nucl Med, 2001;10:71-77.
  4. Prigent A, Taylor A. The role of ACE inhibitor renography in the diagnosis of renovascular hypertension. In: Robert E Henkin, Davide Bova, Stephen M Karesh, et-al, editors. Nuclear medicine. Philadelphia: Elsevier Limited; 2006.p. 1051-75.
  5. Boubaker A, Prior JO, Meuwly JY, et al. Radionuclide investigations of the urinary tract in the era of multimodality imaging. J Nucl Med 2006;47:1819-36.
  6. Dirlik A, Erbaş B, Alan N, Ergün E, Güngör F, Kabasakal L, Kıratlı P, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, “Transplant Böbrek Sintigrafisi Kılavuzu”, Turk J Nucl Med, 2001;10:93-96.
  7. Piepsz A, Ham HR. Pediatric application of renal nuclear medicine. Semin Nucl Med 2006; 36:16-35.
  8. Kıratlı P, Gökçora N, Alan N, Dirlik A, Erbaş B, Ergün E, Güngör F, Kabasakal L, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, “Çocuklarda Kortikal Sintigrafi Kılavuzu”, Turk J Nucl Med, 2001;10:167-170.
  9. Kıratlı P, Gökçora N, Alan N, Dirlik A, Erbaş B, Ergün E, Güngör F, Kabasakal L, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, “Çocuklarda Radyonüklid Sistografi Kılavuzu” Turk J Nucl Med, 2001;10:161-165.
  10. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. [online], <http://www.nccn.org/patients/guidelines/prostate/files/assets/common/downloads/files/prostate.pdf> (2016).
  11. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (2015).
  12. Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. Radiology 2005;235:623-8.
  13. ScheenenTW, Rosenkrantz AB, Haider MA, Fütterer JJ. Multiparametricmagnetic resonance imaging in prostate cancer management: current status and future perspectives. Invest Radiol. 2015;50(9):594-600.
  14. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(5):887-97
  15. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Current status of lymph nodepositive prostate cancer: incidence and predictors of outcome. Cancer 2006;107:439-50.
  16. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Human Pathol 2000;31:578-83.
  17. Danella JF, deKernion JB, Smith RB, Steckel J. The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: implication of laparoscopic lymph node dissection. J Urol 1993;149:1488-91.
  18. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedemonte MR. Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. Urology 1995;46:352-5.
  19. Han M, Partin A, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2003;169:517-23.
  20. Davis GL. Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. Cancer 1995;76:661-8.
  21. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. Eur Urol. 2016;19. pii: S0302-2838(16)00009-9. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.051. [Epub ahead of print]
  22. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I et al. Diagnostic Efficacy of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol. 2015 Dec 9. pii: S0022-5347(15)05397-5. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025. [Epub ahead of print]
  23. Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ et al: MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. Lancet Oncol 2008; 9: 850.
  24. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM et al: The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008; 63:387.
  25. Eiber, M. et al. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. Invest. Radiol.2010;45, 15-23.
  26. Pfister, D. et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur. Urol.2014; 65, 1034-1043.
  27. King, C. R. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012;84:104-111.
  28. Rouviere, O., Vitry, T. & Lyonnet, D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur. Radiol 2010;20:1254-1266.
  29. Krause, B. J. Souvatzoglou M, Tuncel M et al. The detection rate of [11C]choline- PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008; 35:18-23.
  30. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL., et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2015;42:197-209.
  31. Eiber, M, Maurer T, Souvatzoglou M et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. J. Nucl. Med. 2015;56:668-674.
  32. Schumacher, M. C., Radecka, E., Hellstrom, M., Jacobsson, H. & Sundin, A. [11C]acetate positron emission tomography-computed tomography imaging of prostate cancer lymph-node metastases correlated with histopathological findings after extended lymphadenectomy. Scand. J. Urol.2015; 49:35-42.
  33. Castellucci, P, Fuccio C, Rubello D, et al. Is there a role for 11C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2011; 38:55-63.
  34. Graute, V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2012;39:271-282.
  35. Afshar-Oromieh, A, Zechmann CM, Malcher A et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2014;41:11-20.
  36. Pfister D, Porres D, Heidenreich A et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar 19. DOI 10.1007/s00259-016-3366-9 [Epub ahead of print]
  37. Morigi JJ, Stricker PD van Leeuwen PJ et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. J Nucl Med. 2015;56(8):1185-90
  38. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2021;385(12):1091-1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.



39. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10276):797-804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
40. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of (177)Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy ((177)Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(9):2830-2845. DOI: 10.1007/s00259-023-06255-8.
41. Satapathy S, Mittal BR, Sood A, et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 Versus Docetaxel in Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Survival Analysis of a Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *J Nucl Med* 2023;64(11):1726-1729. DOI: 10.2967/jnumed.123.266141.
42. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted alpha-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57(12):1941-1944. DOI: 10.2967/jnumed.116.178673.
43. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3): 213–223.
44. Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1934–40.
45. Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med*. 2010;40:89–104.
46. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005;6:392–400.

Ömer Levent TUNCAI, Ertuğrul ŞEFİK, Muhammet ARSLAN

Girişimsel radyoloji, floroskopi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri eşliğinde minimal invaziv tekniklerle tanı ve tedavi işlemlerini gerçekleştiren bir uzmanlık dalıdır. Girişimsel radyoloji güncel üroloji pratiğinde tanı, tedavi ve komplikasyon yönetiminde üroloji açısından önemli bir destek oluşturmaktadır. Böbrek biyopsisi, nefrostomi yerleştirilmesi, kist drenajları, antegrad double J kateterler ve sistostomiler günlük pratikte çok yaygındır. Ek olarak, böbrek tümörleri için ablasyon teknikleri veya kanamaların embolizasyonu hastalar için faydası yüksek ve minimal invaziv olması açısından da konforlu işlemlerdir. Bu bölümde, genitoüriner sistemin sık uygulanan girişimsel işlemleri, endikasyonları, kontrendikasyonları, komplikasyonları ve işlem tekniklerini bazı örneklerle birlikte sunuyoruz.

## BÖBREK BİYOPSİLERİ

USG veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yapılan perkütan böbrek biyopsisi, daha çok böbrek parankimi ya da lezyonundan histopatolojik değerlendirme için örnek almayı sağlayan güvenilir bir yöntem sağlar. Pratikte daha çok parankimi değerlendiren biyopsiler alınsa da bazı endikasyonlarda böbrek kitlesinden de biyopsi almak gerekebilir. Bilinen böbrek dışı malignite, renal lenfoma şüphesi, ablasyon tedavisi öncesi lezyonun histopatolojik tanısını görmek, her iki böbrekte kitle olması, enfeksiyon/malign kitle ayırıcı tanısını yapamama renal kitle biyopsi endikasyonlarıdır. Hem nativ böbrek, hem de transplant böbrek biyopsileri daha çok USG eşliğinde yapılır ancak USG'de görülmesi zor olan lezyonlarda BT kılavuzluğunda biyopsi gerçekleştirilebilir. USG ve BT kılavuzluğunda perkütan biyopsi yapılamayan hastalar için alternatif bir seçenek transju-

guler böbrek biyopsisidir. Nerdeyse tüm üro-radyolojik işlemlerde olduğu gibi işlem öncesi platelet değerinin mm<sup>3</sup>'de 50000'in üstünde, INR değerinin de 1,5'un üstünde olması gerekmektedir. İşlem lokal anestezi altında yapılmaktadır. Düzeltilemeyen koagülopati prosedür için kontrendikasyon oluşturulmuş, kooperasyonu zayıf hastalarda genel anestezi gerekebilir. İğne olarak kesici iğneler daha yeterli ve doğru sonuç vermektedir. Ekilimi önlemek için iç içe iki iğnenin kullanıldığı koaksiyel teknik tercih edilebilir. Perkütan böbrek biyopsisi özellikle de görüntüleme eşliğinde yapıldığında, güvenli bir işlemdir. İşlevi gereği çok kanlanan bir organ olan böbrek, biyopsi sonrası hemorajik komplikasyonlar açısından takip edilmelidir. En sık görülen hemorajik komplikasyonlar retroperitoneal kanama, renal hematoma, arteriovenöz fistül, psödoanevrizma ve hematüri ile karşımıza çıkabilir. Ayrıca görüntüleme rehberliğinde çok nadir olmakla birlikte enfeksiyon, tümör ekilimi, kolon yaralanması ve pnömotoraks da biyopsi sonrası görebileceğimiz komplikasyonlardır.

## ÜRİNER SİSTEM DRENAJLARI

Üriner sistem drenajları pratikte en sık yapılan üro-radyolojik girişimsel işlemlerdir. Nefrostomi başta olmak üzere, renal kist drenajları, antegrad yolla üreteral stent yerleştirilmesi ve suprapubik sistostomi başlıca üriner perkütan drenaj işlemleridir.

## PERKÜTAN NEFROSTOMİ

Perkütan nefrostomi, görüntüleme yöntemleri (USG/skopi) kılavuzluğunda ciltten girilerek böbrek pelvisine kateter yerleştirilmesidir. Perkütan nefrostomi genellikle retrograd yaklaşımların başarısız veya zor oldu-

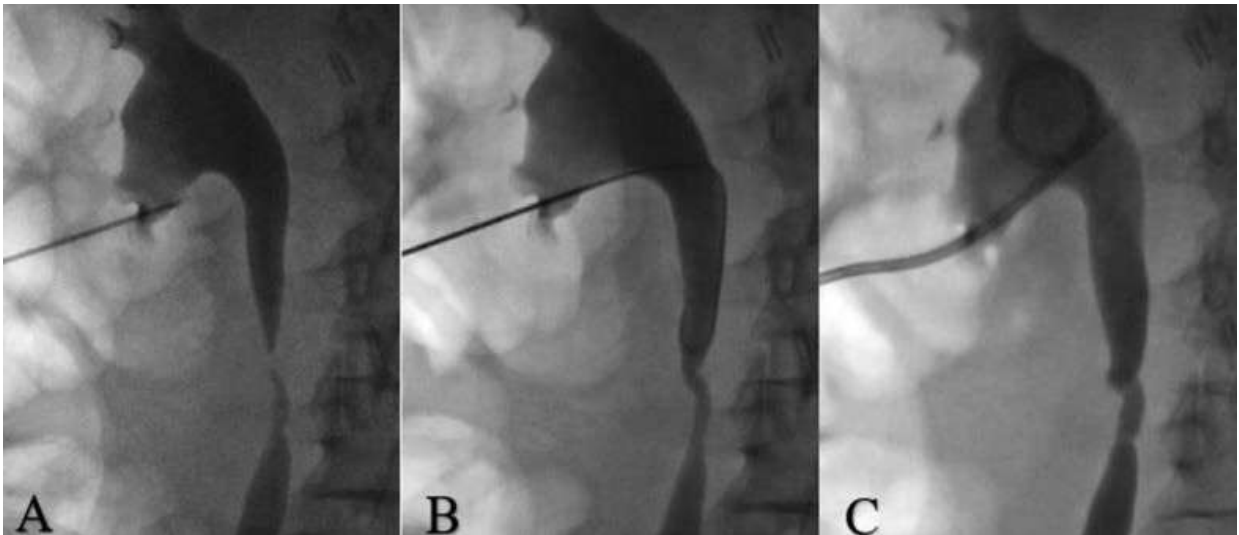
ğu durumlarda veya piyonefroz gibi acil ve hızlı drenaj gerektiren durumlarda kullanılır. Perkütan nefrostomi daha çok üriner sistem obstrüksiyonları ve üriner kaçaklar için kullanılırken, nadiren de perkütan taş operasyonu ya da antegrad double J kateter yerleştirilmesi ön hazırlığı için ve antegrad pyelografi, Whitaker testi gibi tanısal amaçlı da yapılabilir. Kesin kontrendikasyonu düzeltilemeyen koagülopatidir. İşlem öncesi hastayı değerlendirirken, USG ile işlem yapılacak böbreği, toplayıcı sistemini görmek ve hasta yatış pozisyonu ile iğne giriş açısını tespit etmek önemlidir. Ayrıca işlem öncesi platelet ve INR gibi kanama parametreleri kontrol edilmeli, gerekliyse düzeltildikten sonra işlem yapılmalıdır. Yine işlemden önce eğer hasta kullanıyorsa antiagregan/antikoagulan ilaçlar da düzenlenmelidir. Hasta veya yakınına işlem anlatılmalı ve bilgilendirilmiş onam formu alınmalıdır. Hastaya işlemden önce damar yolu açılmalı ve işlemden 1-4 saat önce intravenöz yoldan geniş spektrumlu bir antibiyotik verilmesi de önerilmektedir.

Hastaya hangi pozisyonda (ideali pron ya da 30 derece oblik pron) işlem yapılacağına karar verildikten sonra, işlem yapılacak bölge antiseptik solüsyonlarla temizlenir ve steril örtülerle çevresi örtülür. Cilt, ciltaltı dokular ve renal kapsüle kadar USG kılavuzluğunda lokal anesteziklerle uyuşturulur. Toplayıcı sisteme USG eşliğinde genellikle 18 Gauge mandrenli Chiba iğnesiyle girilerek iç mandreni çıkarılır. İdrarın spontan olarak gelmesi beklenir ve idrar geldikten sonra kontrast madde verilerek skopi altında toplayıcı sistem görüntülenir. İğne içerisinden ucu yumuşak, gövdesi sert kılavuz tel toplayıcı sistem içine gönderilir. Bu tel üzerinden de

önce dilatatör yardımıyla traktüs sonra da nefrostomi kateteri, renal pelvis içine yerleştirilir. Resim 1'de nefrostomi yerleştirilmesinin skopi görüntüleri gösterilmiştir. Toplayıcı sistemde yeterli dilatasyon yoksa 21-22 Gauge boyutunda daha ince iğneler ve daha ince teller ile işlem yapılabilir. Amaç sadece drenajı sağlamaksa Brödel'in göreceli avasküler zonu olarak adlandırılan alandan arka yan alt kesimden toplayıcı sisteme girilir. Amaç antegrad double J kateter yerleştirmek veya perkütan taş ameliyatlarına hazırlıksa, orta kalıktan de giriş yapılabilir.

Nefrostomi kateteri takıldıktan sonra 2-4 saat yatak istirahati önerilir. Bu süreçte vital bulguların izlenmesi gereklidir ayrıca hastanın ağrısı varsa yeterli analjezi sağlanmalıdır. Kalıcı nefrostomi kateterlerinin üç ayda bir değiştirilmesi önerilmektedir. İlk 48-72 saat idrarın kısmen hemorajik olması normal sayılabilir. Ancak dirençli ve masif hematüride vasküler yaralanma düşünülmelidir. Bu durumda bilgisayarlı tomografi anjiyografi ya da çıkartma renal anjiyografi (Dijital Substraksiyon Anjiyografi) (DSA) yapılmalı, varsa psödoanevrizma veya arteriovenöz fistül endovasküler yolla tedavi edilmelidir.

Kilitli kateterler ve kateteri dikişle cilde tutturma, malpozisyonu engelleyebilir. Ancak en önemlisi, hastanın kateterin çıkmaması için özen göstermesidir. Uzun süre nefrostomi kateteri kalacak hastalarda nefrostomi kateter değişimi genellikle her 3 ayda bir önerilir. İşleme bağlı komplikasyonlar sık görülmez ancak kanama, enfeksiyon, komşu organ yaralanmaları (pnömotoraks, bağırsak yaralanması ve peritonit, dalak veya karaciğer hasarı) ve ürinom gibi komplikasyonlar görülebilir.



**Resim 1.** Her iki böbreğe alt polden iğne girişi (A), üretere kılavuz telin ilerletilmesi (B) 8F nefrostomi kateterinin pelvis renalise yerleştirilmesinin (C) #floroskopik görüntüleri

## PERKÜTAN RENAL KİST DRENAJLARI VE ABLASYONU

Böbrek kistleri genellikle radyolojik incelemeler sonucunda tesadüfen keşfedilen ve çoğunlukla asemptomatik olan, insidansı yaşla artan lezyonlardır. Bununla birlikte ağrı, hipertansiyon veya hematurisi gibi semptomlara yol açtığına tedavi edilmesi gerekebilir. Sadece aspirasyon yapıldığında yaklaşık % 80 oranında kistin oluşturduğu etkiler değişmeyecektir. Bu nedenle kistlerin içindeki sekretuar epitel dokunun skleroza ajanlararla harap edilmesi gerekmektedir. Skleroza ajan olarak en yaygın kullanılan % 95-99'lük alkoldür. Kist içinin ablasyonu için povidone-iodine, polidakanol, tetrasiklin, asetik asit, OK432, glue gibi skleroza ajanlar da kullanılabilir. Skleroterapiyle birlikte yapılan renal kist drenajlarında başarı %75-100 oranına kadar çıkmaktadır. Prosedür USG ve skopi eşliğinde yapılmaktadır. İşlem öncesi antisepsi, lokal anestezi yapıldıktan sonra USG kılavuzluğunda kistin içerisine 18 G iğne ile girilir. Kist içeriği aspire edildikten sonra sitolojik inceleme için korunur. İğne içerisinden kiste tel gönderilir. Tel üzerinden trakt dilatasyonu yapıldıktan sonra 6-8 French boyutunda kateter lümenine yerleştirilir.

Kistin içerisine kontrast madde verilerek toplayıcı sistemle ilişkili olup olmadığı ve kontrast maddenin dışarıya kaçmadığı tespit edilir. Daha sonra gelen kist içeriğinin %20-50 si kadar skleroza ajan kistin içerisine enjekte edilir. Skleroza maddenin kist duvarlarının tamamıyla temas etmesi için hasta sağına, soluna çevrilir hatta masa hareketli ise masa da yukarı aşağı hareket ettirilir. Skleroza madde 10-30 dakika sonra reaspire edilir. Kistin ablate olmadığı düşünülürse işlem birkaç

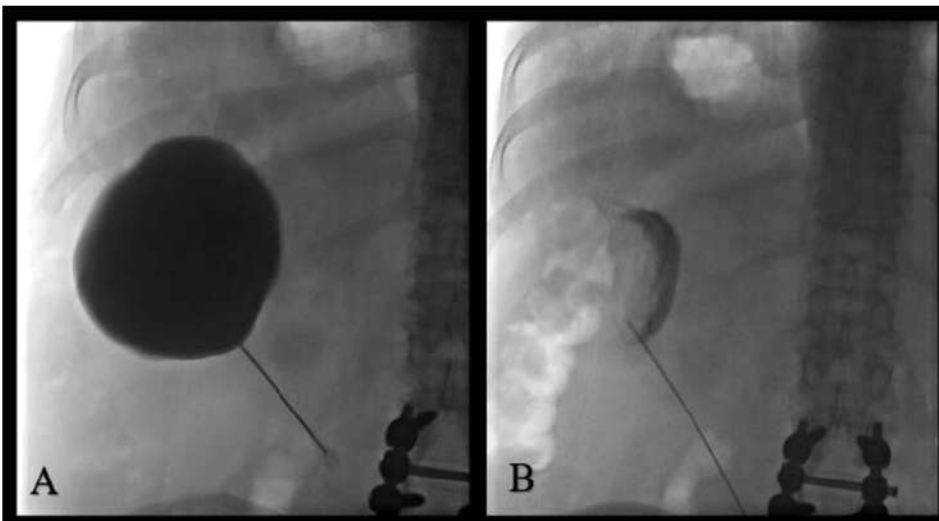
kez tekrarlanabilir. İşlem bitiminde yerleştirilen kateter çıkarılır. Küçük boyutlu ve iğnenin stabilizasyonunu sağlayabileceğimiz kistlerde işlem; dış lümeninin ucu künt, koaksiyel iğne sisteminin içinden de yapılabilir. İğne üzerinden yapılmış kist ablasyonunu görmekteyiz (resim 2). İşleme bağlı ağrı, kanama, enfeksiyon, skleroza ajanın toplayıcı sisteme ya da çevre dokuya sızması gibi komplikasyonlar görülebilir. İşlem sırasında ağrı olduğunda kist içine lokal anestezi verilebilir.

## ÜRİNOM TEDAVİSİ

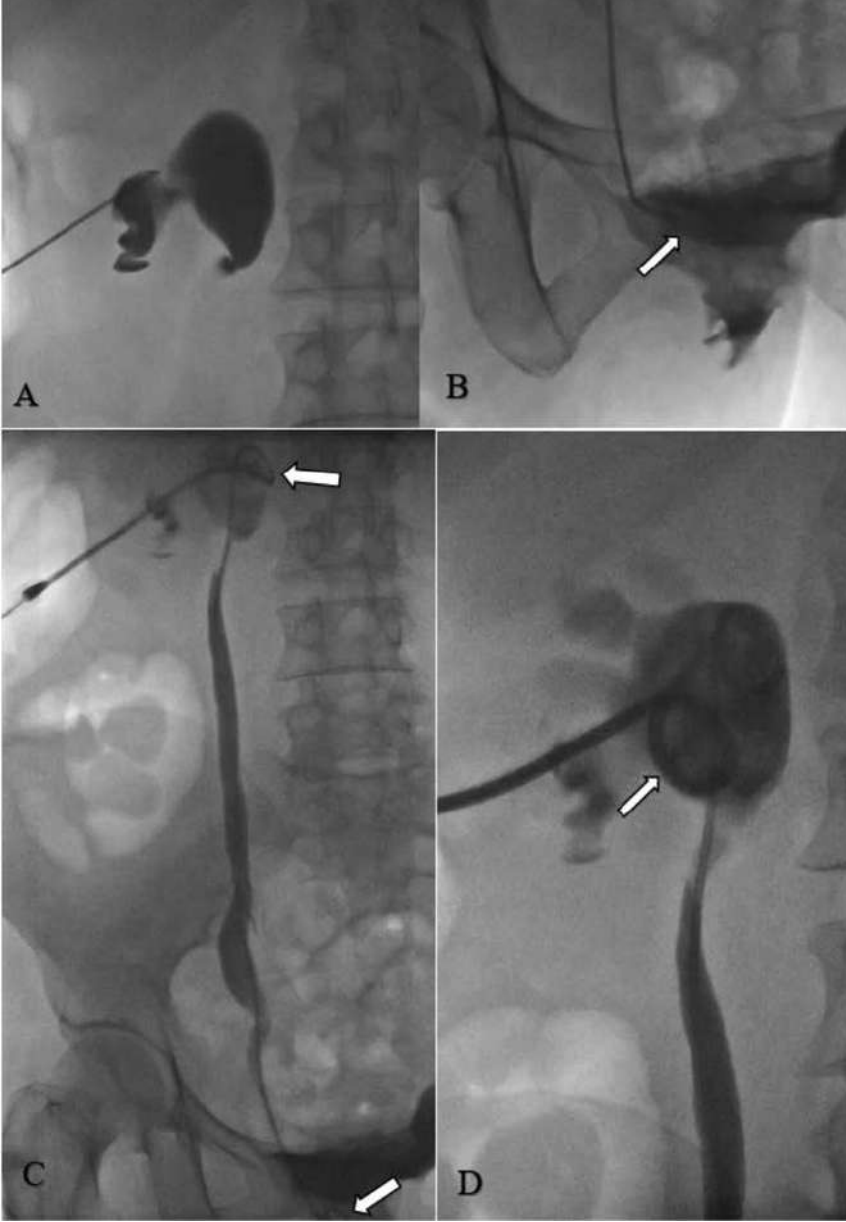
Ürinom, idrarın retroperitoneal alanda birikimi olup tedavisi görüntüleme kılavuzluğunda perkütan drenajdır. Ürinomlarda kaçak, ürinom içine kontrast madde verilerek veya İVP ile gösterilebilir. Ayrıca kaçak fazla ise retrograd ya da antegrad "Double J" stent uygulaması, ürinoma gidecek idrar debisini azaltarak yırtığın tedavisini sağlayabilir.

## ÜRETERAL STENTİN PERKÜTAN VE ANTEGRAD YERLEŞTİRİLMESİ

Üreterler, uzun, dar yapısı ve komşu organlarla ilişkisi nedeniyle benign veya malign durumlardan kolayca etkilenir. Çoğu vakada üreter obstrüksiyonunun nedeni malignitedir. Üreter yaralanmaları cerrahi sırasında da, iyatrojenik olarak ortaya çıkabilir. Üreter obstrüksiyonu ya da üreter yaralanması durumunda üreteral stentler ürologlar tarafından transüretral retrograd yolla, girişimsel radyologlar tarafından perkütan antegrad yolla yerleştirilebilir. İlk seçenek genellikle retrograd yoldan transüreteral olmakla birlikte hangi yaklaşımın kullanılacağı üreteral patolojinin tipine,



**Resim 2.** Skopik görüntülerde sağ böbrekte 11 cm çaplı kistin ablasyon öncesi (A) kontrast madde ile doldurulması ve toplayıcı sistemle ilişkisinin olmaması üzerine alkol ile ablasyonu (B) görülmektedir.



**Resim 3.** (A) Ultrasonografi eşliğinde iğne ile böbrek alt polünden toplayıcı sisteme girildikten sonra alınan pyelografi görüntüsü (B) Üreterdeki darlıklar geçildikten sonra mesanede olduğumuz kontrast madde ile teyit edilmeli ve (C) double J kateterin alt ucu mesanede, üst ucu renal pelviste olacak şekilde yerleştirilmelidir. (D) Toplayıcı sistemde oluşabilecek hemotom ve debris double J kateteri tıkayabileceğinden işlem sonunda geçici olarak nefrostomi kateteri yerleştirilmesi görülmektedir.

seviyesine ve geçilebilirliğine bağlıdır. Perkütan yolla stentin antegrad yerleştirilmesinde hazırlık ve toplayıcı sisteme giriş aşaması perkütan nefrostomi işlemiyle aynıdır. Sadece nefrostomide, alt pol kaliksleri tercih edilirken; üreteral stentlemede, üst ve orta bölüm kaliks giriş için tercih edilir. Bunun nedeni renal pelvisten üretere daha kolay ulaşmak ve üreterdeki kateter manipülasyonlarını daha iyi yapabilmek içindir. Toplayıcı sisteme giriş yapıldıktan sonra kontrast madde verilerek renal pelvisten mesaneye kadar tüm toplayıcı sistemin pyelografi görüntüleri elde edilir. Üreteral darlığın ya da yaralanmanın seviyesi belirlenmeye çalışılır. Kıvrık uçlu hidrofilik kılavuz tel ve 4 ya da 5 F diagnostik anjiyografi kateteri yardımıyla lezyon seviyesi geçilerek mesaneye ulaşılır. Kontrast madde verilerek mesaneye

ulaşıldığı teyit edilir ve hidrofilik kılavuz tel daha sert bir kılavuz tel ile değiştirilir. Bu aşamada gerek duyulursa üreterde ki darlığa balon dilatasyonlar yapılabilir. Daha sonra kullanılacak renal pelvise, damar kılıfı (intraduser) yerleştirilir. Tel üzerinden intraduser içinden iki ucu pigtail şekilli double J plastik stent skopi eşliğinde iticisi ile böbrek pelvisinden mesaneye ilerletilir. Plastik stentin bir ucu renal pelvis, diğer ucu mesanede olacak şekilde konumlandırılır (Resim 3).

Erken dönemde pıhtı ve debris materyali stenti tıkayabileceğinden kılavuz tel tamamen çekilmeden önce güvenlik amacıyla bir nefrostomi kateteri renal pelvise yerleştirilebilir. Stentin çalışıp çalışmadığı 24-48 saat sonra nefrostomi kateterinden verilen kontrastın mesaneye geçmesiyle anlaşılabilir. Stentler yapılarına göre

tıkanana kadar ya da 6-12 ay süreye kadar kalabilirler. Stentlerin değiştirilme işlemi ürologlarca sistoskopik olarak yapılır. Stent tıkanmasının en önemli nedeni idrar kristallerinin birikimine bağlı, stentin iç ya da dış yüzeyinde taş oluşmasıdır. İşleme bağlı komplikasyonlar; kanama, enfeksiyon, üreter yaralanması, renal yaralanma ve stent malpozisyonudur.

## SUPRAPUBİK SİSTOSTOMİ

Mesane çıkış obstrüksiyonu, nörojenik mesane ve üretral yaralanmalarda suprapubik bölgeden mesane içine kateter yerleştirerek idrarı dışarıya almak gerekebilir. Hatta bazı çalışmalarda uzun süre mesane drenajı gerektiğinde kateter için transüretral yol yerine suprapubik yol, hasta konforu ve yaşam kalitesi için daha avantajlı bulunmuştur. İşlem yine USG ve #oroskopi kılavuzluğunda yapılır. İşleme başlamadan önce mümkünse transüretral foley sonda takılır ve mesane serum fizyolojik ile doldurulur ve anteriorudan cilde yaklaştırılır. Hastaya yapılan USG ve doppler USG ile sigmoid kolon ve vasküler yapılar incelenerek güvenli giriş yolu belirlenir. USG eşliğinde iğne ile mesaneye girilir.

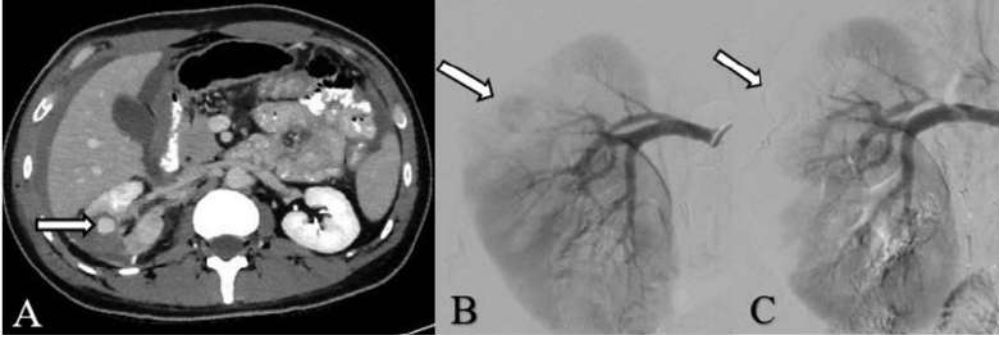
İdrar aspire edildikten sonra sert bir kılavuz tel yardımıyla trakt dilate edilerek kateter mesaneye yerleştirilir. Kateterden kontrast madde verilerek pozisyonu ve kaçak olup olmadığı kontrol edilir. İşlemin komplikasyonları kanama, enfeksiyon, mesane ve barsak perforasyonudur.

## ENDOVASKÜLER TEDAVİLER

Renal embolizasyon, yıllar önce renal hücreli karsinomu olan hastalarda böbreklerin ameliyat öncesi embolizasyonunun kanamayı azaltacağı düşünüldüğünden çok popülerdi. Ancak bu stratejinin onkolojik yararı kanıtlanmadığından ve kan kaybı artık böbrek cerrahisinde büyük bir sorun olmadığından, ameliyat öncesi embolizasyon şimdi sadece birkaç durumda yapılır. Persistan hematüresi veya hiperkalsemi (Stau#er sendromu) gibi şiddetli paraneoplastik semptomları olan hastalarda ameliyat edilemeyen hipernefromalarda renal embolizasyon endikedir. Bununla birlikte, renal embolizasyon endikasyonları arasında travmaya bağlı kanama, semptomatik anjiyomiyolipomlar, rezeke edilemeyen böbrek kanserinin palyasyonu, son dönem böbrek hastalığında perinefritik kanama, anevrizma gibi vasküler lezyonlar, malign hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığının sekelleri yer alır. Pratikte ise endovasküler embolizasyon tedavisi en sık perkütan böbrek girişimleri sonrası oluşan psödoanevrizma ve

arteriovenöz fistül tedavisinde kullanılır. Renal anjiyomiyolipomlar (AML), değişen oranlarda hamartomatöz doku, dismorfik kan damarları, düz kas hücreleri ve matür yağ dokusundan oluşan iyi huylu bir tümördür. AML iyi huylu tümörler olsa da, önemli ölçüde büyüyebilirler ve büyüdükçe genellikle daha vasküler hale gelirler. Bu nedenle AML'lerin boyutu büyüdükçe kanama riski de artar.

Asemptomatik ve küçük (<4 cm) renal AML acil müdahale gerektirmez, takip yeterlidir. Semptomatik ve büyük boyutlular geçmişte, nefrektomi veya parsiyel nefrektomi gibi cerrahi müdahaleler ile tedavi edilmekteydi. Son yıllarda cerrahi olmayan tedavilerin gelişimi, cerrahi ile ilişkili morbidite ve olası ciddi komplikasyonları da göz önünde bulundurarak, birçok vakada hastaya yaklaşımı değiştirmiştir. Şu anda, renal AML'nin tedavisinde normal renal parankimi koruduğu, akut tümör kanamasını önlediği için embolizasyon en sık kullanılan yöntemdir. Renal embolizasyon tedavisinde yatağın da embolizasyonunu sağlamak için partiküler ajanlar ve sıvı embolizan ajanlar tercih edilmektedir. Koil kullanıldığında, tümör tekrar büyüdüğünde embolize edemeyeceğimizden, sadece seçilmiş vakalarda tercih edilmelidir. Renal AML'lerin embolizasyonunu takip eden günlerde ortaya çıkabilen olası bir komplikasyon, postembolizasyon sendromudur. Kendini ağrı, mide bulantısı, ateş ve lökositoz ile gösteren ve genellikle kendi kendini sınırlayan ve standart destekleyici bakımla düzelen bu durumdur. Embolizasyondan sonra böbrek fonksiyonu genellikle etkilenmez. Diğer olası nadir komplikasyonlar, hedef dışı embolizasyon (normal renal parankim veya diğer organlar), drenaj gerektirebilecek apse oluşumu ve renal arter rüptürü veya diseksiyonu gibi vasküler yaralanmalardır. Ancak genel olarak, embolizasyon iyi tolere edilen bir işlemdir. Psödoanevrizma, arter duvarlarının bir veya daha fazla tabakasının yaralanması olarak tanımlanır. Lezyon, arter duvarının iki tabakası arasında sızabilen kanamaya ve böylece de hematoma neden olur. Bu kanama genellikle çevreleyen dokunun varlığı nedeniyle sınırlıdır. Kanama durduktan sonra reaktif fibrozis oluşur ve anevrizmatik keseye benzeyen bir yapı oluşur. Psödoanevrizma ciddi bir durumdur çünkü kontrolsüz kanama durumunda, etkilenen arterin intraluminal basıncı arasındaki denge, ekstraluminal tamponad etkisini yenerse, hayatı tehdit eden bir duruma dönüşebilir. Psödoanevrizmaya sahip hastaların %97'si üç klasik semptomdan biriyle başvurur. Bunlar hematüri, yan ağrısı ve anemidir. Bu spesifik olmayan semptomlar nedeniyle tanı karmaşıktır ve bununla ilgili kılavuzlar mevcut değildir. Ancak herhangi bir renal girişim öyküsü varsa renal psödoanevrizmadan şüphelenilmelidir. Süphele-



**Resim 4.** 40 yaşında parsiyel nefrektomi olmuş erkek hastada; kontrastlı BT'de (A) sağ böbrekte yuvarlak şekilli kontrast tutan psödoanevrizma (ok), dijital çıkarma anjiyografide ((Dijital Substraksiyon Anjiyografi) (DSA) psödoanevrizmada (ok) kontrast dolum fazlalığı (B) ve sıvı embolizan ajan sonrası alınan görüntülerde, psödoanevrizmanın tam kapandığı (C) izlenmektedir.

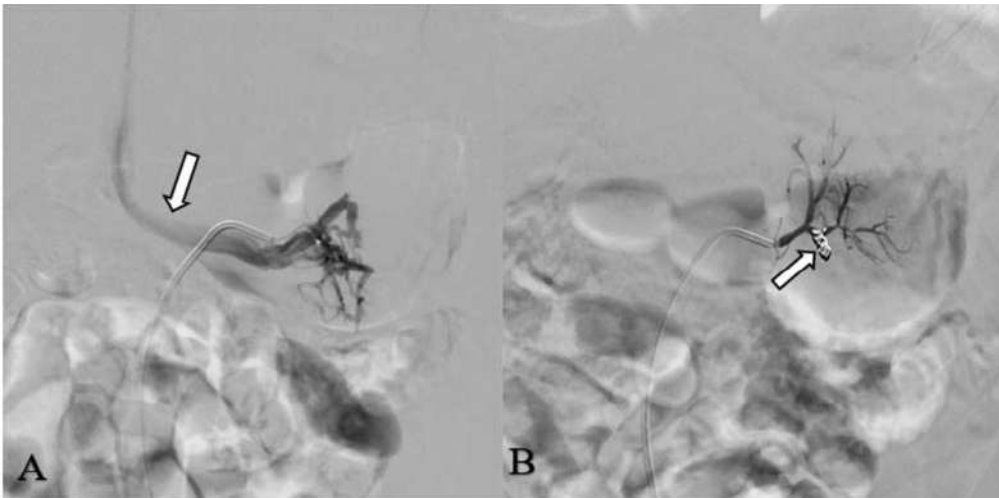
nildiğinde ilk istenecek tetkik Renkli Doppler USG olmalıdır. Psödoanevrizmalar B-mod USG'de kistik bir kitleye benzeyebilir. Renkli Doppler USG'de kist içinde tipik olarak ileri geri hareket görülür. Ayrıca genellikle perirenal ya da subkapsüler hematoma eşlik eder. Psödoanevrizmaların tedavisinde ilk seçenek embolizasyondur ve hastaların %96'sında tedavi için yeterlidir.

Parsiyel nefrektomi sonrası oluşmuş renal psödoanevrizmanın sıvı embolizan ajan ile tedavisi resim 4'de gösterilmektedir. Embolizasyon başarısızsa ya da yapılamıyorsa ikinci tedavi seçeneği ise nefrektomidir. Renal arteriovenöz fistül (AVF) vakalarının yaklaşık %70-80'i iyatrojenik ve edinsel iken, yaklaşık %20'si doğuştandır. İyatrojenik ve edinsel nedenler arasında böbrek biyopsisi, nefrostomi takılması, böbrek cerrahisi, böbrek travmaları, neoplastik veya inflamatuvar lezyonlar sayılabilir. Nadir görülen konjenital AVF vakalarının, doğumda zaten mevcut olan anevrizmalar

nedeniyle ve bitişik vene açılmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Yine tedavide ilk seçenek embolizasyon olup, nefrektomi ve renal arter ligasyonu ikinci sırada tercih edilecek yöntemlerdir. Renal biyopsi sonrası oluşmuş AVF ve koil ile endovasküler tedavisi resim 5'de izlenmektedir. Psödoanevrizma ve AVF dışında ekstravazasyona yol açan ciddi travma durumlarında bile endovasküler embolizasyon tedavileri kullanılabilir.

## PERKÜTAN ABLAZYONLAR

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BT gibi kesitsel görüntüleme tekniklerinin artan kullanımıyla, renal kitleler daha erken teşhis edilebilir hale gelmiştir. Ablatif tekniklerin ortaya çıkışı da, bu hastalar için mevcut tedavi seçenekleri yelpazesini genişletmiştir. Küçük renal kitlelerin tedavisi için parsiyel nefrektomi referans standart tedavi olmaya devam etmektedir. An-



**Resim 5.** Böbrek biyopsisi sonrası oluşmuş arteriovenöz fistüle bağlı renal vende erken venöz dönüşün (ok) görünümü (A) ve koil (ok) embolizasyonla tedavisi (B) izlenmektedir.

çak Amerikan Üroloji Derneği kılavuzları, T1a hastalığı (< 4 cm) olan hastaların tedavisi için termal ablatif tekniklerin değerlendirilmesini desteklemektedir. Ayrıca birden çok tümör gelişme riskinde artış olan hastalar (örneğin, von Hippel-Lindau sendromu), ameliyat için uygun olmayan hastalar ve soliter böbreğinde tümörü olanlar da ablatif tedavi için değerlendirilmelidir. Ablasyonun cerrahiye göre avantajları arasında morbiditenin azalması, genel böbrek fonksiyonu ile ilişkili olan böbrek parankim hacminin daha iyi korunması, daha hızlı iyileşme süresi; daha kısa yatış süresi ve muhtemelen cerrahi aday olarak kabul edilmeyen ciddi komorbid durumları olan hastalar için mevcut olan tek tedavi seçeneği olmasıdır. Sağlık sisteminin maliyeti, invaziv olmayan ablatif tekniklerin artan kullanımıyla da azaltılabilir. Dezavantajı ise, parsiyel nefrektomiye kıyasla daha yüksek bir lokal rekürrens oranının olduğunun söylenmesidir. Bununla birlikte, bu amaçla yapılmış radominize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. İşlem öncesi hasta, girişimsel radyoloji kliniğinde değerlendirilmelidir. Hasta; klinik değerlendirme, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin ardından, RCC risk faktörleri açısından da dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Tümör çapı, tümörün böbrek içinde ki yeri, üreter, adrenal bez ve bağırsağa yakınlığı değerlendirilmelidir. Hastanın görüntüleme tetkikleri incelenerek hangi modalite eşliğinde ve hangi yöntemle ablasyon yapılacağına karar verilmelidir. En sık kullanılan ablasyon yöntemleri; kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyondur (MDA). RFA yüksek frekanslı elektrik akımı kullanarak iğneyi 60°C'nin üzerine ısıtır, bu da protein denatürasyonuna ve doku hasarına neden olur. MDA'da hücre ölümü, RFA'da gözlenen ile hemen hemen aynı olmasına rağmen, hücre öldürme mekanizması farklıdır. Salınım yapan bir mikrodalga polar moleküllerin yeniden hizalanmasına neden olur, bu da kinetik enerjiyi ve dolayısıyla da sıcaklığı artırır. MDA ısıtması doku empedansından bağımsızdır ve daha büyük hacimlerde sürekli ısı üretimine izin verir. RFA ile karşılaştırıldığında MDA, daha hızlı ve daha sıcak ablasyonlar sağlar. Kriyoablasyonda ise hasar dokuları dondurarak oluşturulur. Kriyoablasyonun en önemli avantajları, işlemin lokal anestezi altında yapılabilmesi ve işlem sırasında ablasyon alanının USG, BT ve MRG de görülebilesidir.

Ablasyon işlemi sonrası takip için henüz kesin bir protokol yoktur. Ancak yapıldıktan sonra 2 hafta için kontrastlı BT veya MRG ile görüntüleme yapılması daha sonraki takipler için de referans görüntü oluşturur. Daha sonra ilk yıl için üçüncü ay, altıncı ay ve birinci yıl görüntülemeleri yapılabilir. İkinci yıl için 6 ayda bir, üçüncü yıldan sonra beşinci yıla kadar yıllık

takip yeterli olur. Ablasyon işlemlerinin başarısı ile ilgili daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulsa da şimdiye kadar yapılmış olanlarda, %100'e yakın teknik başarı ve %10'larda lokal nüks izlenmiştir. Bu şekilde ablasyon işlemleri etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu bölüme günlük pratiğimizde sık kullanılan işlemler dahil edilmiştir.

Mesane kanamalarında ve yüksek akımlı priapizm de yapılan embolizasyon işlemleri, erektil disfonksiyonda yapılan arteryel darlıkların balon anjiyoplasti girişimleri, varikozel skleroterapi, renal arter darlıklarında balon anjiyoplasti ve stent uygulamaları gibi endovasküler girişimler dahil edilmemiştir. Son yıllarda benign prostat hipertrofinde prostat arterlerinin embolizasyonu da oldukça popüler hale gelmiştir ancak ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Özellikle ameliyat edilemeyecek hastalarda kullanılabilen prostat arter embolizasyonundan da bahsedilmemiştir. Sonuç Girişimsel radyolojik işlemler Üroloji pratiğinde eskiden bu yana büyük yer tutan aynı zamanda teknolojik gelişmelerle de her gün çeşitliliği ve değeri artan yöntemlerdir. Vasküler girişimsel işlemler haricindeki işlemlerin tamamına her Üroloji uzmanının hakimiyet ve uygulama becerisine sahip olması son derece önemlidir. Operasyonların planlanmasında ve komplikasyon yönetiminde bu yöntemleri göz önünde bulundurmak son derece önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Uppot RN, Harisinghani MG, Gervais DA. Imaging Guided Percutaneous Renal Biopsy: Rationale and Approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(6):1443-1449.
2. Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9(1):40-45.
3. Bozkaya H, Oran İ. Üriner Sistem Drenajları. *Trd Sem* 2015;3:237-246
4. Dagli M, Ramchandani P. Percutaneous nephrostomy: technical aspects and indications. *Semin Intervent Radiol* 2011;28:424-37.
5. Kandarpa K, Machan L. Handbook of Interventional Radiologic Procedures. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010. p.595-606
6. Desai D, Modi S, Pavicic M, #ompson M, Pisko J. Percutaneous Renal Cyst Ablation and Review of the Current Literature. *J Endourol Case Rep.* 2016;2(1):11-13.
7. Dunn TS, Figue J, Wolf D. A comparison of outcomes of transurethral versus suprapubic catheterization after Burch cystourethropepy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16:60-62
8. Cronin CG, Prakash P, Gervais DA, et al. Imaging guided suprapubic bladder tube insertion: experience in the care of 549 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(1):182-8.
9. Kahrman G, Özcan N, Doğan A, İmamoğlu H, Demirtaş A. Percutaneous antegrade ureteral stent placement: single center experience. *Diagn Interv Radiol.* 2019;25:127-133.
10. Nas ÖF, Erdoğan C. Girişimsel radyolojide temel pediyatrik perkütan ürolojik işlemler. *Çoc Cerr Derg.* 2016;30(4):301-308.



11. Pozzi Mucelli F, Pozzi Mucelli RA, Marrocchio C, Tollot S, Cova MA. Endovascular Interventional Radiology of the Urogenital Tract. *Medicina* 2021;17;57(3):278.
12. Sauk S, Suckerman D. Renal artery embolization. *Semin Intervent Radiol.* 2011;28(4):396-406.
13. Wang HL, Xu CY, Wang HH, Xu W. Emergency Transcatheter Arterial Embolization for Acute Renal Hemorrhage. *Medicine.* 2015;94(42):e1667.
14. Higgins LJ, Hong K. Renal Ablation Techniques: State of the Art. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(4):735- 41.
15. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology.* 2011;261(2):375-391.

## KISIM 2

# ÜROLOJİK CERRAHİDE GENEL PRENSİPLER



# İnsizyon ve Sütürasyon Teknikleri

**Ali ÇİFT, Bedreddin KALYENCI**

Cerrahi robotik ve laparoskopiye yönelik deneyim, eğitim ve endikasyonların gelişmesi nedeniyle; ürologların klinik pratiklerinde geleneksel cerrahi teknikler daha azkulanılır hale gelmiştir. Açık insizyonlar, minimal invaziv tedavilerin yanında popülerliğini kaybetmemektedirler. Endoskopik prosedürler ile açık cerrahiler hasta kaygısı yönünden karşılaştırıldığında açık cerrahide daha yüksek kaygı oranları ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, daha önce geçirilmiş karın ameliyatları, önceden mesh kullanılması ve patolojik karmaşıklıklar (örn. kaval trombüslü böbrek kitlesi) gibi hasta özelliklerine dayalı olarak açık cerrahi için endikasyonlar mevcuttur. Cerrahin ve ekibin becerisi, deneyimi ve konfor düzeyi, daha zorlu vakalardaminimal invaziv prosedüre karşıaçıkprosedürün uygulanmasını zorunlu kılabilir. Ayrıca polikistik böbrekler, donör böbrekleri veya retroperitoneal sarkomlar gibi daha büyük örneklerin minimalbir kesi yoluyla çıkarılması gerekir. Bu nedenle, tüm ürologların çeşitli açık insizyon türleri hakkında temel bilgiye sahip olmaları gerekir.

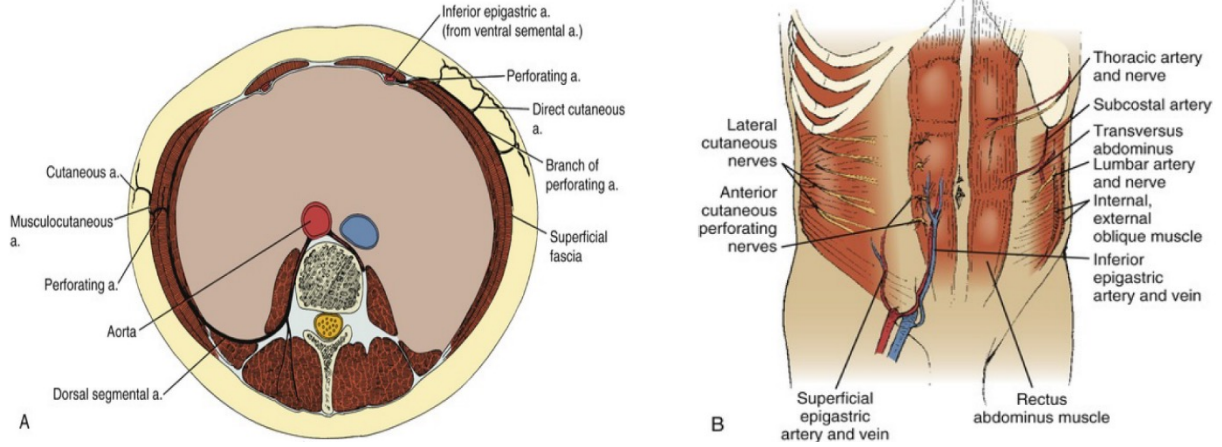
## ABDOMİNAL İNSIZYONLAR

### Midline insizyon

Midline insizyon yaygın olarak kullanılan abdominal insizyonlardır. Orta hat üzerinden ekstraperitoneal, peritoneal ve retroperitoneal boşluklara erişilebilir. Göbek altı olarak da bilinen midline insizyonlar; ekstraperitonealveistendiğinde intraperitoneal olarakretropubik boşluk (Retzius Alanı) yoluyla pelvik organlara erişim sağlar. Radikal retropubikprostatektomi, basit prostatektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu, radikal sistektomi, parsiyel sistektomi, divertikülektomi, enterik sistoplasti ve üriner diversiyon dahil olmak üzere birçok endikasyon vardır. Bu aynı zamanda laparoskopik

cerrahi sonrası böbrek gibi spesmenin çıkarılması için de yaygın olarak kullanılan bir kesidir. Adrenal bezler, böbrekler, üreterler, retroperitoneal lenf düğümleri ve büyük damarlar dahil olmak üzere retroperitoneal yapılara iki taraflı olarak erişmek için üst midline insizyondan yararlanılabilir(örn; İki taraflı retroperitoneal lenf nodu diseksiyonlarını, iki taraflı basit nefrektomileri ve retroperitoneal kitlelerin rezeksiyonu). Prosedüre bağlı olarak çeşitli insizyon uzunluklar kullanılır; suprapubiksistolitotomi için 2 ila 3 cm kadar küçük kesiler yapılırken;gerekliğinde abdominal ve retroperitoneal organlara daha iyi erişim sağlamak için midline insizyonlar göbek deliğini geçecek şekilde (aşağıya veya yukarıya doğru) uzatılabilir. Tam midline insizyonoyoluyla yapılabilecek prosedürler arasında retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, polikistik böbrekler için iki taraflı nefrektomi, büyük retroperitoneal kitle rezeksiyonu, nefroüretarektomi veya rekonstrüksiyon için önemli miktarda bağırsak gerektiren rekonstrüksiyon (Indiana Pouch) yer alır. Travma nefrektomilerinde de yaklaşım budur. Orta hattaki karın duvarı kaslarının aponevrozları olan lineaalba palpasyonla belirlenmeli ve rektusabdominus kasını kesmemek için bunun boyunca kesi yapılmalıdır. Obez, birden fazla karın ameliyatı geçirmiş veya karın duvarı fıtığı olan hastalarda bu durum daha da zorludur. Kasların kesmekten kaçınarak, kasların derinliklerine uzanan ve kasları delen damarlardan kaçınmak keside kanama riskini azaltır (Şekil 1). Alt midline insizyonile posterior fasyapubik kemiğe yakın mümkün olduğu kadar aşağıdan açılarak ekstraperitoneal boşluğa girilir ve daha sonra künt olarak bu boşluğa doğru genişletilir. Alternatif olarak periton boşluğuna giriş, arka fasya ve ardından periton açılarak yapılabilir.

Orta hat kesileri genellikle tek katman halinde kapatılır; bunların kesi boyunca Langer çizgilerine

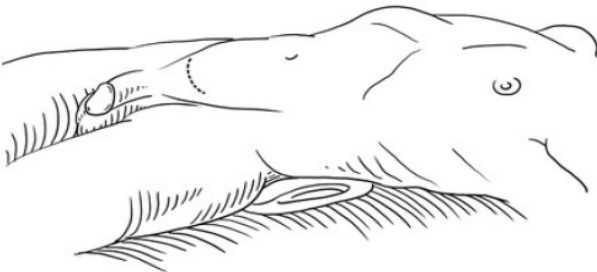


**Şekil 1.** Kesitsel ve ön karın duvarı anatomisi. (A ve B) Burada gösterilen kesitsel ve karın ön duvarı anatomisinin, karın kesileri yapılırken tanınması önemlidir. Mümkün olduğunca önemli damar ve sinirlerden kaçınmak ve kas sistemine doğrudan kesi yapmaktan kaçınmak gerekir. (Smith JA Jr, Howards SS, Preminger GM, Dmochowski RR. Hinman'ın ürolojik cerrahi atlasından, 4. baskı. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018; Şekil 3.1 ve 8.1.)

uyanlara göre daha fazla gerginliğe sahip olacağı akılda tutulmalıdır. Fasyal katmanların kapatılması, Polidoksanon veya örgülü Poliglukolitik gibi güçlü 2-0 sentetik monofilament emilebilir sütürlerle kesintisiz veya kesintili sekiz şeklinde yapılabilir. Dikkatli cerrahi teknik, abdominal yapıların yaralanmasını önlemek ve yaranın sağlamlığını sağlamak açısından kritik öneme sahiptir. Dikişler orta hattın 1 cm uzakta ve 1 cm aralıklı olmalıdır. Başarısızlık veya sonradan ortaya çıkan insizyonel fitikler açısından bir yöntemin üstün olduğuna dair bir kanıt yok gibi görünmektedir, ancak hızlı emilebilen herhangi bir sütür kullanılıyorsa sürekli kapatma tekniğinden kaçınılmalıdır çünkü bu daha yüksek fitik oranlarıyla bağlantılıdır.

### Pfannenstiel İnsizyon

Bu kesi hem yetişkin hem de pediatrik ürologlar tarafından kullanılır ve hem ekstrapitoneal hem de intra-



**Şekil 2.** Pfannenstiel kesisi pediatrik ve yetişkin popülasyonda iyi huylu ve kötü huylu pelvik organ prosedürleri için kullanılır. Ayrıca donör nefrektomisi ve spesmen ekstraksiyonu için de kullanılabilir. Kozmetik olarak iyi iyileşir ve kasları parçalamayan bir işlem olduğu için ameliyat sonrası ağrı azdır.

peritoneal pelvik ameliyatlara için uygun olabilir. Aynı zamanda nefrektomi sonrası spesmen çıkarma alanı olarak da iyi hizmet eder ve orta hattın veya port yeri yaklaşımının uzatılmasından daha düşük morbidite ve insizyonel fitik oranlarına sahip olabilir. Kasık kemiğinin iki parmak üstünde enine yarım ay şeklinde bir kesi yapılır. Ön rektus kılıfı enine şekilde açılır ve orta hattın her iki tarafının üstündeki ve altındaki kaslar kılıftan açıkça ayrılır. Koter veya makas kullanılarak ön kılıfın lineaalba bağlantısı hem alttan hem de üstten aşağı alınır. Orta hat daha sonra ekstrapitoneal boşluğa (Retzius Alanı) genişlemek veya peritonea girmek için açılır. Kesi daha fazla eksplorasyon için yan olarak uzatılabilir, örneğin alt üretere daha fazla erişime ihtiyaç duyulursa Gibson kesisine kadar uzatılabilir. Örnek ekstraksiyonu için ameliyatın yapıldığı tarafa doğru hafifçe değiştirilebilir. Kapatma için periton ve kas yeniden birbirine yaklaştırılır ve fasya, hareketli veya sekiz şeklinde emilebilir dikişle kapatılır.

### Gibson İnsizyon

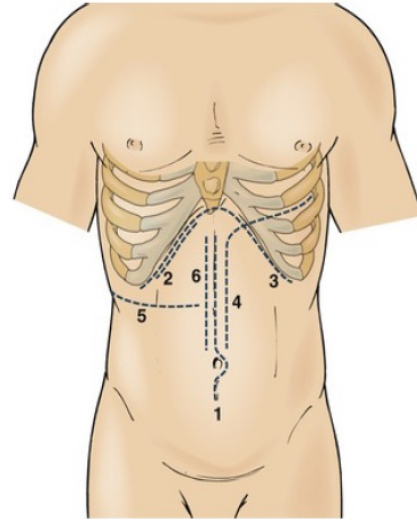
Gibson insizyonu böbrek nakli ve nakil nefrektomisi için geleneksel yaklaşımdır. Bu insizyon, benign ve malign hastalıklar için pelvik damarlara, alt üretere ve mesaneye mükemmel ekstrapitoneal erişim sağlar ve aynı zamanda spesmenin çıkarılması veya bir el portunun kullanılması için minimal invaziv nefrektominin bir parçası olarak kullanılır. Geleneksel pelvik Gibson insizyonu, anterior superioriliakçıkıntının birkaç santimetre medialindeninguinal kıvrıma doğru uzanan ve rektus kasının hemen lateralinde sonlanan veya simfizis pubisin yukarısına kadar devam eden oblik veya eğ-

risel bir insizyondur. Son zamanlarda bu kesi daha çok J şeklinde veya “hokey sopası” şeklinde olacak şekilde değiştirildi fakat bazı retrospektif çalışmalar bunun daha yüksek fıtık oranlarına yol açtığını buldu.

### Böbreğe Anterior Yaklaşımlar ve Retroperiton

Çeşitli orta hat ve anterior insizyonların hepsi kendi avantaj ve dezavantajlarıyla böbreğe veya retroperitona erişim sağlar. Hangi insizyonun kullanılacağı kararı cerrahın tercihinin yanı sıra onkolojik ve hasta faktörlerine de dayanmaktadır.

Anterior insizyonlar	
1 midlinetransperitoneal	4 modifiye torakoabdominal
2 subkostal	5 transvers
3 chevron	6 paramedian



Şekil 3. Böbrek ve retroperitona Anterior Yaklaşımlar

Yaklaşım	İnsizyon	Endikasyonları	Yararları	Dezavantajları
anterior	midlinetransperitoneal	Travma, Vena cava inferior trombüsü, iki taraflı böbrek veya üreter hastalığı, at nalı böbrek	Hızlı, daha az ağrı, her iki böbreğe de erişim, erken damar kontrolü	Üst retroperitoneuma sınırlı ulaşım, bağırsak komplikasyonları, yara komplikasyonları
	subkostal	Radikal nefrektomi, Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu	Kesi chevron veya flank insizyona kadar uzatılabilir, erken damar kontrolü	Bağırsak komplikasyonları
	chevron	Bilateral böbrek tümörü, Vena cava inferior trombüsü, polikistik iki taraflı nefrektomi, lokal tümör invazyonu	Mükemmel bilateral görüş, erken vasküler kontrol	Karaciğer ve dalakta yaralanma, büyük kasların kesilmesi
	Transvers abdominal	Pediyatrik Wilms tümörü, pediyatrik piyeloplasti	Böbrek pedikülüne ve retroperitoneal düğümlere kolay erişim	Yetişkinlerde alışılmadık kesi
	paramedian	Başka bir yapıdan kaçınma (örneğin kolostomi)	Ekstraperitoneal yaklaşımda preperitoneal alanın genişlemesini kolaylaştırır	superior epigastrik arter ve torasik sinirlerin yaralanma riski vardır; fıtık riski
	modifiyetorakoabdominal	Radikal nefrektomi, lenfadenektomi, retroperitoneal kitle	Çok yönlü, Büyük üst kutup veya adrenal kitlelerin açığa çıkmasını kolaylaştırır	Bağırsak komplikasyonları, büyük kasların kesilmesi, ağrılı, yara komplikasyonu riski
Flank	11. veya 12. kosta Suprakostal	parsiyelnefektomi, basitnefektomi, basitadrenalektomi	Retroperitoneal ve ekstraperitoneal olarak iyi börek görüşü ;Kostayı kesmeyi önler	Plevral yaralanma
	11. kosta Transkostal	parsiyelnefektomi, basitnefektomi, basitadrenalektomi	Retroperitoneal olarak iyi börek görüşü	Plevral yaralanma, flankta şişlik
	Torakoabdominal	Büyük böbrek kitlesi, IVC trombüsü, adrenal kitle, Çevredeki yapıların katılımı, lenfadenektomi	Mükemmel görüş, tamamen periton dışından yaklaşılabilir	Plevra yaralanması, büyük kasların kesilmesi, intraperitoneal ise bağırsak komplikasyonları

Transvers karın insizyonu (Şekil 5'te kesi 5), pediatrik böbrek cerrahisinde rezeksiyon (örn. Wilms tümörü) veya açık rekonstrüksiyon (örn. piyeloplasti) için daha yaygın olarak kullanılır. Erişkin popülasyonda daha az kullanılan bir diğer kesi ise paramedian kesidir. Nefroüretrektomi ve pediatrik mesaneagümentasyon için ekstraparitoneal bir yaklaşım olarak tanımlanmış olmasına rağmen, rektusun lateralindeki bir paramedian insizyon, rektus içindeki sınırlara zarar verme riski taşıyabilir ve ventralhernioluşumuna zemin hazırlayabilir.

### Torakoabdominal insizyon

Özellikle böbrek tümörlerini erken insidental tespiti ve nefron koruyucu yaklaşımların daha sık uygulanır hale gelmesiyle birlikte torakoabdominal insizyon endikasyonları azalmıştır. Büyük ve daha morbid bir insizyon pahasına komşu toraks, retroperiton ve büyük damarlara mükemmel bir görünüm ve erişim sağlayarak erken vasküler kontrole olanak tanır. Seviye III kaval trombüs, T4 böbrek tümörleri, büyük üst pol tümörleri, adrenal tümörler ve retroperitoneal kitleler gibi daha karmaşık onkolojik prosedürlerde kullanılabilir. Torakoabdominal insizyonlar flank insizyonlarla karşılaştıran çalışmalarda ağrı düzeylerinde herhangi bir fark bulunmadı. Hasta abartılı bir yan pozisyona yerleştirilir, ameliyat edilen taraftaki kol yükseltilmiş ve bir mayo standına veya trapeze sabitlenir. Kesi genellikle patolojiye bağlı olarak 9. ila 10. kosta üzerinden suprakostal veya kostanın bir bölümünün çıkarılması ve karın üzerine uzatılmasıyla yapılır. Gerekliğinde devamlılık halinde orta hatta kadar uzatılabilir. Alternatif olarak, 8. kosta torakotomi yapılarak ve subkostal insizyonu standart uzunlamasına abdominal insizyonla birleştirerek modifiye bir torakoabdominal insizyon yapılabilir.

### Chevron ve Subkostal İnsizyon

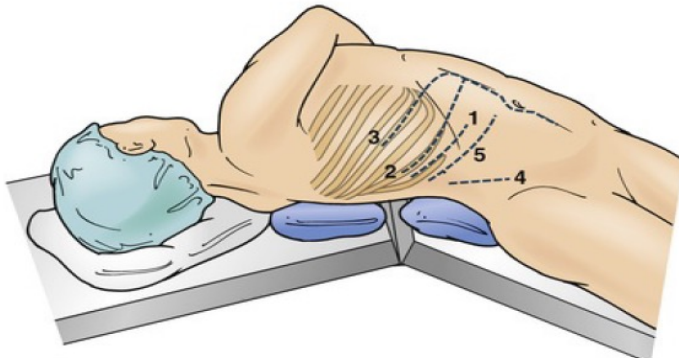
Böbreğe subkostaltransperitoneal yaklaşımın kullanılması daha çok kaval trombüsle ilişkili böbrek kitlelerinin ele alınmasında kullanılır. Alternatif olarak, hilusa erişimin yan subkostal yaklaşımdan daha iyi kontrol edilebildiği daha büyük, daha anterior tümörleri ele almak için sırtüstü subkostal insizyon kullanılabilir. Suprahepatik vena kavanının daha iyi görülebilmesi için orta hattan ksifoide doğru subkostal bir insizyon uzatılabilir veya trombüs kalbe kadar uzanmışsa sternotomiye içerecek şekilde genişletilebilir. Bu, sol böbrekten uzanan bir kaval trombüsün veya lokal invaziv tümörlerin daha geniş bir görüş alanına ihtiyaç duyulduğunda, tam bir kesi olarak orta hat boyunca uzatılabilir.

### Flank İnsizyon

Ürologlar tarafından kullanılan çok sayıda flank ve modifiye flankinsizyon vardır. Dikkatli teknik, uzun vadeli komplikasyonları ve geleneksel olarak bu insizyonlarla ilişkili postoperatif ağrıyı önleyebilse de, genellikle hala kasların insizyonunu ve/veya kosta parçalarının çıkarılmasını içerir. Daha sonra minimal invaziv cerrahi çağında bunlar genellikle daha büyük veya karmaşık onkolojik rezeksiyonlara ayrılmıştır. Cerrahin becerisi ve tercihinine bağlı olarak bunlar, donör nefrektomi ve ksantogranülatöz piyelonefrit için basit nefrektomi dahil olmak üzere, iyi huylu böbrek cerrahisinde de dünya çapında hala kullanılmaktadır. Bu insizyonlar üç kas/fasiyal katman boyunca diseksiyon gerektirir: eksternal oblik internal oblik ve transversalis kasları. Kas lifleri genellikle elektrocerrahikoterleme ile ayrılır.

### Gerçek Flank İnsizyon

Flank kesiler genellikle hasta yan pozisyondayken gerçekleştirilir; bu, alt bacağın büküldüğü ve üst bacağın



#### Flank insizyon

1) 12. kostasuprakostal	4) Foley kasının ayrılması
2) 11. kostatranskostal	5) Flanksubkostal
3) Torakoabdominal	

Şekil 4. Renal ve retroperitoneal erişim için Flankinsizyonlar.

uzatıldığı, vücudun üst tarafının (ameliyat tarafı) dış-bükey bir uzantısını oluşturan yanal yatar pozisyonudur. Bu alanı daha iyi "açmak" için kesi alanı masadaki aralığın üzerine yerleştirilir. Renal veya retroperitoneal bölgenin hedef konumuna ve boyutuna bağlı olarak kesi, geleneksel yan insizyon 12. kostasuprakostal, 11.kostatranskostal veya subkostal olabilir. Genellikle 12. kaburganın anteriorundan lateral olarak başlar ve medialderekтус kasının medial kenarından ileri gitmez.

## 12. Kosta Suprakostal ve 11. Kosta Transkostal insizyonlar

Bunlar genellikle kosta kesici kullanılarak kaburgaların uçlarının alınmasını gerektiren geleneksel yan kesilerdir. Posterior olarak daha rahat retroperitoneal erişime izin vererek ilişkili bağırsak komplikasyonları riskini azaltırlar. Bununla birlikte, plevral yaralanmalar da dahil olmak üzere torasik komplikasyon riskini doğal olarak arttırmaları. Deri kosta üzerinden kesilir ve mediale doğru uzatılır. Elektrokoter kullanılarak dış oblik ve latissimusdorsi kesilir, kaburganın ucundan karın duvarına uzatılacak şekilde kaburganın üzerinde ortalanır. Bir periosteal elevatör kullanılarak kas ve periosteum kaburganın ön kısmından ve üst ve alt kenarlar boyunca sıyrılır; Daha sonra bir Doyen kaburga sıyrıcısı geçirilir. Kaburgayı serbest bırakmak için arkadan, daha sonra bir kaburga kesici kullanılarak eksize edilebilir. Keskin kenarlar kaburga kesici veya ağır makasla köreltiler ve kemikle kapatılabilir. Daha sonra kaburga yatağı bölünür, bunu lumbodorsalfasya takip eder ve plevra tanımlanabilir. Daha sonra retroperitona mümkün olduğu kadar posterior olarak girilir ve peritonda kalan kaslar kadar künt bir şekilde mediale itilir ve katmanlar açılır. Her iki kostadan gelen nörovasküler demet, ikinci ve üçüncü katmanlar arasında tanımlanmalı ve mümkünse serbest olarak disseke edilmelidir. Kesi geleneksel olarak emilebilir bir dikişle iki katman halinde kapatılır. Plevra yaralanması durumunda, yaralanmanın içine kırmızı kauçuk bir kateter yerleştirilir ve bu kateter, emilebilir bir dikişle kapatılır. Daha sonra diyafragma kası katmanları kapatılır. Kateter bir kase su içine yerleştirilir ve anestezi uzmanı havayı plevral boşluktan dışarı çıkarmak için bir dizi yüksek hacimli nefes verir. Artık hava kabarcığı kalmadığında kırmızı lastik tüp yavaşça çıkarılır. Daha büyük bir yaralanma durumunda resmi bir göğüs tüpü yerleştirilebilir. Plevra yırtığı fark edilip onarırsa ameliyat sonrası akciğer grafisi çekilmelidir, ancak klinik şüphe olmadan pnömotoraks verimi çok düşük olduğundan her açık nefrektomiden sonra buna gerek yoktur. Alternatif olarak, kesi 11. kostanın üzerinden veya 11. ve 12. kaburgaların

arasından yapılabilir ve kosta hiç eksize edilmeyebilir. Bu, kosta rezeksiyonuyla ilişkili komplikasyonları ve ağrıyı önleyecek ve yine de böbrek ve hilusa yeterli düzeyde erişime izin verecektir.

## İnguinal İnsizyon

Hem pediatrik hem de yetişkin hastalarda inguinalkesilerinin kullanılması için birden fazla endikasyon vardır. Bu prosedürler genellikle kriptorşidizmin tedavisi, inguinalherni onarımı, radikal orşiektomi gibi onkolojik prosedürler için spermatik korda erişim gerektirir.

## İngunal Ligamanın Üstündeki Kesiler

İnguinal insizyonu yetişkin popülasyonda en yaygın olarak radikal orşiektomi için kullanılır. Pubik çıkıntının 2 cm'lik başından ve lateralinden başlayarak 5 ila 7 cm'lik eğrisel veya enine bir kesi yapılır. Daha büyük skrotal kitleler için aç daha eğik hale getirilip skrotuma doğru uzatılabilir. Benzer bir kesi inguinal varikoselektomilerinde (özellikle ergenlik öncesi çocuklarda) ve kriptorşidizmin araştırılmasında (orşidopeksi ve inguinalherni onarımı) kullanılabilir. Bening hastalık için, insizyon genellikle daha küçüktür (2 ila 3 cm) ve inguinal kanalboyunca eğik olarak skrotumun lateral kısmından başlayarak simfiz pubisin iki parmak üzerinde başlar. Bu ameliyatlarda amaç, zayıf hastalarda ve çocuklarda sıklıkla dıştan palpe edilebilen dış inguinal halkanın hemen altına girilmesidir. Obez erkeklerde veya daha önce kasık ameliyatı geçirmiş olanlarda subinguinal yaklaşım kullanılabilir. İnguinal ligamanın üzerindeki insizyonlarda ilioinguinal sinir ve spermatik kord yapılarının hasar görmesini önlemek için dikkatli diseksiyon şarttır. Bu kesileri kapatırken, kasık kanalını kapatmak ve yeni bir dış halka oluşturmak için iç ve dış oblik kasların yeniden birbirine yaklaştırılması gerekir. Kordon yapılarının tehlikeye girmemesini sağlamak için, özellikle dış halkada kapatmanın çok sıkı yapılmamasına dikkat edilmelidir.

## Penis Kanserinde İnguinal ve/veya Pelvik Lenfadenektomi Kesileri

Bu amaçla birden fazla insizyon tarif edilmiştir. Hastalığın boyutu veya istenilen diseksiyon hangi insizyonun yapılacağını belirleyecektir. Genişletilmiş veya değiştirilmiş inguinal lenfadenektomi için tek taraflı olarak kullanılabilirler. Standart insizyon çok daha büyük bir kesidir ve yara enfeksiyonu ve lenfösel gibi önemli komplikasyonlarla ilişkilidir. İnguinal ve pelvik için başka kesiler kullanılsa da Lenfadenektomilerde ingu-



inalligamana paralel temel subinguinal kesi en yaygın olanıdır ve yalnızca ürolojide lenf nodu diseksiyonu ve geniş penis kanseri metastazı için kullanılır. Tipik olarak cilt, anterior superioriliyak çıkıntidaninguinal-kıvrımına paralel olarak inguinal ligamanın 2 cm altından Pubik çıkıntıya kadar eğik olarak kesilir. Yüzeysel olarak ele gelen veya yaygın hastalık varsa kesi eliptik yapılabilir. Daha sonra bölgedeki tüm düğümlerin diseksiyonuna izin vermek için Scarpafasyasının altında deri altı flepler geliştirilir. Hastalığın yaygınlığına ve rezeksiyona bağlı olarak kapatma, kas derisinden flep gerektirebilir.

## SPESİFİK AMELİYATLARA YÖNELİK KESİLER

### Posterior Lumbodorsal İnsizyon veya Dorsal Lumbotomi

Geleneksel olarak böbreğe lumbodorsal yaklaşım, Flank insizyona (kas veya kaburga distorsiyonunun olmaması) ve anterior transabdominal yaklaşımlara (daha hızlı iyileşme ve azalmış intraperitoneal komplikasyonlar) göre çok sayıda fayda sağladığı için kullanıldı. Simon, 1870 yılında bu kesiden ilk planlı nefrektomiye gerçekleştirdi. Minimal invaziv yaklaşımların benimsenmesinden önce, bu insizyon daha iyi bir görüş açısına, daha az postoperatif ağrıya, daha az hastanede kalış süresine, daha hızlı iyileşmeye ve kapatma kolaylığına olanak sağlıyordu; bu avantajlar artık laparoskopi ve robotik cerrahinin övüldüğü avantajlardır. En büyük dezavantajları sınırlı cerrahi görüş açısı ve eksplorasyondur. Bu da böbreğin damar kontrolü için erişimin zorlaşmasına neden olur. Klasik olarak bu insizyon yetişkin ve pediatrik popülasyonda açık üst sistem ürolitiazisi, açık böbrek biyopsisi ve nakil öncesi nefrektomi gibi iyi huylu ameliyatlara için kullanılıyordu. Modern zamanlarda bu insizyon çoğunlukla pediatrik ve bazen erişkin piyeloplasti için kullanılır, ancak bazıları bunun yeterince kullanılmadığını ve karmaşık iyi huylu böbrek, adrenal ve renovasküler cerrahi için değiştirilebileceğini savunur. Bu keside kaslar korunur ve komplikasyon riski minimumdur. Bu insizyonun geleneksel kontrendikasyonları arasında böbreğin malrotasyonu, renal füzyon anormallikleri, ciddi spinotorasik deformiteler ve malignite yer alır. Ancak son zamanlarda nefron koruyucu böbrek kitleleri için cerrahi müdahale yapılmasına rağmen, onkolojik sonuçlar değerlendirilmemesine rağmen bazı gruplar bu insizyonu kısmi nefrektomiler için araştırmış; daha kısa ameliyat süreleri ve makul cerrahi başarıları sürmüşlerdir.

Lumbodorsal bölge, üstte 12. kosta, altta iliakkrest, medialde vertebral kolonun spinöz çıkıntıları ve lateralde anterior superioriliyak çıkıntı ile kostal kenar arasındaki hayali çizgiyle sınırlanmıştır. Bu prosedür için uygun konumlandırma, 45 derecelik laterolateral eksen ve kasların daha kolay geri çekilmesine izin verecek şekilde gevşetilmesiyle önemlidir. Çoklu insizyonlar tarif edilmiştir. Genel yaklaşım, kostovertebral açıdan başlayarak veya 11. kostaya kadar 3-5 cm'lik bir kesi ile vertebranın iki ila üç parmak genişliği kadar lateralinden başlamaktır. Kesi doğrudan kuadratuslumborum kasının üzerinden, sakrospinalis kasının lateral kısmı üzerinden iliak tepeye veya sakroiliak ekleme doğru hafif eğik bir şekilde yapılır. Sakrospinalis (medial), latissimusdorsi (arkada) ve dış eksternal oblik (önde) yüzeysel kaslar ile karşılaşılır. Kesi, sakrospinalis kasının karşılaştığı lumbodorsalfasya boyunca derinleştirilerek etrafına bir "Y" yapılmalıdır. Bu insizyon, kostovertebral ligamanın kesilmesi, 12. kostonun hareket ettirilmesi ve gerektiğinde 12. kostonun 2 cm'lik bölümünün çıkarılmasıyla genişletilebilir.

### Skrotal Kesiler

Skrotal işlemlere çeşitli yaklaşımlar vardır. Skrotum derisi oldukça elastiktir ve kesilerin kapatılması kolaydır. Skrotal kesi için tek kontrendikasyonu inguinal insizyon yoluyla yaklaşılması gereken tahmini testis veya intraskrotal malignitedir. Endikasyona göre aynı tarafta transvers veya vertikal yaklaşımla tek taraflı kesi yapılabilir. Eğer skrotumun her iki yanında da operasyon yapılmak isteniyorsa orta hat dikey kesi orta rafede yapılır. Yaygın endikasyonlar arasında varikoselektomi, hidroselektomi, spermatoselektomi, vazektomi, testis torsiyonu için skrotaleksplorasyon ve orşiopeksi yer alır. Ayrıca skrotal bir kesi yoluyla şişirilebilir bir penis protezi veya yapay idrar sfinkteri yerleştirmek için penisin tabanına da ulaşılabilir. Skrotum ve skrotal yapıların esnekliği ve zengin kan desteği göz önüne alındığında, genellikle şişme/hematoma oluşumunu önlemek amacıyla ölü boşluğun kapatılmasına yönelik bir çaba gösterilir. Alternatif olarak Penrose drenajı geçici olarak bırakılabilir. Kapanışlar genellikle emilebilir bir sütür ile dartos tabakasını içeren bir veya iki tabakayı içerir. Deri kesintili veya yatay şilte şeklinde kapatılır.

### Penil İnsizyonlar

Şüpheli penilfraktürler ve yaralanmaları genellikle "degloving" yaklaşımıyla araştırılır. Bu yaklaşım, Peyronie hastalığı için yapılan sünnet veya plikasyon ameliyatına benzer şekilde çevresel bir subkoronal kesi ile

başlar. Daha sonra penis derisi, kavernoze yapıların araştırılmasına olanak sağlamak için dikkatlice soyulur. Doğrudan uzunlamasına kesi, soyma yaklaşımıyla karşılaştırıldığında gelecekte daha popüler hale gelebilir. Doğrudan uzunlamasına bir insizyon, kusurun görüntüleme ile önceden tanımlanmasını gerektirir ve yakın zamanda cinsel fonksiyona dönüş açısından degloving'e göre avantajlı olduğu gösterilmiştir.

## Perineal İnsizyonlar

Perineal insizyonlar en sık proksimal üretraya ve penis tabanına yaklaşım olarak kullanılır. Yaygın endikasyonlar arasında üretroplastiler, perinealüretrostomi, erkek üretral askıları, şişirilebilir penil protezler ve yapay üretral sfinkterler yer alır. Son zamanlarda radikal perinealprostatektomi için de kullanılan bir yaklaşımdır.

## SÜTURASYON TEKNİKLERİ

### Fasyal Kapatma Teknikleri

Çok sayıda farklı abdominal fasyal kapatma tekniği tanımlanmış olmasına rağmen, kesin ve üstün bir yöntem üzerinde evrensel olarak fikir birliğine varılamamıştır. En yaygın olarak incelenen konu, PDS, Maxon veya Prolene gibi yavaş emilen veya emilmeyen bir dikiş materyali ile sürekli bir şekilde kapatma ile karşılaştırıldığında, Vicryl gibi emilebilir bir dikişle kesintili bir şekilde kapatma olmuştur. Yavaş emilen ve emilmeyen sütür materyali arasında, sürekli ve kesintili fasyal kapatmalarda insizyonel fitik riski açısından hiçbir fark olmadığı, ancak emilmeyen sütür materyaliyle kapatmanın artan yara ağrısı ve sinüs oluşumuyla ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Hızlı emilebilen sütür tipleri için sürekli fasyal kapatma, artan insizyonel fitik riskiyle önemli ölçüde ilişkilidir. Bu nedenle fasyal kapatma sırasında yavaş emilen sütürler veya emilmeyen sütürlarla sürekli bir şekilde kapatılması fasyal kapatmada tercih edilen yöntemdir. Belki de cerrahi insizyonların en korkulan komplikasyonu akut yara oluşumu ve fasyal ayrılmasıdır. Genel olarak fasyal ayrılma insidansı %1 ila %2'dir ve komplikasyon genellikle ameliyattan yaklaşık 1 hafta sonra ortaya çıkar ancak ameliyat sonrası 30 güne kadar da ortaya çıkabilir. Risk faktörleri arasında hastaya bağlı faktörler; ileri yaş, yetersiz beslenme, kortikosteroid kullanımı, obezite ve daha önce radyoterapi öyküsü ve yara kapanması sırasındaki teknik hatalar yer alır. Yara oluşumu ile ilgili en yaygın teknik hatalar sütürlerin-fasyal kenara çok yakın yerleştirilmesi, düğüm kayması ve aşırı sütür gerginliğidir.

Hızlı emilebilen dikişler kullanılmadığı sürece kesintili ve sürekli kapanmalar arasında ayrılma riskinde bir fark yoktur. Akut yara yetmezliği meydana geldiğinde, genellikle bunun hemen öncesinde yaradan ani bir seröz sıvı gelir. Bazı küçük fasyal hasarlar, yara tamponu ve yakın gözlem ile konservatif olarak tedavi edilebilir, ancak özellikle bağırsak içeriği gelmesi durumunda acil olarak cerrahi gerektirir.

## Cilt Kapatma

Bir cilt kesığının nasıl kapatılacağı seçimi, kesinin uzunluğu, ameliyat sonrası kesinin maruz kalacağı gerilme kuvveti, kesinin yeri ve kesinin gelecekte yeniden açılması gerekliliği gibi bir dizi faktöre bağlıdır. Monocryl, Biosyn ve Caprosyn dikişler kullanım kolaylığı, minimum doku reaksiyonu ve yara kenarlarına karşı yeterli dayanıklılık nedeniyle subkutiküler dikiş için tercih edilirken, hızlı çözünme süresi ve sağlam düğüm mukavemeti nedeniyle kromik dikişler genellikle sünnet veya skrotal cerrahi sonrasında cildin kesik kenarlarını yeniden birleştirmek için kullanılır. Büyük bir abdominal veya flank kesi kapatıldığında cerrahi zımbalama(stapler) kesığın kapatılmasına dikilmeye bir alternatif sunar. Bir insizyonun cerrahi zımbalaması(stapler), bir insizyonu kapatmak için daha az zaman ve efor sarf edilmesi ve enfeksiyon durumunda yaranın küçük alanlarını açabilme ve aynı zamanda insizyonun geri kalan kısmının bütünlüğünü koruyabilme avantajına sahiptir. Ancak cerrahi zımbalar daha büyük bir inflamatuvar doku reaksiyonu yaratır ve daha fazla ağrıya neden olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Latchamsetty KC, La Rochelle JC, Hoeksema J, Coogan CLJU. Is routine postoperative chest radiography needed after open nephrectomy? 2005;65(2):256-9.
2. Kumar R, Smith GJPSi. Dorsal lumbotomy incision for pediatric pyeloplasty—a good alternative. 1999;15:562-4.
3. Akca O, Zargar H, Kaouk JHJEU. Robotic surgery revives radical perineal prostatectomy. 2015;2(68):340-1.
4. Maurice MJ, Kaouk JHJBi. Robotic radical perineal cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: initial investigation using a purpose-built single-port robotic system. 2017;120(6):881-4.
5. Arpey NC, Sloan MJ, Hahn AE, Polgreen PM, Erickson BAJU. Unscheduled clinical encounters in the postoperative period after adult and pediatric urologic surgery. 2019;124:113-9.
6. Matin SF, Gill ISJU. Modified Pfannenstiel incision for intact specimen extraction after retroperitoneoscopic renal surgery. 2003;61(4):830-2.
7. Lee L, Abou-Khalil M, Liberman S, Boutros M, Fried GM, Feldman LSJSE. Incidence of incisional hernia in the specimen extraction site for laparoscopic colorectal surgery: systematic review and meta-analysis. 2017;31:5083-93.
8. Patel SV, Paskar DD, Nelson RL, Vedula SS, Steele SRJCDOSR.

- Closure methods for laparotomy incisions for preventing incisional hernias and other wound complications. 2017(11).
9. Stein JP, Skinner DGJU. Simple technique to stabilize the costochondral junction using synthetic mesh after a thoracoabdominal incision. 2002;59(5):768-70.
  10. Merrill DCJTJou. Modified thoracoabdominal approach to the kidney and retroperitoneal tissue. 1977;117(1):15-8.
  11. Vaughan Jr ED, Phillips HJS, gynecology, obstetrics. Modified posterior approach for right adrenalectomy. 1987;165(5):453-5.
  12. Tennyson LE, Lyon TD, Farber NJ, Correa AF, Hrebinko RLJU. Dorsal lumbotomy incision for partial nephrectomy in patients with small posterior renal masses. 2016;87:120-4.
  13. Bascom A, Ghosh S, Fairey AS, Rourke KFJU. Assessment of wound complications after bulbar urethroplasty: the impact of a lambda perineal incision. 2016;90:184-8.
  14. Kaouk JH, Akca O, Zargar H, Caputo P, Ramirez D, Andrade H, et al. Descriptive technique and initial results for robotic radical perineal prostatectomy. 2016;94:129-38.
  15. Binsaleh S, Madbouly K, Matsumoto ED, Kapoor AJJoE. A prospective randomized study of Pfannenstiel versus expanded port site incision for intact specimen extraction in laparoscopic radical nephrectomy. 2015;29(8):913-8.
  16. Kumar S, Duque JLF, Guimaraes KC, DiCanzio J, Loughlin KR, Richie JPJTJou. Short and long-term morbidity of thoracoabdominal incision for nephrectomy: a comparison with the flank approach. 1999;162(6):1927-9.
  17. Buse S, Gilfrich C, Wagener N, Pfitzenmaier J, Haferkamp A, Hohenfellner MJB. Thoraco-abdominal approach to large retroperitoneal tumours. 2006;98(5):969-72.
  18. Caraballo ER, Palacios DA, Suk-Ouichai C, Wu J, Dong W, Tanaka H, et al. Open partial nephrectomy when a non-flank approach is required: indications and outcomes. 2019;37:515-22.
  19. Carroll PR, Klosterman P, McAninch JWJTJou. Early vascular control for renal trauma: a critical review. 1989;141(4):826-8.
  20. Nanni G, Tondolo V, Citterio F, Romagnoli J, Borgetti M, Boldrini G, et al., editors. Comparison of oblique versus hockey-stick surgical incision for kidney transplantation. Transplantation proceedings; 2005: Elsevier.
  21. Chung B, Sommer G, Brooks JJC-Wu, 11th edn. Elsevier, Philadelphia. Surgical, radiographic, and endoscopic anatomy of the male pelvis. 2016:1611-30.
  22. Chute R, Soutter L, Kerr Jr WSJNEJoM. The value of the thoracoabdominal incision in the removal of kidney tumors. 1949;241(24):951-60.
  23. AC NJCsU. Surgery of the kidney. 1998;3:2973-3061.
  24. Cooper JF, Leadbetter WF, Chute RJTJou. The thoracoabdominal approach for retroperitoneal gland dissection: its application to testis tumors. 2002;167(2 Part 2):920-6.
  25. Dayanç M, Kibar Y, Tahmaz L, Yildirim I, Peker AFJU. Scrotal incision orchiopexy for undescended testis. 2004;64(6):1216-8.
  26. Diblasio CJ, Snyder ME, Russo PJB. Mini-flank supra-11th rib incision for open partial or radical nephrectomy. 2006;97(1):149-56.
  27. Walsh PC. Campbell-walsh urology: WB Saunders; 2007.
  28. Gregg J, Scarpato KJHsAoUStEeP, PA: Elsevier. Chapter 8: surgical approaches for open renal surgery, including open radical nephrectomy. 2018:61-75.
  29. Horenblas SJBi. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. 2001;88(5).
  30. Hudnall CH, Kirk JF, Radwin HMJTJou. The role of posterior lumbotomy in the management of surgical stone disease. 1988;139(4):704-5.
  31. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OWJEU. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. 2009;55(5):1075-88.
  32. Kahan BD. Principles and practice of renal transplantation: CRC Press; 2000.
  33. Rice K, Cary C, Masterson T, Foster RJWA, Kavoussi LR, Partin AW., New York: Elsevier, et al. Surgery of testicular tumors. 2016:815.
  34. Pouliot F, Shuch B, LaRochelle JC, Pantuck A, Beldegrun ASJTJou. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. 2010;184(3):833-41.
  35. Marmar JL, DeBenedictis TJ, Praiss DJF, sterility. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. 1985;43(4):583-8.
  36. Rolle L, Ceruti C, Sedigh O, Timpano M, Destefanis P, Lillaz B, et al. Surgical implantation of artificial urinary device and penile prosthesis through trans-scrotal incision for postprostatectomy urinary incontinence and erectile dysfunction: synchronous or delayed procedure? 2012;80(5):1046-50.
  37. Pansadoro VJAUS. Posterior Lumbotomy. 2005:1-8.
  38. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, Harrell F, Wells N, Chang SS, et al. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. 2005;173(6):1897-902.

# Yara İyileşmesi ve Yara Bakımı

Ali AKKOÇ, Ahmet METİN

## YARA İYİLEŞMESİ

Yara, herhangi bir etkenin fiziksel bir hasar yaratması ile vücudun belli bölümlerinin normal bütünlüğün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi, vücuttaki canlılığını yitirmiş dokuların yerine yenilerinin konması şeklinde, dinamik ve karmaşık bir olgudur. Deri, vücudun önemli dokularını mekanik travmalardan, enfeksiyonlardan, zararlı ışıklardan ve aşırı ısıdan kaynaklanacak hasarlardan koruduğu için herhangi bir nedenle meydana gelebilecek yaraların, hızla tamir edilmesi büyük önem arz etmektedir.

Yaraların iyileşmesi için net bir süre verilemez ancak beklenen sürede iyileşmeyen, yavaş veya az ilerleme gösteren yaralar için kronik yara ifadesi kullanılır, Kronikleşme, hastanın genel durumuna, tedavi şekline ve nedene kadar değişen birçok faktöre bağlıdır.

Ürolojide yara iyileşmesinin her bir aşamasının süresi, derideki yaralanmalara kıyasla daha uzundur. Üriner sistem yaralanmaları veya yaraları, künt travma, delici alet yaralanmaları veya ameliyat sırasında meydana gelen kazara yaralanmaları içerir. Bu yaralanmaların çevredeki karın organlarını etkilediği ve daimi idrar kaçırma, kanama ve enfeksiyon gibi istenmeyen durumlara yol açabileceği görülmüştür. Özellikle üreteroplasti, hipospadias onarımları ve diğer bazı ürolojik cerrahi girişimlerin başarısı, sağlıklı bir yara iyileşme sürecine bağlıdır. Yara iyileşmesindeki aksaklıklar, aşırı fibrozis sebebiyle fistül ve striktür gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir.

## Yara İyileşmesi Evreleri

Yara oluşumu, sadece oluşan bölgeyi değil tüm sistemleri ilgilendiren, vücudun kendini onarmaya başladığı bir süreci tetikler. Bu süreç, yara iyileşmesi veya tamir

süreci olarak da bilinir ve sırasıyla hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, neovaskülarizasyon ve remodelling olmak üzere beş temel aşamada gerçekleşir. Bu karmaşık süreç, çeşitli moleküller tarafından düzenlenir ve yaranın başarılı bir şekilde kapanmasını sağlar.

### 1. Hemostaz:

Doku bütünlüğünün bozulmasının ardından hemen başlayan ilk iyileşme aşamasıdır. Vazokonstriksiyon ile hasarlı bölgeye gelen kan akışı yavaşlar. Ardından trombositler hasarlı alana göç ederek yapışır ve bir araya toplanır. Bu süreç, bölgede tıkaç görevi gören, kanamayı durduran fibrin denilen bir pıhtı oluşumunu sağlar. İyileşme sürecinin ilerleyen aşamalarında bu geçici pıhtı fibrinoliz adı verilen bir mekanizmayla parçalanır. Ardından pıhtılaşma faktörleri aktive olarak protrombini trombine, fibrinojeni fibrine dönüştürür. Bu mekanizma sayesinde ilk geçici fibrin daha dayanıklı ve kalıcı hale gelir. Trombositlerden PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü), TGF- $\beta$  (transforming büyüme faktörü  $\beta$ ), PAF (trombosit aktive edici faktör), Tromboxan A2, fibronektin ve serotonin gibi maddeler salınır. Bu maddeler, yara iyileşme sürecinin sonraki aşamalarında önemli rol oynarlar.

### 2. İnflamasyon:

Hemostaz aşamasında oluşan daha kalıcı fibrin doku-su, hem kan kaybını durdurarak hemostazı sağlar hem de yara bölgesine göç edecek inflamatuvar hücreler için bir iskele görevi görerek inflamasyon sürecinin başlamasına zemin hazırlar. Hemostaz aşamasından sonra, prostaglandinler ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile vazodilatasyon ve inflamasyon başlar. Damar geçirgenliği artar, inflamatuvar sıvı hücreler arası boşluğa sızar ve kemotaktik faktörlerin etkisiyle nötrofil ve mo-

nositler gibi inflamatuvar immün hücreler yara bölgesine çekilir. Cilt bütünlüğünün bozulması vücudu patojenlere karşı savunmasız bıraktığından, bölgeye ilk gelen nötrofiller, sahip oldukları bakterisid enzimler ve fago-sitoz yetenekleriyle bakteri istilasına karşı bir savunma hattı oluştururlar. Nötrofillerin ardından gelen monositler makrofajlara dönüşerek yara bölgesindeki bakterileri, ölü doku ve lökositleri temizler. Yaralanmadan 72 saat sonra yara bölgesindeki baskın hücreler makrofajlardır. Makrofajlar, aynı zamanda çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinleri salgılayarak yara iyileşmesinin sonraki aşamalarını başlatır. Anjiyojenik büyüme faktörleri yeni damar oluşumunu tetikler, böylece yara bölgesine oksijen ve besin taşınması artar. Yeni damarların etrafında fibroblastlar kolajen üretirken, ürettikleri proteoglikanlar kolajenlerin birbirine bağlanmasını ve daha esnek olmasını sağlar. Fibronektin ise kolajen ve diğer hücreleri bir arada tutarak dokunun bütünlüğünü korur. Granülasyon dokusu oluşumu yaklaşık 5. günde başlar ve bu aşamada C vitamini, prolinin hidrokspiprolin dönüşümü için kritik öneme sahiptir. Bu karmaşık süreçler, yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasını oluşturur ve sonraki aşamalara zemin hazırlar. İnflamasyon aşaması 1-4. günler arasındadır.

### 3. Proliferasyon:

Bu aşama, yeni doku oluşumunun hız kazandığı ve yaranın kapanmaya başladığı kritik bir dönemdir. Bu aşamada, fibroblastlar başrolü üstlenir ve yaralanma bölgesine göç ederek yara yatağını doldurmaya başlarlar. Fibroblastlar, aynı zamanda yaranın dayanıklılığını ve gerilme kuvvetini sağlayan kolajen liflerini üretirler. Bu lifler, yaranın boyutunu küçültmeye ve iyileşmeyi hızlandırmaya yardımcı olur. Proliferasyon aşamasında, yara iyileşmesi için gerekli olan yeni damarlarda oluşmaya başlar. Bu süreç, yara bölgesine oksijen ve besin taşıyan yeni kan damarlarının oluşmasıyla gerçekleşir. Aynı zamanda, kök hücreler, epitel hücreleri ve keratinositler gibi farklı hücre tipleri de yaralanma bölgesine gelir ve farklılaşarak reepitelizasyona ve granülasyon dokusunun oluşumuna katkıda bulunur.

Bu süreçte, monositlerden dönüşen makrofajlar, salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri ile önemli bir rol oynarlar. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar ve IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin dengeli bir şekilde salgılanması, yara iyileşmesinin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi için gereklidir. Granülasyon dokusunun oluşumu ve epitelizasyonun tamamlanmasıyla proliferasyon aşaması sona erer. Yara, bu aşamada önemli ölçüde küçülür ve yeni doku ile kaplanır. Proliferasyon aşaması 4-21. günler arasındadır.

### 4. Neovaskülarizasyon:

Yara iyileşmesinin dördüncü aşaması olan neovaskülarizasyon, yeni kan damarlarının oluştuğu ve yara bölgesinin yeniden canlanmaya başladığı kritik bir süreçtir. Bu aşama, yara iyileşmesinin inflamasyon ve proliferasyon süreçleriyle eş zamanlı olarak gerçekleşir ve çeşitli büyüme faktörleri tarafından yönlendirilir. Özellikle Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), yeni damar oluşumunu tetikleyen önemli bir sinyal molekülüdür. Yeni oluşan mikrovasküler yapılar, yara bölgesine oksijen ve besin taşıyarak iyileşme sürecini hızlandırır. Ayrıca, inflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesine göç etmesini ve granülasyon dokusunun oluşumunu destekler. Granülasyon dokusu, yeni doku oluşumu için gerekli olan yapısal iskeleti sağlar ve yara iyileşmesinin ilerlemesinde önemli bir rol oynar.

Neovaskülarizasyonda, Ephrinler (Eph) ve Eph reseptörleri de önemli rol oynar. Ephrinler, hücre göçünü ve anjiyogenezi düzenleyerek doku tamirine katkıda bulunan bir protein ailesidir. Eph reseptörleri ise reseptör tirozin kinaz ailesinin büyük bir bölümünü oluşturur ve A ve B olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Ephrin-A proteinlerinin, VEGF ve Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üzerinden anjiyogeneze katıldığı ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve yeni damar oluşumunu uyardığı bilinmektedir. Neovaskülarizasyon, yara iyileşme süreci için gerekli olan oksijen ve besinin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir. Bu sürecin sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesi, yara iyileşmesinin başarısı için önemlidir.

### 5. Remodelling:

Yara iyileşmesinin son aşaması olan remodelling, yaranın sağlam bir şekilde kapanmasını ve fonksiyonel iyileşmesini sağlayan önemli bir süreçtir. Bu aşamada, fibroblastlar tarafından üretilen kolajen matriksinin yeniden düzenlenmesi gerçekleşir. Bu yeniden düzenleme süreci, yara kapandıktan sonra da birkaç ay boyunca devam eder ve skar dokusu oluşumuna neden olur.

Bu aşamada, başlangıçta yumuşak ve jelatinöz yapıdaki tip III kolajen lifleri, zamanla daha sıkı ve güçlü olan tip I kolajen liflerine dönüşür. Bu dönüşüm, yara bölgesinin gerilme direncini artırır ve yaranın fonksiyonel iyileşmesine katkıda bulunur. Yara, bu aşamada kademeli olarak gücünü kazanır ve yaklaşık 6 hafta sonra başlangıçtaki gücünün %95'ine ulaşır.

Remodelling sürecindeki kolajen yeniden yapılması, yara iyileşmesinin son aşaması olmasına rağmen, yaranın uzun vadeli görünümünü ve fonksiyonel iyileş-

mesini etkileyen önemli bir faktördür. Bu nedenle, yara iyileşmesinin tüm aşamalarının sağlıklı bir şekilde ilerlemesi, optimal yara iyileşmesi ve minimal skar dokusu oluşumu için kritik öneme sahiptir.

Yara iyileşmesi pek çok faktörden etkilenir. Bu faktörler, yaranın bulunduğu bölge ve yaranın özellikleriyle doğrudan ilişkili olan lokal faktörler ve vücudun genel sağlık durumunu kapsayan sistemik faktörler olarak ikiye ayrılır.

### Yara İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler

1. Dokunun Kanlanması: Yara iyileşmesinde en kritik faktördür. İyi kanlanan ve yeterli oksijen alan yaralarda iyileşme hızlı ve sağlıklı olurken, tendon ve kıkırdak gibi kanlanması zayıf dokularda iyileşme süreci oldukça yavaşlar.
2. Enfeksiyon: Yara bölgesindeki bakteriyel enfeksiyonlar, inflamasyonu artırarak ve doku hasarına neden olarak iyileşme sürecini olumsuz etkiler.
3. Yara Alanında Hematom: Yara alanında hematoma oluşması, yara kenarlarının birbirinden ayrılmasına ve bakteri üremesi için uygun bir ortam oluşturarak yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur.
4. Uygun Olmayan Yara Pansumanı: Çok baskılı yapılan pansuman yaranın kanlanmasını ve neticede beslenmesini engelleyerek, iyileşmeyi yavaşlatır.
5. Uygun Olmayan Cerrahi Teknik: Sık veya gergin dikişler, aşırı doku manipülasyonu ve kollojenaz aktivitesinin yoğun olduğu bölgelere yakın dikişler, yara iyileşmesini geciktirebilir ve kötü skar oluşumuna yol açabilir.
6. Yabancı Cisimler: Yara içinde kalan yabancı cisimler (dikiş materyali, cam parçaları, kir, vb.) enfeksiyon riskini artırır ve iyileşmeyi engeller.
7. Nekrotik Doku: Yara bölgesindeki ölü dokular, enfeksiyon kaynağı olabilir ve iyileşmeyi geciktirebilir. Mutlaka debride edilmeleri gerekmektedir.
8. Topikal Steroid Kullanımı: Steroidler, inflamasyonu baskılayarak yara iyileşmesinin erken dönemlerinde faydalı olabilirken, uzun süreli kullanımda kolajen sentezini azaltarak iyileşmeyi geciktirebilirler.
9. Aşırı Ödemli Doku: Yara çevresindeki ileri derecedeki doku ödemi, kan dolaşımını bozarak iyileşmeyi yavaşlatır.
10. Radyoterapi: Radyoterapi, endotel hasarına, doku atrofisine, yoğun fibrozise ve hücre bölünmesinin bozulmasına neden olarak yara iyileşmesini önemli ölçüde yavaşlatır. Radyoterapi uygulanmış dokularda yara iyileşmesinin normale dönmesi 1 yıla kadar uzayabilir.

### Yara İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler:

Yara iyileşmesi sürecini etkileyen faktörler sadece yaranın lokal özellikleriyle sınırlı olmayıp, vücudun genel sağlık durumu ve bazı hastalıklar yara iyileşmesini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu sistemik faktörler, iyileşme sürecini yavaşlatabilir, komplikasyonlara yol açabilir ve hatta yaranın tamamen iyileşmesini engelleyebilir.

1. Diyabet: Kontrolsüz diyabet, vücudun yara iyileştirme yeteneğini olumsuz etkileyen önemli bir faktördür. Yüksek kan şekeri seviyeleri, inflamasyonu, yeni damar oluşumunu ve kolajen sentezini bozarak yara iyileşmesini yavaşlatır. Ayrıca, diyabetin damarlara ve sinirlere olan zarar verici etkileri, yara bölgesindeki kan dolaşımını bozarak iyileşmeyi daha da geciktirir.
2. Yaş: İleri yaş, özellikle 70 yaş üstü bireylerde, yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Yaşla birlikte kolajen dışı ekstraselüler matriks protein üretiminin azalması ve ek hastalıkların görülme sıklığının artması, yara iyileşmesini yavaşlatan önemli faktörlerdir. Bu yaş grubunda ameliyat sonrası yara açılması ve kesi yerinde fitik gibi komplikasyonlar daha sık görülür.
3. Ağrı: Özellikle ameliyat sonrası şiddetli ağrı, stres hormonları olan adrenalin ve noradrenalin salınımını artırarak damarların daralmasına neden olur. Bu durum, yara bölgesine kan akışını azaltarak iyileşmeyi yavaşlatır ve komplikasyon riskini artırır.
4. Yetersiz veya Dengesiz Beslenme: Özellikle majör cerrahi girişimlerde metabolizmanın hızlanmasıyla birlikte, yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Ameliyat öncesi 6 ay içinde vücut ağırlığının %15-25 oranında kaybı, yara iyileşmesini bozar. Düşük albümin seviyeleri yara açılması riskini artırır. Kolajen sentezinde önemli rol oynayan C vitamini eksikliği, yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Ameliyat sonrası ideal yara iyileşmesi için günlük 1 gram C vitamini alınması önerilir. Çinko, bakır ve magnezyum eksikliği durumlarında ise yara epitelizeasyonu bozulur ve kronik iyileşmeyen yaralar gelişebilir.
5. Böbrek Yetmezliği: Üremi, toksik metabolitlerin birikmesiyle oluşan bir durumdur ve kolajen sentezini bozarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Ayrıca, üremi bağışıklık sistemini baskılayarak enfeksiyon riskini artırır ve yara iyileşmesini geciktirir.
6. Anemi: Düşük hemoglobin seviyeleri, dokulara oksijen taşınmasını azaltarak yara iyileşmesini yavaşlatır. Oksijen, hücrelerin enerji üretmesi ve yara iyileşme sürecinde görev alan hücrelerin çoğalması için gereklidir.

7. Sistemik Steroid Kullanımı: Ameliyat öncesi steroid kullanımı, inflamatuvar yanıtı baskılayarak, kolajen yıkımını artırarak, enfeksiyona karşı direnci azaltarak ve epitelizasyonu bozarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler.
8. Sitotoksik İlaçlar: Metotreksat, 5-fluorourasil (5FU), siklofosamid ve nitrojen mustard gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar, fibroblast çoğalmasını baskılayarak ve kolajen sentezini bozarak yara iyileşmesini olumsuz etkiler.
9. Sepsis: Vücuttaki yaygın enfeksiyon ve inflamasyon durumu olan sepsis, bağışıklık sistemini baskılayarak ve doku perfüzyonunu bozarak yara iyileşmesini ciddi şekilde etkiler.
10. Genetik Geçişli Bağ Doku Hastalıkları: Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu gibi bağ doku metabolizmasını bozan genetik hastalıklar, kolajen sentezini ve yapısını etkileyerek yara iyileşmesini olumsuz etkiler.

### Kontaminasyon Durumuna Göre Yara Türleri

**Temiz Yaralar:** Steril cerrahi ortamlarda oluşturulan ve enfeksiyon riski minimum olan yaralardır. Bu yaralar genellikle cilt, cilt altı doku, tiroidektomi, mastektomi gibi lümensiz organların cerrahilerini ve varikosel, hidrosel gibi ürolojik cerrahileri içerir. Bu tür yaralarda enfeksiyon gelişme olasılığı oldukça düşüktür (%1-5) ve genellikle antibiyotik kullanımı gerektirmez.

**Temiz Kontamine Yaralar:** Bu yaralar, aseptik koşullarda sindirim, solunum ve ürogenital sistem gibi flora içeren vücut boşluklarına yapılan kontrollü cerrahi girişimler sonucu oluşur. TUR-P, üreteroskopi, sistotomi, histerektomi, kolesistektomi örnek olarak verilebilir. Temiz yaralara göre enfeksiyon riski biraz daha yüksektir (%3-11) ve bu nedenle genellikle ameliyat öncesi geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması yapılır.

**Kontamine Yaralar:** Açık yaralanmalar, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem veya biliyer sisteme doğrudan müdahale gerektiren cerrahi işlemler sonucu oluşan ve ameliyat sırasında mikroorganizmalarla kontamine olmuş, enfeksiyon riski yüksek olan (%10-17) yaralardır. Enfekte böbrek ve mesane taş cerrahileri, akut apandisit, akut kolesistit, koledok taşı ve mide kanseri ameliyatları gibi işlemler bu gruba girer.

**Kirli ve Enfekte Yaralar:** Bu tür yaralar, enfekte olmuş dokuların cerrahi olarak temizlenmesi veya apse drenajı gibi durumlarda oluşur. Yara bölgesinde pürülan materyal bulunur ve enfeksiyon riski oldukça yüksektir.

Her türlü peritonit, renal abse, psoas absesi bu gruba örnek olarak verilebilir. Bu yaraların tedavisinde, enfeksiyon kontrolünü sağlamak ve yara yatağını temizlemek üzerine odaklanılır.

### Yara İyileşmesi Çeşitleri

Yara iyileşmesi, yaranın özelliklerine ve tedavi yaklaşımına bağlı olarak farklı şekillerde gerçekleşebilir. Genel olarak, yara iyileşmesi primer, gecikmiş primer ve sekonder iyileşmesi olarak üçe ayrılır.

**Primer İyileşme:** Bu iyileşme türü, genellikle temiz ve temiz-kontamine cerrahi yaralarda tercih edilir. Yara kenarları birbirine yakın ve enfeksiyon riski düşüktür. Dikiş, zımba veya yapışkan bantlar kullanılarak yara kenarları bir araya getirilir. Bu sayede, kolajen ve diğer matriks proteinlerinin sentezi ve birikimi dengeli bir şekilde ilerler. İyileşme süreci hızlıdır, minimal ödem ve enfeksiyon riskiyle seyreder. Sonuçta ince bir skar dokusu oluşur ve yara, eski gücünün neredeyse tamamını geri kazanır.

**Gecikmiş Primer İyileşme:** Geniş doku hasarı, yabancı cisim veya ciddi bakteri kontaminasyonu olan yaralarda enfeksiyon riskini azaltmak için gecikmiş primer iyileşme tercih edilir. Yara başlangıçta açık bırakılır ve birkaç gün sonra kapatılır. Bu süre zarfında yara, steril serum fizyolojik ile nemlendirilir ve pansumanlarla korunur. Yara iyileşmesinin doğal aşamaları yaşanır, ancak enfeksiyon riski azaltılmış olur. Sonuçta, primer iyileşmeye benzer bir gerilme kuvveti elde edilir. Bu yöntem, peritonit veya ampiyem gibi enfekte postoperatif yaralarda ve 24 saatten eski enfekte travmatik yaralarda sıklıkla kullanılır.

**Sekonder İyileşme:** Tam kat yaralanmalarda, özellikle doku kaybının olduğu durumlarda, sekonder iyileşme tercih edilir. Yara açık bırakılır ve granülasyon dokusu oluşumu, yara kontraksiyonu ve epitelizasyon ile kendiliğinden iyileşmesi beklenir. Bu tür yaralarda dikiş kullanılmaz. Primer iyileşmede olduğu gibi inflamasyon, matriks oluşumu, epitelizasyon ve skar dokusu olgunlaşması süreçleri görülür, ancak bazı farklılıklar vardır. Sekonder iyileşme, granülasyon dokusunun yavaş oluşumu nedeniyle daha uzun sürer ve daha belirgin bir skar dokusu bırakabilir. Bu yöntem, pilonidal sinüs ve perianal fistül gibi primer yara kapama için uygun olmayan durumlarda sıklıkla kullanılır.

Sonuç olarak, yara iyileşme türleri, yaranın özelliklerine, enfeksiyon riskine ve tedavi hedeflerine göre belirlenir. Her iyileşme türünün kendine özgü avantaj-

ları ve dezavantajları vardır. Doğru iyileşme yönteminin seçilmesi, yaranın başarılı bir şekilde iyileşmesi ve komplikasyonların en aza indirilmesi için önemlidir.

## YARA BAKIMI

Cerrahi girişimler sonrası yara bakımı, hastanın iyileşme sürecini doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Yara bakımı protokolleri, yaranın tipi, konumu, hastanın genel sağlık durumu ve potansiyel komplikasyonlara göre kişiselleştirilmelidir.

**Temiz Yaralarda Bakım:** Enfeksiyon riski düşük olan temiz yaralarda, ilk 48 saatten sonra pansuman genellikle gereksizdir. Yüzdeki yaralar açık bırakılabilirken, giysilerle temas eden, terlemeye müsait veya anogenital bölgeye yakın yaralar ilk 48 saat sonrasında kapatmaya gerek kalmadan günlük olarak gözlemlenebilir. Açıkta kalan yaralar daha hızlı kurur, bu da enfeksiyon riskini azaltır ve kabuklanmayı hızlandırır. Temiz yaralarda görülen sarımsı, seröz sıvı genellikle lenf sıvısıdır ve endişe gerektirmez. Ancak, enfeksiyon şüphesi varsa yara kültürü alınmalıdır.

**Kontamine ve Kirli Yaralarda Bakım:** Kontamine ve kirli yaralarda enfeksiyon kontrolü ön plandadır. Pansumanların amacı, yaranın fiziksel ve kimyasal temizliğini sağlamak, enfeksiyonu önlemek ve mevcut enfeksiyonu tedavi etmektir. Yara takibinde nekrotik doku ile canlı dokunun ayırt edilmesi, enfeksiyon kaynağını belirlemek ve uygun tedaviyi planlamak açısından önemlidir.

### Yara Bakımı Prensipleri:

**Hijyen:** Yara bakımı sırasında steril eldiven ve maske kullanılmalı, yara çevresi antiseptik solüsyonlar (tercihen povidon iyot) ve steril serum fizyolojik ile temizlenmelidir. Anaerob enfeksiyon şüphesi varsa %3'lük hidrojen peroksit kullanılabilir.

**Yara Temizliği:** Yara bölgesindeki yabancı cisimler uzaklaştırılmalı ve nekrotik dokular düzenli olarak temizlenmelidir. Büyük, travmatik veya kirli yaralarda cerrahi debrütman gerekebilir.

**Pansuman:** Yara temizliğinden sonra yara bölgesi steril gazlı bez ve emici materyalle kapatılmalıdır. Yara örtüleri de kullanılabilir. Nemli bir ortam yara iyileşmesine katkı sağlayabildiği için, kuru yaralar nemlendirilmelidir.

**Drenaj:** Gerekli durumlarda, tercihen emme kapasiteli ve dış ortamla bağlantısız vakumlu drenler kullanılmalıdır. Penroz ve kauçuk drenlerden kaçınılmalıdır.

**Kültür:** Pürülan akıntı veya enfeksiyon şüphesi olan yaralardan kültür alınmalı ve uygun antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır.

**Hemostaz:** Yarada kanama varsa dikkatli bir şekilde durdurulmalıdır. Enfeksiyon varlığı, kanın pıhtılaşma yeteneğini azaltabilir.

**İpek Sütür Reaksiyonları:** İpek sütür materyali kullanılan yaralarda görülen kızarıklık ve hassasiyet, enfeksiyon değil, sütür materyaline karşı bir reaksiyon olabilir.

Yara bakımı, yara iyileşmesinin tüm aşamalarında önemli bir rol oynar. Uygun yara bakımı, enfeksiyon riskini azaltır, iyileşme sürecini hızlandırır ve yara izinin estetik görünümünü iyileştirir.

**Yara Bakımına Yönelik Tıbbi Ürünler:** Topikal antimikrobiyal ajanlar; yara doldurucu ve eksudatif yaralarda kullanılan aljinat örtüler; yarı geçirgen ve şeffaf olan poliüretan filmler; yüksek emiş gücüne sahip ve yaraya yapışmayan hidrojel örtüler; yara sekresyonunu emerek jel haline dönüştüren hidrokolloid örtüler; özellikle basınç yaralarında yara akıntılarının sızmasını ve bakteri penetrasyonunu önleyen poliüretan yada silikon bazlı köpükler; hiyalüronik asit, kollajen, elastin, aljinat, kitosanın birlikte bulunduğu ve yeni doku oluşumunu etkileyen biyoaktif yara örtüleri; diode lazer gibi lazer kaynakları; cerrahi fermuarlar; VAC (vakum yardımcı kapama) gibi negatif basınçlı yara tedavi araçları; hiperbarik oksijen tedavisi; özellikle epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri; mezenşimal, hematopoietik, stromal ve embrionik kaynaklı kök hücreler yara tedavisinde kullanılan tıbbi ürünlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Diegelmann RF. Cellular and biochemical aspects of normal and abnormal wound healing: an overview. *J Urol.* 1997;157:298-302.
2. Ninan N, Muthiah M, Yahaya NAB, et al. Antibacterial and wound healing analysis of gelatin/zeolite scaffolds. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014;115:244-252.
3. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019;99(1):665-706.
4. Martínez-Piñero L, Djakovic N, Plas E, et al. EAU guidelines on urethral trauma. *Eur Urol.* 2010 May;57(5):791-803.



5. Leddy LS, Vanni AJ, Wessells H, Voelzke BB. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. *J Urol*. 2012 Jul;188(1):174-8.
6. Karakuş OZ, Ateş O, Tekin A, et al. Tubularized incised plate urethroplasty for the treatment of penile fistulas after hypospadias repair. *J Pediatr Urol*. 2014 Jun;10(3):455-8.
7. Şahinkanat T, Özkan KU, Cıralık H, Öztürk S, Resim S. Botulinum toxin-A to improve urethral wound healing: an experimental study in a rat model. *Urology*. 2009 Feb;73(2):405-9.
8. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(10):738-46.
9. Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The role of chemokines in wound healing. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 23;19(10):3217.
10. El-Ashram S, El-Samad LM, Basha AA, El Wakil A. Naturally-derived targeted therapy for wound healing: Beyond classical strategies. *Pharmacol Res*. 2021 Aug;170:105749.
11. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):12S-34S.
12. Sherris DA, Kern EB. The Wound. In: *Basic Surgical Skills*. Rochester, MN: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 1999:8-12.
13. Onat DA. Yara İyileşmesi. In: Saraçoğlu F, editor. *Temel Klinik Bilimler*. Vol 2. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.; 1989. p. 635-636.
14. Coulthard MG, Morgan M, Woodruff TM, et al. Eph/Ephrin signaling in injury and inflammation. *Am J Pathol*. 2012 Nov;181(5):1493-503.
15. Wiedemann E, Jellinghaus S, Ende G, et al. Regulation of endothelial migration and proliferation by ephrin-A1. *Cell Signal*. 2017 Feb;29:84-95.
16. Ende G, Poitz DM, Wiedemann E, et al. TNF- $\alpha$ -mediated adhesion of monocytes to endothelial cells-The role of ephrinA1. *J Mol Cell Cardiol*. 2014 Dec;77:125-35.
17. Barbul A. Wound healing. In: *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2005. p. 223.
18. *Masters of Surgery*. 5th ed. Vol 1. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
19. Wenzel PR. Preoperative antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 1992 Jan 30;326(5):337-9.
20. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR; Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Apr;20(4):247-78; quiz 279-80.
21. Ninan N, Thomas S, Grohens Y. Wound healing in urology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015 Mar;82-83:93-105.
22. Mutlu S, Yılmaz E. Yara yönetiminde güncel yaklaşımlar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;8(4):481-494.

# Ürolojide Tromboprofilaksi

Muhammed Sacid DEMİR, Emre TÜZEL

## 1. VENÖZ TROMBOEMBOLİZM; TANIM, RİSK FAKTÖRLERİ

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımında oluşan patolojik trombozların genel adıdır. Venöz tromboemboli vakalarının tamamına yakınının nedeni bacak-taki derin venlerde oluşan trombüslendir. Bunlara derin ven trombozu(DVT) denilmektedir. Bu trombüslerden koparak, dolaşım yolu ile akciğerlere gelen pıhtılar ise VTE'nin yaşamı tehdit eden en önemli bileşeni olan pulmoner emboliye (PE)'ye yol açmaktadır.

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; damar endotel hasarı, hiperkoagülabilitate ve stazdır (Virchow triadı).<sup>2</sup> VTE'lerin %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır. VTE'ye zemin hazırlayan çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo-1). Özellikle hastanede yatmakta olan hastaların yaklaşık %40'ında 3 ya da daha fazla sayıda risk faktörü bulunmaktadır.

**Tablo 1.** VTE için genel risk faktörleri

İleri yaş
Gebelik ya da son 6 haftada doğum yapmış olmak
Obezite(Vücut kitle indeksi > 30 kg/m <sup>2</sup> )
Birinci derece yakınında VTE anamnezi olması
Dehidrasyon
Flebitli variköz venlerin bulunması ve trombofilik hastalıklar
Östrojen içeren doğum kontrol ilacı ya da hormon replasman tedavisi
Kanser veya kanser tedavisi
Ortopedik cerrahiler(total kalça protezi, total diz protezi ve pelvik fraktür gibi)
Majör cerrahiler(kanser veya travma cerrahileri)
Kardiyovasküler veya pulmoner hastalıklar

Nedeni bilinmeyen ani ölümlerin çoğunun kardiyak nedeni olduğu düşünülse de; aslında önemli bir kısmının venöz tromboembolizme bağlı olduğu bilinmektedir. Hastane ölümleri arasında %10'luk bir dilimle önemli bir yer kaplamaktadır. PE geçiren hastaların %30'unun ilk 30 gün içerisinde, % 30'unun ise takip eden 8 yıl içinde tekrarlayan ataklarla ya da pulmoner hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır. Tüm bunlar venöz tromboembolizmin ne denli büyük bir sağlık sorunu olduğunu göz önüne sermektedir. Dünyada VTE insidansı çeşitli çalışmalarda yüz binde 23 ile 269 arasında değişkenlik göstermektedir. Venöz tromboemboli insidansı yaşla birlikte artmakta olup 85 yaş üzerinde %1'e ulaşmaktadır. Kadın/erkek risk oranı 1,2 olarak saptanırken genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür.

Üroloji hekimlerinin de sıkça karşılaştığı bir problem olan VTE'i önlemek amacıyla; koruyucu hekimlik prensipleri çerçevesinde etkin bir tromboprofilaksi yönetimi gereklidir. Risk faktörlerine sahip olan ayaktan hastalar, hastanede yatan hastalar ve cerrahi planlanan hastalar VTE profilaksisi açısından değerlendirilip gereken önlemler alınmalıdır.

## 2. VENÖZ TROMBOEMBOLİ KLİNİĞİ VE TANISI

DVT bacakta ağrı, şişme, ısı artışı ve kızarıklık olarak kendini gösterir. Tanıda genellikle hızlı, ucuz ve invaziv olmayan ultrasonografi ve serum D-Dimer testi kullanılır.

PE'de spesifik klinik belirti ve bulgular olmadığından hızlı tanı koymak her zaman mümkün olmayabilir. Klinik olarak PE şüphesi olan her hastada ileri tet-

kikler yapılmalıdır. Ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı olguların yarısından fazlasında bulunur. Ayrıca ameliyat sonrası beklenmeyen ateş, taşikardi, hemoptizi ve şok gibi durumlar PE açısından şüphe uyandırır.

Elektrokardiyografi, arter kan gazı, D-Dimer, akciğer grafisi, BT pulmoner anjiyografi(BTPA) ve ventilasyon perfüzyon sintigrafisi klinik tanıyı koymada yardımcı olur. PE tanısında uzun yıllar altın standart yöntem olarak pulmoner anjiyografi kabul edilmiştir. Günümüzde ise benzer tanısal doğruluğu olan ve daha az invaziv olan BTPA'nın varlığı nedeniyle nadiren kullanılmaktadır.

### 3. ÜROLOJİK CERRAHİLER SONRASI VENÖZ TROMBOEMBOLİ

Majör ürolojik cerrahilerden sonra gelişen, cerrahi dışı komplikasyonlar arasında en sık görüleni VTE'dir. Ürolojik cerrahilerin özellikle pelvik bölgede olması, hastaların çoğunluğunun ileri yaşta olması, operasyonların genellikle litotomi pozisyonunda yapılması ve operasyon sonrası immobil bırakılan sürenin nispeten fazla olması VTE'ye yakınlığı artıran başlıca nedenlerdir.

Cerrahi sonrası gelişen VTE perioperatif dönemden 1 yıla kadar geniş bir zaman aralığında gelişebilir. Bir aylık takipleri içeren bir çalışmada; hastalarda VTE gelişme zamanı ortalama 11 gün olarak tespit edilmiştir.

Postoperatif semptomatik VTE sıklığı %0.05-4.3 olup cerrahi tipine göre değişim göstermektedir. En yüksek VTE oranları abdominal cerrahiler ve ortopedik cerrahiler için bildirilmiştir. Ürolojik operasyonlardan sonra DVT oranları %0.2 ile %7.8 arasında değişirken PE oranlarının %0.2 ile %7 arasında olduğu bildirilmiştir. Malignite nedeniyle yapılan girişimlerde VTE gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Kanserli hastalarda VTE riskinin 3.2 kat arttığı, kemoterapi alan hastalarda ise bu oranın 6.5 kata kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bu artışta kanserli hastaların genellikle ileri yaşta olmaları, malnutrisyon, sigara hikayesi, multipl hospitalizasyon, uzun cerrahi süresi, immobilizasyon, uzun süreli santral venöz kataterizasyon ve kemoterapötik ajanların etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kanserin vücutta pıhtılaşma sistemini etkileyecek bir takım değişiklikler yapmasının da bu risk artışına katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

Ürolojide VTE insidansı ile ilgili çalışmalarda farklı cerrahiler için de birbirinden farklı oranlar bildirilmiştir. Tikkinen ve ark.'nın yapmış olduğu onkolojik ve kanser dışı cerrahileri kapsayan sistematik derlemede; en yüksek VTE oranlarının radikal sistektomi (RS) ve açık basit prostatektomi vakalarına ait olduğu görüldü (Tablo 2).

RS, Radikal Prostatektomi (RP), Radikal Nefrektomi (RN) ve Parsiyel Nefrektomi (PN) yapılmış olan, 196 915 hastanın geriye dönük verilerini inceleyen yakın dönemli bir çalışmada, operasyon sonrası hastanede yatış esnasında VTE gelişme oranları sırasıyla, RS için %2.6, RN için %1.1, PN için %0.9 ve RP için %0.2 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada RP sonrası VTE gelişme oranının diğerlerine oranla oldukça düşük olması dikkat çekicidir.

Yakın dönemli başka bir çalışmada, minimal invaziv RP yapılan hastalarda operasyon sonrası VTE gelişme oranı %1.1 olarak saptanmıştır.

**Tablo 2.** Cerrahi tipine göre VTE riskleri

Ameliyat tipi	VTE riski (%)
<b>Onkolojik olmayan operasyonlar</b>	
URS, RIRC	0 - 0.4
Üretral rekonstrüktif cerrahiler(İnternal üretrotomi, Meatotomi)	0.3 - 1.1
Açık basit prostatektomi	2.7 - 10.8
TURP	0.2 - 0.8
Donör nefrektomi(Laporoskopik ya da açık)	0.3 - 1.4
Alıcı nefrektomi	1.3 - 5.3
PCNL	0.2 - 0.7
Kadın pelvik rekonstrüktif cerrahi	0.1 - 0.7
<b>Onkolojik operasyonlar</b>	
PLND olmaksızın RP	
• Açık	1 - 3.9
• Laporoskopik	0.4 - 1.5
• Robotik	0.2 - 0.9
Standart PLND uygulanan RP	
• Açık	2 - 7.9
• Laporoskopik	0.8 - 3
• Robotik	0.5 - 1.9
Parsiyel Nefrektomi	1 - 4.4
Radikal Nefrektomi	0.7 - 4.4
Radikal Nefrektomi + Trombektomi	2.9 - 11.6
Radikal Sistektomi	6 - 24.4
Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu	2.3 - 9.1
URS: Üreterorenoskopi RIRC:Retrograd intrarenal cerrahi TURP: Transüretral rezeksiyon-prostatektomi PCNL: Perkütan nefrolitotomi PLND: Pelvik lenf nodu diseksiyonu RP: Radikal prostatektomi	

## 4. TROMBOPROFİLAKSİ YÖNTEMLERİ

Tromboprofilaksi yöntemlerini temel olarak iki grup içerisinde ele alabiliriz. Bunlar mekanik yöntemler ve farmakolojik yöntemlerdir. Mekanik yöntemlerle ilgili güçlü kanıtlar olmamasına rağmen; kanamayı arttırma risklerinin düşük olması nedeniyle tromboprofilaksi içerisinde önemli yer tutarlar. Farmakolojik yöntemler VTE gelişimini önlemede çok daha etkili olmalarına karşın, bunların kanamayı arttırma olasılıkları hesaba katılmalıdır.

Seçilecek yöntemden bağımsız olarak erken mobilizasyon ve yeterli hidrasyonun sağlanması tromboprofilaksinin temel taşlarıdır. Erken mobilizasyon ile; VTE'nin azalması başta olmak üzere ameliyat sonrası komplikasyonlar azalır. Hastaneden taburcu olma süresi kısalmır. Ayrıca erken mobilizasyonun bilinen olumsuz bir etkisi de yoktur. Tüm bu nedenlerle Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda ürolojik cerrahi geçiren tüm hastalara erken mobilizasyon önerilmektedir.

### 4.1. Mekanik yöntemler

VTE profilaksi uygulamalarında mekanik yöntemler olarak erken mobilizasyon, ayak ve bilek egzersizleri, basınçlı elastik çoraplar, venöz ayak pompaları ve aralıklı pnömotik kompresyon cihazları kullanılır. Güncel bir metaanalizde mekanik profilaksi ile VTE riskinde %50 düşüş sağlanabileceği belirtilmiştir.

Mekanik yöntemler, kanı bacadaki yüzeysel venlerden derin venlere doğru yönlendirir; derin venlerdeki kan hacmini ve akım hızını artırarak venöz stazı azaltırlar. Bu sayede DVT oluşum riski azalmış olur. Basınçlı elastik çorapların etkinlikleri ekstremitedeki kas hareketiyle artmaktadır. Dolayısıyla immobil hastalarda etkinlikleri azalabilir. Ayrıca periferik nöropatili hastalarda kontraendikedirler.

Mekanik yöntemlerin hastanın hareketlerini kısıtlamak ve yaşam konforunu bozmak, cilt lezyonlarına neden olmak gibi sakıncaları mevcuttur. Bu nedenle mekanik yöntemlerin uygulanmasında hasta uyumu dikkate alınmalıdır.

### 4.2. Farmakolojik yöntemler

En güçlü ve etkin tromboprofilaksi stratejisi, antikoagülan ilaçların 'profilaksi dozları ile' yapılan farmakolojik profilaksidir. Profilaksi dozunda dahi olsalar, antikoagülanların majör ya da minor kanama yapma riskleri bulunmaktadır. Güncel bir metaanalizde, farmakolojik profilaksinin, relatif VTE riskini yaklaşık % 50 azalttığı ve relatif majör kanama riskini yaklaşık %50 artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle tüm hastalara, kanama riski açısından değerlendirildikten sonra farmakolojik tromboprofilaksi kararı verilmelidir. Ürolojik cerrahilerde kullanılabilen pek çok farmakolojik ajan mevcut olup, bunlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Tromboprofilakside kullanılabilen farmakolojik ajanlar

Standart Heparin	Günde iki kez 5000 IU(SC)
Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enoksoparin</li> <li>▪ Dalteparin</li> <li>▪ Tinzaparin <ul style="list-style-type: none"> <li>· 30-50 kg</li> <li>· 50-70 kg</li> <li>· 70-130 kg</li> </ul> </li> <li>▪ Bemiparin</li> <li>▪ Certoparin</li> <li>▪ Nadroparin</li> <li>▪ Parnaparin</li> <li>▪ Reviparin</li> </ul>	Günde bir kez 40 mg (SC) Günde bir kez 5000 ünite (SC) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Günde bir kez 2500 ünite (SC)</li> <li>· Günde bir kez 3500 ünite (SC)</li> <li>· Günde bir kez 4500 ünite (SC)</li> </ul> Günde bir kez 2500 ünite (SC) Günde bir kez 3000 ünite (SC) Günde bir kez 2850 ünite (SC) Günde bir kez 3200 ünite (SC) Günde bir kez 1750-4200 ünite (SC)
Vitamin K Antagonisti <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fondaparinux</li> </ul>	Günde bir kez 2.5 mg (SC)
Direkt etkili antikoagülanlar <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apiksaban</li> <li>▪ Dabigatran</li> <li>▪ Rivaroksaban</li> <li>▪ Edoksaban</li> </ul>	Günde iki 2.5 mg(p.o) Günde bir kez 220 mg(p.o) Günde bir kez 10 mg (p.o) Günde bir kez 30 mg (p.o)
SC: Subkutan p.o: peroral, ağız yoluyla	

## 5. ÜROLOJİK CERRAHİLERDE TROMBOPROFİLAKSİ

Risk faktörlerine sahip olan ve ürolojik cerrahi planlanan hastalar VTE profilaksisi açısından değerlendirilip gereken önlemler alınmalıdır.

Uygulanacak profilakside hastada meydana gelebilecek 'major kanama' riski göz önünde bulundurulmalıdır. Major kanama yeniden ameliyat ya da müdahale (örneğin anjiyoembolizasyon) gerektiren kanama olarak tanımlanmaktadır (EAU kılavuzları). Transfüzyon veya hemoglobin seviyelerindeki değişiklikler major kanama olarak kabul edilmemektedir. Dolayısıyla tromboprofilaksi şemaları; kanama daha fazla önemsenerek oluşturuldu.

### 5a. Kimlere tromboprofilaksi uygulayalım?

Profilaksi seçiminde major kanama riski harici hastanın klinik durumu, yöntemin komplikasyonları, hastanın tercihi ile uyumu ve VTE risk düzeyi dikkate alınmalıdır. Yüksek kanıt düzeyli çalışmalar baz alınarak üroloji, genel cerrahi ve jinekolojik cerrahiler için VTE

risk sınıflaması modeli oluşturulmuş; hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4). Ancak bu model henüz valide edilmemiştir.

Klinisyenlerin karar verme aşamasında cerrahi prosedürün uzunluğu, oral kontrasepsiyon, immobilité, omurilik hasarı ve antifosfolipid antikor sendromları, faktör V Leiden, antitrombin, protein C ve S yetmezlikleri gibi kalıtsal kan bozukluklarını göz önünde bulundurmaları önerilmektedir.

Cerrahi hastalarda VTE tromboprofilaksi uygulamalarında, hasta ilişkili faktörler hariç; ameliyat tipi, süresi, cerrahi bölgesi, ameliyat sonrası immobilizasyon süresi gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu faktörleri içeren, valide edilmiş çeşitli modeller de bulunmaktadır. Bunların içerisinde en çok kabul gören ve en yaygın kullanılanı 'Caprini Risk Değerlendirme Modeli' dir. Bu modelde hastalar VTE riski açısından, çok düşük (0-1 puan), düşük (2 puan), orta (3-4 puan), ya da yüksek (>5 puan) riskli olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 5).

Bu risk gruplarına göre mekanik ve/veya farmakolojik tedavi önerileri sunulmaktadır. Çok düşük riskli hastalara tek başına erken mobilizasyon ve hidrasyon;

**Tablo 4.** Hastayla ilişkili faktörlere göre VTE risk faktörleri

Risk sınıflaması	Risk	VTE olasılığı
Düşük risk	Risk faktörü yok	1x
Orta risk	Aşağıdaki risk faktörlerinden bir tanesi; <ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş <math>\geq</math> 75</li> <li>Vücut kitle indeksi <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>1.derece yakınında VTE öyküsü (anne, baba, kardeş)</li> </ul>	2x
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yukarıda belirtilen risk faktörlerinden 2 ya da daha fazlasına sahip olmak</li> <li>Kişide VTE öyküsü olması</li> </ul>	4x

**Tablo 5.** Caprini risk sınıflandırması

Her risk faktörü için 1 puan	Her risk faktörü için 2 puan	Her risk faktörü için 3 puan	Her risk faktörü için 5 puan
<ul style="list-style-type: none"> <li>41-60 yaş</li> <li>Küçük cerrahi</li> <li>Vücut kitle indeksi <math>&gt;25</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>Bacak şişmesi</li> <li>Variköz venler</li> <li>Gebelik/lohusalık</li> <li>Nedeni bilinmeyen ya da tekrarlayan düşük öyküsü</li> <li>Oral kontraseptif ya da hormon kullanımı</li> <li>Sepsis (&lt; 1 ay)</li> <li>Önemli akciğer hastalığı (pnömoni dahil) (&lt; 1 ay)</li> <li>Anormal solunum testi</li> <li>Akut miyokard infarktüsü</li> <li>Konjestif kalp yetersizliği (&lt;1 ay)</li> <li>İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü</li> <li>Yatağa bağımlı medikal hasta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>61-74 yaş</li> <li>Artroskopik cerrahi</li> <li>Büyük açık cerrahi</li> <li>Laparoskopik cerrahi (&gt;45 dakika)</li> <li>Kanser</li> <li>Yatağa bağımlılık (&gt;72 saat)</li> <li>Alçı nedeniyle immobilizasyon</li> <li>Santral venöz katater</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş <math>\geq</math> 75</li> <li>VTE öyküsü</li> <li>VTE aile öyküsü</li> <li>Faktör V Leiden mutasyonu</li> <li>Protrombin 20210A</li> <li>Lupus antikoagülanları</li> <li>Antikardiyolipin antikorları</li> <li>Yüksek Homosistein</li> <li>Heparine bağlı trombosito-peni</li> <li>Diğer trombofililer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İnme (&gt;1 ay)</li> <li>Elektif artroskopi</li> <li>Kalça, pelvis ya da bacak kırığı</li> <li>Akut spinal kord yaralanması (&lt; 1 ay)</li> </ul>

**Tablo 6.** Caprini risk sınıflamasına göre tromboprofilaksi önerileri

<b>Çok düşük risk</b>	Yeterli hidrasyonun sağlanması, Erken mobilizasyon
<b>Düşük risk</b>	Mekanik tromboprofilaksi
<b>Orta risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanama riski yoksa → Düşük doz SH (2 x 1) ya da DMAH</li> <li>• Kanama riski varsa → Mekanik profilaksi</li> </ul>
<b>Yüksek risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanama riski yoksa → Mekanik profilaksi + Farmakolojik profilaksi*</li> <li>• Kanama riski varsa → Mekanik profilaksi. Kanama riski geçince farmakolojik profilaksi</li> </ul>
SH: Standart heparin DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin	
*DMAH ya da düşük doz SH ( 3 x 1)	

düşük riskli hastalarda mekanik profilaksi; orta ve yüksek riskli hastalarda ise kanama riskine göre mekanik ve/veya farmakolojik profilaksi önerilmektedir (Tablo 6).

### 5b. Profilaksiye ne zaman başlamalı ve ne kadar süre verilmeli?

Cerrahi sonrası majör kanamaların %50'sinin operasyondan sonraki 1 gün içinde geliştiği; tüm majör kanamaların %90'ının ise operasyon sonrası 4 gün içinde geliştiği gözlemlenmiştir. Buna karşın VTE gelişme riski operasyon sonrası 4 hafta boyunca sabittir.

Aynı farmakolojik ajanla operasyon öncesi ve operasyondan sonra profilaksi yapılmasını karşılaştıran bir çalışma yoktur. Ancak, ortopedik cerrahilerde doğrudan etkili oral antikoagülanlar ile yapılan güncel çalışmalarda, operasyondan 24 saat sonra DMAH başlandığında; operasyon öncesi DMAH başlanmasına kıyasla, VTE riskinde artış olmadığı saptanmıştır. Buna karşın kanama komplikasyonlarının daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkılarak EAU kılavuzlarında tromboprofilaksiye operasyondan sonraki gün başlanması önerilmektedir. Kanama riski yüksek olan ameliyatlarda profilaksinin daha geç başlanabileceği belirtilmiş; ancak bu durumda profilaksinin etkinliğindeki düşüşle ilgili yeterli veri olmadığı da eklenmiştir.

VTE riskinin ameliyat sonrası 4. haftada, 1. haftadaki kadar yüksek olduğu göz önüne alındığında ideal profilaksi süresi 4 hafta olarak belirtilmiştir.

### 5c. Cerrahi prosedüre spesifik tromboprofilaksi önerileri

EAU kılavuzunda farklı cerrahi prosedürlere yönelik, spesifik öneriler de yer almaktadır. Örneğin sünnet, hidroselektomi ve vazektomi gibi küçük cerrahi müdahaleler için, farmakolojik ya da mekanik bir profilaksi yöntemi önerilmezken; ürolojik cerrahiler içinde VTE riski en yüksek olan RS için hem mekanik hem

de farmakolojik profilaksi önermektedir. Bunun dışında Üreterorenoskopi(URS), Transüretal Prostat Rezeksiyonu(TUR-P), Perkütan Nefrolitotomi(PCNL), inkontinans ve prolapsus cerrahilerinde farmakolojik profilaksi önerilmezken; yüksek risk grubunda olup bu cerrahilerden birinin uygulanacağı hastalara mekanik profilaksi önermektedir.

Aynı amaçla yapılan ameliyatların minimal invaziv olup olmaması da profilaksi önerilerinde bir etken olarak görülmektedir. Örneğin laporoskopik olarak yapılan RN ve PN vakalarında, düşük ve orta risk gurunda farmakolojik profilaksi önerilmezken; bu ameliyatların açık versiyonlarında, tüm risk gruplarında farmakolojik profilaksinin önerildiği görülmektedir.

Yine kılavuza göre Laparoskopik/Robotik RP yapılan hastalarda, lenf nodu diseksiyonu yapılmadığında; hiçbir risk grubunda farmakolojik profilaksi önerilmemektedir. Ancak standart lenf nodu diseksiyonu eklendiğinde, yüksek risk grubundaki hastalara farmakolojik profilaksi önerilmektedir.

## 6. ANTİTROMBOTİKLERİN PERİOPERATİF YÖNETİMİ

Antitrombotik ilaçların, perioperatif dönem yönetiminde son dönemde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Son zamanlardaki yüksek kalitedeki kanıtlardan önce gelen öneriler; hastaların düzenli olarak kullandıkları antitrombotik ajanların yerine perioperatif dönemde alternatif ajanların kullanılmasını içermekteydi. Ancak plasebo kontrollü randomize güncel bir çalışmada aspirinin arteriyel trombotik olayları azaltmadan, ameliyat sonrası kanamayı arttırdığı gösterilmiştir.<sup>27</sup> Diğer antiplatelet ajanlarla ilgili plasebo kontrollü, geniş çalışmaların olmayışı bir kısıtlılık teşkil etse de; bu sonuçlar diğer antiplatelet ilaçların perioperatif kullanımına yönelik dolaylı kanıtlar sunmaktadır.

Son kanıtlar köprü oluşturma, trombozu önlemeksizin kanamayı arttırdığını göstermiştir. Bu nedenle EAU kılavuzu, düzenli antitrombotik ajan alan ve

**Tablo 7.** Ürolojik cerrahilerden önce antikoagülan ve antitrombotik ajanların, operasyon öncesi kesilmesi gereken süreler

	Direkt trombin inhibitörleri	Dabigatran	1-3 gün
Antikoagülanlar	İndirekt trombin inhibitörleri	Standart heparin DMAH Fondaparinux	12 saat 12-24 saat 24 saat
	Vitamin K antagonistleri	Warfarin	3-5 gün
	Faktör Xa inhibitörleri	Apiksaban Edoksaban Rivaroksaban	1-3 gün 1-3 gün 1-3 gün
Antiplateletler	COX inhibitörleri	Aspirin	3-7 gün
	Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri	Abciximab Eftifibatide Trofiban	5 gün 5 gün 5 gün
	ADP inhibitörleri	Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor	5 gün 5-7 gün 5 gün

ameliyat planlanan hastalar için temel olarak iki öneride bulunmaktadır.

1. Perioperatif dönemde antitrombotik tedaviyi durdurmak,
2. Tromboz riski yüksek olanlarda risk düşene kadar operasyonu geciktirmek.

Bunun mümkün olmaması durumunda cerrahi boyunca antitrombotik tedaviye devam edilmesi veya köprüleme önerilebilir.

Ameliyat öncesi antiplatelet ajanları kesmek için 5 gün uygun bir zamandır, ancak ideal süre antikoagülanlar arasında değişiklik göstermektedir (Tablo 7).

EAU kılavuzunda antiplatelet (aspirin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) ya da antikoagülan ajan (fraksiyone edilmemiş heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, warfarin, fondaparinux, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) kullanan tüm hastalarda (yüksek tromboz riski olanlar hariç), bu ajanların ameliyat öncesi durdurulması önerilir. Ancak yerlerine başka bir tedavi başlanması önerilmez.

Operasyon sonrası majör kanamaların %90'ının ilk 4 gün içerisinde meydana geldiği düşünülürse: operasyondan sonra antiplatelet ya da antikoagülan ajanlara tekrar başlamak için ideal süre 4. günden sonrası olup EAU kılavuz önerisi de bununla paralellik göstermektedir.

Tromboz riski çok yüksek olan (6 ay içinde ilaç salıyan stent, 6 hafta içinde çıplak metal stent, 30 gün içerisinde geçici iskemik atak veya inme) ve antiplatelet kullanan hastalarda mümkünse cerrahi geciktirilmelidir. Bu hastalarda cerrahinin ertelenmesi mümkün değilse; antiplatelet tedavinin devamı önerilir. Dolayısıyla

antiplatelet tedavisi altında operasyon yapılması önerilir.

Yeni VTE geçirmiş olan hastalarda ameliyatın en az 1 ay, mümkünse 3 ay ertelenmesi önerilmektedir.

Antitrombin eksikliği ve antifosfolipid antikor sendromu gibi şiddetli trombofilisi olan ve antikoagülan alanlarda, EAU kılavuzu antikoagülan tedaviyi kesmek yerine, heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin ile köprüleme tedavisi önermektedir.

Yüksek riskli mekanik protez kalp kapakçığına sahip olup, warfarin kullanan hastalarda; antikoagülanı perioperatif durdurmadan ziyade, ameliyat öncesi ve sonrasında DMAH ile köprüleme önerilmektedir. Bu hastalarda warfarin beş gün önceden durdurulur; dört gün önce DMAH başlanır; ameliyat günü DMAH verilmmez ve ameliyat sonrası DMAH ve warfarin yeniden başlanır.

## 7. SONUÇ

Cerrahinin önemli bir komplikasyonu olan venöz tromboembolizm, üroloji hekimlerinin de sıkça karşılaştığı bir durum olup; yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Özellikle de önlenemez olması nedeniyle özen gösterilmesi gereken bir konu olup; koruyucu hekimlik prensipleri çerçevesinde etkin bir profilaksinin sağlanması için gerekli adımlar atılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. 6. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu. 2010.pdf <https://www.toraks.org.tr>
2. NICE clinical guideline 92: Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital.2010 (publications@nice.org.uk).

4. Geerts WH, Heit JA, Claget GP, et al. Prevention of VTE. *Chest* 2001;119:132-75.
5. Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. *Chest* 2009; 136: 983-90.
7. Devecioğlu Ö, Dündar S, Demir M, Karadoğan İ. (Eds) *Tromboz El Kitabı*. Ankara: Türk Hematoloji Derneği Yayınları; 2004.
8. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu,2021 (<https://toraks.org.tr>).
9. Tyson MD, Castle EP, Humphreys MR, Andrews PE. Venous Thromboembolism after Urologic Surgery. *J Urol*. 2014;192:793-7.
11. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzone E, Moia M, Parazzini F, Rossi R, Sonaglia F, Valarani B, Bianchini C, Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243: 89-95.
12. Rice KR, Brassell SA, McLeod DG. Venous thromboembolism in urologic surgery: prophylaxis, diagnosis, and treatment. *Rev Urol*. 2010; 12: e111-24.
15. Tikkinen KA, Craigie S, Agarwal A, Violette PD, Novara G, Cartwright R, Naspro R, Siemieniuk RA, Ali B, Eryuzlu L, Geraci J. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological cancer surgery: systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2018 Feb 1;73(2):242- 51.
16. Tikkinen KA, Craigie S, Agarwal A, Siemieniuk RA, Cartwright R, Violette PD, Novara G, Naspro R, Agbassi C, Ali B, Imam M. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological non-cancer surgery: systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2018 Feb 1;73(2):236-41.
17. Cano Garcia C, Tappero S, Piccinelli ML et al. In-Hospital Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism After Major Urologic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2023 Dec;30(13):8770-8779. doi: 10.1245/s10434-023-14246-0
18. Leong CH, Ranjan SR, Javed A, Alsaedi BSO, Nabi G. Predictive accuracy of boosted regression model in estimating risk of venous thromboembolism following minimally invasive radical surgery in pharmacological prophylaxis-naïve men with prostate cancer. *World J Surg Oncol*. 2024 Feb 23;22(1):67. doi: 10.1186/s12957-023-03170-y.
19. Tikkinen K.A, Cartwright R, Gould M.K, et al. EAU-Guidelines-on-Thromboprophylaxis-In-Urological-Surgery-2022.pdf ([uroweb.org/guidelines](http://uroweb.org/guidelines)).
20. Speth J. Guidelines in Practice: Prevention of Venous Thromboembolism. *AORN journal*. 2023 Nov;118(5):321-8.
23. Tikkinen, K.A., et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROT-BUS): introduction and methodology. *Syst Rev*, 2014. 3: 150.
24. Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:304-12.
25. Lassen, M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2010. 375: 807.
27. Devereaux, P.J., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 2014. 370: 1494.





# Laparoskopik/Robotik Giriş ve Port Yerleştirme, Enstrümantasyon, Görüntüleme Sistemleri

Yasin AKTAŞ, Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ, Mutlu ATEŞ

Laparoskopik cerrahi için öncelikle periton boşluğunun havalandırılması ve giriş portlarının oluşturulması gerekir. İnsüflasyonun sağlanması için cerrahın öncelikle periton boşluğuna güvenli erişim sağlaması gerekir. Girişle ilişkili yaralanma ve komplikasyonları en aza indirmek için tasarlanmış çeşitli cihazlar bulunmaktadır ve periton boşluğuna erişim sağlamaya yönelik çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Bu bölümde laparoskopik cerrahi sırasında peritona erişim tekniklerini ve erişim portlarının yerleştirilmesini gözden geçireceğiz.

## 1.PERİTON BOŞLUĞUNA GİRİŞ TEKNİKLERİ

### 1.1 Veres İğnesi

1938’de Macar cerrah Janos Veress tarafından icat edilmiştir. Veres iğnesi kesme kabiliyetine sahip eğimli uçlu bir kanülden oluşan yaylı bir iğnedir(VER-FLOW; Sterylab, Milano, İtalya) (Şekil 1).

Dış kanülün içinde, doku direncinde ani bir azalma ile karşılaşıldığında öne doğru fırlayacak şekilde tasarlanmış küt uçlu bir iç stilet bulunur. Doku direncindeki azalma, periton boşluğuna giriş ile ilişkilidir. Küt iç stilenin yerleştirilmesi, iğnenin intraperitoneal iç organlarla temas etmesi güvenli olan küt uçlu bir cihaza dönüşmesini sağlar. Her ne kadar Veress, cihazı bu amaç için kullanmasa da veres iğnesi pnömoperitonyum oluşturmak için tercih edilen yöntem haline geldi. Günümüzün Veress iğnesinin dış çapı 2 mm’dir ve

uzunluğu 12 ila 15 cm arasında değişmektedir. Veress iğnesinin periton boşluğuna güvenli bir şekilde yerleştirilmesi için:

1. Giriş noktasında iğne ilerleme mesafesinin tahmin edilmesine yardımcı olmak için ameliyat öncesi görüntülemeye cilt-periton mesafesinin ölçülmesi önerilir.
2. İnsüflasyondan önce vasküler veya iç organ hasarının olmadığını doğrulamak için yerleştirme sonrasında Veress iğnesinden aspirasyon yapılmalıdır.
3. Bir damla salinin iğne lümeninden pasif olarak geçmesine izin veren salin damla testinin yapılması sonucu hızla kaybolan bir salin damlası doğru yerleştirmeyi gösterir.
4. İntraperitoneal yerleşimi doğrulamak için girişte başlangıç basıncının 9 mm Hg veya daha düşük olması gerekmektedir.
5. Daha az kullanılan diğer manevralar arasında, doğru yerleştirmeyi doğrulamak için “tıslama” ses testine güvenilmesi ve iğne yerleştirme girişimlerinden önce olası yapışıklıkları belirlemek için ultrasonografinin kullanılması yer alır.

Bilinen komplikasyonlar arasında karın duvarı kanaması, büyük veya küçük damarlarda, gastrointestinal sistemde, karaciğerde, dalakta yaralanma ve ekstraperitoneal insüflasyon görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar nadirdir ve laparoskopik prosedürlerin yaklaşık %1’inde meydana geldiği bildirilmektedir.

### 1.2 Açık Erişim: Hasson Tekniği

Harrith M. Hasson bu tekniği ilk kez 1971’de tanımladı. Açık teknik, daha önce yapılmış abdominal cerrahi ve yapışıklıklar durumunda tartışmasız en güvenli teknik-



Şekil 1. Veres iğnesi

tir. Bu teknik aynı zamanda hamile hastalarda veya ön karın duvarı ile omurga arasında kısa mesafe bulunan, örneğin çocuklar ve aşırı zayıf yetişkinlerde de kullanışlı olabilir. Hasson tekniğinin adımları şu şekildedir:

1. Uygun yere cilt kesisi yapılır. Uygun hemostaz ile künt diseksiyon yapılır.
2. Fasya kesilir ve fasyanın kenarlarına kalıcı dikişler yerleştirilir.
3. Periton kavranır ve keskin bir şekilde insize edilir.
4. Cerrahın parmağı bağırsak güvenliğini doğrulamak için kullanılır.
5. Hasson trokarı kesiden yerleştirilir ve bağlantı noktasını yerine sabitlemek için destek dikişleri kullanılır.
6. Port yoluyla pnömoperiton oluşturulur. Ameliyat bittiğinde fasya kapatılır.

Açık teknikte Hasson trokarına alternatif olarak balon trokar kullanılabilir. Trokar yerleştirildikten sonra, iç tutma balonuna belirlenen miktarda hava enjekte edilir. Hasson tekniği genellikle komplikasyon oranı %0,2 kadar düşük olan güvenli bir seçenek olarak kabul edilir. Ancak, özellikle obez hastalarda erişimi sağlamak için gereken zaman nedeniyle genel kullanımı sınırlıdır.

### 1.3 Doğrudan Trokar Girişi

Direkt trokar girişi ilk kez 1978 yılında Dingfelder tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde peritoneal insüflasyon öncesi trokar girişi yapılır. Teknik, genişleyen ucun yarı saydamlığına dayanır ve laparoskop yerindeyken doğrudan görüş altında trokarın yerleştirilmesine olanak tanır. Tekniğin güvenliği karın duvarı anatomisine iyi derecede aşına olmayı gerektirir. Bildirilen bazı komplikasyonlar arasında hastaların %0,11'inde girişe bağlı bağırsak yaralanması ve hastaların %0,01'inde vasküler yaralanma yer alır; diğer serilerde daha yüksek komplikasyon oranları bildirilmektedir. Avantajları arasında giriş için gerekli sürenin kısalığı ve kör şişirmeye ile ilişkili komplikasyonların azlığı yer alır. Ancak, üroloji cerrahlarının yaptığı bir araştırma, ürolojik laparoskopik cerrahide en az kullanılan giriş tekniği olduğunu ortaya koymuştur. Doğrudan trokar girişine yönelik adımlar aşağıdaki gibidir:

1. Deri göbek altından veya subkostal bölgeden kesilir.
2. Karın duvarı klemplerle ya da cerrahın eliyle kaldırılır.
3. Optik trokar, laparoskop yerindeyken pelvise doğru doğrudan görüş altında yerleştirilir. Her katman görme altında sırayla tanımlanır.

4. İnsüflasyon trokar aracılığıyla başlatılır.
5. Trokarın bıçağı çıkarılır ve laparoskop yeniden yerleştirilir.

### 1.4 Dolaylı(indirekt) Laparoskopik Erişim

Periton boşluğuna dolaylı erişim genellikle yukarıda bahsedilen tekniklerden biriyle periton şişirilmesinden sonra ikincil trokar yerleştirilmesi için kullanılır. Bu amaçla çeşitli tek kullanımlık ve tekrar kullanılabilir trokarlar kullanılabilir.

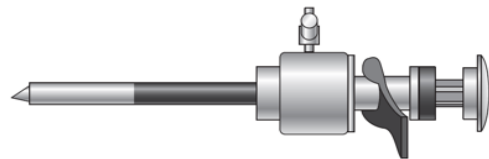
## 2. TEMEL ENSTRÜMANLAR

### 2.1 Laparoskopik Trokarlar

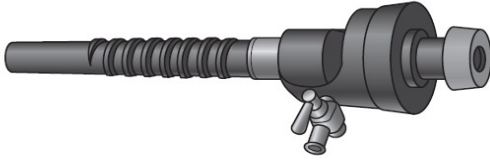
Laparoskopik trokar (port olarak da bilinir), harici bir valf mekanizması yoluyla sızdırmazlığı korurken şişirilmiş periton boşluğuna tekrar tekrar erişimi kolaylaştıran içi boş silindirik bir cihazdır. Çoğu trokarda ayrıca insüflasyon tüpüne bağlantı için bir konektör cihazı bulunur. Her trokar, bir dış kanül (veya kılıf) ve ilk yerleştirme için bir iç obturatordan oluşur. Trokarlar tipik olarak iki kategoriye ayrılır: kesici (aksiyel) ve genişletici (radial). Kesici trokarlar, fasyal tabakayı geçmek için kullanılan bir bıçağa sahiptir. Kesici trokarlar, visseral veya vasküler yaralanma riskinin artması nedeniyle tercih edilmez hale gelmiştir. Ayrıca daha büyük bir fasyal defekte neden olurlar ve bu nedenle fasyal kapatma gerektirme olasılıkları daha yüksektir. Genişleyen trokarlar tipik olarak, dış kanülün çapının yarısından daha küçük bir fasyal defektle sonuçlanan, girişe izin veren küt uçlu bir obturatör içerir. Bu, çoğu durumda fasya kapatmayı gerektirmez. Bununla birlikte, her trokar yerinin fasyal defektinin (hatta genişletici bir trokara ait olanların bile) prosedürün sonunda parmakla muayene edilmesini ve fasyal kapanma gereksinimini değerlendirilmesi önerilmektedir.

### 2.2 Yeniden Kullanılabilir(Reusable) Metal Trokarlar

Yeniden kullanılabilen metal trokarlar (Girish Surgical Works, Mumbai, Hindistan) (Şekil 2), insüflasyon portu olan paslanmaz çelik bir trompet valfine sahiptir. Valf, üfleme sonrasında gaz kaybının yaşanmamasını



Şekil 2. Reusable metal trokar



Şekil 3. Reusable vidalı trokar

sağlar. Bağlantı noktaları, hasar veya kirlenme durumunda hızla değiştirilebilmesi için kolayca çıkarılabilir kılıflara sahiptir. Bu portlar nispeten ucuzdur ve sterilize edilip yeniden kullanılabilirlikleri için ekonomik kabul edilirler.

### 2.3 Yeniden Kullanılabilir Vidalı Trokarlar

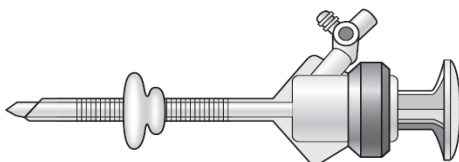
Yeniden kullanılabilir vidalı trokarlar (Ackermann Instrumente GmbH, Rietheim-Weilheim, Almanya) (Şekil 3), metal trokarlara benzer, ancak ek olarak dış kanülün yüzeyinde dişli yapıya sahiptir. Yerleştirme, dokuyu delmek için bükme mekanizması kullanılarak yapılır ve sonunda peritoneal boşluğa ulaşılır. Dış dişliler ayrıca ek stabilite sağlar, bu da trokarın kullanım sırasında daha hareketsiz olmasını sağlar.

### 2.4 Tek Kullanımlık(Disposable) Düz ve Tırtıklı Trokarlar

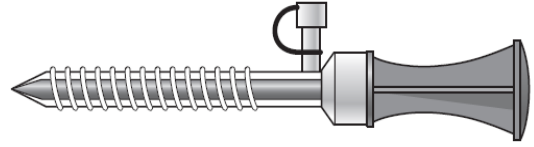
Tek kullanımlık düz ve tırtıklı trokarlar (Thomson Surgicals, Bengaluru, Hindistan; Guangzhou T.K. Medical Instrument Co., Guangzhou, Çin) (Şekil 4-5), yeniden kullanılabilir emsalleri ile benzer yerleştirme tekniklerine ve avantajlara sahiptir. Adından da anlaşılacağı gibi, bunlar tek kullanımlık aletlerdir. Teorik olarak steril edilmezler ve çapraz enfeksiyon riski yoktur.

### 2.5 Balon Trokarları

Balon trokarları (US Surgical, Norwalk, Conn.) esas olarak retroperitoneoskopik cerrahi için kullanılır. Genişleyen bir balon ilk olarak çalışma alanını genişletmek için kullanılır. Daha sonra açıklığın korunmasına yardımcı olmak için yapısal bir balon trokar (Pajunk,



Şekil 4. Disposable düz trokar Şekil 5: Disposable tırtıklı trokar



Şekil 5. Disposable tırtıklı trokar

EMT, Warriewood, Avustralya) yerleştirilir. Bu balon trokarı, yerine sabitlendiğinde sürdürülebilir bir sızdırmazlık sağlayan, dış kanüle iliştilmiş şişirilebilir bir balon simit ile donatılmıştır.

### 2.6 Dissektör ve Grasper(kavrayıcı)

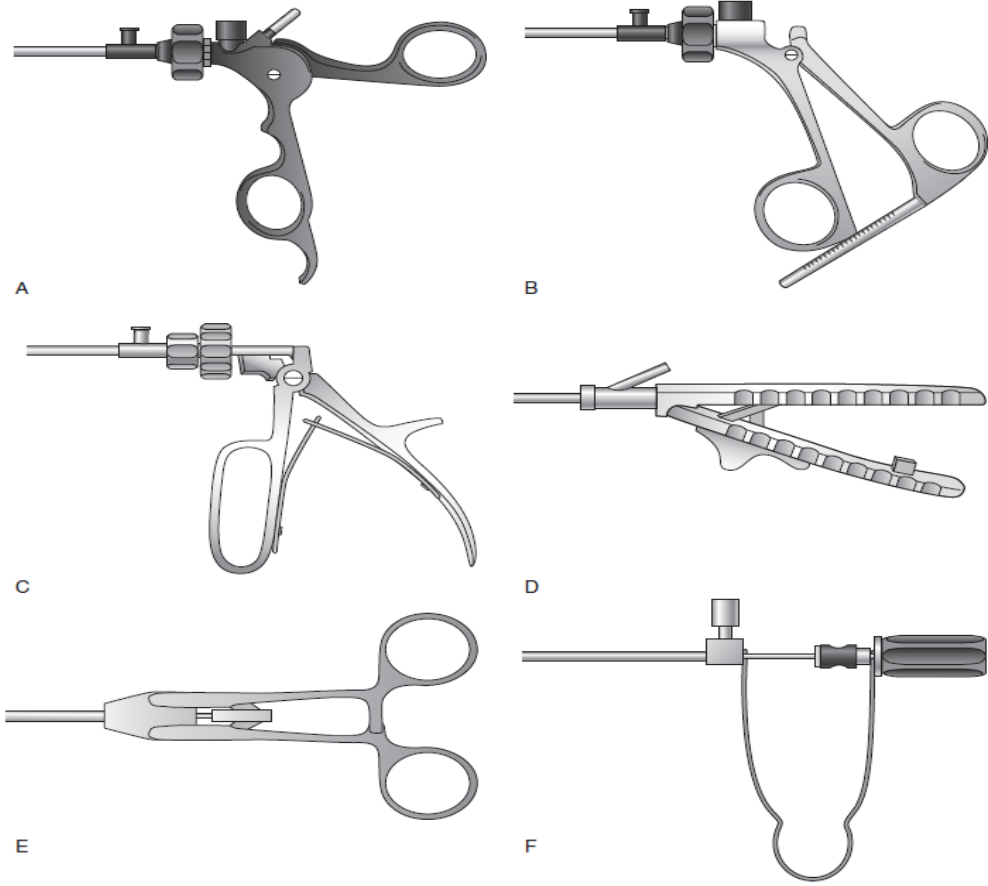
Çeşitli laparoskopik kavrama aletleri mevcuttur. Alet boyutları hem çap (3 ila 10 mm) hem de uzunluk (20 ila 45 cm) açısından farklılık gösterir. Daha dar aletler, daha küçük portlar aracılığıyla operasyonları kolaylaştırırsa da, çift etkili çene hareketine sahip olabilen daha büyük aletlerle karşılaştırıldığında daha az serttirler ve tek hareketli çene hareketi ile sınırlıdır. Genellikle bariatrik aletler olarak adlandırılan daha uzun aletler, vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda veya erişimin zor olduğu durumlarda faydalıdır. Sap seçenekleri arasında açık halkalı, mandallı, tabanca kabzalı, koaksiyel ve bükülmüş tel tutacaklar bulunur(Şekil 6). Kulplar kilitleme mekanizmalı veya kilitleme mekanizması olarak mevcuttur. Kavrayıcı uçları çeşitli şekil ve boyutlardadır (Şekil 7). Travmatik kavrayıcılar dokuyu sıkı bir şekilde kavramak için dişli forseps kullanır ancak dokuya zarar verebilir. Atravmatik kavrayıcılar, hayati yapılara daha az zarar veren tırtıklı uçları kullanır. Hem tek kullanımlık hem de yeniden kullanılabilir kavrayıcılar mevcuttur.

### 2.7 Makaslar (Scissors)

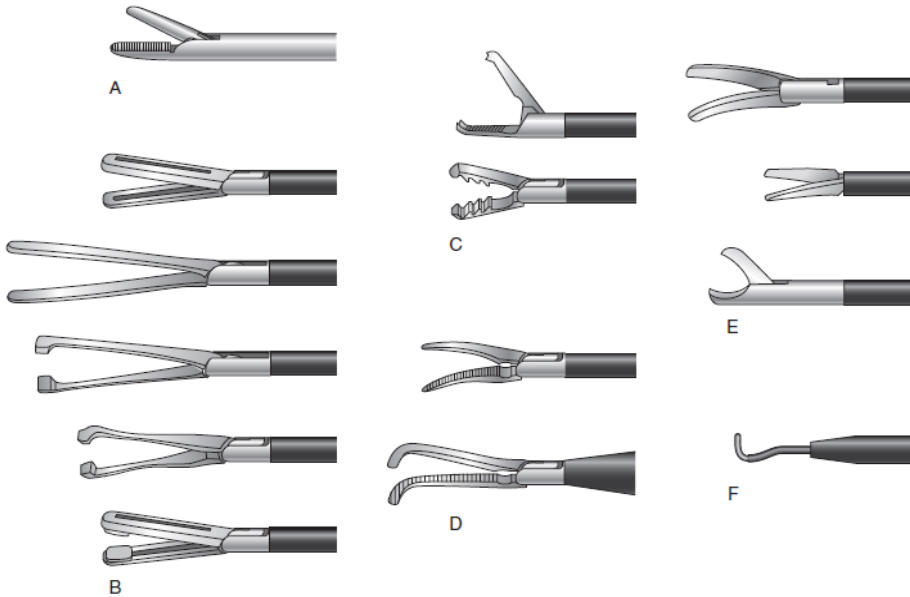
Çeşitli uç şekillerine (düz, kavisli ve kanca) sahip hem tek kullanımlık hem de tekrar kullanılabilir makaslar mevcuttur. Çoğu makas, eşzamanlı ligasyon ve pıhtılaşmayı kolaylaştırmak için monopolar koter cihazlarına bağlanabilir. Ek olarak makas uçları, makas hareketini çalıştırmadan monopolar bir dissektör olarak kullanılabilir. Alet shaftı çevredeki yapılara zarar gelmesini önlemek için yalıtılmıştır.

### 2.8 İğne tutucular(Needle driver) ve dikiş aletleri

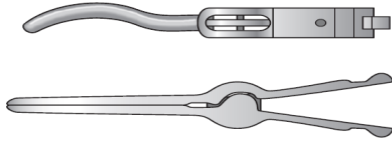
Laparoskopik iğne tutucular çeşitli uç konfigürasyonlarında (düz, kavisli, kendiliğinden düzelen) ve tutacaklarda (parmak, avuç içi, tabanca kabzası) mevcuttur.



**Şekil 6.** Yaygın alet sapı konfigürasyonları (A) açık halka, (B) mandal, (C) tabanca kabzası, (D ve E) koaksiyel ve (F) bükülmüş tel tutacaklar



**Şekil 7.** Yaygın alet ucu konfigürasyonları (A) iğne tutucu (needle driver), (B ve C) kavrayıcı (atravmatik ve travmatik), (D) disektör, (E) makas ve (F) koter kanca (hook) uçları



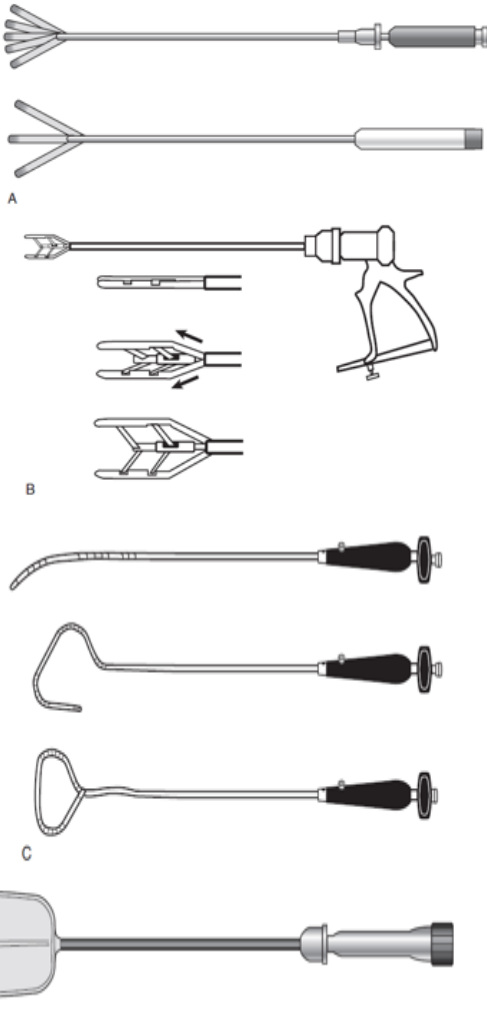
Şekil 8. Bulldog klempleri

## 2.9 Vasküler klempler(bulldog klem)

Özel bir alet yardımıyla yerleştirilen, uygulanan ve çıkarılan laparoskopik Satinsky klemplerinin yanı sıra bulldog klempleri (Şekil 8) de bulunmaktadır. Bunlar vasküler kontrol ve klemlemeye yardımcı olmak için geliştirilmiştir.

## 2.10 Retraktörler

Her ne kadar uygun hasta konumlandırması ve insuflasyon ameliyat alanını ortaya çıkarmada kritik ilk



Şekil 9. A, Fan retractor B, PEER retractor C, The Diamond-Flex Triangle retractor D, Endo Paddle retractor

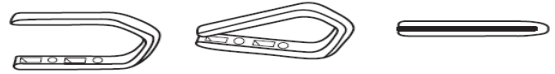
adımlar olsa da, en iyi görüntüleme için organların yer değiştirmesi amacıyla sıklıkla intrakorporeal retraksiyona ihtiyaç duyulur. Kavrayıcılar çoğu durumda güvenle kullanılabilir ancak her durumda uygun değildir ve organlara veya önemli yapılara zarar verebilir. Fan, PEER (Jarit Surgical Instruments, Hawthorne, N.Y.), Diamond-Flex (Genzyme Surgical Products Corp., Tucker, Ga.) ve tek kullanımlık paddle(kürek) ekartörleri dahil olmak üzere çeşitli laparoskopik retraksiyon aletleri mevcuttur (Şekil 9).

## 2.11 Klipsler

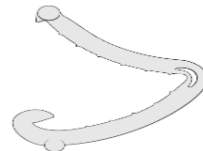
Tıkayıcı klipsler daha küçük damarlar için idealdir ve hemostaz için hızlı, etkili bir alternatif sağlar. Bu klipsler tipik olarak titanyumdan yapılır ve boyutları 5 ila 12 mm arasında değişir. Emilebilir klipsler de mevcuttur. Çalışmalar metalik ve emilebilir klipsler arasında yapışma oluşumunda hiçbir fark olmadığını göstermektedir. Oklüzif bir klip V şeklinde başlar ve uygulandıkça uçlar önce distalden proksimale doğru kapanır (Şekil 10). Bu, bağlanacak yapının tamamının klip içinde yer almasını sağlar. Hem-o-lok, emilmeyen polimer, bağlama klipsleri (Weck Closure Systems, Research Triangle Park, N.C.) ayrıca 5 veya 10 mm'lik trokarlar kullanılarak dört boyutta (M, ML, L, XL) mevcuttur (Şekil 11). Bu klipsler, birden fazla doku katmanına nüfuz ederek ve kilitleyerek dikişlerle aynı işlevi yerine getirir

## 2.12 Lineer Stapler (Zimba)

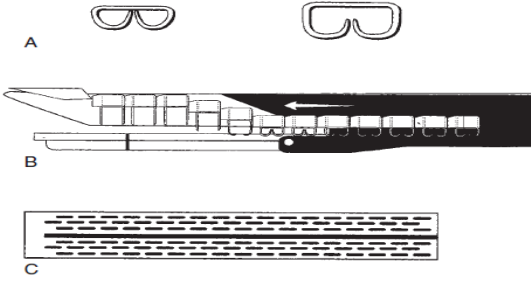
Laparoskopik lineer staplerler, doku ve damarların hızlı bir şekilde ayrılması için temel araçlardır. Cihaz, birbirine yakın, paralel sıralar halinde birçok titanyum zımba içerir. Çoğu modelde zımbaların yerleştirilmesi ve



Şekil 10. Standart laparoskopik klip distalden proksimale doğru kapanır ve önce uçlar temas eder



Şekil 11. Hem-o-lok (Weck Closure Systems, Research Triangle Park, N.C.) emilmeyen polimer bağlama klipsi.



**Şekil 12.** Lineer stapler. A, Vasküler zımba B, Doğrusal zımba çeşitleri, yandan görünüm C, Standart yük: Kesim çizgisinin her iki yanında üç paralel zımba sırası.

dokuyu ayıran bıçağın etkinleştirilmesi için kolun üç veya dört kez elle hareket edilmesi gerekmektedir. Daha yeni modellerde ise pil ile çalışan otomatik bir cihaz bulunmaktadır. Doğrusal staplerler genel olarak kesici ve kesici olmayan zımbalar olarak sınıflandırılabilir. Kesici zımbalar, dokuyu altı sıra zımba ile deler. Zımbanın yerleştirilmesiyle zımbalar, doku içinden geçerek karşı taraftaki alana doğru yükten dışarı doğru itilir ve kendi üzerine kapanır (Şekil 12). Zımbalar atıldıktan sonra bir bıçak dokuyu böler ve her iki tarafta üç sıra zımba bırakır.

### 2.13 Emme-İrrigasyon Cihazları

Tüm sistemlerde irigasyon sıvısı torbasına bağlı bir pompa kullanılır. El aletinde iki düğme vardır: biri irigasyon pompasını çalıştırır, diğeri emme için valf görevi görür. Emme, duvardan emme veya bağımsız bir emme ünitesine bağlanabilir. Aspiratör, ameliyat alanını temizlemenin yanı sıra künt diseksiyonda da etkili olabilir. Emme-irrigatör ucu pıhtılaşmış kan, yağ veya diğer dokularla tıkanabilir; ancak sulama sıklıkla tıkanıklığı ortadan kaldıracaktır.

### 2.14 Ekstraktörler

Dökülme riskini en aza indirirken imha edilecek her türlü numuneyi muhafaza etmeye yararlar. Cihaz uygun büyüklükteki bir trokardan sokulur. Halka ve torba, pistonla basılarak açılır. Numune bir tutucu yardımıyla torbaya yerleştirilir. Numune torbanın içine girdikten sonra torba kapatılır ve cihaz çıkarılır. Numune torbası sıkılarak kapatılır. Sütürün diğer ucu, karın havası boşaltıldıktan sonra kolayca geri alınmasını kolaylaştırmak için vücudun dışına klemp lenir. İşlemin sonunda batın havası boşaltıldıktan sonra port kesilerinden biri torbadaki örneğin boyutuna uyacak şekilde genişletilerek örnek alma torbası vücuttan çıkarılır.

### 2.15 İnsüflatör Ünitesi

İnsüflasyon sisteminin üç bileşeni vardır: insüflatör, boru donanımı ve insüflasyon gazı. İnsüflatör ünitesinin rolü laparoskopi sırasında karın içi basıncı oluşturmak, izlemek ve sabit tutmaktır. Çeşitli satıcılar insüflasyon sistemleri sunmaktadır (Şekil 13).

Cihazın yüzeyinde basınç ve akış için değiştirilebilir ayarlar, alarm uyarıları ve uygulanan basınç, akış ve enjekte edilen hacim için gerçek zamanlı değerler görüntülenir. Batının ilk insüflasyonu yavaş bir hızda (1-2 L/dak) başlatılmalıdır. Hızlı gaz akışı peritonun hızla gerilmesi riskini taşır. Hipotansiyon, bradikardi, aritmi ve nadiren kalp durması gibi kardiyovasküler fonksiyon bozukluklarını hızlandırabilir. Bu tür durumlarda pnömoperiton derhal indirilmeli, ardından kardiyopulmoner resüsitatif önlemler alınmalıdır. Klinik stabilizasyondan sonra hasta uygunsa, yavaş insüflasyon ve ardından karın içi basıncın 12 ila 15 mm Hg'nin altında tutularak pnömoperitonyum yeniden denenebilir. Pnömooperitonyum sırasında, trokardan veya karın duvarından herhangi bir sızıntı, insüflatör ünitesi tarafından algılanır ve belirlenen intra-abdominal basıncı korumak için gaz hacminin artırılmasıyla telafi edilir. Şu anda CO<sub>2</sub>, kandaki yüksek çözünürlüğü ve elektro-

Manufacturer	Product	Maximum Flow Rate
Karl Storz	Thermoflator, Endoflator	20-50 L/min
Olympus	UHI-4	45 L/min
SurgiQuest	AirSeal iFS System	40 L/min
Stryker	45L PneumoSure insufflator	45 L/min
Wolf	Laparoscopic CO <sub>2</sub> Insufflator	40 L/min



**Şekil 13.** İnsüflatör ünitelerine ve bunların kontrol girişlerine örnekler. A, Karl Storz göstergeli ve ısıtma elemanlı termoflatör. B, Olympus UHI-4.

cerrahi sırasında yanma olayının olmaması nedeniyle insuflasyon için en sık kullanılan gazdır. Yüksek difüzyon katsayısı vücuttan hızla temizlenmesini sağlar ve gaz embolisini azaltır. CO<sub>2</sub>'den farklı olarak nitröz oksit (N<sub>2</sub>O), periton tahrişine ve kardiyopulmoner yan etkilere neden olmadan hem anestezi hem de analjezik özelliklere sahiptir. Yanmayı baskılamadaki başarısızlığına ilişkin teorik kaygılar, rutin klinik kullanımını sınırlamıştır. Bununla birlikte, güncel kanıtlar, özellikle kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğu veya metabolik asidozu olan hastalarda güvenli olduğunu göstermektedir.

## 3. ENERJİ ENSTRÜMANLARI

### 3.1 Monopolar Elektroakım

Monopolar elektrik akımı, uzak bölgelerdeki iki elektrotun kullanılması yoluyla dokudan geçer. Enerji, alet üzerindeki aktif küçük elektrottan daha büyük bir dönüş elektroduna, tipik olarak hastanın cildine harici olarak yerleştirilen bir topraklama pedine dağıtılır. Aktif elektrodun çok daha küçük boyutu göz önüne alındığında, akım yoğunluğu dönüş elektroduna göre çok daha yüksektir. Bu, geri dönüş elektrodunda herhangi bir travma olmaksızın aktif elektrotta fokal kesme ve pıhtılaşmaya izin verir. Yaygın monopolar aletler arasında makas ve kanca(hook) bulunur.

Monopolar enerjiyle ilgili çeşitli güvenlik endişeleri vardır. Enerji akımı cihazın şaftından geçtiği için şaftın yalıtılması gerekir. Bu yalıtımdaki herhangi bir kırılma veya çatlak, kusurun olduğu yerde iletimle sonuçlanabilir ve bu da temas halinde olabilecek bağırsak veya kan damarlarında potansiyel yaralanmaya yol açabilir. Monopolar bir aletin aktif elektrodu, laparoskop, kavrayıcı veya bağlama klipsi gibi metal bir alet veya nesneyle doğrudan temasa geçtiğinde, bir elektrik arkı, bu alet veya nesne aracılığıyla enerjinin iletilmesine izin verir. Bu, görüş alanı dışındaki dokulara iletimle sonuçlanabilir ve kritik yapılarda fark edilmeyen yaralanmalar meydana gelebilir. Son olarak, implante edilebilir elektronik cihazları (örn. kalp pili veya nörostimülatör) olan hastalarda monopolar koter kullanıldığında dikkatli olunması gerekebilir. Bu ortamda alınacak önlemler arasında bipolar enerjinin tercihli kullanımı veya daha düşük enerjide kısa dokunmalarla monopolar enerjinin kullanılması yer alır.

### 3.2 Bipolar Elektroakım

Bipolar diatermi, iki küçük kutba sahip tek bir elektrocerrahi aletinde aktif bir elektrot ve bir geri dönüş

elektrotu kullanır. Alternatif akım bu iki kutup arasında bulunan hedef dokudan geçer. İki kutup birbirine yakın olduğundan, aynı doku etkisini elde etmek için monopolar enerjiyle karşılaştırıldığında daha düşük voltajlara ihtiyaç vardır. Daha düşük voltaj, çevredeki yapılara daha az potansiyel hasar verilmesine ve kapasitif bağlantı olasılığının azalmasına neden olur. Birçok üretici bipolar forseps üretmektedir.

### 3.3 Ultrasonik Enerji

Ultrasonik enerji, ısı oluşturmak için ultrasonik titreşimler yaratır ve bu ısı daha sonra dokuyu koterize etmek veya kesmek için odaklanmış bir şekilde uygulanır. Bu enerji, bir aletin fiziksel basıncıyla birlikte damarları mühürlemek için uygulanır. Oluşturulan mühür, bir kan damarı gövdesinin patlamadan fizyolojik üstü basınçlara dayanmasını sağlar. Ultrasonik enerji aletleri genellikle tek kullanımlıktır.

### 3.4 Damar Mühürleme Cihazları

Şu anda doku algılama teknolojisini kullanarak kan damarlarını kapatan birçok ultrasonik ve bipolar elektrocerrahi alet bulunmaktadır. Bu cihazların kullanımını değerlendirirken birkaç önemli faktör vardır. Belirli bir vakanın çoğu adımı için kapatma ve bağlamaya izin veren bir cihaz seçilmelidir. Bu aletlerin her biri, biraz farklı hızlarda damar ligasyonuna izin verir, ancak küçük farklılıkların ameliyat süresini etkilemesi pek olası değildir. Ayrıca bu cihazlar değişen miktarlarda duman üretimine ve bitişik dokulara termal yayılımına neden olur. Son olarak, her enstrümanın ergonomisi ve kullanım kolaylığı farklılık gösterir ve cerrahın tercihini etkileyebilir. Bu tür herhangi bir aletle operatör, damarların yüksek gerilim altında kapanma olasılığının daha düşük olduğunun ve aletlerin kesimden sonra kapalı dokulara yapışabileceğinin farkında olmalıdır. Buna göre cerrahi aletlerin ağızının hızlı bir şekilde açılması veya diğer ani hareketlerin yapılması gereksiz yırtılma veya kanamaya neden olabilir. Bu cihazlara Argon Beam Coagulator, Caiman (Aesculap, Tuttlingen, Germany), EnSeal (Ethicon, Somerville, NJ), Harmonic Scalpel (Ethicon, Somerville, N.J.), LigaSure (Valleylab, Boulder, Colo.) ve Thunderbeat (Olympus, Center Valley, Pa.) örnek verilebilir.

#### 3.4.1 Harmonic Scalpel(Neşter) (Ethicon, Somerville, N.J.)

Harmonik makas enerji kaynağı, dokulardaki proteini parçalamak ve pıhtı oluşturmak için saniyede 55.000 devirde titreşen titanyum bıçağa dayanan yüksek fre-



kanslı bir ultrasonik dönüştürücüdür. Güç ayarı değişkendir. Damar ve doku kapatma süresinin yanı sıra dokunun altında olduğu gerilim miktarını ve çenelerin dokuya uyguladığı basıncı belirler. Bu cihazın en yeni versiyonu 7 mm'ye kadar olan damarların kapatılması için endikedir. Diğer elektrocerrahi aletlerle karşılaştırıldığında nispeten daha düşük sıcaklıklarda çalışır. Aktif bıçağın düz, kavisli veya kanca şekilleri mevcuttur ve bıçak olarak kullanılabilir.

### 3.4.2 LigaSure (Valleylab, Boulder, Colo.)

LigaSure bipolar cihazı, cihazın ağızından dokuya basınçla birlikte düşük voltajda yüksek akım iletir. LigaSure 5 ve 10 mm boyutlarında mevcuttur ve çapı 7 mm'ye kadar olan damarları kapatabilir. 37 cm ve 44 cm shaft uzunluklarında, farklı alet uçlarına sahip çeşitli konfigürasyonlar mevcuttur. Sistem, damar duvarlarındaki kolajen ve elastini denatüre ederken harcanan enerjiyi izler. Bir bilgisayar algoritması, doku empedansının gerçek zamanlı ölçümlerine dayalı olarak akımı ve voltajı ayarlar ve bunun sonucunda çok çeşitli doku türleri üzerinde sabit bir watt sağlar. Ortalama mühürleme süresi 2 ila 4 saniyedir. Cihaz istenildiği takdirde sızdırmazlıktan bağımsız kesim imkanı sağlamaktadır. Bu cihazın monopolar versiyonu da mevcuttur.

### 3.4.3 Thunderbeat (Olympus, Center Valley, Pa.)

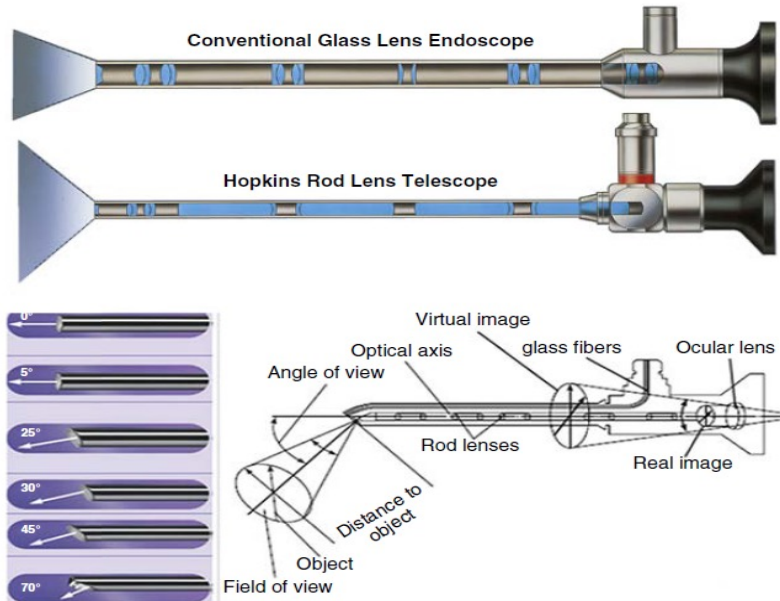
Nispeten yeni bir enstrüman olan Thunderbeat, verimliliği artırmak amacıyla bipolar ve ultrasonik enerjilerle eşzamanlı olarak iletilmesini sağlar. Bipolar elekt-

rotlar her iki ağıza da yerleştirilir ve ek olarak bir ağız ultrasonik enerjiyle çalıştırılır. Bipolar ayar, kesmeden koagülasyon için bağımsız olarak kullanılabilir. 35 ve 45 cm uzunlukları mevcuttur ve tüm başlıklar 5 mm boyutundadır.

## 4. LAPAROSKOPİK / ROBOTİK KAMERA VE LENS SİSTEMLERİ

Modern fiberoptik endoskop, 1954 yılında İngiliz fizikçi Harold Hopkins tarafından icat edildi. Hopkins, bir görüntünün iletilmesi için kullanılan cam veya diğer şeffaf fiber demetini tanımlamak için fiberskop terimini kullandı. Fiberskopun başlıca avantajı, aydınlatma kaynağının sistem dışında tutulması ve bu durumun kapsam ucuna iletilen ısı miktarında önemli bir azalmaya neden olmasıydı. Ancak, fiberskopun çözünürlüğü kullanılan fiber sayısı ile sınırlıydı. Bu nedenle, 1960'larda Hopkins, 1977'de patentini aldığı rod-lens sistemi adını verdiği sistemi icat etti. Rod-lens sistemi, yüksek görüntü çözünürlüğünün gerekli olduğu durumlarda şu anda kullanılan sert endoskoplar için standart olmaya devam etmektedir.

Farklı laparoskop tipleri rod sayısı, laparoskopun boyutu ve görüş açısına göre tanımlanır. Boyut açısından laparoskoplar 1,9 mm ila 12 mm aralığında mevcuttur, ancak pediatrik hastalar için en yaygın boyut 5 mm, yetişkinler için ise en yaygın boyut 10 mm'dir. Ayrıca, 0 ila 70 derece arasında görüş açıları mümkündür; en yaygın kullanılanı ise 0 ila 30 derecedir (Şekil 14). 0 derecelik laparoskop doğrudan panoramik bir görü-



Şekil 14. Farklı görüş açılarının gösterildiği sert teleskopların anatomisi.

nüm sunar. 30 derecelik optik, köşeleri görüntülemek için kullanılacak açılı bir mercekle kullanılır ve ameliyat sırasında laparoskopik aletlerin manipülasyonu için alan sağlayabilir.

Şarj bağlantılı cihaz (charge-coupled device-CCD) çip teknolojisinin ve dijital görüntülemenin daha da minyatürleştirilmesi, CCD çipli kameranın endoskopyun uzak ucuna yerleştirilmesine olanak sağladı. Bu sayede görüntü CCD çipi tarafından anında yakalanır, dijitalleştirilir ve iletim için bir elektrik sinyaline dönüştürülür. Bu sistemler, dijital video endoskopları olarak adlandırılır ve sinyalin görüntü kalitesinde minimum kayıp ve bozulma ile doğrudan bir görüntünün ekran birimine iletilmesine olanak tanır. Ayrıca, kamera başlığının veya fiberoptik kablunun ışık kaynağına takılma ihtiyacı olmadan çalışır. Bu nedenle dayanıklı defleksiyon mekanizmalarına sahip dijital esnek sistoskoplara, ureteroskoplara ve laparoskoplara geliştirilmiştir.

#### 4.1 Üç Boyutlu Video Sistemleri

Düz görüntü sağlayan iki boyutlu video sistemleri şu anda çoğu ameliyathanede mevcuttur. En büyük dezavantajı derinlik algısının olmamasıdır. Görüntüleme teknolojisindeki ilerlemelerle birlikte üç boyutlu video teknikleri artık laparoskopik veya robot yardımlı cerrahide kullanılabilir. Bu sistemler iki kamera (sağ ve sol) kullanarak insan gözünü simüle eder. Sağ ve sol kameraların görüntüleri 100 ila 120 Hz frekansta hızlı bir şekilde değiştirilerek üç boyutlu görüntünün monitörde gösterilmesi sağlanır. Bu yöntem aynı zamanda sıralı görüntüleme prosedürü olarak da bilinir. Gerçek stereoskopik görüntüleme, laparoskopik veya robot destekli cerrahi işlemler sırasında üç boyutlu görüntüleme sistemlerinin kullanılmasını destekler. Üç boyutlu endoskopik video sistemlerinin sağladığı derinlik algısı, dokuların katmanlarının daha iyi tanımlanması ve daha kolay dikiş atma ve düğüm atma ile karmaşık minimal invaziv laparoskopik prosedürleri kolaylaştırır. Üç boyutlu endoskopik video sistemleri ile laparoskopik dikiş atma ve düğüm atma değerlendirmeleri, standart iki boyutlu endoskopik video sistemleri ile karşılaştırıldığında hız ve doğrulukta %25 artış göstermiştir. Bu nedenle, minimal invaziv cerrahi eğitimine üç boyutlu görüntüleme sistemlerinin entegrasyonu, öğrenme sürecini kısaltabilir ve bu prosedürlerin performansını artırabilir.

#### 4.2 Da Vinci Cerrahi Sistemi

Da Vinci, üç bileşenden oluşan bir sistemdir: cerrah konsolu, görüş sistemi ve hasta konsolu. Dört fark-

lı modeli mevcuttur: standart, geliştirilmiş (S), S-HD ve S entegre (Si)-HD. Da Vinci modelleri tarafından oluşturulan görüntüler, cerrahi alandan görüntü yakalamak için stereoendoskoplar kullanılır. Bu görüntüler, stereo endoskopa sabitlenmiş iki adet 5 mm'lik endoskoptan iki bağımsız görüntünün yakalanması ve bunların gerçek zamanlı, yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu bir görüntü sağlamak üzere sağ ve sol optik kanallara iletilmesiyle oluşturulur. Endoskopun 0 derece, 30 derece yukarı ve 30 derece aşağı açıları mevcuttur. Müdahalenin niteliğine bağlı olarak, çoğu robotik pelvik prosedür için tipik olarak 30 derecelik aşağı doğru endoskoplar kullanılırken, üst idrar yolu müdahaleleri için çeşitli endoskoplar kullanılır. Standart ve S da Vinci modellerinde, endoskop geniş açılı (10× büyütme ile 60 derece görüş) veya yüksek büyütme (15× büyütme ile 45 derece görüş) kamera başlığına sağ ve sol optik kanallar ile bağlanır. HD da Vinci sistemleri yalnızca bir kamerayla birlikte gelir. Sağ ve sol optik kanallar iki adet üç çipli kamera kontrol ünitesine (camera-control units-CCUs) bağlanır ve kamera kafası otomatik odak kontrolüne bağlanır. Birinci nesil HD sistemi, 16:9 en boy oranıyla 720p (1280 × 720) çözünürlüğe sahiptir ve bu da görüntüleme alanını %20 artırmıştır. Diğer bir avantaj ise HD sisteminin ayrıca cerrahın endoskopu hareket ettirmeden dokuyu büyütmesine olanak tanıyan bir dijital yakınlaştırmaya sahip olmasıdır. Si-HD da Vinci sisteminde, ışık kaynağı ve CCU tek bir bağlantı ile entegre edildi. Kamera ayarları merkezi dokümanik yüzey ve telemonitor kullanılarak yapıldı. Çözünürlük 1080i'ye (1920 × 1080) kadar arttırıldı.

#### KAYNAKLAR

1. Hopkins H, Kapany N. A flexible fibrescope, using static scanning. *Nature*. 1954;173:39-41.
2. Gow JG. Harold Hopkins and optical systems for urology—an appreciation. *Urology*. 1998;52:152-157.
3. Mirota DJ, Masaru Ishii M, Hager GD. Vision-based navigation in image-guided interventions. *Annu Rev Biomed Eng*. 2011;13:297-319.
4. Knyrim K, Seidlitz H, Wakil N, et al. Perspectives in electronic endoscopy. Past, present, and future of fibers and CCDs in medical endoscopes. *Endoscopy*. 1990;22(Suppl 1):2-8.
5. Preminger GM. Video-assisted transurethral resection of the prostate. *J Endourol*. 1991;5:161-164.
6. Qin Y, Hua H, Nguyen M. Characterization and in-vivo evaluation of a multi-resolution foveated laparoscope for minimally invasive surgery. *Biomed Opt Express*. 2014;5:2548-2562
7. Babayan RK, Chiu AW, Este-McDonald J, et al. The comparison between 2-dimensional and 3-dimensional laparoscopic video systems in a pelvic trainer. *J Endourol*. 1993;7: S195.
8. Narula VK, Melvin SM. Robotic surgical systems. In: Patel VR, ed. *Robotic Urologic Surgery*. London: Springer-Verlag; 2007:5-14.
9. Higuchi TT, Gettman MT. Robotic instrumentation, personnel and operating room setup. In: Su LM, ed. *Atlas of Robotic*

- Urologic Surgery, Current Clinical Urology. New York: Humana Press; 2011,15-30 doi 10.1007/978-1-60761-026-7\_2.
10. Pierre SA, Ferrandino MN, Simmons N, et al. High definition laparoscopy: objective assessment of performance characteristics and comparison with standard laparoscopy. J Endourol. 2009;32:523–528.
  11. Friedman AL, Peters TG, Jones KW, et al. Fatal and nonfatal hemorrhagic complications of living kidney donation. Ann Surg. 2006;243:126–130.
  12. Jung KT, Kim SH, Kim JW, So KY. Bradycardia during laparoscopic surgery due to high flow rate of CO2 insufflation. Korean J Anesthesiol. 2013;65:276–277.
  13. Jay T. Bishoff, Louis R. Kavoussi. Atlas of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery 3rd Edition: Elsevier; 2016. p. 6-62

# Pnömooperitoneumun Fizyolojik Etkileri ve Sistemik Komplikasyonları

Eren CENGİZ, Abdullah GÖLBAŞI, Mert Ali KARADAĞ, Yiğit AKIN

## PNÖMOPERİTONYUM VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Laparoskopik cerrahide patofizyolojik değişikliklerin kaynağı pnömooperitonyumdur. Yöntemin gerekliliği olan pnömooperitonyum, özellikle dolaşım ve solunum sistemleri başta olmak üzere tüm organ sistemlerinde işlem süresi ve uygulanan basınca bağlı olarak çok çeşitli fizyolojik yanıtlara yol açar. Pnömooperitonyum; 1-2 L/dk. hızda olacak şekilde 25 -30 L CO<sub>2</sub> gazı verilmesi (insüflasyonu) ile oluşturulur [1].

### 1. SOLUNUM SİSTEMİ

Laparoskopik cerrahide solunum sisteminde oluşan değişiklikler; artmış basınca bağlı mekanik etki ve hiperkapni sonucu oluşmaktadır.

Mekanik olarak Pnömooperiton, diyaframın ve mediastinal yapıların sefale yer değiştirmesine neden olur, bu da fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) ve pulmoner kompliyansı azaltır, atelektaziye ve artan tepe hava yolu basınçlarına neden olur. Bu etkiler dik Trendelenburg pozisyonuyla daha da şiddetlenir (örneğin pelvik cerrahi sırasında) ve ters Trendelenburg pozisyonuyla (örneğin kolesistektomi ve mide ameliyatı sırasında) azalır [2]. Laparoskopik cerrahi sonrası hastaların 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmi (FEV<sub>1</sub>), tepe ekspiratuar akımı (PEF) ve zorlu vital kapasitelerinde anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir. Karın içi basıncı 15 mmHg' ye yükseldiğinde akciğer kompliyansı yaklaşık olarak % 47 oranında azalır [3].

Hiperkapni ise temel olarak laparoskopisi sırasında emilen yüksek oranda CO<sub>2</sub> sonucu meydana gelir. CO<sub>2</sub> yüksek oranda çözünür ve CO<sub>2</sub> emilimi hızlı bir şekilde artar, yaklaşık 60 dakikalık insüflasyonda platoya ulaşır. Diğer hiperkapni nedenleri ise pnömooperitonyu-

**Tablo 1.** Pnömooperitonyuma karşı fizyolojik solunumsal değişiklikler

Solunum sayısı	Artar
Akciğer kompliyansı	Azalır
Atelektazi	Artar
Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)	Azalır
1.saniye zorlu ekspiratuar hacim (FEV <sub>1</sub> )	Azalır
Tepe ekspiratuar akım (PEF)	Azalır

mun mekanik olarak diyafram ve interkostal kasları etkilemesi, yüksek intraabdominal basınç, cerrahi süresi, anestetik gazların neden olduğu hipoventilasyon ve nöromüsküler kas gevşeticilerinin kullanımınıdır [1,4].

Pnömooperitonyum ve buna bağlı solunumsal değişiklikler Tablo-1 de özetlenmiştir.

### 2. KARDİOVASKÜLER SİSTEM

Laparoskopik cerrahi sırasında kardiyovasküler fizyolojideki değişimlerin primer nedeni intraabdominal basınçtaki artıştır. İntraabdominal basıncın artması, vagal refleksleri ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin nöroendokrin yanıtlarını uyardığı için sekonder olarak hemodinamik durumu etkileyebilir. Ayrıca CO<sub>2</sub> insüflasyonuna bağlı hiperkarbi ve bunu izleyen asidozun sempatoadrenal yolu uyarması sonucunda kardiyovasküler sistem etkilenebilir. Bu etkiler genellikle sağlıklı hastalar tarafından iyi tolere edilir [5].

Nöroendokrin etkiler, katekolamin salınımına ve vazopressin salınımı ile renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna sonucu olur. Mekanik etkiler ise karın içi basıncı 15 mmHg seviyesine çıktığında kardiyak output ve atım hacmi % 30 azalır. Obez hastalarda kronik olarak karın içi basınç yüksek olduğundan kardiyak output'taki bu azalma daha azdır [6].

**Tablo 2.** Pnömo-peritoneuma karşı fizyolojik kardiyovasküler değişiklikler

Kardiyak output	Azalır
Kalp hızı	Artar
Santral venöz basınç	Artar
Ortalama arteriyel kan basıncı	Artar
Atım hacmi	Azalır
Sistemik vasküler direnç	Artar

Laparoskopik cerrahi sıklıkla karın içi organların cerrahi alandan uzaklaşmasına izin vermek için baş yukarı (örneğin kolesistektomi için) veya baş aşağı (örneğin pelvik cerrahi) pozisyonlarda gerçekleştirilir. Bu pozisyonlar kardiyovasküler fonksiyonu etkileyebilir. Baş yukarı pozisyon kalbe venöz dönüşü azalarak özellikle hipovolemik hastalarda hipotansiyona neden olabilir. Baş aşağı pozisyon ise venöz dönüş ve kalp doluluk basınçlarını artırır [7].

Pnömo-peritoneyum ve buna bağlı kardiyovasküler değişiklikler Tablo-2 de özetlenmiştir.

### 3. ÜRİNER SİSTEM

Pnömo-peritoneyumun oluşması renal perfüzyonda azalma ve renal parankimal kompresyonla ilişkili idrar çıkışı, renal ven akışında azalma ve vazopressin düzeylerinde artışla sonuçlanır. Renal perfüzyon pnömo-peritoneuma bağlı ortalama arteriyel basınç, kardiyak output azalması, renal vazokonstriksiyon ve nöroendokrin yanıt artması sonucu bozulur. Laparoskopinin böbrek üzerindeki bu etkileri genelde klinik önem taşımaz ve uzun dönemde böbrekte fonksiyonel ve histolojik bir sekel bırakmaz. Bu etkiler laparoskopik operasyon esnasında hastanın uygun monitörizasyon ve sıvı tedavisi ile en aza indirilebilir [8].

Bishara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7 mmHg basınç da glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum atılımında bir değişiklik olmaz iken 14 mmHg basınç da ise bu parametrelerin önemli ölçüde düştüğü bildirilmiştir [9].

**Tablo 3.** Pnömo-peritoneuma karşı fizyolojik üriner sistemdeki değişiklikler

Böbrek kan akımı	Azalır
Vazopressin	Artar
Glomerüler filtrasyon hızı	Azalır
Serum kreatinin düzeyi	Artar / Değişmez
İdrar çıkışı	Azalır
Renal vasküler direnç	Artar

Pnömo-peritoneyum ve buna bağlı üriner sistemdeki değişiklikler Tablo-3 de özetlenmiştir.

## 4. HEPATO-PORTAL VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Laparoskopik cerrahide kullanılan 12-14 mmHg karın içi basıncı, 7-10 mmHg olan normal portal kan basıncından daha yüksek olduğundan, bu ameliyatın portal kan akışını azaltması ve karaciğer fonksiyonlarında değişikliğe neden olması muhtemeldir. Bu basınç etkisine bağlı hepatik transaminazlarda geçici yükselme olabilir ancak bu yükselme belirgin klinik bulgu oluşturmaz [10]. Gastrointestinal sistemde Pnömo-peritoneyum nedeniyle artan karın içi basınçtan etkilenir. Bağırsakların normal hareketleri etkilenebilir. Bu durum, bağırsaklardaki gazın artmasına ve bağırsak peristaltizminde geçici bir azalması sonucu olabilir. Bu da cerrahi sonrası gaz ve şişkinlik hissine katkıda bulunabilir. Pnömo-periton sırasında bağırsak kan akışı üzerine Goitein ve arkadaşlarının yaptıkları analizde, 15 mmHg basınçta uzamış pnömo-periton sırasında bağırsak perfüzyonu önemli ölçüde değişmediğini bildirmişlerdir [11].

## 5. İMMÜN SİSTEM

Geleneksel cerrahinin sistemik immün yanıtı bozduğu bilinmektedir. Sistemik immün yanıtta postoperatif değişiklikler, cerrahi travmanın derecesi ile orantılıdır ve bunu takip eden immün baskılama, septik komplikasyonların gelişmesinde ve tümör metastazı oluşumunda rol oynayabilir. Laparoskopik cerrahinin cerrahi travmayı azalttığına ve dolayısıyla bağışıklık fonksiyonunda daha az bozulmaya neden olduğuna inanılmaktadır [12]. Bir çalışmada sistemik immün yanıtın göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) ve antiinflamatuvar interlökin (IL) 1,6,8,10 değerleri açık cerrahi ve laparoskopik cerrahi sonrası karşılaştırılmış ve bu değerlerin açık cerrahide daha fazla arttığı rapor edilmiştir [13].

Benign laparoskopik cerrahinin immünolojik sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapılan bir derlemede, lokal (yani peritoneal) immün fonksiyon karbondioksit pnömo-peritoneyumundan etkilenir ve tümör nekroz faktörünün üretimi ve peritoneal makrofajların fagositotik kapasitesini azaltır. Ancak gecikmiş tip aşırı duyarlılık tepkisi ve lenfositlerdeki lökosit antijen ekspresyonuyla belirlenen sistemik stres tepkisi, geleneksel cerrahiye karşılaştırıldığında laparoskopik cerrahi sonrasında bağışıklık fonksiyonunun korunduğunu

gösterilmiştir. Sonuç olarak İntraperitoneal karbondioksit insuflasyonu peritoneal bağışıklığı zayıflatır, ancak laparoskopik cerrahi açık cerrahiye göre daha düşük sistemik stres yanıtı ile ilişkilidir [14].

Bu durumun malign hastalarda prognozu nasıl etkilediği ve yaşam süresine etkisi olup olmadığı konusunda yeterli çalışma yoktur [15].

## 6. İNTRAKRANIAL BASINÇ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

İntraabdominal basınç ve Trendelenburg pozisyonu arttıkça intrakranial basınç anlamlı ve doğrusal bir artış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Pnömoeritoneumun hangi mekanizmalar ile intrakranial basınçta artışa neden olduğu henüz net değildir. Ancak kuvvetli hipotez, akut olarak artan intraabdominal basınç diyaframı kraniale doğru kaydırır, inferior vena kavayı daraltır ve intratorasik basıncı artırır. Bu, santral venöz basıncı artırır ve beyin omurilik sıvısının emiliminin azalmasıyla birlikte venöz staz ve sagittal sinüste artan basınç yoluyla intrakranial basıncın arttığı düşünülmektedir [16]. Kafa travması, serebral anevrizma ve artmış intrakranial basınç ile ilişkili diğer durumları olan hastalara laparoskopik yapılırken hasta pozisyonu ve intraabdominal basınç seviyesi dikkate alınmalıdır [17].

Laparoskopik cerrahi çeşitli abdominopelvik hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Laparoskopide ideal görüş ve çalışma alanı sağlamak için kullanılan gaz ucuz, renksiz, yanıcı ve patlayıcı olmayan, vücut tarafından kolayca çıkarılabilen ve bileşenleri toksik olmayan özellikte olmalıdır. Günümüzde bu amaçla en sık kullanılan gaz karbondioksit (CO<sub>2</sub>). Laparoskopinin fizyolojik etkileri daha iyi anlaşıldıkça CO<sub>2</sub> pnömoeritoneumunun metabolik ve onkolojik sonuçlara olan etkisini azaltmak için başka insuflatör ajanların da olduğu yöntemler kullanılmıştır.

2022 de yayınlanan Cochrane derlemesinde nitrojen oksit, oda havası ve helyum gazının CO<sub>2</sub> gazı ile yapılan kıyaslamasında kullanılan diğer gazların etki-yan etki bakımından CO<sub>2</sub>'ye göre üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca anestezi riski yüksek hastalar için de güvenilirliği ortaya konamamıştır. Nitrojen, argon ile yapılan çalışmalar da oldukça yetersiz kalmıştır [18]. Bunun yanında abdominal duvarın çeşitli cihazlarla kaldırılmasıyla, pozitif basınç uygulanmadan pnömoeritoneum sağlanması prensibine dayanan gazsız laparoskopik yöntemi de mevcuttur[19]. Ancak bu yöntemin de sınırlayıcı birtakım durumları vardır. Karın duvarının eşit şekilde kaldırılamaması, yan duvarlara kolların uzanamaması -kolon mobilizasyonu zorlaştırır- bu yöntemin en önemli zorluklarıdır.

Tüm bu çalışmalar göz önünde tutulduğunda CO<sub>2</sub>, onu çok uygun hale getiren özelliklere sahiptir. Ucuz, yanmaz ve renksizdir. Üstelik kimyasal olarak karardır ve peritondan hızla emilip, dolaşımdan solunum yoluyla hızla atılır. Suda yüksek oranda çözünür, bu da kalp fonksiyonunu bozan gaz embolisi riskini azaltır. Her ne kadar CO<sub>2</sub> gazı kullanımı gereksinimlerin çoğunu karşılasa da mükemmel bir gaz değildir. CO<sub>2</sub> kullanımı kalp veya akciğer komplikasyonlarına neden olabilir.

## PNÖMOPERİTONYUMUN KOMPLİKASYONLARI

Klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre CO<sub>2</sub> pnömoeritoneumunun laparoskopisi sırasında ve sonrasında solunumsal, hücresel, hormonal ve immünolojik değişikliklerle sonuçlanan çeşitli olumsuz etkilerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

## MEKANİK YAN ETKİLER

Laparoskopisi sırasında kullanılan gaz peritoneal kavitenin dışına çıkarak subkutan amfizem, pnömomediyastinum, pnömotoraks, pnömoperkardiyum gibi durumlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar hem respiratuvar hem de hemodinamik bozukluklara yol açabilir.

Periton boşluğu ile plevral ve perikardiyal zar arasında embriyonel artıklar ve potansiyel iletişim kanalları vardır. İntraperitoneal basınç arttığı zaman bu kanallar açılabilir [20]. Diyafragmadaki defektlerden veya aort ve özefagus hernilerindeki zayıf bölgelerden gaz toraksa geçebilir. Bu durum uzun süren ve baş yukarı pozisyonda yapılan laparoskopilerde gazın sefalik bölgeye geçmesine, boyun ve göz amfizemine yol açabilir. Ayrıca artan alveolar basınç nedeniyle önceden var olan pulmoner büllerin rüptürüne bağlı pnömotoraksa neden olabilir [21]. Bunun yanında nadir görülen ama laparoskopinin en çok korkulan komplikasyonu gaz embolisidir. Laparoskopisi sırasında kullanılan CO<sub>2</sub>'nin bir kısmı splanknik damarlar tarafından emilir ve bu miktar genellikle emboli yaratacak seviyede olmaz. Masif gaz embolisi ise genellikle iğne veya trokarların yerleştirilmesi sırasında havanın direkt olarak intravenöz verilmesi sonrası gelişen bir durumdur [22]. Bu komplikasyonlar ölümcül olabilmekle beraber laparoskopide en sık görülen mekanik komplikasyon cilt altında hava birikmesiyle karakterize subkutan amfizemdir.

### Subkutan Amfizeme Yol Açan Faktörler

- İnsuflatör (Yüksek gaz akış hızı ve basıncı)
- İntraabdominal basınç >15 mm Hg

- Verres iğnesi veya trokarın peritoneal boşluğa yerleştirilememesi
- Trokarın cilt/fasyaya tutunmasındaki bozukluk
- Çoklu abdominal giriş denemeleri
- >5 trokar kullanımı
- Laparoskopik kamerayla kaldıraç hareketi yapılması
- Trokara basınç uygulanması
- Laparoskopun kollara güç uygulaması
- Tekrarlayan hareketlerle doku bütünlüğünün bozulması
- Tekrarlayan hareketlerin anatomik yapıyı zayıflatması
- Trokar yerleştirilmesi sırasında yanlış açı verilmesi
- Cilt/cilt altı dokuların ve fasyanın insizyon sırasında gereksiz uzatılması
- Gaz yardımıyla daha fazla diseksiyon yapılması
- Operasyonun >3,5 saat sürmesi
- Pozitif end-tidal CO2 basıncı >50 mm Hg

### Subkutan Amfizemin Belirtileri

Subkutan amfizem oluştuğunda hem cerrahi ekip hem de anestezi ekibi tarafından hızlıca fark edilmelidir. Hem mekanik, hem teknik hem de hemodinamik sorunlar bu durumun akla gelmesinde yol gösterici olabilir.

- Krepitasyon
- İnsüflatör sorunları ( akış hızı ve basınç )
- Hiperkarbi (end-tidal CO2 takip edilmeli)
- Asidoz (arteriyel CO2 basıncı takip edilmeli ve malign hipertermi dışlanmalı)
- Akciğer kompliyansında değişiklik
- Kardiyak aritmiler, sinüs taşikardisi ve hipertansiyon
- İntraoperatif end-tidal CO2 basıncında >50 mm Hg artış

Subkutan amfizemden korunmak için ameliyat öncesi ve sırasında tüm ekibin gerekli dikkati göstermesi önemlidir. Trokarların yerleştirilmesi, gaz basınç ayarları, ameliyat teknik ve süresi cerrahi ekibin; CO2 gazının solunum ve kan değerlerindeki etkileri anestezi ekibinin tecrübesi sayesinde düzenlenerek bu klinik durum engellenebilir veya erken fark edilebilir. Bu durum geliştiğinde hızlı davranılmalı ancak acele edilmemelidir.

## METABOLİK ETKİLER

CO2 pnömooperitoneumuyla ilişkili metabolik değişiklikler CO2'nin periton yüzeyinden emilimine sekonder

hiperkapni ve sistemik asidoz gelişimini içerir [23]. Neuberger ve ark. laparoskopik kolesistektomi yapılan 20 hastada CO2 insüflasyonu kullanımını belirgin hiperkapni ve pH değişiklikleri ile ilişkilendirdi ve CO2 kesilip yerine helyum insüflasyonu kullanılarak yeniden pnömooperitoneum oluşturulduğunda durumun tersine döndüğünü bildirdi [24].

Laparoskopi sırasında insüflatörden verilen gazın yanı sıra CO2 aynı zamanda vücutta normal metabolik süreçler tarafından da sürekli olarak üretilir. Dolayısıyla laparoskopik sırasında önemli miktarda CO2 yükü dolaşıma salınır. Karbondioksit kemik, iskelet kası ve diğer dokularda depolanabilir [25]. İşlemden kullanılan CO2 miktarı ile arteriyel CO2 basıncı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Oluşan bu CO2 yükünün atılması için gereken süre de depolanan CO2 miktarı ile ilişkili olarak artmaktadır. Anestezi uzmanları ventilasyon hızını artırarak bu eliminasyon sürecini hızlandırabilirler. Ama yine de önemli miktarda CO2 yükü vücutta kalabilir ve bu durum yaşlı veya kardiyorespiratuvar rezervi düşük hastalar için risk teşkil edebilir.

Uzatılmış CO2 pnömooperitoneumunun kullanılması non-oksidatif metabolizmanın bir belirteci olan laktik asidozla sonuçlanır [26]. Bu durum kısa süren çoğu laparoskopik prosedürde görülmesine de, uzun süren operasyonlarda önemli olabilir. Bunun yanında, postoperatif gelişen ağrının peritoneal yüzeyde oluşan karbonik aside bağlı olabileceği düşünülmektedir [27].

Bununla birlikte laparoskopik sırasında verilen gaz basıncının yüksek olmaması önemlidir. Düşük intra-abdominal basıncın (İAB) cerrahi sonrası ilk saatlerdeki akut ağrıdan 30 günlük süredeki komplikasyonlara kadar varan azalmış risk ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir [28]. Düşük İAB'nin postoperatif ağrı skorlarını azalttığına yönelik fizyolojik kanıtlar mevcuttur [29].

The Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) kılavuzlarında laparoskopik veya minimal invaziv girişimlerin daha az komplikasyon ve daha hızlı iyileşme ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Bunun yanında laparoskopideki komplikasyonlar için belirtilen protokollerde pnömooperitoneum sırasında düşük İAB'nin önemi belirtilse de, öneri düzeyinde konservatif tutumda bulunulmuştur. Avrupa Endoskopik Cerrahi Topluluğu (EAES) ise güncel kılavuzlarında pnömooperitoneumun ideal görüşün sağlanabileceği en düşük İAB seviyesinde olması gerektiğini belirtmektedir. Bu iki kılavuz arasındaki heterojenite, düşük İAB'nin etkinlik ve güvenlik açısından rutin klinik uygulamalardaki değişkenliğini açıklamaktadır. Birçok merkez için standart uygulama, ideal görüşün sağlandığı en düşük basınç yerine, basıncın 12-15 mmHg seviyesinde tutulması şeklindedir. Düşük İAB'nin düzeyiyle ilgili olarak net bir

tanımlama olmasa da, yapılan meta-analiz çalışmalarında paryetal peritonun kapiller ağının distal segment basıncının 10 mmHg seviyesinde olduğu [30], basıncın sürekli olarak 12 mmHg ve üstünde tutulduğunda intraabdominal hipertansiyona bağlı olarak organ iskemisinin gelişebileceği gösterilmiştir [31].

## KARDİYOESPİRATUVAR ETKİLER

Laparoskopi sırasında gelişen patofizyolojik değişikliklerin çoğu gaz basıncına sekonder gelişir. Yapılan çalışmalarda santral venöz basınç, kardiyak output, kardiyak ritm ve splanknik ve mezenterik kan akışında olan değişiklikler gösterilmiştir. Basıncın direkt etkisiyle pelvik ve alt ekstremitedeki kan akışının azaldığı tespit edilmiştir [32]. CO<sub>2</sub> pnömooperitonyumunun, argon ve helyum pnömooperitonyumu ile kıyaslanan çalışmalarında hiperkapninin CO<sub>2</sub>'ye özgü olduğu ancak metabolik asidozun gaz tipine bağlı olmadığı gösterildi. Bu durum peritoneal boşlukta artan gaz basıncının doku perfüzyonunu bozması sonucu gelişen doku yıkımına bağlı olduğu düşünülmektedir [30]. CO<sub>2</sub> kan damarları üzerinde vazodilatasyon, bradikardi ve kontraktilitede azalmayla kalp üzerinde depresör etkiye sahiptir. Artmış arteriyel CO<sub>2</sub> basıncı sempatik stimülan etkiyle adrenalin, nöradrenalin ve anjiotensin gibi vazoaaktif ajanların salınımına neden olarak; taşikardi, artmış kardiyak output, artmış sistolik ve diyastolik basınç ve vasküler yatakta vazokontrüksiyona yol açar. CO<sub>2</sub> basıncının uzun süreli yüksek seviyede seyretmesi aritmiler, kardiyak output azalması ve ölüme neden olabilir [29]. Bu hemodinamik etkiler hepatik ve renal kan akımını da azaltır. Bunun yanında baş yukarı pozisyonu ve intraperitoneal basınç >12 mm Hg olduğunda da hepatik ve renal kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir [33].

CO<sub>2</sub> pnömooperitonyumu ile ilişkili sorunlar pediatrik yaş grubunda daha büyük sorunlara yol açabileceğinden dolayı, bu yaş grubunda helyum insüflasyonu kullanılması daha uygun olabilir [34].

## İMMUNOLOJİK ETKİLER

Peritoneal makrofajlar enfeksiyon ve tümörlere verilen immün yanıtta ana role sahiptir. Bu makrofajlar başta TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörler aracılığıyla tümör hücrelerinin öldürülmesine yardımcı olurlar. CO<sub>2</sub> insüflasyonu, bu makrofajların TNF- $\alpha$  üretimini bozarak

laparoskopi sırasında etrafa dökülen tümör hücrelerinin canlılığını koruyabilmesine neden olduğu tespit edilmiştir [35].

CO<sub>2</sub> pnömooperitonyumunun histolojik etkileriyle ilgili yapılan hayvan modelleme çalışmasında, CO<sub>2</sub> pnömooperitonyumu sonrası periton mezotelyumunda oluşan değişiklikler elektron mikroskopuyla incelendiğinde; pnömooperitonyum sırasında herhangi bir değişiklik gözlenmezken, 1-2 saat sonrasında ciddi değişikliklerin olduğu gözlemlendi. Peritonun mezotel tabakasındaki hücrelerin büyük oranda azaldığı ve formunun değiştiği, hücrelerarası yarıkların belirginleştiği ve alttaki bazal laminanın geniş alanlarda ortaya çıktığı tespit edildi. 12 saat sonunda bazal laminanın tamamen ortaya çıktığı görüldü. 48 saat sonra mezotel hücrelerinin tekrar bu bölgeye gelip bazal laminayı kapattığı görüldü. 96 saat sonunda tama yakın iyileşmenin olduğu görüldü [36]. Buck [37] ve Rovensky [38], bazal laminanın görüldüğü veya bozulduğu bölgelerde tümör hücrelerinin daha iyi tutunduğu ve tümör büyümesinin desteklendiğini yaptıkları çalışmada gösterdiler. Bu durum laparoskopik cerrahi sonrası spesifik tümör büyümeleri gibi durumlar için açıklayıcı olabilir.

## TROKAR GİRİŞ YERİ METASTAZI

Laparoskopik cerrahi sonrası trokar giriş bölgelerinde tümöral implantasyon ilk kez 1978 yılında tanımlanmıştır [39]. Bu durumun gerçek insidansı bilinmemektedir. Küratif cerrahi sonrasında tümör ekimi olduğuna dair endişeleri barındıran çalışmalar bildirilmiştir [40]. Etyolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmekle beraber, CO<sub>2</sub> pnömooperitonyumunun önemli rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [41]. CO<sub>2</sub> ile insüflasyonun in vivo ve in vitro çalışmalarda tümör büyümesi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir [42]. Bu nedenle CO<sub>2</sub> yerine inert gazların kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

CO<sub>2</sub>'nin hücre adhezyon moleküllerini bozarak, hücreden hücreye yayılımı hızlandıran metastatik kas-kadı başlatmada ve hücrel immün yanıtın bozularak apoptozisin bozulmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Bu durum tümöral implantasyon ve metastaz gelişiminde CO<sub>2</sub>'nin metabolik etkileriyle ilişkilendirilmiştir [43].

Aşağıdaki tabloda CO<sub>2</sub> pnömooperitonyumuna bağlı komplikasyonlar ve muhtemel nedenleri özetlenmiştir.



**Tablo 4.** CO2 pnömooperitoneumunun komplikasyonları

Komplikasyonlar	Muhtemel Mekanizma
Taşikardi	Azalmış venöz dönüşü bağlı sempatik cevap, hiperkarbi
Hipertansiyon	Azalmış venöz dönüşü bağlı sempatik cevap, hiperkarbi
Vasküler rezistans artışı	Azalmış venöz dönüşü bağlı sempatik cevap, hiperkarbi
Myokard O2 ihtiyacında artış	Azalmış venöz dönüşü bağlı sempatik cevap, hiperkarbi
Kardiyak debi azalması	Azalmış venöz dönüşü, artmış afterload, hiperkarbiye bağlı bozulmuş kontraktilite
Bradikardi	Peritoneal iritasyona bağlı vazovagal refleksi
Kardiyak aritmi	Hiperkarbi, hipoksi, katekolamin artışı
Hipotansiyon	Vena kava basısı
Pnömomediastinum	Diyafragmada defekt
Gaz embolisi	intravenöz CO2 insuflasyonu
Metabolik asidoz	Azalan kardiyak debiye bağlı yetersiz doku perfüzyonu
Akciğer kompliyansında azalma	Azalmış akciğer hacmi
Atelektazi	Diyafragma basısı sonucu akciğer bazalinde kollaps
Hipoksi	Atelektazi ve azalmış akciğer hacmi
Hiperkarbi	CO2 retansiyonu
Böbrek yetersizliği	İAB artışına bağlı böbrek kan akımı azalması
Venöz staz	İAB artışına bağlı alt ekstremitte venöz dönüş azalması
Derin ven trombozu	İAB artışına bağlı alt ekstremitte venöz dönüş azalması
Pulmoner Emboli	İAB artışına bağlı alt ekstremitte venöz dönüş azalması
Hipotermi	İrigasyon sıvısı, CO2 insüflasyonu ve ameliyat süresine bağlı soğuma
Gaz kaçacağı	Trokar yanında boşluk
Subkutan amfizem	Preperitoneal boşluğa insuflasyon

O2: Oksijen, CO2: Karbondioksit, İAB: İntraabdominal basınç

## KAYNAKLAR

- Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, Jung LD. Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest*. 1996 Sep;110(3):810-5. doi: 10.1378/chest.110.3.810. PMID: 8797429.
- Giebler RM, Kabatnik M, Stegen BH, Scherer RU, Thomas M, Peters J. Retroperitoneal and intraperitoneal CO2 insufflation have markedly different cardiovascular effects. *J Surg Res*. 1997 Mar;68(2):153-60. doi: 10.1006/jsre.1997.5063. PMID: 9184674.
- Acar, Cenk, and Cihan Toktaş. "Laparoskopik Cerrahinin Temel Fizyolojik Etkileri." *Türk Üroloji Seminerleri* 1.119 (2010): 25.
- Kadam PG, Marda M, Shah VR. Carbon dioxide absorption during laparoscopic donor nephrectomy: a comparison between retroperitoneal and transperitoneal approaches. *Transplant Proc*. 2008 May;40(4):1119-21. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.024. PMID: 18555129.
- Ost MC, Tan BJ, Lee BR. Urological laparoscopy: basic physiological considerations and immunological consequences. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1183-8. doi: 10.1097/01.ju.0000173102.16381.08. PMID: 16145366.
- Dexter SP, Vucevic M, Gibson J, McMahan MJ. Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capno-peritoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1999 Apr;13(4):376-81. doi: 10.1007/s004649900993. PMID: 10094751.
- Hirvonen EA, Poikolainen EO, Pääkkönen ME, Nuutinen LS. The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2000 Mar;14(3):272-7. doi: 10.1007/s004640000038. PMID: 10741448.
- Demyttenaere S, Feldman LS, Fried GM. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surg Endosc*. 2007 Feb;21(2):152-60. doi: 10.1007/s00464-006-0250-x. Epub 2006 Dec 9. PMID: 17160650.
- Bishara B, Karram T, Khatib S, Ramadan R, Schwartz H, Hoffman A, Abassi Z. Impact of pneumoperitoneum on renal perfusion and excretory function: beneficial effects of nitroglycerine. *Surg Endosc*. 2009 Mar;23(3):568-76. doi: 10.1007/s00464-008-9881-4. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18363060.
- Tan M, Xu FF, Peng JS, Li DM, Chen LH, Lv BJ, Zhao ZX, Huang C, Zheng CX. Changes in the level of serum liver enzymes after laparoscopic surgery. *World J Gastroenterol*. 2003 Feb;9(2):364-7. doi: 10.3748/wjg.v9.i2.364. PMID: 12532468; PMCID: PMC4611348.
- Goitein D, Papasavas P, Yeane W, Gagne D, Hayetian F, Caushaj P, Keenan R, Landreneau R. Microsphere intestinal blood flow analysis during pneumoperitoneum using carbon dioxide and helium. *Surg Endosc*. 2005 Apr;19(4):541-5. doi: 10.1007/s00464-004-8911-0. Epub 2005 Mar 8. PMID: 15742125.
- Vittimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg*. 1998 Mar;227(3):326-34. doi: 10.1097/0000658-199803000-00003. PMID: 9527054; PMCID: PMC1191269.
- Gupta A, Watson DI. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg*. 2001 Oct;88(10):1296-306. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01860.x. PMID: 11578282.
- Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review.

- Surg Endosc. 2004 Jul;18(7):1022-8. doi: 10.1007/s00464-003-9169-7. Epub 2004 May 12. PMID: 15136930
15. Ng CS, Whelan RL, Lacy AM, Yim AP. Is minimal access surgery for cancer associated with immunologic benefits? *World J Surg*. 2005 Aug;29(8):975-81. doi: 10.1007/s00268-005-0029-6. PMID: 15981046.
  16. Rosenthal RJ, Friedman RL, Chidambaram A, Khan AM, Martz J, Shi Q, Nussbaum M. Effects of hyperventilation and hypoventilation on PaCO<sub>2</sub> and intracranial pressure during acute elevations of intraabdominal pressure with CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum: large animal observations. *J Am Coll Surg*. 1998 Jul;187(1):32-8. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00126-4. PMID: 9660022.
  17. Rosenthal RJ, Hiatt JR, Phillips EH, Hewitt W, Demetriou AA, Grode M. Intracranial pressure. Effects of pneumoperitoneum in a large-animal model. *Surg Endosc*. 1997 Apr;11(4):376-80. doi: 10.1007/s004649900367. PMID: 9094281.
  18. Yang X, Cheng Y, Cheng N, Gong J, Bai L, Zhao L, Deng Y. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 3. Art. No.: CD009569
  19. Luks FI, Peers KH, Deprest JA, Lerut TE (1995) Gasless laparoscopy in infants: the rabbit model. *J Pediatr Surg* 30: 1206–1208
  20. Batra MS, Discoll JJ, Coburn WA, Marks WM (1983) Evanescent nitrous oxide pneumothorax after laparoscopy. *Anesth Analg* 62: 1121-1123
  21. Joris J, Noirot D, Legrand M et al (1993) Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 76: 1067-1071
  22. Shulman D, Aronson HB (1984) Capnography in the early diagnosis of carbon dioxide embolism during laparoscopy. *Can J Anaesth* 31:455-458
  23. Allendorf JD, Bessler M, Horvath KD, Marvin MR, Laird DA, Whelan RL (1998) Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic bowel resection in mice. *Surg Endosc* 12: 1035–1038
  24. Neuberger TJ, Andrus CH, Wittgen CM, Wade TP, Kaminski DL (1996) Prospective comparison of helium versus carbon dioxide pneumoperitoneum. *Gastrointest Endosc* 43: 38–41
  25. Naude GP, Bongard FS (1995) Helium insufflation in laparoscopic surgery. *Endosc Surg Allied Technol* 3: 183–186
  26. Shuto K, Kitano S, Yoshida T, Bandoh T, Mitarai Y, Kobayashi M (1995) Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs. *Surg Endosc* 9: 1173– 1178
  27. Johnson PL, Sibert KS (1997) Laparoscopy: gasless vs. CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum. *J Reprod Med* 42: 255–259
  28. van Boekel RLM, Warlé MC, Nielen RGC, et al. Relationship between postoperative pain and overall 30-day complications in a broad surgical population: an observational study. *Ann Surg* 2019;269:856–65.
  29. Özdemir-van Brunschot DM, van Laarhoven KC, Scheffer GJ, et al. What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperitoneum? A systematic review. *Surg Endosc* 2016;30:2049–65.
  30. Solass W, Horvath P, Struller F, et al. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura Peritoneum* 2016;1: 145–58.
  31. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39:1190–206.
  32. Martin IG, McMahon MJ (1996) Gasless laparoscopy. *J R Coll Surg Edinb* 41: 72–74
  - A, Miyata M (1997) Hormone-cytokine response: pneumoperitoneum vs abdominal wall-lifting in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 11: 907–910
  33. Graham AJ, Jirsch DW, Barrington KJ, Hayashi AH (1994) Effects of intra-abdominal CO<sub>2</sub> insufflation in the piglet. *J Paediatr Surg* 29: 1276–1280
  34. Liem TK, Krishnamoorthy M, Applebaum H, Kolata R, Rudd RG, Chen W (1996) Comparison of the haemodynamic and ventilatory effects of abdominal insufflation with helium and carbon dioxide in young swine. *J Paediatr Surg* 31: 297–300
  35. Mathew G, Watson DI, Ellis T, Jamieson GG, Rofe AM (1999) The role of peritoneal immunity and the tumour-bearing state on the development of wound and peritoneal metastases following laparoscopy. *Aust N Z J Surg* 69: 14–18
  36. Junghans T, Böhm B, Gründel K, et al. Does pneumoperitoneum with different gases, body positions, and intraperitoneal pressures influence renal and hepatic blood flow? *Surgery* 1997;121:206–211.
  37. Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T, Rofe AM, Mathew G, Jamieson GG (2000) The influence of different gases on intraperitoneal immunity in tumour bearing rats. *World J Surg* 24: 1227–1231
  38. J. Volz, S. Koster, Z. Spacek, N. Paweletz, Characteristic alterations of the peritoneum after carbondioxide pneumoperitoneum, *Surg Endosc* (1999) 13: 611–614
  39. Buck RC (1973) Walker 256 tumor implantation in normal and injured peritoneum studied by electron microscopy, scanning electron microscopy, and autoradiography. *Cancer Res* 33: 3181–3188
  40. Rovensky YA, Gvichiya AS, Vasiliev JM (1980) SEM study of the attachment of mouse ascitic hepatoma cells to various substrata. *Scan Electron Microsc* 3: 71–78
  41. Jacobi CA, Sabat R, Bohm B, Zieren HU, Volk HD, Muller JM (1997) Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells. *Surgery* 121: 72–78
  42. Döbrönte Z, Wittmann T, Karacsony G (1978) Rapid development of malignant metastases in the abdominal wall after laparoscopy. *Endoscopy* 10: 127–130
  43. Champault G, Lauroy J, Rizk N, Boutelier P (1994) Neoplastic colonization of trocar paths: should laparoscopic surgery be stopped for digestive cancers? [Letter]. *Presse Med* 23: 1313



# Üretral Kateterler ve Kateterizasyon

Levent IŞIKAY, Mehmet Özgür YÜCEL

Transüretral kateterizasyon bir kateterin üretra yoluyla mesaneye geçişi olarak tanımlanır. Üretral kateterizasyon endikasyonları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Kalıcı bir kateter yalnızca açık bir endikasyon olduğunda yerleştirilmelidir. Kalıcı bir kateter yerleştirmeden önce harici kateterler veya aralıklı kateterizasyon dahil olmak üzere diğer alternatifleri değerlendirmek önemlidir. Uygun hastalarda suprapubik kateter veya erkek harici veya aralıklı kateter kullanımı, kalıcı üretral kateterinden daha iyidir. Kateterin yalnızca bakım personelinin ve/veya bakıcıların konforu için takılması

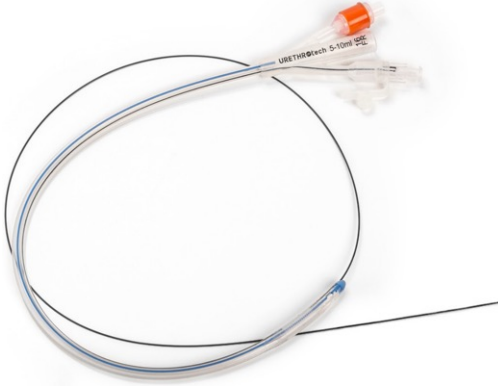
sorumsuzluktur. Kısa kateterizasyon süresi 14 günden az olması amaçlanan kateterizasyon süresidir.

## ÜRETRAL KATETERİZASYON İÇİN GÖRECELİ KONTRENDİKASYONLAR

- Akut veya semptomatik kronik prostatit
- Üretral travma şüphesi
- Daha önce uzun süreli kalıcı üretral kateterizasyona sekonder travmatik hipospadias

**Tablo 1.** Üretral kateterizasyon endikasyonları

Endikasyon	Detaylar
İdrar retansiyonu	• Akut • Kronik
İşeme zorlukları	• Felç veya idrara çıkmayı etkileyen duyu kaybına neden olan nörolojik bozuklukların sonucu olarak • Mesane çıkım tıkanıklığı nedeniyle • Üretral darlık • Erkeklerde prostat bezinin büyümesi
İdrar çıkışının ölçümü	• Kritik hastalarda • İntraoperatif izleme
İntravezikal tedavi	• Mesane irrigasyonu • Lavaj
Cerrahi	• Seçilmiş cerrahi prosedürlerde • Ürolojik cerrahi, örn: Üretrotomi, TURP, HoLEP, Rezume, vb. • Spinal/epidural anestezi durumunda, örn: doğumun uzun sürmesi • Genitoüriner sisteme yakın komşuluktaki yapıların cerrahisi • Mesanenin boşaltılması gerektiğinde
İnkontinans hastalarında	• Sakral veya perineal açık yaraların iyileşmesinde • Cilt bütünlüğünü korumak için • Tedavi edilemeyen idrar kaçırma • Konservatif tedavi yöntemleri başarısız olduğunda
Uzun süreli immobilizasyon	• Potansiyel olarak stabil olmayan torasik veya lomber omurga • Pelvik kırıklar gibi çoklu travmatik yaralanmalar
Mesane dekompresyonu	• Kademeli veya hızlı
Yaşam sonu bakımında konforu artırmak için	



Şekil 1. Kılavuz telli transüretral kateter

## KATETER TÜRLERİ

### İki yollu kateter

1853 yılında Jean Francois Reybard şişirilmiş bir balona sahip ilk kalıcı kateteri geliştirdi. Bir kanal idrar için, bir kanal ise balon için kullanılır. 1932’de Dr. Frederick Foley bu kateteri yeniden tasarladı. İki yollu idrar sondasının genel adı Foley kateteridir.

### Açık uçlu kateter

Zor kateterizasyon için kullanılan entegre kılavuz telli transüretral kateterler örnek verilebilir.

### Üç yollu kateter

Sürekli mesane irrigasyonunu kolaylaştırmak için üçüncü bir kanala sahip kateterlerdir.

## ÜÇ YOLLU KATETERİZASYON ENDİKASYONLARI:

- Sürekli irrigasyon yapmak için ürolojik cerrahiye tabi kiben
- Kan pıhtılarını veya kalıntıları temizlemek için mesanenin yıkanması/irrigasyonu

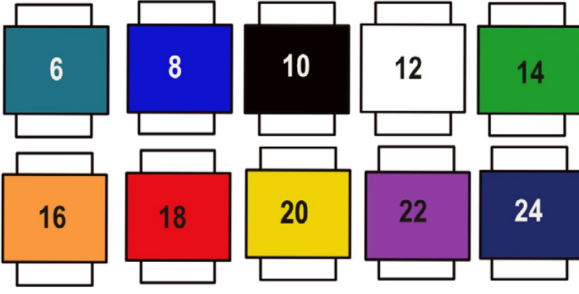
## KATETER MATERYALİ ÖZELLİKLERİ

Kateterler çeşitli materyallerde mevcuttur (Tablo 2).

1. Materyal: Silikon, lateks ve PVC.
  2. Kaplama: Teflon, hidrojel, antimikrobiyal veya silikon elastomer kaplamalı lateks
- Kateter seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlardan bazıları endikasyon, alerji (lateks), doku uyumluluğu, enkrüstasyon ve biyofilm oluşumuna yatkınlık, hasta konforu ve kullanım kolaylığıdır.
- Uzun süreli kateter kullanımı için silikon kateter malzemesi tercih edilebilir.
  - Hastanın lateks alerjisi olmadığı sürece kısa süreli kateter kullanımı için lateks kateter malzemesi kullanılabilir.
  - Gümüş alaşımli kaplı kateterler, kısa süreli kateterizasyon (<1 hafta) sırasında hastanede yatan

Tablo 2. Materyal ve kaplama türleri

Kateter materyal/kaplama	Avantajları	Dezavantajları	Kullanım
Lateks	Esnek Ucuz	Lateks alerjisi-sitotoksiste → Üretra Darlığı riski Daha fazla doku tahrişi Hızlı Enkrüstasyon	Kısa süreli <14 gün
Silikon	Lateksten daha geniş lümen Daha az enkrüstasyon Hipoallerjenik	Daha az esnek Difüzyon yoluyla sıvı kaybı nedeniyle balon küçülebilir	Uzun süreli < 14 gün
Hidrojel kaplı lateks	Yerleştirme sırasında sürtünmeyi azaltabilir Enkrüstasyon daha az	Lateks alerjisi	Uzun süreli < 14 gün
Silikon kaplı lateks	Silikonun biyouyumluluğu ve lateksin esnekliği Enkrüstasyon daha az	Lateks alerjisi	Uzun süreli < 14 gün
PTFE (Teflon) kaplı lateks	Enkrüstasyonu ve tahrişi önler	Lateks alerjisi	Uzun süreli < 14 gün
Nobel alaşımı kaplı • Gümüş • Paladyum • Altın	Biyofilm oluşumunu azaltır (Antiseptik etki)	Daha pahalı olabilir	Kısa süreli <14 gün
Nitrofurazon kaplı	Antimikrobiyal	Antibiyotik direncine ilişkin net bir açıklama tanımlanmadı	Kısa süreli <14 gün



Şekil 2. Kateter boyutunun uluslararası renkleri

hastalarda kateterle ilişkili bakteriüri riskini bir miktar azaltabilir.

- Antibiyotik emdirilmiş kateterler (Nitrofurazon kaplama), gümüş alaşım (antiseptik kaplı) kateterlerle karşılaştırıldığında, katetere bağlı İYE sıklığını biraz azaltabilir. Yatan hastalarda 1 hafta içinde asemptomatik bakteriüriyi önemli ölçüde azaltır.

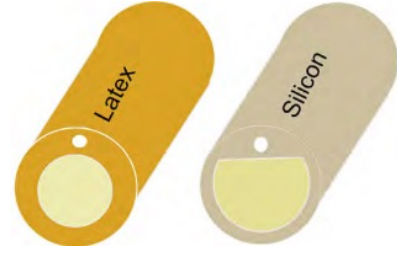
## ÇAP VE UZUNLUK

Kateter çapı, Fransız Ölçeği (F, Fr veya FG) olarak da bilinen Charrière (Ch veya CH) cinsinden ölçülür ve dış çapı gösterir. 1 mm = 3 Ch ve boyutları Ch 6 ile 30 arasında değişmektedir (Tablo3).

Kateterin boyutuna göre balon şişirme kanalı uluslararası bir renk koduyla işaretlenmiştir (Şekil 2).

Kateterin iç lümeni farklı kateter malzemeleri arasında değişiklik gösterir; örneğin lateks ve silikon, dolayısıyla daha büyük bir Ch kateterinin yerleştirilmesi mutlaka daha geniş bir drenaj kanalı sağlamaz (Şekil 3).

Erkekler ve kadınlar için 41-45 cm'lik standart erkek kateter uzunluğu kullanılabilir, 25 cm'lik daha kısa kadın kateter uzunluğu bazı kadınlar için daha rahat olabilir. Bununla birlikte, kadın aşırı derecede obezse kadın kateteri kısa kalabilir ve bu nedenle erkek uzun-



Şekil 3. Silikon ve lateks kateter lümen örnekleri

luğu tercih edilir. Pediyatrik kateterler yaklaşık 30 cm uzunluğundadır.

- Klinik olarak aksi belirtilmedikçe, mesane boynu ve üretral travmayı en aza indirmek için iyi drenaja uygun mümkün olan en küçük çaplı kateteri kullanılması önerilir.

## UÇ TASARIMI

Çok çeşitli kateter uçları vardır (Şekil 4-5). İki ana tip düz uç ve coudé ucudur. Coudé Fransızcadır ve ucu hafifçe bükülmüş-kıvrık kateter anlamına gelir.

### DÜZ UÇ (NELATON TİP)

Standart yuvarlak düz uçlu katetere Nelaton kateter adı verilir. Rutin kateterizasyon için düz uçlu bir kateter kullanılmalıdır.

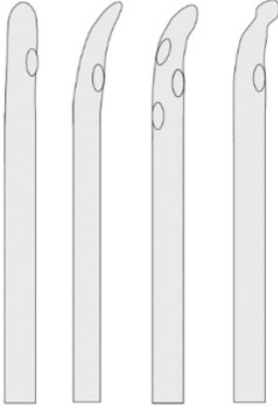
### KIVRIK UÇ (COUDÉ UCU)

Farklı uç tasarımları vardır:

- **Tiemann;** kavisli uçlu Tiemann kateteri, erkekte prostat eğrisini aşmak için tasarlanmıştır ve zor kateterizasyonda yardımcı olabilir.
- **Konik uç;** tıpkı Tiemann kateteri gibi kavisli bir uca sahiptir ancak kavisli uçta yer alan bir, iki veya üç drenaj gözüne sahiptir.

Tablo 3. Hasta grubu ve idrar karakteristiğine göre kateter çapları

Hasta Grubu	İdrar karakteristiği	Kateter çapı
Pediyatrik		6-10
Çok küçük vücut büyüklüğüne sahip yetişkin	Berrak idrar, döküntü yok, enkrüstasyon yok	10
Yetişkin	Berrak idrar, döküntü yok, enkrüstasyon yok, hematüri yok	12-14
Yetişkin	Hafif bulanık idrar, küçük pıhtılarla birlikte veya pıhtısız hafif hematüri, hiç veya hafif enkrüstasyon, döküntü yok veya hafif	16
Yetişkin	Orta ila ağır enkrüstasyon, orta-ağır döküntü	18
Yetişkin	Orta derecede pıhtılarla birlikte hematüri	18
	Ağır hematüri	20-24



**Şekil 4.** Uç tasarımı Soldan sağa: Nelaton (düz) uç, Tiemann ucu, konik uç ve zeytin ucu



**Şekil 6.** Balon uçlu kateterler

- **Zeytin ucu;** standart uçtan biraz daha büyüktür ancak dairesel şekli dar üretraların genişletilmesine olanak tanır ve uvarlatılmış uç herhangi bir engelle takılmayı önlemeye yardımcı olur.
- Rutin kateterizasyon için düz uçlu bir kateter kullanılır
- Kıvrık uçlu kateterler, erkek kateterizasyonunun karmaşık olduğu durumlarda kullanılabilir ve ucu yukarı bakacak şekilde (dorsal olarak) yerleştirilmelidir.
- Vücut sıcaklığının izlenmesi için veya radyasyon ölçümü için de foley kateterler mevcuttur.
- Mesane duvarını korumak, drenajı iyileştirmek ve hasta konforunu artırmak amaçlı balon uç tasarımı denetlenmektedir (Şekil 6).

## BALON BOYUTU VE DOLUMU

Kateter mesaneye yerleştirildiğinde balon üreticinin talimatlarına göre şişirilebilir. Kateterin üretrada şişirilmediğinden emin olmak için, özellikle erkeklerde balonu doldurmadan önce kateteri çatallanma noktasına kadar ilerletilmelidir.

Silikon kateterlerin su ile şişirilmesi zamanla balon-

dan su kaybına yol açabilir ve buna bağlı olarak kateterin düşme riski de oluşabilir. Bazı üreticiler balonun %10 sulu gliserin solüsyonuyla doldurulmasını önermektedir.

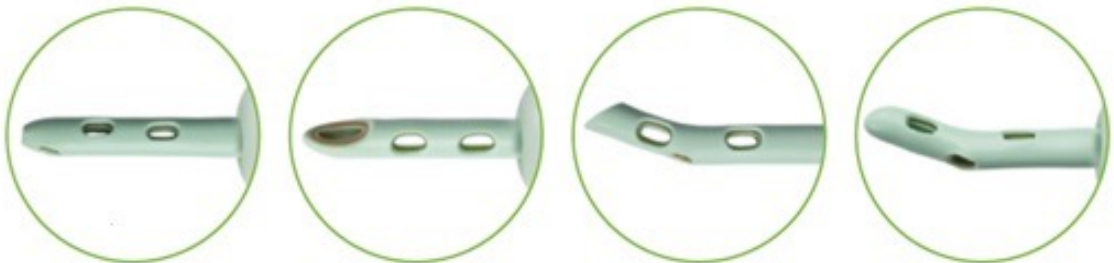
Balon hacmi, minimum ve maksimum olarak kateter boyutunun arkasındaki kateter bağlantısında belirtilir; örn Ch 12/5–10 ml veya cc.

Balonunun amacı kateteri mesanede yerinde tutmaktır. Daha büyük bir balon boyutunun kullanılması ve balondaki sıvı miktarının artırılması mesane boyunda basınç ülseri riskini artırabilir ve kateterin dış kısmından idrar sızıntısı sorununu çözmez.

Yetersiz veya aşırı şişirme kateterin drenaj gözlerinin tıkanmasına neden olabilir, mesane duvarını tahriş edebilir ve mesane spazmlarına yol açabilir.

Büyük balonlu kateter mesanede daha yukarıda durur ve rezidü idrar kalma potansiyeli taşır.

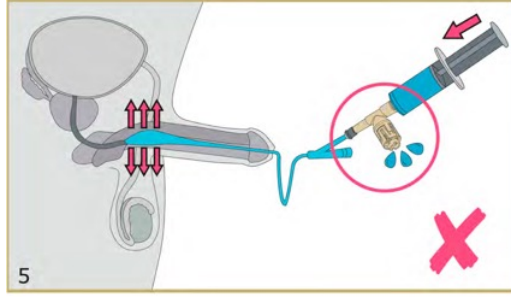
Bazı üreticilerin entegre balonlu kateterleri vardır; sıradan bir balonun düzgün olmayan kenarlarını ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Sürtünmeyi, travmayı, rahatsızlığı ve idrar tortusu birikimini azaltmak tamamen pürüzsüz bir yüzey oluşturmak amacıyla balon kateter şaftına entegre edilmiştir. Enkrüstasyonun olduğu bir kateterin çıkarılmasında avantaj olabilir.



**Şekil 5.** Uç tasarımı soldan sağa: Düz, Couvelarie, Dufour, Mercier ve Neobladder için



Şekil 7. Transüretral kateter emniyet valfi



## TRANSÜRETRAL KATETER EMNİYET VALFİ

Kalıcı kateteri olan ve hastaneye yatırılan hastaların %0,3-0,7'si kateter balonu yaralanmasına maruz kalacaktır.

Transüretral kateter emniyet valfi üretral kateter balonunun yaralanma riskini önler. Cihaz, üretral kateterin yerleştirilmesi sırasında kateterin sabitleme balonunun üretrada yanlışlıkla şişmesini önlemek üzere tasarlanmıştır. Emniyet valfi, kateterin sabitleme balonunun üretral şişirilmesi girişiminde bulunulması durumunda, kateter sistemindeki sıvının bir basınç tahliye valfi yoluyla dışarı çıkmasına izin verir (Şekil 7).

## KATETER SETLERİ

Bir kateter seti, kateterizasyonun hazırlık aşaması için eldivenler, altlık, böbrek küveti, pamuk topları ve gazlı bezler, forseps ve örtüyü içerebilir. Aynı zamanda idrar sondasının yerleştirilmesi için kayganlaştırıcı jel ve kateterinin balonunun şişirilmesi için steril su bulunur. Kateter ve drenaj torbası genellikle kateterizasyon paketlerinden ayırılır.

## ÜRETRAL KATETERİZASYON

### Prosedür kontrol listesi:

1. Numune kapları, böbrek küveti, pamuk topları ve tek kullanımlık gazlı bezleri içeren steril kateterizasyon paketi
2. Yatak koruması için tek kullanımlık ped
3. 2 çift eldiven; bunlardan biri kateteri tutmak için steril olmalıdır
4. Kateter; istediğiniz katetere ek olarak yedek bir kateter ve farklı/daha küçük boyutta bir kateter almanız önerilir
5. Steril anestezi kayganlaştırıcı jel (1 veya 2 tüp)
6. Gerekirse numune kabı

7. Temizleme solüsyonu
8. Bakterisidal alkol el dezenfektanı
9. 10 ml steril su (balonun şişirilmesi için), veya üretici tarafından önerildiği şekilde
10. Enjektör ve iğne steril su çekmek ve balonu şişirmek için
11. Tek kullanımlık önlük/koruyucu giysi
12. Kapalı bir idrar drenaj torbası sistemi,
13. Gerekirse bir kateter drenaj torbası standı

### Prosedür

1. Geçmiş sorunlar ve alerjiler için hasta dosyasını kontrol edin.
2. Hastanın işlemi anladığından emin olup onay alın.
3. Hastanın mahremiyetini sağlamak için işlemi hastanın yatağında veya klinikte paravanlar/perdeler kullanarak gerçekleştirin.
4. Hastanın sırtüstü, üretral meatusa erişebilir uygun pozisyona geçmesini sağlayın (Erkeklerde Supin, kadınlarda dorsal rekümbent pozisyonu)
5. Hastanın onurunu ve rahatını korumak için hastayı örtün
6. Enfeksiyon riskini azaltmak için sabun, su veya antibakteriyel alkollü el dezenfektanı kullanarak ellerinizi yıkayın
7. Kateterizasyon için gerekli malzemeleri hazırlayıp dış kılıfını açın
8. Çapraz enfeksiyon riskini azaltmak için aseptik teknik kullanarak torbayı katetere bağlayın
9. Hastanın mahremiyetini koruyan örtüyü kaldırın, idrarın yatağa sızmasını engellemek için hastanın altına ped yerleştirin
10. Ellerinizi antibakteriyel alkollü bir el antiseptiği ile tekrar temizleyin
11. Çapraz enfeksiyon riskini azaltmak için eldiven giyin
12. **Erkeklerde**
  - a. Penisini kaldırın ve varsa sünnet derisini bir gazlı bez kullanarak geri çekin ve solüsyonla glans penisini temizleyin. Sünnet derisinden başla-



arak, glans ve üretral meatusu temizleyin. Her bir parça için yeni bir gazlı bez kullanın. Penisin kaldırılması, penil üretrayı düzleştirir ve kateterizasyonu kolaylaştırır.

- b. Anestezik kayganlaştırıcı jelin 10-15 ml'sini yavaşça üretraya sıkın, penisi başparmağınız ve diğer parmaklarınızla sıkıca tutun ve jelin dışarı sızmasını önlemek için enjektörün ucunu meatusa sıkıca yerleştirin. Yeterli kayganlık üretra travmasını önlemeye yardımcı olur. Lokal anestezik kullanımı hastanın yaşadığı rahatsızlığı en aza indirir ve prosedürün başarısına yardımcı olabilir.
- c. Jelin üretrada kalmasını sağlamak için enjektör ucunu üretradan çıkarın ve üretrayı kapalı tutun. Alternatif olarak, bir penis kelepçesi kullanılabilir.
- d. Maksimum anestezik etkiyi sağlamak için ürün üzerinde önerilen süre kadar bekleyin (3-5 dk.).
- e. Kateteri nazıkçe bifurkasyona-çatallanma noktasına kadar ilerletin. Penis diğ er elinizle çekerek her zaman dik tutun. İdrar akıyorsa simfiz pubis bölgesine nazıkçe baskı uygulayın.
- f. Kateterden idrar geldiğ inden emin olduktan sonra üreticinin talimatlarına göre balonu yavaşça şişirin.

## 12. Kadınlarda

- a. Labia majora, sonra labia minor ve son olarak üretra meatusu temizleyin. Perine ve anüsten üretraya doğru herhangi bir bakterinin bulaşını önlemek için önden arkaya temizleyin.
  - b. Enfeksiyonu önlemek için mevcut eldivenleri steril bir çift eldivenle değ iştirin.
  - c. Üretranın kontaminasyon riskini en aza indirmek ve üretranın iyi bir görünümünü elde etmek için labia'yı tek elle ayırın ve yukarı doğru çekin.
  - d. Meatusu biraz kayganlaştırıcı uygulayın ve ardından enjektörün ucunu meatusa yerleştirin ve yavaşça 6 ml jeli üretraya sıkın. Ardından enjektörün ucunu üretradan çıkarın.
  - e. Kateteri steril eldivenin içinde elinizle alın. Kateteri meatusa yerleştirin ve mesaneye ulaşana ve idrar gelene kadar kateteri üretra boyunca yavaşça ilerletin. Ardından balonun mesanede olduğ undan emin olmak için kateteri 2 cm daha derine ilerletin.
13. Kateteri hafifçe geri çekin. Balonun mesane boynuna oturması optimum idrar drenajını sağlar.
  14. Hastanın konforunu sağlamak, üretra ve mesane boynu travması riskini azaltmak için kateteri sabitleyin. Hastanın hareket etmesi veya penisin sertleş-

mesi sırasında kateterin gerginleşmediğ inden emin olun.

15. İşlemden sonra glans penisin temizlendiğ inden ve varsa sünn et derisinin yeniden konumlandırıldığı ndan emin olun
16. Hastanın rahat bir pozisyona gelmesine yardımcı olun. Hastanın cildinin ve yatağ ın kuru olduğ undan emin olun.
17. Daha önce idrar retansiyonu geçiren hastalarda mesane kapasitesinin farkında olmak, böbrek fonksiyonunu ve sıvı dengesini izlemek için idrar miktarını ölçün.
18. Gerekirse laboratuvar incelemesi için idrar örneğ i alın
19. Daha sonraki durumlarda bir referans veya karşılaştırma noktası sağlamak için bilgileri kaydedin
  - kateterizasyon nedenleri
  - kateterizasyonun tarihi ve saati
  - kateter tipi, uzunluğ u ve boyutu
  - balona verilen su miktarı
  - parti numarası ve üretici
  - kullanılan drenaj sistemi
  - prosedür sırasında tespit edilen sorunlar
- External sfinkter direnci hissedilirse, penis üzerindeki çekmeyi hafifçe arttırın ve katetere sabit, nazık bir basınç uygulayın. Hastadan idrar yapıyormuş gibi hafifçe ıkınmasını isteyin
- Kateteri U şeklinde bulbar üretradan geçiremem e durumunda, kıvrık uçlu (Tiemann) bir kateter kullanın veya üretrayı düzleştirmek için penis diğ er bir pozisyonda tutun veya hastadan öksürmesini isteyin
- Tiemann ucu prostatik üretradan geçişi kolaylaştırmak için saat 12 pozisyonunda yukarı doğru bakmalıdır
- Küçük lümenli bir kateter üretrada kıvrılabilir; bazı durumlarda biraz daha büyük bir boyutu kullanmak gerekebilir
  - Meatal hijyeni korumak için gereken tek şey rutin günlük kişisel hijyendir. Etkili meatus temizliğ i elde etmek için sabun ve su yeterlidir.
  - Üretral Kateterlerde tıkanıklığı önlemek için, kateter ve toplama tüpü kıvrılmamalı, toplama torbası her zaman mesane seviyesinin altında tutulmalı (idrara yerçekimiyle boşalmasına izin vermek için) ve asla yere konulmamalıdır.
  - Toplama torbasını boşaltırken temiz toplama kabı kullanın; sıçratmaktan kaçının ve drenaj musluğ unun steril olmayan toplama kabıyla temas etmesini önleyin.
  - Kateteri yerleştirdikten sonra hareketini ve üretra çekişini önlemek için sabitleyin.



**Şekil 8.** Erkeklerde özellikle omurilik yaralanması olan hastalarda, üretra kateterinin karına doğru fiksasyonu

Erkeklerde, idrar kateterini karına, kadınlarda ise bacağına sabitleyin (Şekil 8).

- İdrar kateteri çıkarılmadan önce klemplemeyle yapılan mesane egzersizinin bir faydası olup olmadığı belirsizdir. Kateter çıkarılmadan önce klemplemeyle mesane eğitimi rutin bir yöntem olarak önerilmemektedir
- Kabızlık, kateterin yeterli şekilde boşalmasını önleyen drenaj lümenine baskıya neden olabilir. Bu da üretral reflü neden olabilir. Kronik kabızlık ayrıca idrar sızıntısına ve mesane spazmlarına neden olabilir.
- Kateter değişimi kateterin malzemesine bağlıdır. Kateterle ilgili herhangi bir sorun tespit edilmediği sürece lateks kateter 2 silikon kateter 12 hafta değiştirilir,
- Çıkarıldıktan sonra kateterde kabuklanma olup olmadığını kontrol edin. Kateterin kabuklandığını fark etmek ve kabuklanma olmadan önce kateteri değiştirmeyi planlamak için bir kateter günlüğü önerilir.

## KAYNAKLAR

1. Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care Indwelling catheterisation in adults Urethral and Suprapubic 2024
2. Cravens DD, Zweig S. Urinary catheter management. *American Family Physician*. 2000;61:369-76.
3. Gammack JK. Use and management of chronic urinary catheters in long-term care: much controversy, little consensus. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2002;3:162-8.
4. Saint S, Kaufman SR, Rogers MA, et al. Condom versus indwelling urinary catheters: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1055-61.
5. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31 Suppl 1:S68-78.
6. Marklew A. Urinary catheter care in the intensive care unit. *Nursing in Critical Care*. 2004;9:21-7.
7. Newman DK. Internal and external urinary catheters: a primer for clinical practice. *Ostomy/wound management*. 2008;54:18-35.
8. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;17:299-303.
9. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:342-47.
10. Warren C, Fosnacht JD, Tremblay EE. Implementation of an external female urinary catheter as an alternative to an indwelling urinary catheter. *Am J Infect Control*. 2021;49:764-8.
11. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infections 2009 - Update June 2019. Centers for Disease Control and Prevention; 2019. p. 1-61.
12. Talacs EB, Leslie SW, Badalato G, et al. Medical Student Curriculum: Bladder Drainage. [www.aunet.org](http://www.aunet.org)2018.
13. Smith JAM. Indwelling catheter management: From habit-based to evidence-based practice. *Wound Management & Prevention*. 2003;49. h
14. O'Connor EM, Croghan SM, Baird O, et al. A Prospective Multi-institutional Study Using a Novel Safety Valve for the Prevention of Catheter Balloon Inflation Injury of the Urethra. *J Urol*. 2023;210:179-85
15. Rew M. Caring for catheterized patients: urinary catheter maintenance. *Br J Nurs*. 2005;14:87-92.
16. Clifford E. Urinary catheters: reducing the incidence of problems. *Community nurse*. 2000;6:35-6.
17. Nazarko L. Providing effective evidence-based catheter management. *British Journal of Nursing*. 2009;18:S4, S6, S8, passim.
18. Wilde MH. Understanding urinary catheter problems from the patient's point of view. *Home Healthcare Nurse*. 2002;20:449-55
19. Marcus J, Drake, Katherine Anderson, Andrew Gammie, Nicola Morris, Tony Timlin, Nikki Cotterill et al. Development and first-in-human testing of FLUME urinary catheter with protected tip and relocated drainage holes. *Continence*, Volume 8, 2023, 101054.



# Üreteral Kateterler ve Kateterizasyon

Aykut UÇAR, Cem Nedim YÜCETÜRK, Hakkı PERK

Üreteral kateterizasyon; retrograd piyelografi çekilmesi, üst üriner sistemden idrar sitolojisi veya kültürü toplanması, taş cerrahisi öncesi, endoskopik üst üriner sistem biyopsisi işlemlerinde retrograd veya antegrad yoldan üreterin enstrümantasyonudur.

Uygulanacak cerrahi işlemin tipine göre, yalnızca işlem sırasında kullanım için ya da cerrahi sonrası dönemde kısa veya uzun süreler hastada kalması için tasarlanan kateterler bulunmaktadır. Bu kateterler; yapıldığı materyallere, uçlarının açık veya kapalı olmasına, kıvrık olup olmamasına, yapılacak cerrahiye ve süreye göre değişiklik gösterebilir.

Üreter kateterizasyonu retrograd veya antegrad yoldan yapılabilir ayrıca açık cerrahiler sırasında üreter direkt olarak kateterize edilebilir. Akut veya kronik üreter obstrüksiyonlarında genel olarak idrar yolu enfeksiyonu yoksa retrograd üreteral kateterizasyon antegrad yola göre tercih edilir. Ancak üst üriner sistem obstrüksiyonuna enfeksiyon tablosunun da eşlik ettiği ve acil drenaj gereken durumlarda retrograd kateterizasyon yerine perkütan drenaj tercih edilir.

Özellikle obstrükte üst üriner sistemin drenajının sağlanması amacı ile üreterin kateterize edildiği işlemlerde üretere geçici veya uzun süre kalacak şekilde bir üreter kateteri alt tipi olan üreteral stentler konulmaktadır.

## ÜRETERAL KATETER ÇEŞİTLERİ

Endoskopik cerrahinin, teknolojinin ve cerrahi tekniklerin ilerlemesi ile cerrahi tipine ve kullanım amacına göre farklı tasarlanan pek çok üreter kateteri geliştirilmiştir. Açık uçlu üreter kateterleri, düdük uçlu kateter, zeytin uçlu kateter, kaval uçlu kateter genellikle retrograd piyelografi veya perkütan taş cerrahisi öncesi kateterizasyonda kullanılır. Üreteral akses kılıflar ise retrograd intrarenal cerrahide (RIRS) böbrek içi basıncı azaltıp drenaj sağlamak, taş parçacıklarının dışarı atılmasını kolaylaştırmak ve fleksible üreterorenoskopun kolay geçişini sağlamada kullanılır. Üreteral balon dilatatör kateteri dar üreterlerde lümeni genişletmek amacıyla üretilmiştir. Üreteral basket kateterler küçük boyuttaki taşların üreterden dışarıya alınması için kullanılır. Endopiyelotomi stentleri renal pelvisteki ve üreteropelvik bileşkedeki dar segmentin endoskopik olarak açıldıktan sonra iyileşmesine yardımcı olmak ve tekrar obstrükte olmaması adına kullanılan bir ucu diğer uca göre daha kalın stentlerdir. Stentler ipli, açık uçlu, kapalı uçlu, biyofilm kaplı, enzim kaplı olabilir.

Üreteral stentler genellikle taş cerrahileri sonrası, bir ucu mesanede, diğer ucu da böbrek içerisinde kalacak şekilde üretere konulan ve idrar akışının devamını kolaylaştıran, yumuşak, içi boş kateterlerdir. Üreteral



Şekil 1a. Üçlarına göre üreter kateterleri



Şekil 1b. İki ucu da açık Pigtail kateter/Double J stent



Şekil 1c. Tek ucu açık Double J Stent



Şekil 1d. Endopiyeletomi stenti



Şekil 1e. Üreteral balon dilatatör



Şekil 1f. Üreteral basket kateter



Şekil 1g. Üreteral biyopsi kateteri

stent ilk kez 1967’de Zimskind ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Her iki ucu kıvrılarak “J” veya “O” şeklini alan stente çift J yani Double J (DJ) stent denilir. Stentin mesaneye veya böbreğe migrasyonu bu özellik ile engellenir. 1978’de Finney tarafından tanımlanan DJ stentler halen sıklıkla kullanılmaktadır.

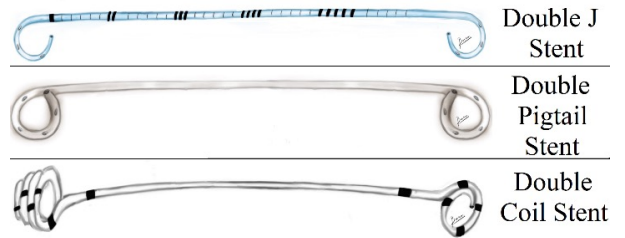
Üreteral stentler yumuşak veya sert yapıda, yapıldığı materyale göre plastik, polivinil klorür ya da metalik olabilir. Üzerine yapılan karbon gibi kaplamalar ile stent ömrü uzatılabilir. Metalik stentler 1 yıl boyunca üreterde kalabilir. Hidrofilik kaplama üreterden geçişi kolaylaştırır. Enfeksiyon veya enkrusitasyon riski kaplamalar ile azaltılabilir.

Üreteral stentler, üreter taşının kırılmadığı durumlarda taşın kenarından böbreğe gönderilerek böbrek ile mesane arası drenajı sağlayıp geçici olarak obstrüksiyonu giderebilir. Üreter veya böbrek taşının endoskopik olarak lazer ile küçük parçalara ayrıldığı üreterorenoskopi cerrahisi sonrası kırılan taş parçacıklarının kolay dökülmesi veya birleşip idrar akışını tıkamaması için üreteral stent yerleştirilebilir. Üreteral ödem azalana kadar idrar pasajını sağlamada yardımcı olur, böylelikle renal kolik de azalır. Böbrek içerisinde obstrüksiyona sekonder biriken enfekte idrarın mesaneye, oradan da vücut dışına drenajına yardımcı olur. Ayrıca cerrahi sonrası oluşabilecek kan pıhtılarının da atılmasını kolaylaştırır ve pasajın tıkanmasını önler. RIRS hastasında ise üreteral akses kılıfın yerleştirilemediği durumlarda DJ stent konulması pasif dilatasyon sağlayarak bir sonraki işlemde akses kılıfın geçişini kolaylaştırır.

Teknoloji sayesinde üreterorenoskop ve akses kılıf boyutlarının küçültülmesi ile DJ stent kullanılarak pasif dilatasyon yapılması gereksinimi azalmaktadır.

Üst üriner sistemin optimal drenajını sağlamak için değişik boyutlarda stentler geliştirilmiştir. İdrar akışını en yüksek oranda sağlamak için stentlerin çoğuna drenaj delikleri konulmuştur. Stentin üreterdeki pozisyonunun korunması için kıvrık uçlu stent seçiminin yanı sıra uygun kateter uzunluğu seçimi de önemlidir. Mevcut DJ stentlerin uzunluğu 12 ile 30 cm arasında değişirken, uç sarmalları tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Stent seçimi hastanın yaş, cinsiyet, boy gibi üreter uzunluğuna etki edecek faktörlere göre kişiye özgü olmalıdır.

DJ stentler genellikle poliüretan, silikon gibi biyouyumlu malzemelerden yapılır. Bu malzemeler esneklik, dayanıklılık, üreterde reaksiyona sebep olmama özel-



Şekil 2. Üretildiği materyale, uçlarının kıvrımına göre değişik yapıda üreteral stent örnekleri ve idrar akışını sağlamak için stentlere konulan drenaj deliklerinin görseli

likleri ile tercih edilir. DJ stentlerin kaplama özellikleri bakteriyel direnç ve hidrofilik özellik sağlar. Biyofilm kaplı, hidrofilik kaplı, heparin kaplı stentler mevcuttur. Ayrıca üreteral kateterler floroskopide görüntülenebilmesi adına tamamen veya kısmen radyopak olarak üretilirler.

## ÜRETERAL KATETERİZASYON ENDİKASYONLARI

### a) Cerrahi Sırasında Üreterin Geçici Olarak Kateterizasyon Endikasyonları

- Üreteral obstrüksiyonun giderilmesi ve drenajın sağlanması
- Üreteral akses sağlamak
- Açık cerrahilerde üreterin bulunmasında kolaylık sağlamak
- Ürolojik cerrahi dışı iyatrojenik yaralanmalarda veya üreteral yaralanma riski çok yüksek olan cerrahilerde üreterin bulunmasında kolaylık sağlamak

### b) Üreteral Stent Takılması Endikasyonları

- İdrar drenajının sağlanması
- Taş cerrahileri sonrası büyük taş parçacıklarının varlığı
- Ödeme bağlı post operatif yüksek obstrüksiyon riski
- Kan pıhtısı tıkanması olasılığı varlığı
- ESWL sonrası renal kolik veya taş yolu oluşması durumları
- Enfektif bir komplikasyon mevcudiyeti
- Üreteral enstrümantasyon, üreteral akses kılıf kullanımı veya travmatik üreterorenoskopi sonrası
- Renal transplantasyon, üreteral reimplantasyon
- Piyeloplasti, endopiyelotomi, piyelolitotomi
- Üreteral darlık veya travma onarımı
- Travma ya da cerrahi kaynaklı veya fistüle bağlı idrar kaçağı

Günümüzde taş cerrahisi sonrası her hastaya üreteral DJ stent takılması gereksinimi yoktur. Cerrah hastada stentin bırakılmasının getireceği sıkıntıları da göz önünde bulundurarak karar verir. Çoğu otorite akses



Şekil 3. Üreteral akses kılıf



Şekil 4. Üreter taşı nedeni ile DJ Stent yerleştirilmesi

kılıf kullanılan vakalarda akses kılıfın vereceği üreter duvarı hasarını önlemek için rutin olarak üreteral stent takılmasını önermektedir.

## RETROGRAD ÜRETERAL KATETERİZASYON - CERRAHİ TEKNİK

Retrograd üreter kateterizasyonu genel, bölgesel veya lokal anestezi ile yapılabilir. Acil şartlarda antikoagülan kullanımı halinde bile uygulanabilir. Lokal anestezi ile acil durumlarda kanama olmadan dikkatli bir şekilde stent takmak mümkündür.

Açık uçlu, zeytin uçlu, düdük uçlu, kaval uçlu üreter kateterleri, retrograd piyelografi için tercih edilir. Kateterizasyon öncesi görüntüde kafa karıştırıcı defekt görülmemesi adına hava verilmemesine dikkat edilmelidir. Ortalama bir toplayıcı sistem kapasitesi 8 ml'dir. Verilecek fazla sıvı piyelolenfatik veya piyeloventöz reflü ya da forniks rüptürüne yol açabilir. Bu yüzden floroskopi ile optimal kontrast madde volümü belirlenir. İşlem lokal anestezi ile yapılıyorsa toplayıcı sistemdeki aşırı sıvı kendini flank ağrı ile belli edebilir. Düşük basınçta kontrast madde enjeksiyonunda sistematik emilim gözlenmemektedir.



**Şekil 5.** Retrograd piyelografide kullanılan açık uçlu üreter kateteri

Retrograd üreteral kateterizasyonda genellikle hasta litotomi pozisyonundadır. Sistoskop ile üretral meadan geçilerek mesaneye ulaşılır. Sistematik olarak sistoskopi yapılır. Kateterize edilecek üreter orifisinin bulunması güç olabilir. Uzun süredir mesanede sonda olması, üriner enfeksiyon, üreter alt uç taşı gibi durumlarda görülen ödem ve üreteral reimplantasyon ya da renal transplantasyon öyküsünün olması üreter orifisinin yerinin belirlenmesini zorlaştırır. Üreter orifisinin tespitinin güç olduğu durumlarda kontralateral üreter orifisi bulunabilirse interüreteral kabarıntı takip edilerek aranan üreter orifisi de bulunabilir. Bu mümkün değil ise mesane içerisindeki üreteral çıkıntının bulunması veya jet idrar akımının tespiti ile üreter orifisi bulunabilir. Buna rağmen bulunamıyor ise intravenöz metilen mavisi uygulaması faydalı olabilir. İntravenöz verilen metilen mavisinin üreter orifisinden dışarıya atılmasının 5-20 dakika kadar sürebileceği akılda tutulmalıdır. Üreterin tespitinden sonra genellikle üreter sorunsuz olarak kateterize edilir. Benign prostat hiperplazisi, geçirilmiş üreteral reimplantasyon veya retroperitoneal cerrahiler, alt ekstremité hareket kısıtlılığı, iskelet anomalileri, üreteral ödem, üreteral kink varlığında kateterizasyon güçleşebilir hatta mümkün olmayabilir.

Kateterize edilecek üreter orifisi tespit edildikten sonra üreterin çeşitli açılarını geçmek için üretere kılavuz tel yerleştirilir. Kılavuz tel üzerinden amacına uygun olarak seçilen kateter üretere yerleştirilir. Sonrasında kılavuz tel çekilerek kateter, üreter içerisinde bırakılır ve cerrahiye devam edilir. İşlem sonrası röntgen çekilerek üreter kateterinin pozisyonu değerlendirilmelidir.

## ANTEGRAD ÜRETERAL KATETERİZASYON - CERRAHİ TEKNİK

Son yıllardaki perkütan taş cerrahisi sonrası tüpsüz cerrahi yaklaşımı ile nefrostomi kateteri veya malekot gibi kateterlerin konulması yerine DJ stent kullanımı artmaktadır. DJ stent dahi konulmadan tamamen tüpsüz cerrahi yaklaşımını cerrah tecrübesi ve hasta ile ilgili faktörler belirler. Bu endoskopik kombine intrarenal cerrahi (ECIRS) için de geçerlidir.

Antegrad üreteral kateterizasyon işleminde en sık prone pozisyon tercih edilir. Ancak supin pozisyon tercihi de artmaktadır. Hastaya pozisyon verildikten sonra floroskopi ve ultrason eşliğinde böbrek tespit edilir. Perkütan olarak 12. kosta altından veya gerekirse kosta-talar arası iğne ile toplayıcı sisteme girilir. Böbreğe genellikle alt veya orta polden giriş yapılır. İdrarın geldiği görüldükten sonra kılavuz tel gönderilir. Floroskopik olarak kılavuz telin üreterde olduğu teyit edilir. Kılavuz tel üzerinden antegrad yoldan üreteral DJ stent takılabilir veya nefrostomi takılabilir. İşlem bir taş cerrahisi ise kılavuz tel üzerinden dilatasyon yapılarak perkütan nefrolitotomi ameliyatı yapılabilir.

Antikoagülan kullanımı durumunda olası bir kanama riskine karşı perkütan yoldan antegrad DJ stent takılması yerine öncelikle retrograd kateterizasyon tercih edilmektedir.

Gebe hastalarda hidronefroz veya piyonefroz durumlarında hastanın gebelik haftasına göre perkütan kateterizasyon veya retrograd kateterizasyon seçimi hâlen tartışmalıdır. Düşük riski, anestezi riskleri, gebelik haftası, hastanın tercihi kateterizasyon yolunu belirler.

## ÜRETERAL KATETERİZASYON KOMPLİKASYONLARI

Üreteral stent takılması sonrası en çok yanma, batma hissi ve hematüri görülür. Mesanede rahatsızlık hissi ve işeme esnasında böbrekte rahatsızlık hissi olabilir. Stente bağlı hassasiyet sebebiyle sık idrara gitme ihtiyacı hissedilebilir. Stentin mesanede yol açabileceği mukozal hasar ve buna bağlı oluşabilecek ağrının geçmesi bazen zaman alabilir.

Üreteral stentin ne kadar süre hastada kalacağı cerrahi tecrübe, üreter duvarı hasarı mevcudiyeti, perforasyon hali, ödem ya da pıhtı tıkanması ihtimali durumlarına göre; günler, haftalar veya daha uzun süreler olabilir. Üreterin tam kat veya kısmen kesildiği durumlarda veya üreterolitotomi, piyeloplasti cerrahileri sonrası daha uzun süreler tutulmalıdır. Fakat stentlerin üreterde kaldığı süre boyunca komplikasyonlara sebep olabileceği unutulmamalıdır.

## ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR (2-4 HAFTA) VE ERKEN KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

Stent takıldıktan sonraki ilk 1 aylık süreçte batma hissi, dizüri, rahatsızlık hissi, hematüri, alt üriner sistem semptomları, stente sekonder veziköüreteral reflü gözlemlenebilir. Hastalar yaşanması muhtemel durumlar hak-

kında bilgilendirilmelidirler. En sık görülen semptom stente bağlı rahatsızlık hissidir ve stent çekildikten sonra şikâyetin ortadan kalkacağı hastaya anlatılmalıdır. Hafif hematüri hali olabileceği anlatılmalıdır. Ciddi hematüri durumlarında idrar akışının devamı için mesane irrigasyonu yapılabilir. Sonuç alınmazsa görüntüleme ve tam kan tetkiki yapılmalıdır. Gereği halinde stent çıkarılmalıdır. Diğer erken dönem komplikasyonların önlenmesi amacı ile antienflamatuvar reçete edilmeli, uygun hidrasyonun sağlanması önerilmelidir. Semptoma göre medikal tedavi verilmelidir. Tedaviye rağmen hastanın şikâyetlerinde düzelme olmaması halinde stentin çıkarılması düşünülmelidir.

## GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR (>4 HAFTA) VE GEÇ KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

Üriner sistem enfeksiyonu sık görülebilen bir geç dönem komplikasyondur, genellikle bakteriyel kolonizasyon sebebiyle oluşur. Riskli hastalara profilaktik antibiyotik verilebilir, enfeksiyon gelişmesi durumunda ampirik tedavi başlanabilir veya idrar kültürüne uygun antibiyotik seçilebilir. Enfeksiyon devamı halinde stent çıkarılmalıdır veya değiştirilmelidir.

DJ stentlerin uzun dönem komplikasyonlarının çözümlenmesi için kaçınmak için stentin 6 hafta ile 6 ay arasında tutulması veya değiştirilmesi gerekmektedir. Stent üreterde uzun süre kalırsa stentte migrasyon, parçalanma, enkrustasyon görülebilir veya stent hasta tarafından unutulabilir. Stent üreterde altı hafta ve altında tutulursa %9, on iki haftadan uzun süre tutulursa %76 oranında enkrustasyon gözlenmiştir.

Stentin üreterde kalma süresi uzadıkça stent obstrüksiyonu, buna bağlı hidronefroz ve sonuç olarak renal fonksiyon kaybı gelişebilir. Stentin erken çıkarılması veya değiştirilmesi ile bu komplikasyonlar önlenir.

Uzun dönem stent komplikasyonlarından stent migrasyonu veya parçalanması halinde endoskopik olarak stent ve parçaları çıkarılabilir. Çıkarılmadığı durumlarda perkütan yolla veya açık cerrahi ile stent ve parçalarının çıkarılması gerekir.

Stente rağmen hastada yeni gelişen hidronefroz veya böbrek fonksiyon değerlerinde bozulma tespit edilirse stent obstrüksiyonu akla getirilmeli ve stent değişimi yapılmalıdır.

RIRS veya ECIRS cerrahileri için üreteral akses kılıf yerleştirilmesi üreter hasarına sebep olabilir. Sonucunda üreter darlığı gelişebilir. Üreteral akses kılıfın çap artışı ile hasar insidansı doğru orantılıdır. Üreteral

akses kılıf kullanımının uzun dönem sonuçları henüz net olmasa da üreter darlığı riski açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Mevcut bilgiler ışığında çok sayıda ve büyük boyutta böbrek taşları varlığında RIRS cerrahisi sırasında üreteral akses kılıf kullanımı, kullanılmadığı duruma göre daha güvenlidir.

## ÜRETERAL KATETERİZASYON KONTRAENDİKASYONLARI

- Sistit (Enfeksiyon retrograd olarak böbreklere taşınabilir)
- Kateter malzemelerine karşı alerji veya hassasiyet
- Ciddi üreter darlığı (Öncesinde darlığın açılması gerekir)
- Stabil olmayan hemodinami durumu (Öncelikle hemodinami düzeltilmeli veya hidronefroz, piyonefroz gibi acil durum halinde perkütan nefrostomi takılması düşünülmeli)
- Tam obstrüksiyon (Stent retrograd ilerletilemeyeceği için öncelikle obstrüksiyon etiyojisi giderilmeli, taş varsa tamamen veya kateterin geçişine izin verecek kadar kısmen lazer yardımı ile kırılmalıdır.)
- Pıhtılaşma veya kanama bozukluğu
- Hasta reddi veya uyumsuzluğu

## KAYNAKLAR

1. Rosevear HM, Kim SP, Wenzler DL, Faerber GJ, Roberts WW, Wolf JS Jr. Retrograde ureteral stents for extrinsic ureteral obstruction: nine years' experience at University of Michigan. *Urology*. 2007 Nov;70(5):846-50.
2. Ng CK, Yip SK, Sim LS, et al. Outcome of percutaneous nephrostomy for the management of pyonephrosis. *Asian J Surg*. 2002 Jul;25(3):215-9.
3. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol*. 1967 May;97(5):840-4.
4. Finney RP. Experience with new double J ureteral catheter stent. *J Urol*. 1978 Dec;120(6):678-81.
5. Beysens M, Tailly TO. Ureteral stents in urolithiasis. *Asian J Urol*. 2018 Oct;5(4):274-286.
6. Hubert KC, Palmer JS. Passive dilation by ureteral stenting before ureteroscopy: eliminating the need for active dilation. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):1079-80; discussion 1080.
7. Rubenstein RA, Zhao LC, Loeb S, Shore DM, Nadler RB. Pre-stenting improves ureteroscopic stone-free rates. *J Endourol*. 2007 Nov;21(11):1277-80.
8. Jessen JP, Breda A, Brehmer M, et al. International Collaboration in Endourology: Multicenter Evaluation of Pre-stenting for Ureteroscopy. *J Endourol*. 2016 Mar;30(3):268-73.
9. Assimos D, Crisci A, Culkin D, et al. Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study. *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):648-54.
10. Yang Y, Tang Y, Bai Y, Wang X, Feng D, Han P. Preoperative double-J stent placement can improve the stone-free rate for pa-



- tients undergoing ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*. 2018 Oct;46(5):493-499.
11. Chen AS, Saltzman B. Stent use with extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol*. 1993 Apr;7(2):155-62.
  12. Tiller JC, Liao CJ, Lewis K, Klivanov AM. Designing surfaces that kill bacteria on contact. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 22;98(11):5981-5.
  13. Lewis K, Klivanov AM. Surpassing nature: rational design of sterile-surface materials. *Trends Biotechnol*. 2005 Jul;23(7):343-8. doi: 10.1016/j.tibtech.2005.05.004. PMID: 15922467.
  14. Wang H, Man L, Li G, Huang G, Liu N, Wang J. Meta-analysis of stenting versus non-stenting for the treatment of ureteral stones. *PLoS One*. 2017;12:e0167670.
  15. Nabi G, Cook J, N'Dow J, McClinton S. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:572.
  16. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *J Urol*. 2016;196:1161-9.
  17. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. EAU guidelines on urolithiasis. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2020v4-1.pdf>. Accessed 20 Dec 2020.
  18. Song T, Liao B, Zheng S, Wei Q. Meta-analysis of postoperatively stenting or not in patients underwent ureteroscopic lithotripsy. *Urol Res*. 2012;40:67-77.
  19. Haleblan G, Kijvikai K, de la Rosette J, Preminger G. Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review. *J Urol*. 2008;179:424-30.
  20. Stern JM, Yiee J, Park S. Safety and efficacy of ureteral access sheaths. *J Endourol*. 2007 Feb;21(2):119-23.
  21. L'Esperance J, O., et al. Effect of ureteral access sheath on stone-free rates in patients undergoing ureteroscopic management of renal calculi. *Urology*. 2005. 66: 252.
  22. Garofalo M, et al. Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multi-variable analysis. *Urolithiasis*. 2013;41:347-53.
  23. Shigemura K, Yasufuku T, Yamanaka K, Yamahsita M, Arakawa S, Fujisawa M. How long should double J stent be kept in after ureteroscopic lithotripsy? *Urol Res*. 2012;40:373-6.
  24. Nevo A, Mano R, Baniel J, Lifshitz DA. Ureteric stent dwelling time: a risk factor for post-ureteroscopy sepsis. *BJU Int*. 2017;120:117-22.
  25. Komeya M, Usui K, Asai T, et al. Outcome of flexible ureteroscopy for renal stone with overnight ureteral catheterization: a propensity score-matching analysis. *World J Urol*. 2018;36:1871-6.
  26. Lima, A., et al. Impact of ureteral access sheath on renal stone treatment: prospective comparative non-randomised outcomes over a 7-year period. *World J Urol*, 2020. 38: 1329.

# Sistoskopi ve Üreteroskopi

Mehmet SOLAKHAN

## GİRİŞ

Günümüzde kapalı ameliyatlara artan ilgi, endoskopik cihazların ve aletlerin hızlı gelişimine çok fazla katkı sağlamıştır. Üriner sistemin endoskopik tedavisi ürolojik işlemlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Ürolojide endoskopi, hem tanı hem de tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Üretra, prostat, mesane patolojileri, üriner sistem taşlarının tedavisi ve üriner sistemin onkolojik hastalıklarında endoskopik aletler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bölümde, endoskopinin temelini oluşturan sistoüretroskopi ve üreterorenoskopi uygulamalarının; endikasyonları, ekipmanları güncel haliyle anlatılacaktır.

## SİSTOÜRETROSKOPİ

Sistoüretroskopi; anterior ve posterior üretranın, mesane boynu ve mesanenin bir endoskop aracılığı ile doğrudan gözlenmesi işlemidir. Üretroskop, ilk kez Alman hekim Philip Bozzini (1773-1809) tarafından tıp dünyasına sunulmuştur. Fakat o yıllarda Viyana Tıp Akademisi bu icadın önemsiz olduğunu düşünerek kullanılmasını tavsiye etmemiştir. İlerleyen dönemlerde 1826 yılında Pierre Segalas, 1853 yılında Desormeaux, 1867 yılında Julius Bruck, 1874 yılında Gruenfeld, 1876 yılında Max Nitze, 1883 yılında Newman, 1910 yılında Brown ve Buerger ve son olarak McCarthy'nin katkıları ile bugün kullandığımız üst düzey teknolojiye sahip endoskopik sistemlere ulaşmıştır. Fleksible aletler ilk olarak Mikulicz tarafından geliştirildi. İlk semifleksibl sistoskopi işlemi 1936'da Wolf ve Schindler tarafından geliştirilen alet kullanılarak yapıldı (1).

## Ekipmanlar

Rijit ya da bükülebilir endoskoplar kullanılarak yapılabilmektedir. Sistoskopun dış çapı French (Fr) skalasına göre belirtilir. Bir Fr, 1/3 mm'ye karşılık gelmektedir. Pediatrik sistoskoplar genellikle 8-12 Fr, erişkin sistoskoplar ise 16-25 Fr çapındadır. Rijit sistoskoplar, bir kılıf, obturator, köprü ve teleskopik lensten oluşur (Resim 1). Optik lense bağlanan harici xenon veya halojen ışık kaynaklarından elde edilen soğuk ışık, bir fiber optik kablo aracılığı ile endoskopa aktarılır (Resim 2). Üretroskopi sırasında en iyi görüş, 0 veya 12 derece açılı lensler ile sağlanır iken, sistoskopi işleminde genellikle 30 derece açılı lensler tercih edilir ve bu teleskoplar trigon, kubbe, arka ve yan duvarlar için mükemmel görüş sağlar. Yetmiş derece açılı lensler, ön duvar, kubbe ve inferior lateral duvarlarda daha iyi bir görüşe olanak sağlar. Yüz yirmi derece açılı lense sahip teleskoplar ise mesane boynunun değerlendirmesinde kullanılır (2). Sistoskopi sırasında genellikle beyaz ışık kullanılır. Be-



Resim 1. Üretrosistoskopi ekipmanları (Sırasıyla optik, ara parçalar, obturator, sistoskop kılıfı) (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)



**Resim 2.** Fiberoptik ışık kaynağı kabloları (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)

yaz ışık sistoskopi (BIS) de bazı malign oluşumlar özellikle karsinoma in situ (CIS) gözden kaçırılabilir. Bu nedenle ürotelyal kanserin tanı oranını artırmak amacı ile dar bant görüntüleme (DBG) ve porfirin tabakalı floresan gibi ışık kaynağı modifikasyonları geliştirilmiştir. DBG’de doku yüzeyine orta dalga boylarında mavi (415nm) ve yeşil (540nm) dar bant aralığında ışık tutulduğunda vasküler yapılar kahverengi veya yeşil renkte görülür iken, mukoza pembe veya beyaz renkte izlenir. Floresan sistoskopi veya mavi ışık sistoskopi olarak da bilinen fotodinamik tanı (FDT) yönteminde, normal olmayan dokuları tanımak amacı ile floresan molekülleri kullanılır. Normal ve normal olmayan dokular arasında farklı oranlarda tutulan bu floresan molekülleri, özel ışık ve filtre donanımı altında gözlenerek normal olmayan alanlar ayırt edilmeye çalışılır. Bu işlemde, endojen floresan molekülleri kullanılabilir ise de günümüzde en sık ekzojen floresan molekülleri kullanılır. Bu amaçla 5-aminolevulinik asit (5-ALA) veya esteri olan heksaminolevulinat (HAL) kullanılmaktadır (3).

Fleksibl aletler ilk olarak Mikulicz tarafından geliştirildi. İlk semifleksibl sistoskopi işlemi 1936’da Wolf ve Schindler tarafından geliştirilen alet kullanılarak yapıldı. Günümüzde kullanılan fleksible enstrümanın



**Resim 3.** Flexible sistoskop (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)

ucu fleksiyon ve defleksiyon hareketlerine (180-220 derece) olanak sağlamaktadır. Çapları genellikle 15-18 Fr arasındadır (Resim 3). Rijit sistoskoplara karşılaştırıldığında; çalışma kanalları daha kısıtlı, dayanıklılığı daha az ve öğrenme eğrisi daha uzundur. Buna karşılık hasta konforunun daha yüksek olması, genellikle genel anestezi gerektirmemesi, supin pozisyonda uygulanabilir olması ve ofis ortamında yapılabilmesi nedenleri ile son yıllarda kullanım sıklığı artmaktadır.

Görüntüleme sistemlerindeki teknolojik ilerlemeler, dijital sistoskoplara gelişimlerini hızlandırmıştır. Dijital sistoskoplarda; endoskopun ucuna yerleştirilen bir görüntü yongası, ışığı bir elektrik sinyali haline getirerek oluşturulan görüntüyü doğrudan ekrana yansıtır. Dijital sistemler; yüksek optik çözünürlük, kontrast ve renk ayrımı sağladığı için fiber optik sistemlerin yerini almaya başlamıştır.

## ENDİKASYONLAR

Sistoüretroskopinin en sık endikasyonlarından birisi makroskopik veya mikroskopik hematürinin değerlendirilmesidir. Ayrıca alt üriner sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde (üretra darlıkları, mesane taşları ve tümörleri, mesanenin inflamatuvar hastalıkları vb.) kullanılmaktadır. Alt üriner sistemin direkt olarak görüntülenmesinin yanında sitolojik ve histopatolojik incelemeler için örnek alınmasına olanak sağlar. Temel kullanım alanı alt üriner sistem olmasına karşın üst üriner sisteme yönelik bazı girişimlerde de kullanılabilir. Bu işlemler arasında; üreteral stent çıkartılması ve takılması, retrograd pyelografi (üreter orifisi selektif olarak kateterize edilerek kontrast madde yardımı ile üst üriner sistem tanısı amaçlı değerlendirilir) ve üst üriner sistemden üreter kateteri yardımı ile sitolojik inceleme için sıvı örneği alınması sayılabilir.

## HASTA HAZIRLIĞI VE TEKNİK

Sistoskopik prosedür öncesinde hastadan bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Hastada idrar yolu enfeksiyonu olup olmadığını kanıtlamak gerekir. Çünkü bu yapılacak işlemin komplikasyonunu artırabilir. Normalde risk faktörleri yoksa rutin tanısı sistoskopi için antimikrobiyal profilaksi önerilmemektedir. Enfeksiyon açısından risk faktörü varlığı, işlem süresinin uzun olması veya ek manipülasyon durumunda 24 saati geçmeyecek şekilde profilaktik antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Profilaksi için florokinolon grubu ya da fosfomisin grubu antibiyotiklerden birisi kullanılabilir (4).

Hastaya işlem rijit sistoskopi ile yapılacak ise hasta, dorsal litotomi pozisyonuna, bükülebilir sistoskopi yapılacak ise supin (kadınlarda hafif kurbağa pozisyonu) pozisyonuna alınarak uygun steril hazırlık ve örtünme yapılır. Anestezi, hastanın durumuna göre lokal, sedasyon, ek işlem yapılma ihtimali varsa spinal anestezi ile yapılabilir. Genitoüriner travma riskini en aza indirmek için yapılacak işleme uygun olan en küçük çaplı endoskopun seçilmesi uygun olacaktır. Sistoüretroskop yerleştirilmeden önce, dış genital bölge kutanöz lezyonlar ve anatomik anormallikler açısından incelenmelidir. Mea darlığı, bol lubrikan jel kullanılarak sıralı metal dilatatörlerle giderilebilir. Dilatasyon, kullanılacak endoskop boyutunun en az 2 Fr daha büyüğü olacak şekilde yapılmalıdır. Uzun üretra nedeniyle erkeklerde sistoüretroskopi işlemi doğrudan görüş altında yapılmalı, üretrayı görerek mesaneye ulaşılmalıdır. Kadın hastalarda kısa üretra nedeniyle kılıf ve obturator ile künt olarak mesaneye ulaşılabilir. Erkeklerde penis glanstan tutularak karın duvarına göre 90 derece olacak şekilde gerilir ve fossa navicularis, penil ve bulbar üretra bu şekilde geçilir. Bükülebilir sistoskopide ise; glans üçüncü ve dördüncü parmaklar arasında gerdirilir ve serbest kalan baş ve işaret parmakları endoskopun girişi sırasında kılavuzluk yapabilir. Sistoskopun ucu ilerletildikten sonra üretrayı genişletip net bir görüntü sağlamak için irigasyona başlanır. Sistoskop, proksimal bulbar üretradan membranöz üretraya ve ardından prostatik üretraya geçişi sağlamak için anteriora doğru yönlendirilmelidir. Membranöz üretra çizgili mukozası veya kontraksiyonun gözlenmesiyle ayırt edilir. Distal prostatik üretraya geldiğinde posteriora verumontanum ayırt edilir. Sistoskop mesane içine doğru ilerletilirken önce sfinkter yapısı ve ardından prostat değerlendirilmelidir. Mesane boynu yüksek olan hastalarda endoskopa ek anterior yönlendirme yaptırılması gerekebilir. Erkeklerde penis glanstan tutularak karın duvarına göre 90 derece olacak şekilde gerilir ve fossa navicularis, penil ve bulbar üretra bu şekilde geçilir. Bükülebilir sistoskopide ise; glans üçüncü ve dördüncü parmaklar arasında gerdirilir ve serbest kalan baş ve işaret parmakları endoskopun girişi sırasında kılavuzluk yapabilir. Sistoskopun ucu ilerletildikten sonra üretrayı genişletip net bir görüntü sağlamak için irigasyona başlanır. Sistoskop, proksimal bulbar üretradan membranöz üretraya ve ardından prostatik üretraya geçişi sağlamak için anteriora doğru yönlendirilmelidir. Membranöz üretra çizgili mukozası veya kontraksiyonun gözlenmesiyle ayırt edilir. Distal prostatik üretraya geldiğinde posteriora verumontanum ayırt edilir. Sistoskop mesane içine doğru ilerletilirken önce sfinkter yapısı ve ardından

prostat değerlendirilmelidir. Mesane boynu yüksek olan hastalarda endoskopa ek anterior yönlendirme yaptırılması gerekebilir duvar ve lateral duvarlar değerlendirilir. Ön duvar en iyi 70 derece açılı lens ile yarı dolu mesanede ve el ile suprapubik bası uygulanarak incelenir. Mesane ve üretra tamamen incelendikten sonra mesane boşaltılır ve enstrüman çıkartılır. Eğer sitolojik inceleme için sıvı alınacak ise mesane yıkama sıvısının ilk boşaltılan idrardan alınmamasına dikkat edilmelidir. Kadın hastalarda mesaneye giriş künt olarak yapılmış ise sistoskopinin ardından çıkış sırasında üreteroskopi yapılabilir.

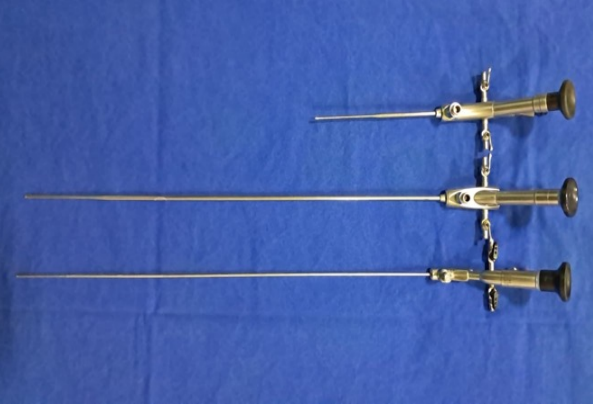
## ÜRETERENOSKOPI

Üreter, ilk olarak Hugh Hampton Young tarafından 1912 yılında posterior üretral valvi olan bir çocuk hastanın dilate olan üreterine pediatrik rijit sistoskop kullanılarak girmesi ile görüntülenmiştir (5). 1964 yılında fiberoskop ile üreterde taş gözlenmiştir. Çalışma kanallarının eklenmesi sonrası, tanı durumundan tedavi edici özelliğe kavuşmuştur. 1980 yılında, Karl Storz ilk rijit üreteroskopi tanıttı. 12 Fr boyutunda, çift çalışma kanalına sahip, 50 cm uzunlukta idi. 1980'lerde Olympus, renal pelvis ve kalikslere rahat ulaşılabilmesi için, pediatrik bronkoskopu fleksible üreteroskopa uyarladı. 1989'lara kadar, 2 inç fleksiyon yapabilen yarı rijit üreteroskoplar üretildi. Fiberoptik teknolojisi, 1854 yılında Tyndall tarafından modern tıpta kullanılmaya başlanmıştır. Fiberoptik teknolojisiyle süre gelen teknolojik gelişmeler neticesinde, ilk fleksibl uca sahip üreterorenoskop 1983 yılından kullanılmaya başlanmıştır (5,6).

Üreteroskop ve kamera teknolojisindeki gelişmeler, cihazların minyatürleştirilmesindeki gelişmeler, optik sistemlerde, dijital video teknolojilerindeki gelişmeler sonucunda üreteroskopi, modern ürolojik uygulamanın standart bir parçası olmak için gerekli güveni elde etmiştir. Devam eden teknolojik gelişmeler ile günümüzde kullandığımız üst teknoloji cihazlar ve daha iyileri, her geçen gün pazarda yerini almaktadır. Üreterorenoskoplar; semirijit ve fleksibl olarak iki gruba ayrılır.

## SEMI-RİJİT ÜRETEROSKOP:

Semi-rijit üreteroskoplar, orta ve proksimal üretere ulaşmak için açılmaya sahip olmadığından dolayı, esas olarak distal üreterlerdeki müdahaleler için kullanılmaktadır. Bu tip üreterorenoskopların gövde kısımları yarı rijit yapıları nedeniyle az miktarda eğime izin verir. 6-12 Fr boyutlarında, uç kısımları konik yapıda-



**Resim 4.** Semi-Rijid Üreterorenoskoplar (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)

dır. Distalden proksimale doğru kalınlaşırlar. Bu kalınlaşma ile dayanıklılık artar ve üreter içinde ilerledikçe aşamalı dilatasyon sağlanır. 3-6 Fr aralığında çalışma kanalları bulunur. Bu geniş kanallar sayesinde, daha iyi irrigasyon sağlanır. Lazer ve basket gibi daha büyük ekipmanlar, çalışma kanallarından rahatça ilerletilebilir. Gövde içinde ışık ve görüntüyü aktaran fiberoptik demetler de bulunmaktadır. Yarı sert yapıları ve keskin uçları nedeniyle üreter yaralanmaları açısından dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Distal üreterden proksimale kadar çıkılabilir (Resim 4).

Önceleri klasik rod lens sistemi kullanılırken, günümüzde fiber optik sistemler kullanılmaktadır. Rod lens sistemleri, fiber optik sistemlere göre daha iyi görüntü kalitesi sağlamaktadırlar. Ancak fiber optik sistem ile üreteroskopun çapında küçülme olmaktadır. Bu nedenle daha fazla tercih edilmektedirler. Pazarda dijital semirijit üreterorenoskoplarda bulunmaktadır. Bu aletlerde “Charge-Coupled Device” video çip teknolojisi bulunmaktadır.

## FLEKSİBL ÜRETERORENOSKOP

1964 yılında ilk olarak Marshall tarafından tanımlanan üreteroskop, pasif fleksiyona sahipti ve çalışma kanalları da bulunmuyordu. Bugünkü bilinen haliyle fleksibl üreteroskop (fURS), 1987 yılında Demetrius Bagley tarafından tanıtıldı. 1990 yılına kadar; teknolojik ilerlemeler ile ışık ve görüntü aktarımı için fiber optiklerin geliştirilmesi, dış çapın minyatürleştirilmesi, fleksiyon-defleksiyon kabiliyeti ve çalışma kanalları geliştirilmesi görülmüştür. 2000 yılından sonra dijital görüntüleme sistemleriyle görüntü kalitesi önemli ölçüde arttırılmıştır. Günümüzde, görüntü rölesi ve ışık iletimi açısından farkları olan, Fiberoptik ve Dijital fURS olarak iki tür fURS bulunmaktadır (7). fURS, uç



**Resim 5.** Flexible Üreterorenoskop (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)

kısmı 5,3 Fr ile 8,7 Fr arasında değişen boyutlara sahiptir. Proksimale doğru çapları artar. Çalışma kanalları 2,5 ile 5 Fr arasında değişmekle beraber genellikle 3,6 Fr'dir. Kafa kısmında bulunan bir mandal vasıtasıyla fleksiyon ve defleksiyon hareketleri yapabilirler. 160-275 derece fleksiyon ve 130-250 derece defleksiyon hareket kabiliyetine sahiptirler (Resim 5). Teknolojik gelişmelerle artan defleksiyon kabiliyeti ile böbrek alt polünde bulunan taşlara erişim şansı artmaktadır. Son yıllarda ikincil aktif defleksiyon özelliği olan üreterorenoskoplar da üretilmiştir. Bu cihazlarda, ikinci bir mandal ile aktive edilen ikincil defleksiyon imkanı, 130 derecelik ek bir görüntü sağlamaktadır. Defleksiyon- fleksiyon kabiliyeti, çalışma kanallarının kullanımı ile azalmaktadır. Kanallardan lazer fiberi, basket ilerletilmesi ve forceps kullanımı ile cihazın rijiditesi artmakta hareket kabiliyeti azalmaktadır. Aynı zamanda irrigasyon sıvısının akışı da azalmakta, bu nedenle çalışma kanallarının kullanımı ile görüntü bozulmaktadır. Fiberoptik fURS'de, ışık ve görüntü fiberoptik demetler aracılığıyla analog formatta iletilmektedir. Dijital fURS'de, aydınlatma fiberoptik veya bir diyot (DEL) ile yapılır. Dijital sistemlerde görüntü, şarjlı birleştirilmiş cihaz (CCD) veya tamamlayıcı metaloksit semi kondüktör (CMOS) teknolojisi tabanlı dijital sistemler ile sağlanmaktadır. Bu dijital görüntü sistemleri, endoskopun ucunda bulunan bir dijital sensör şeklindedir. Pazarda birçok fleksibl üreterorenoskop bulunmaktadır. Bu fleksibl üreterorenoskoplardan bazılarını ve özelliklerine aşağıdaki tablodan ulaşabilirsiniz (Tablo-1). Tekrar kullanılabilen birçok fleksibl üreterorenoskop olsa da bu cihazların tamir-bakım masraflarının yüksekliği nedeniyle tek kullanımlık üreterorenoskoplar da geliştirilmiştir (8).

**Tablo 1.** Güncel fleksibl üreterorenoskoplar ve özellikleri (8).

Cihaz	Kullanım	Optik Sistem	Distal uç çap (Fr)	Gövde çapı (Fr)	Defleksiyon Derecesi	Çalışma kanalı çapı (Fr)
Olympus URF- P5®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	5.3	8.4	180/275	3.6
Olympus URF- P6®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	4.9	7.95	275/275	3.6
Olympus URF- V®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	8.3	9.9	180/275	3.6
Olympus URF- V2®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	8.5	8.4	275/275	3.6
Storz Flex- X2®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	7.5	7.5	270/270	3.6
Storz Flex- X2S®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	7.5	7.5	270/270	3.6
Storz Flex- XC®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	8.5	8.4	270/270	3.6
Wolf Viper®	Tekrar kullanılabilir	Fiberoptik	6	8.8	270/270	3.6
Wolf Boa®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	6.6	8.9	270/270	3.6
Wolf Cobra®	Tekrar kullanılabilir	Dijital	5.2	9.9	270/270	3.6

## TEK KULLANIMLIK ÜRETERORENOSKOPLAR

Cihazlar, fiberoptik ya da dijital özelliktedir. Piyasada birçok tek kullanımlık üreterorenoskop bulunmaktadır (Resim 6). İdeal tek kullanımlık üreterorenoskoplar, optimum görüntü kalitesine, iyi irrigasyon sistemine, zor kalikslere daha kolay erişebilmek için çift yönlü defleksiyon-fleksiyon kabiliyetine sahip olmalıdır. Yeniden kullanılabilir fleksibl üreterorenoskoplarda ki onarım maliyetleri, dayanıklılık problemleri nedeniyle, tek kullanımlık üreterorenoskopların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Yeniden kullanılabilir üreterorenoskopların dayanıklılığı; kullanılan temizlik tekniklerine, cerrahın deneyimine, operasyonun zorluk derecesine bağlıdır. Yeniden kullanılabilen üreterorenoskoplara; kullanım sonrası ön temizleme, sızıntı testi, detaylı temizlik, dezenfeksiyon/sterilizasyon, kurutma ve saklama şeklinde işlemler uygulanmalıdır (9). Tek kullanımlık üreterorenoskopların en büyük avantajları, tamir masrafı ve sterilizasyon ihtiyacının olmamasıdır. Fiber

optik lif hasarı tek kullanımlık cihazlarda görülmemektedir.

Fleksibl üreterorenoskopların artan laser teknolojisiyle beraber böbrek taşı tedavisinde kullanımı artmıştır. Özellikle şok dalga litotripsi (ESWL) ve perkütan nefrolitotomi (PCNL) yöntemleriyle tedavi edilen

**Resim 6.** Tek kullanımlık Flexibl URS (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)

hastaların büyük bir kısmı fURS ile tedavi edilebilmektedir. Cihazın kullanımı sırasında, lazer, basket ve irrigasyon sıvısı gibi yardımcı aletlerinde beraber kullanımı, kontrol açısından zorluklara neden olabilir. Ayakta uygulanan bir operasyon olması, pozisyonel açıdan zorluk ve uzun operasyon sürelerinden dolayı yorgunluk oluşturabilir. Artan yorgunluk, konsantrasyon bozukluğuna neden olabilir, bu durum taşsızlık oranlarına olumsuz etki edebilir. Bu dezavantajlar düşünülerek, robotik fURS sistemi geliştirilmiştir (3).

## ÜRETERORENOSKOPİ ENDİKASYONLARI, KULLANIM ALANLARI

URS; üreter ve böbrek taşlarının tedavisi, üreteral ve üreteropelvik bölgede bulunan darlıklar için retrograd tedavi seçeneği, lokalize düşük dereceli 1 cm'den küçük üst üriner sistem üroteliyal kanserlerin (ÜÜÜK) ablasyon ya da rezeksiyonu ve üreter içindeki yabancı cisimlerin çıkarılması gibi tedavi seçenekleri için kullanılabilir. Üst üriner sistemde bulunan patolojiler, hematüri, pozitif sitolojinin değerlendirilmesi tanı amaçlı kullanım alanları olduğu gibi, ÜÜÜK'ler için takip amacıyla da URS kullanılmaktadır.

Üreter ve böbrek taşlarının cerrahisi, URS'nin kullanımı için en yaygın endikasyondur. Şok dalga litotripsi tedavisine dayanıklı sert taşlarda (kalsiyum oksalat monohidrat, bruşit veya sistin), dik infundibular pelvik açıda, uzun alt pol kaliks varlığında, dar infundibulum nedeniyle ve 10 cm'den fazla deri-taş mesafesinde üreterorenoskopi kullanılabilir.

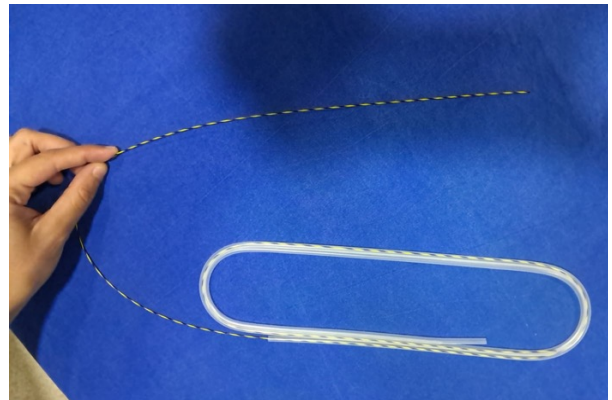
Üreteropelvik bileşke darlığı (UBD), diğer endikasyonlardan biridir. Piyeloplasti operasyonu UBD tedavisi için sık kullanılan bir yöntem olsada, endopyelotomi de tedavi seçeneği olarak halen yaygın olarak kullanılan kapalı yöntem tedavi tekniğidir. İşlem retrograd ya da perkütan yöntemle uygulanabilmektedir. Ancak böbrek taşları varlığında, işlemin perkütan girişimle yapılmasının eş zamanlı taş ve endopyelotomi işlemi için daha avantajlı olduğu bilinmektedir. Üreter proksimalde damar çaprazı olan hastalarda endopyelolitotomi yerine laparoskopik tedavi yönteminin kullanılması başarı açısından daha tercih edilen yöntemdir. 1,5 cm den kısa üreter darlıklarında da, endoskopik yöntemle üreter darlıkları tedavi edilebilir.

Pozitif sitoloji, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, boşaltım ürografisindeki dolum kusurlarında da, tanısal üreteroskopi kullanılabilir. Üreter içerisinde tedavi edici işlemler sırasında kırılan cihaz parçalarının çıkarılması içinde üreteroskopi kullanılabilir. Benign esansiyel hematüri, görüntüleme yöntemleriyle tespit edilemeyen tek taraflı makroskopik hematüri olarak bilinir. Fleksibl üreteroskop ile tanı ve tedavisi yapılabilir.

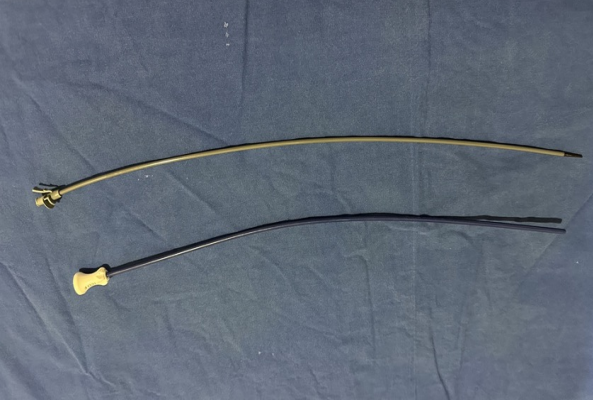
## ÜRETERORENOSKOPİ İÇİN HASTA HAZIRLIĞI VE UYGULAMA TEKNİĞİ

İşlem öncesi steril idrar kültürü ve 24 saatten fazla olmayacak antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Sistoskopi işlemiyle benzer olarak, florokinolonlar ya da trimetoprim-sulfometaksozol, profilaksi için kullanılabilir. Supin litotomi pozisyonunda; lokal, bölgesel ya da genel anestezi altında uygulanabilir. URS öncesinde mesane içi değerlendirilir, üreter orifisleri izlenir. Üreter orifislerinden daha rahat geçilebilmesi ve URS'nin daha rahat kullanımı için ipsilateral bacak, düz ve daha düşük seviyede tutulabilir. Ters trendelenburg pozisyonuyla taşın geri kaçışı engellenebilir. Çalışılacak alana göre, distal ve orta üreterde semi-rijit, proksimal üreter ve böbrek için fleksibl üreterorenoskop kullanmak daha uygun olacaktır. Mesaneye giriş sonrası, orifislere kılavuz tel ile güvenli şekilde giriş yapılmalıdır. İşlem güvenliği açısından kılavuz tel gereklidir. Kılavuz tel ayrıca üreterdeki kingleşmeleri düzelterek daha rahat ilerlememizi sağlar (Resim 7). 6/10 Fr koaksiyel dilatör ile kılavuz tel üzerinden üreter dilate edilebilir. Balon dilatör ile üreter orifisi dilate edilebilir. Eğer başarı sağlanamadıysa, üreteral stent yerleştirilerek 2-4 hafta süre ile pasif dilatasyon ile üreterin dilate olması beklenir.

Fleksibl üreterorenoskopi ile üreterden böbreğe ulaşmak istediğimizde, kılavuz tel üzerinden ilk olarak erişim kılıfı yerleştirip, üreter orifisinden giriş sağlanır (Resim 8). Erişim kılıfının uygun lokalizasyonda olduğu kontrol edildikten sonra, erişim kılıfı içerisinden ilerlenerek cerrahi işlem gerçekleştirilir. Erişim kılıfı kullanmadan da fleksibl üreterorenoskop kullanılabilir. İki ucu yumuşak kılavuz tel kullanılarak ta cihaz üretere yerleştirilebilir. Üretere geçiş işlemleri sırasında floroskopi kullanımı olmaktadır. Ancak tecrübeli cerrahların floroskopi kullanmadan da operasyon



Resim 7. Klavuz tel (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)



**Resim 8.** Acces sheat (Erişim kılıfı) (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)

nu güvenle gerçekleştirebileceklerini gösteren yayınlar mevcuttur. Fleksibl cihazların kırılğan ve dayanıksız yapısı nedeniyle, bu cihazları olabildiğince düz şekilde kullanmalıyız.

## ÜRETERORENOSKOPİ İÇİN GEREKLİ YARDIMCI EKİPMANLAR

### Kılavuz Teller:

Kılavuz teller, perkütan veya üreteroskopik erişimin sağlanması, üreterin düzleştirilmesi, üreter veya perkütan yolun genişlemesi gibi durumlarda kullanılmaktadır. Standart kılavuz teller 80 ile 260 cm arasında değişen uzunlukta ve 0,018 ila 0,038 inç çaplarında üretilmektedirler. En yaygın olarak kullanılanı 0,038 inç'tir. Endoürolojide kullanılan tip genellikle 145 cm uzunluğundadır. Uç kısımları; düz, açılı ve J-tip olarak tasarlanmıştır. En sık kullanılan tip, düz uçlu tiptir. En uygun kılavuz tel seçimi, kullanılacak işlemin çeşidine, hastanın anatomisine ve üst üriner sistemdeki problemlere göre farklılık göstermektedir. Uç kısımları, kullanım sırasında oluşabilecek travmaları engellemek için yumuşak ve esnek olarak tasarlanmıştır. Esnek uçları, 3-15 cm uzunluğundadır. Esnek uçların boyutunu arttırmak amacıyla, iç solid yapısı geriye çekilebilen tellerde üretilmiştir. Açılı uca sahip kılavuz teller, sıklıkla lateral yerleşimli üreter orifisleri ve obstrüksiyon durumlarında tercih edilmektedir. J tip teller ise genellikle perkütan nefrolitotomi sırasında kaliksiyel girişlerde tercih edilmektedir. Kılavuz teller nitinol ya da çelikten yapılan solid iç kısım ve bunun etrafına sarılmış çelik dış telden oluşur. Metal iç kısmın çapı telin sertliğini belirleyen unsurdur. Kılavuz teller sürtünmeyi azaltmak ve üreteral girişleri kolaylaştırmak amacı ile politetrafloroetilen (PTFE) veya hidrofilik polimer gibi maddeler ile kaplanırlar. PTFE kaplı bir yeni hibrit kılavuz telleri

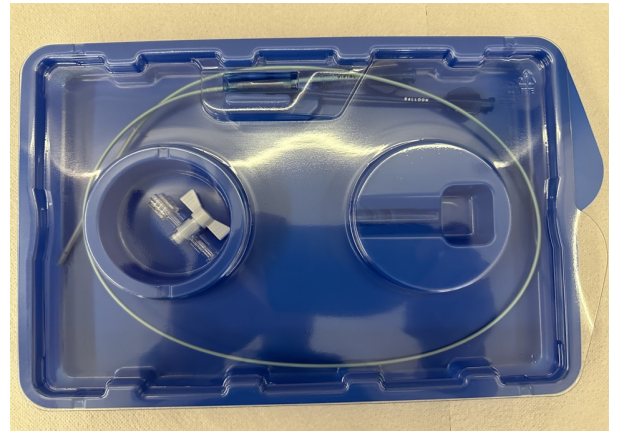
hidrofilik bir uç içermektedir. Zor erişim durumları için, hem erişim hem de güvenlik teli görevi görebilir. Bir operasyonun başarılı ya da başarısız olması kılavuz telin uygun seçimine bağlı olabilir. Bu nedenle, tüm farklı kılavuz tellere rağmen, 0.038 inç çapında düz, esnek uçlu, teflon kaplı paslanmaz çelik tel çoğu durum için hala mükemmel bir seçim olarak bilinmektedir (8).

### Üreteral Dilatatörler:

Üreteral dilatatörler; üreteral darlıkların tedavisinde ve karşılaşılan darlığın geçilmesi amacı ile kullanılır. Bu enstrümanlara en sık ihtiyaç duyulan zaman, üreterin en dar olduğu segment olan üreterovezikal bileşken geçiştir. Bunun dışında daha proksimal yerleşimli benign, malign veya iatrojenik darlıklarda da kullanılabilir. Balon dilatatörler 4-7 Fr arasında bir kateter üzerinde, 4-10 cm uzunluğunda ve 4-10 mm dış çapa sahip bir balon olacak şekilde tasarlanmış olup, istenilen üreter bölümünde 20 atmosfer basınca kadar çıkabilen bir çevresel basınç oluşturabilmektedirler (Resim 9). Balon dilatasyon öncesinde genellikle dar segmentin görüntülenmesi için retrograd pyelografiye ihtiyaç duyulmaktadır. Balon dilatatör; floroskopi yardımı ile balonun başlangıç ve bitim yerini gösteren radyoopak maddelerden yararlanılarak genişletilmek istenilen dar üreteral segmente yerleştirilir. Daha sonra cerrah balonu sabit bir şekilde tutarken, balon asistan tarafından kontrast içeren sıvı ile doldurularak şişirilir.

### Üreteral Erişim Kılıfı

Üreteral erişim kılıfları; bükülebilir üreterorenoskopların yerleştirilmesini kolaylaştırmak amacı ile 1970'li yıllarda geliştirilmiştir. Üreteral girişi kolaylaştırmak amacı ile hidrofilik polimerle kaplıdırlar. Çapları 9-18 Fr, uzunlukları ise 20-55 cm arasında değişmektedir.



**Resim 9.** Üreter balon dilatatörü (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)



Üreteral erişim kılıfı; bükülebilir renoskopun girişinin kolaylaşmasını, irrigasyon sıvısının dışarı çıkmasını ve bu sayede böbrek içi basıncın azaltılmasını, operasyon süresinin kısalmasını, maliyetin azalmasını ve üreteral dilatasyonu sağlar. Ayrıca erişim kılıfı kullanımının daha yüksek taşsızlık oranı sağladığını gösteren çalışmalar da vardır. Erişim kılıfı kullanımına bağlı iskemi ve nekroz gibi komplikasyonlar önemsenmeyecek kadar düşük düzeydedir. Günlük pratikte en sık 12/14 Fr üreteral erişim kılıfı kullanılmaktadır. Ancak bu tercih hastanın anatomik özelliklerine ve cerrahın tercihine göre değişiklik gösterebilmektedir.

### Irrigasyon Sistemi

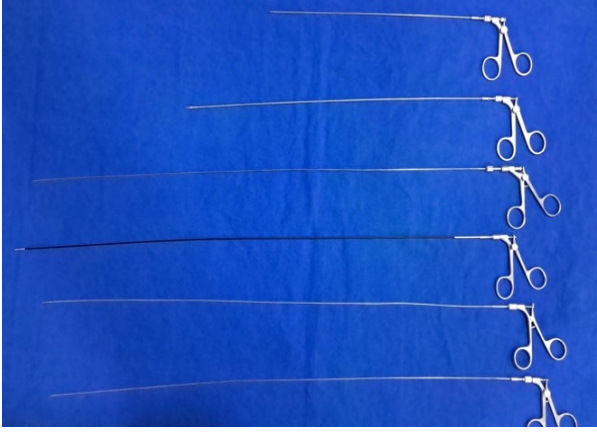
Endoskopi esnasında taş parçacıkları, kanama ya da debris nedeni ile görüntü bozulabilir ve net görüşün sağlanması için irrigasyon şarttır. Irrigasyon sistemi ya yerçekimine bağlı (pasif) ya da el-ayak pompası (aktif) ile çalışır. İrigasyon sıvısı olarak en sık %0.9NaCl (serum fizyolojik) kullanılmakla birlikte su veya glisin de kullanılabilir. Kullanılacak irrigasyon sıvısının sıcaklığı 37°C'yi aşmamalı aynı zamanda oda sıcaklığından da düşük olmamalıdır. Pasif irrigasyon sistemleri cerrah tarafından tam olarak kontrol edilemezler. Pompalı irrigasyon sistemlerinde ise sıvı akışının kontrolü çok daha kolaydır. Pasif sistemlerde yaklaşık 50 mmHg'lık basınç oluşur iken pompalı sistemlerde bu değer 410 mmHg'ye kadar çıkarılabilir. Aktif irrigasyon sistemleri ile daha fazla akım ve güç sağlanmaktadır. Ancak bunun taş migrasyonuna, hidrodistansiyona bağlı kanamaya veya pyelovenöz/pyelolenfatik sıvı emilimine yol açabileceği unutulmamalı ve aşırı irrigasyondan kaçınılmalıdır.

### Litotriptörler

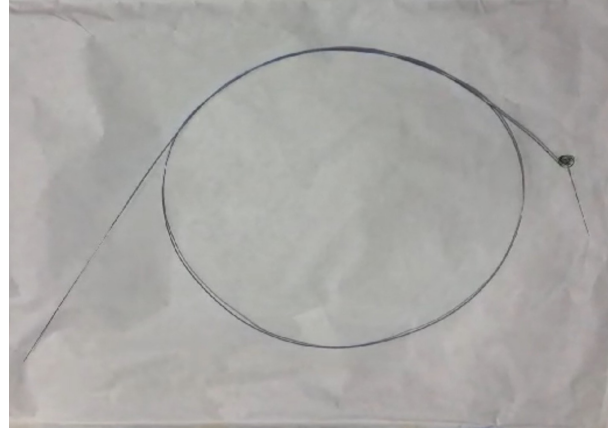
Klinik uygulamada balistik, ultrasonik, elektrohidrolik ve lazer litotriptörler kullanılmaktadır. Bunlardan sadece elektrohidrolik ve lazer litotriptörler bükülebilir üreterorenoskoplar ile birlikte kullanılabilir. Elektrohidrolik litotriptörler üreteral yaralanma riskinin fazla olması nedeni ile günümüzde kullanımdan kalkmıştır. Litotripsi amacı ile kullanılabilen birçok lazer olmasına rağmen Holmium YAG lazer ve Thulium lazer günümüzde üreterorenoskopik litotripside en sık kullanılan lazerlerdir. Bu lazerler fototermal bir etki ile taşı vaporeze eder. Her taş tipinde etkili olmaları, taşın geriye kaçma riskinin düşük olması ve çevre dokulara çok az zarar vermeleri nedeni ile günümüzde üreterorenoskopik litotripside altın standart haline gelmiştir (3).

### Taş çıkarma elemanları (Basket kateterler, forcepsler):

Basket kateterler, fragmente edilmiş taş parçalarını üreter dışına çıkartabilmek, taşı daha iyi fragmente edebilmek ve cihazın güvenliğini sağlamak için, taşın yerini değiştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu yardımcı aletler, hem rijit hem de fleksibl URS ile kullanılabilir. Bu yardımcı ekipman; kontrol kolu, kontrol kablosu, kılıf ve cihazın kendisinden oluşmaktadır. Bu cihazlar 1,9 ila 7 Fr arasında değişen dış çap büyüklüğüne sahiptir. Üreteroskopi cihazlarında kullandığımız kateterlerin boyutu, 3.0 Fr ve daha küçük boyutlardadır ve genellikle 1,3-3 Fr arasında değişen gövde çaplarına sahiptirler. Uzunlukları 120 cm, üreterde kullanılanlar ise 90 cm'dir. Mesane için ve perkütan işlem için kullandığımız kateterler daha büyük çaplıdır. Basketler; genellikle sarmal ve düz şekillerde üretilmektedir. Ayrıca, üretimi için kullanılan tellerin sayı ve tipine göre de farklı çeşitleri mevcuttur. Helikal basketler, altı veya daha fazla tel ile üçlü, dördü ya da çiftli tasarımlar yapılarak üretilebilirler. Çift telli tasarım, gelişmiş açılma mukavemetine sahiptir. Bu sayede, impakte taşların çıkarılmasını sağlar. Helikal sepetlerdeki yuvarlak teller ile üreter içerisinde rahatça dönüş sağlanabilir. Yassı telli sepetler, daha büyük taşların çıkarılması için tasarlanmıştır. Kaliksi doldurarak, kaliks içindeki taşların ekstrakte edilmelerini sağlamıştır. Ayrıca, papiller üreter tümörlerinden biyopsi almak içinde kullanılabilirler. Günümüzde, uçsuz basketler daha sık kullanılmaktadır. Distal ucunda kafes formu oluşturan teller, proksimal ucunda ise kafesin kontrolünü sağlayan mekanizma bölümü bulunmaktadır. Genellikle paslanmaz çelikten üretilen basketler, son dönemde nitinolden üretilmektedir. Taş toplamadaki başarısı ve kolay kullanımını nedeniyle nitinol basketler daha sık tercih edilmektedir. Bu yumuşak nitinol teller, hafızaya sahiptir. Şeklini korur, bükülmelere karşı dayanıklıdır. Paslanmaz çelikten daha güvenlidirler. Güvenli şekilde açılıp, taşın güvenli şekilde ekstrakte edilmesini sağlarlar. Nitinol ile uçsuz basketlerde üretilmektedir. Forcepsler, taş fragmanlarının üreterden toplanmasında kullanılmaktadır (Resim 10). Forcepslerden en güvenli olanı, üç uçlu kavrayıcı forcepstir. Bu ekipman; esnek üreteroskoplar ile taşların çıkarılmasında ve üreterden güvenli şekilde çıkarılmayacak taşların, güvenli şekilde serbest bırakılması içinde kullanılmaktadır. Zayıf kavramaya fazla kuvvet uygulanması, forcepsin taşı bırakmasını sağlar ve bu şekilde üretere zarar gelmeden aletlerin uzaklaştırılması sağlanır. Ancak, üç uçlu forcepsler, üreteroskopik taş çıkarma için en güvenilir cihazlar olsa da, taş basketlerindeki teknolojik ve güvenlik açı-



**Resim 10.** Yakalama forcepsleri (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)



**Resim 11.** Stone Cone (Taş sabitleyici) (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)

sından gelişimler ile nadir kullanılır hale gelmişlerdir (8).

### Taş migrasyonunu önleyen aletler

Üreter taşlarının proksimale migrasyonu, operasyon süresini, gerekli ekipman ihtiyacını, operasyonun zorluk derecesini ve komplikasyon oranını değiştirebilir. Taşın migrasyonunu engellemek amacıyla geliştirilen ilk cihaz, taşın proksimaline geçirilen ve balon dilatatör şeklinde, taşın proksimalinde şişirilebilen bir cihazdır. Şişirilen balon sonucunda taşın migrasyonu engellenir. Stone Cone™ Nitinol (Boston Scientific, ABD) adlı ürün geliştirildi. Bu cihaz, dış kısımda radyo-opak 3 Fr politetrafloroetilen kaplama ve iç kısımda nitinol telden oluşmaktadır. 2-3 mm'den daha büyük taş parçalarının migrasyonunu önlemektedir (Resim 11). Stone Cone, lazer ile zarar görebilir ancak EHL ve pnömotik litotripsi cihazlarına dayanıklıdır. Kullanımı sonucu yarattığı verimlilik ile maliyetler göz ardı edilebilmektedir. Bu açıdan farklı cihazlarda üretilmiştir. N-Trap® cihazı, nitinol bazlı 7 mm'lik bir şemsiye şeklinde işlev görmektedir. Taş ve parçalarını tutar ve çıkarılmasını sağlar. Basit, kullanışlı ve ucuz olan Akordeon Taş Kontrol cihazı da taş migrasyonunu engellemek amacıyla tasarlanmıştır. Ters trendelenburg pozisyonunda taşın migrate olmasını engellemek için basit bir yöntemdir. Son zamanlarda başka bir dikkat çekici fikir de, demir oksit çekirdek matriksi ile birleştirilen negatif yüklü

amino asitler kullanılarak, taşların yüzeyini kaplarız. Sonrasında, manyetik cihaz kullanılarak bu taşlar çıkarılmaktadır (8,10).

### KAYNAKLAR

1. Güntekin E, Kukul E. Ürogenital sistemin enstrümantal muayenesi. Temel Üroloji, 4.baskı, Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (eds). Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2011;194-196.
2. Engelsgerd JS, Deibert CM. Cystoscopy. [Updated 2021 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
3. Çağdaş ŞENEL, C.A., Altuğ TUNCEL, Güncel Üroloji 2.baskı-Bölüm 66-Ürolojik Temel Endoskopi: Sistöüretroskopi ve Üreterorenoskopi-777-787.
4. Berry, A. and A. Barratt, Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. J Urol, 2002. 167(2 Pt 1): p. 571-7.
5. Meldrum, K.K., R. Mathews, and J.P. Gearhart, Hugh Hampton Young: a pioneer in pediatric urology. J Urol, 2001. 166(4): p. 1415-7.
6. Ridyad, D., L. Dagrosa, and V.M. Pais, Jr., From novelty to the every-day: the evolution of ureteroscopy. Minerva Urol Nefrol, 2016. 68(6): p. 469-478.
7. Wason SE, Monfared S, Ionson A, et al. Ureteroscopy. [Updated 2022 May 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
8. Fatih SANDIKÇI, Hasan Nedim Göksel GÖKTUĞ, Güncel Üroloji 3.baskı-Bölüm 78-Ürolojik Temel Endoskopi: Sistöüretroskopi ve Üreterorenoskopi-931-950.
9. Davis, N.F., et al., Single-use flexible ureteropyeloscopy: a systematic review. World J Urol, 2018. 36(4): p. 529- 536.
10. Tracy, C.R., et al., Rendering stone fragments paramagnetic with iron-oxide microparticles improves the efficiency and effectiveness of endoscopic stone fragment retrieval. Urology, 2010.



**KISIM 3**

# **ÇOCUK ÜROLOJİSİ**



# Fetus, Yenidoğan ve Çocukluk Çağında Böbrek Fonksiyonları

İsmail YAĞMUR

## GİRİŞ

Böbrekler, vücut homeostazisinin korunmasında önemli görevler alan organlardır. Böbrekler su, elektrolit ve mineral homeostazisinde ve suda çözünebilir atık ürünlerin ortadan kaldırılmasında merkezi bir rol oynar. Sırasıyla kan hacmi ve kan basıncı, kemik ve mineral metabolizması ve eritropoezin temel düzenleyicileri olan renin, kalsitriol ve eritropoietin sentezlerler. Böbrekler ayrıca glukoneogenez ve insülin metabolizmasında da önemli bir rol oynar.

“Böbrek fonksiyonu” terimi genellikle böbreklerin filtrasyon kapasitesi (glomerüler filtrasyon hızı (GFR)) ile eşanlamlı olarak kullanılır. Her gün, fizyolojik miktarlarda elektrolitler, amino asitler, glikoz, bikarbonat vb. içeren yaklaşık 150 L idrar filtrelenir. Örnek olarak bu, her gün 21.000 mmol sodyumun (yani 1,2 kg mutfak tuzuna eşdeğer) filtrelendiği, fakat günde sadece yaklaşık 10 gram tuzun idrarda atıldığı anlamına gelir. Bu, ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir dengesizliğin önlenmesi için filtreleme ve tübüler regülasyonun gerekli olduğunu göstermektedir.

Azalmış idrar üretimi böbrek hastalığına işaret edebilse de, böbrek yetmezliği aynı zamanda tübüler hasarı yansıtan aşırı idrar üretimi (poliüri) ile de ortaya çıkabilir. Bu, hastalar için potansiyel bir tuzaktır.

Yenidoğanlar, bebekler ve çocuklar yetişkinlerden yalnızca yaş, kilo ve vücut kompozisyonu açısından değil, birçok açıdan da farklılık gösterir. Böbreklerin glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve re-absorpsiyon gibi fonksiyonları intrauterin hayattan erişkin döneme kadar birtakım değişikliklere uğramaktadır. Dolayısıyla farklı yaş dönemlerinde, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için birbirinden farklı yöntemlerin gerektiği bilinmektedir. Bu bölümde fetus, yenidoğan ve çocukluk çağındaki böbrek fonksiyonları ayrı ayrı anlatılacaktır.

## 1) Fetusun Böbrek Fonksiyonları

Böbrek gelişimi 4-5. gebelik haftasında başlar. İlk glomerül formasyonu ve idrar üretiminin başlaması 9-10. gebelik haftasında olur. Amnion sıvısının %90'ı fetal idrardan oluşur. Yeni nefron oluşumu yaklaşık 32-34. gebelik haftasına kadar tamamlanır. 34. gebelik haftasından sonra böbrek büyümesi ve olgunlaşması devam eder. Her bir böbrekte yaklaşık 1'er milyon nefron bulunmaktadır. Bazı insanlarda bu sayı daha az olabilmektedir (oligonefroni). Böbrekte gelişebilecek bir nefron kaybı telafi edilemez ve yerine yeni nefron oluşmaz. Bu nedenle, bir kişide mevcut nefronların sayısı uzun vadeli böbrek sağlığı açısından doğumda önemli bir belirteçdir. Azalmış nefron sayısı hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili bulunmuştur.

Dördüncü gestasyon haftasının başında intermediate mezodermde pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak adlandırılan üç olayın birbiri ardına ortaya çıkışı ile böbrek sistemi gelişimini tamamlar.

Fetal böbreğin gelişim evreleri aşağıdaki gibidir:

- **Pronefroz:** En erken böbrek sistemi olup embriyonik yaşamın dördüncü haftanın sonunda kayıp olur.
- **Mezonefroz:** Bu dördüncü ve sekizinci haftalar arasında boşaltım sistemi olarak görev yapar. Ayrıca bu evrede Glomeruluslar ve Bowman kapsülü oluşur.
- **Metanefroz:** Gestasyonun 28 gününde başlayıp gestasyon süresi boyunca devam eder ve 36. haftada termden hemen önce sona erer.

Fetal idrar 10. haftadan itibaren yapılmaya başlanır ve yaşam boyunca sürer. İdrar amniyotik sıvıya katılır, içilir barsaklarca emilir ve atıklar plasenta yoluyla anneye iletilir. Amniyotik sıvısının yeterli olması fetüsün

amniotik kavitede rahat hareket edebilmesini sağlar ve akciğer, iskelet gelişiminde önemlidir

Fetüste böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi prenatal dönemde ultrasonografi ile amniyon sıvısının durumu ve yapısal anomalilerin varlığının belirlenmesi ile başlar. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), fetal ve postnatal yaşam boyunca giderek artar ve yaşamın ikinci yılında “yetişkin” olgun seviyelere ulaşır.

Renkli Doppler USG çalışmaları ile fetal böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada; fetal böbrek kan akım hızı gestasyonun 25. haftasında yaklaşık 20ml/sn iken 40. haftada 40ml/sn ye yükseldiği gözlemlenmiştir. Fetal idrar üretimi ise 20. haftada 5ml/st den 40. haftada 50ml/st e kadar artar. İdrar dilüsyonu nedeniyle elektrolit konsantrasyonları düşüktür. Fetal idrar sodyum konsantrasyonu 100 mEq/L den, Klor 90 mEq/L den ve Osmolalite 200 mOsm/L den azdır. Obstrüktif nefropatisi olan fetuslarda bu değerlerden daha yüksek sonuçlar kötü prognozu gösterir. Fetal idrardaki total protein konsantrasyonunun 20mg/L den ve B-2-mikroglobulinin 4mg/L den az olması ise iyi prognoz göstergeleridir. Tubuler fonksiyon amniotik sıvıda N-AsetilD-Glukozaminidaz ve spesifik bir aminoasit olan Sistatin C ile de değerlendirilebilir

## 2) Yenidoğanın Böbrek Fonksiyonları

Yenidoğan dönemi, doğumu izleyen ilk dört haftalık süreyi içerir. Organizmanın doğum sonrası dış ortama uyum sağlamaya çalıştığı bir geçiş dönemidir. Bu süre içerisinde bebeğin birçok vücut fonksiyonu henüz tam olarak olgunlaşmamış olduğundan tüm sistemleri içeren biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir.

Gebelik sırasında GFR, gebelik yaşı ile paralel olarak, gebeliğin 35. haftası civarında nefrogenезin sonuna kadar artar. Bu gelişim modeli hem nefron sayısındaki artışı hem de mevcut nefronların büyümesini yansıtır. Gebeliğin 35. haftasından itibaren GFR gelişimi doğum anına kadar yavaşlar. Böbrek fonksiyonunun doğum sonrası olgunlaşması, GFR’de çarpıcı bir artışla karakterize edilir ve bu artış yaşamın ilk iki haftasında iki katına çıkar. Prematüre bebeklerin çoğunda bu artışın hızı biraz daha yavaştır. Yenidoğan bebeklerde böbrek yetmezliğinin tanı, takip ve tedavisinin daha iyi yapılabilmesi için gelişmekte olan böbreğin normal fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir.

Yenidoğanda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi prenatal dönemde ultrasonografi ile amniyon sıvısının durumu ve yapısal anomalilerin varlığının belirlenmesi ile başlar. Annenin kullandığı ilaçlar ve aile öyküsü sorgulanır. Postnatal fizik muayene, kan basıncı

ölçümü, kan ve idrar tetkikleri ile inceleme devam eder.

Yenidoğanda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi önemlidir, ancak eksojen belirteçlerle (örn. inülin) kullanılan en son teknoloji ölçümlerin gerçekleştirilmesi zordur ve yayınlanmış az sayıdaki çalışmada hasta sayıları azdır. En yaygın kullanılan endojen biyobelirteç, serum kreatinin (sCr), plasentayı geçer ve annenin böbrek fonksiyonunu yansıtır. GFR’nin ikinci en yaygın kullanılan endojen belirteci olan sistatin C (cysC), plasentayı çok küçük miktarlarda geçebilir, ancak beta-iz proteini geçmez.

Yenidoğanda böbrek fonksiyonu dinamik bir sürece girer ve Tahmini (*estimated*) GFR (eGFR) değerlendirmenin en kolay ve uygulanabilir yoludur. GFR, 2012 Schwartz formülü kullanılarak ancak 72 saatlik yaşamdan sonra tahmin edilebilir. Sistatin C ise plasentayı geçmediği için doğumdan hemen sonra kullanılabilir.

Kreatinin, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan endojen belirteç olmasına rağmen, 3 günlükten küçük yenidoğanlarda pratik olmayabilir. Anneden fetüse geçiş plasenta boyunca pasiftir. Bu durum, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla bu yaş grubunda kreatinin kullanımını en az 72 saat süreyle kullanılamaz hale getirir

Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) bir göstergesi olarak klirensi hesaplamaları yapılmaktadır. Klirensinin glomerüler filtrasyon hızına eşit olması için bir maddenin aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir: (1) glomerüler kılcal membranlardan serbestçe filtrelenebilir (yani plazma proteinlerine bağlanmaz veya ultrafiltrasyon işlemiyle elenmez); (2) böbrek dışı bir yolla atılmamalıdır; ve (3) biyolojik olarak inert olmalı ve böbrek tübülleri tarafından ne yeniden emilmeli ne de salgılanmalıdır. Endojen veya eksojen çeşitli maddelerin bu özelliklere sahip olduğu iddia edilmiştir: inülin, kreatinin, iyoheksol, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), dietilentriamin pentaasetik asit (DTPA) ve sodyum iyotalamat.

Yenidoğanda böbrek fonksiyonu doğrudan değerlendirilemez. Geleneksel olarak böbrek fonksiyonunu, eksojen madde klirensi çalışmaları kullanılarak ölçülen glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olarak değerlendiririz. İnülin, plazma proteinlerine bağlanmayan nötr bir dekstran olduğundan, böbrek dışı eliminasyona uğramadığından ve yalnızca glomerüler filtrasyonla uzaklaştırıldığından en iyi madde olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, pratik olmadığından ve ticari olarak temin edilebilen tek inülin olan Inutest®’in arzi yetersiz olduğundan inülin klirens çalışmaları nadiren yapılabilmektedir. <sup>99m</sup>Tc Dietilentriamin Pentaasetik Asit, <sup>51</sup>Cr-tilendiamintetraasetik asit, <sup>125</sup>Iotalamat ve radyo-etiketli veya soğuk iyoheksol gibi inülin ile ben-

zer özelliklere sahip çeşitli radyoizotop etiketli maddeleri kullanan alternatif yöntemler, 20. yüzyılın 7. ve 8. on yıllarında inülin klirensinin yerini aldı. Bununla birlikte, klinik uygulamada bu yöntemler inülin klirensi ile oldukça iyi korelasyon göstermektedir. Ne yazık ki, yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde bu yöntemler pratik değildir, bu nedenle böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için tahmini eGFR'yi kullanıyoruz. Tahmini GFR (eGFR), ölçülen GFR'nin en iyi temsilcisidir.

Glomerüler filtrasyon hızı böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesidir ancak hesaplanmasında yenidoğan dönemine özgü teorik ve pratik zorlukları bulunmaktadır. Böbrek fonksiyonu, yani GFR, doğumda yalnızca 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> civarındadır ve 2 yaşına gelindiğinde yetişkin değerlerine ulaşır. Serum kreatinin ile ilgili önemli bir sınırlama, GFR yaklaşık %50 düşene kadar artmamasıdır. Ayrıca düşük GFR'lerde kreatinin klirensi (Ccreat) ile GFR'nin normalden daha yüksek hesaplanabileceği de akılda tutulması gereken önemli bir dezavantajdır.

Yenidoğan böbrekleri önemli gelişimsel değişikliklere uğradığından, 18 aydan büyük çocuklara yönelik yerleşik yaklaşımlar yenidoğanlara ve bebeklere uygulanamaz. Yaklaşık bir Ccreat tahmini gerektiğinde, yenidoğanlar için uyarlanan Schwartz formülü kullanılabilir. Formül basittir ve yalnızca yenidoğanın plazma kreatininini (Pcreat) ve vücut uzunluğunun ölçülmesini gerektirir. Formülün gerçekten de GFR düzeyine ilişkin yararlı veriler sağladığı gösterilmiştir. k sabiti için  $0,33 \pm 0,01$  değeri (kreatinin mg/dL olarak ifade edildiğinde ve  $\mu\text{mol/L}$  olarak ifade edildiğinde) elbette yalnızca kreatinin için referans değerlerin laboratuvarında aynı olması durumunda geçerli olacaktır. kreatinin test edilir ve k faktörünün değeri hesaplanan laboratuvarında bulunur. İdeal olarak her laboratuvar seçilmiş bir hasta grubunda k sabiti için kendi değerini tanımlamalıdır. (Türk Nefroloji Derneğinin resmi internet sitesinde k sabiti değerlerinin; 1 yaş altı prematüre bebek için 0,33, 1 yaş altı bebek için 0,45, çocuk ve adolesan kızlarda 0,55, adolesan erkeklerde ise 0,7 olarak formüle dahil edildiği görülmektedir. (<https://nefroloji.org.tr/tr/formul-ve-hesaplamalar>))

Alternatif olarak, düşük moleküler ağırlıklı bir protein olan sistatin C (CysC) kas kütesinden bağımsızdır ve glomerül tarafından filtrelendir ve böbrek tübülleri tarafından tamamen metabolize edilir. Sistatin C bazlı GFR hesaplamaları hayatın ilk 72 saati için kreatinin bazlı hesaplamalara göre üstünlük gösterir. Sistatin C'nin olgunlaşmamış böbrekler tarafından nasıl kullanıldığı bilinmemektedir. Sistatin C'nin plasenta bariyerini geçmediği görülmektedir ve anne ile yenidoğan serum sistatin C seviyeleri arasında bir korelasyon yok-

tur. Sistatin C enflamatuvar durumlardan, kas kütesinden ve cinsiyetten bağımsız olarak GFR'nin güvenilir bir belirteci olduğu iddia edilmiştir. Ancak çocuklarda yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sistatin C'nin, bozulmuş GFR'yi normal GFR'den ayırmada Schwartz formülünden daha az güvenilir olduğu da gösterilmiştir.

Yenidoğan döneminde doğumdan sonra glomerüler fonksiyonlarda artış devam eder. Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, sepsis, asfiksi, ilaç tedavileri veya prematürite gibi faktörler böbrek fonksiyonları üzerinde değişikliklere sebep olabilir. Bu nedenle yenidoğan döneminde bütün faktörler göz önünde bulundurularak böbrek fonksiyonları titizlikle değerlendirilmelidir.

### 3. Çocuklarda Böbrek Fonksiyonları

Sağlıklı çocuklarda böbrek fonksiyonunun gelişimsel modeli, pediatristlere böbrekle ilişkili hastalıkların tanısı ve tedavisi için klinik yorumlamada önemli olan normal değer ve aralık kriteri sağlayabilir. Çocuklarda gelişimsel böbrek fonksiyonuna ilişkin mevcut bilgi, esas olarak yenidoğanlarda ve 1 yaş altı küçük bebeklerde glomerüler oluşum ve gelişime odaklanmıştır. Ancak, glomerüler filtrasyon veya tübüler sekresyon tarafından sağlanan böbrek fonksiyonu, böbrek gelişimi ve vücut büyümesi olan çocuklarda yetişkinliğe kadar kademeli olarak artar. Böbrek fonksiyonunu etkileyen birçok faktör yaşla birlikte değişir; bunlara böbrek kan akış hızı, serum kreatinin konsantrasyonu, glomerüler kapsülün yüzey alanı, böbrek tübülünün uzunluğu ve böbrek korteksinin hacmi dahildir.

Böbrek hacminin değerlendirilmesi böbrek hastalığının tanısında, çocuklarda normal böbrek gelişiminin değerlendirilmesinde ve nefron kaybının tahmininde yardımcı olabilir. Böbrek hacminin çocuklarda yaş, boy ve kilo ile iyi bir korelasyona sahip olduğu bulunmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) altın standart olarak kabul edilse de, çocuklarda daha fazla klinik kullanılabilirliği ve tolere edilebilirliği nedeniyle ultrason böbrek hacmini ölçmek için en sık kullanılan tekniktir. Bazı çalışmalar ultrason tabanlı böbrek hacimlerinin dikkatli yorumlanması gerektiğini öne sürse de, yakın zamanda yapılan bir çalışma MRG ölçümleri ile en son ultrason teknikleri arasında ümit verici bir uyum olduğunu göstermiştir.

Günlük laboratuvar çalışmalarının doğru yorumlanması, bozulmuş böbrek fonksiyonunun erken tespiti için çok önemlidir. Azalmış böbrek fonksiyonunun erken tespiti daha fazla araştırmayı ve daha fazla böbrek hasarını önlemek için erken müdahaleyi teşvik eder. Nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak ve toksisiteyi ve yan



etkileri azaltmak için ilaç dozlarının uygun şekilde ayarlanması, böbrek fonksiyonunun doğru tahminlerinin dayandığı rutin laboratuvar çalışmalarının hassas bir şekilde yorumlanmasını gerektirir. Dahası, böbrek fonksiyonu biyobelirteçlerinde ufak bir değişiklik bile önemli ölçüde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilebilir.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbrekteki dakikada süzülen sıvının akışını temsil eder ve vücut yüzey alanı ile düzeltilir. İnülin veya radyoaktif izleyiciler GFR'yi ölçmek için daha doğru kabul edilirken, günlük uygulama esas olarak kreatinin değerlerini kullanarak GFR'yi tahmin etmeye dayanır. Çocuklarda tahmini GFR (eGFR), özellikle pediatrik toplulukta, kreatinin klerensi için idrar toplamanın birincil bakımda pratik olmaması nedeniyle serum kreatinin kullanan denklemlere dayanır. Sistatin C gibi daha düşük yeniden emilim ve salgılanma oranlarına sahip alternatif belirteçler şu anda bazı tıbbi merkezlerde kullanılmaktadır ancak serum kreatinin ile karşılaştırıldığında yaygınlığı daha azdır.

Kreatinin seviyesi hastanın boyutuna göre değiştiğinden, pediatrik uygulamada serum kreatininin boy gibi antropometrik parametrelere göre düzeltilmesi gerekir. Çocuklarda glomerüler filtrasyon oranının (eGFR) yatak başı tahmini, vücut kütlesi için standarde edilmiş serum kreatininine dayanır ve çoğunlukla boy kullanılarak revize edilmiş **Schwartz denklemi** kullanılır. Böylece tahmini glomerüler filtrasyon hızı veya glomerüllerin dakikada süzdüğü kan miktarının ml/dk cinsinden hesaplanır. eGFR, böbrek fonksiyonlarını ölçmek veya mevcut böbrek hastalığının hangi aşamada olduğunu belirlemek için kullanılan testtir. GFR değerlerine göre böbrek yetmezliği evreleri tablo 1' de gösterilmiştir.

Çocuklarda böbrek fonksiyonunun kesin olarak belirlenmesi sorunludur. Pediatrik hastalarda inülin, iohexol, 51Cr-EDTA veya 99mTc-dietilentriaminpentaasetik asit gibi GFR belirteçlerinin ölçümü etik ve pratik nedenlerden dolayı zordur. GFR'yi

tahmin etmek için serum kreatinin ölçümlerine dayanan denklemler geliştirilmiştir. Yetişkinlerde GFR'yi tahmin etmek için en yaygın kullanılan denklemler *MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)* ve *Cockcroft-Gault* formülleridir. Bu denklemler çocuklarda GFR'yi olduğundan fazla tahmin etme eğilimindedir ve pediatrik popülasyonda kullanılmamalıdır. Çocuklar için en çok kullanılanlar ise *the Schwartz* ve *Counahan-Barratt* formülleridir. Bu formüller aşağıda verilmiştir:

- 1- Schwartz:**  $Ccr(ml/dk) = k \times \text{Uzunluk} / \text{Serum kreatinin}$   
(Türk Nefroloji Derneği'nin resmi internet sitesinde k sabiti değerlerinin; 1 yaş altı prematüre bebek için 0,33, 1 yaş altı bebek için 0,45, çocuk ve adolesan kızlarda 0,55, adolesan erkeklerde ise 0,7 olarak formüle dahil edildiği görülmektedir)
- 2- Counah-Barratt:**  $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 0,43 \times \text{uzunluk} / \text{Serum kreatinin}$
- 3- Cockcroft-Gault:**  $CCr = [(140 - \text{yaş}) \times \text{İdeal vücut ağırlığı}(kg) / (\text{Serum kreatinin} (mg/dL) \times 72)] \times 0,85$  (kadınlarda)
- 4- MDRD:**  $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 186 \times (\text{Serum Cr} [mg/dL])^{-1,154} \times (\text{yaş})^{-0,203} \times (0,742 \text{ kadınlarda}) \times (1,210 \text{ zencilerde})$

Böbrek fonksiyonu, yani glomerüler filtrasyon hızı (GFR), doğumda yalnızca 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> civarındadır ve 2 yaşına gelindiğinde yetişkin değerlerine ulaşır. Serum kreatinin ile ilgili önemli bir sınırlama, GFR yaklaşık %50 düşene kadar artmamasıdır. Tahmini (*estimated*) GFR (eGFR), ölçülen GFR'nin en iyi temsilcisidir.

Ancak böbrek gelişimi ve vücut büyümesi olan çocuklarda yetişkinliğe kadar glomerüler filtrasyon veya tübüler sekresyonun katkıda bulunduğu böbrek fonksiyonu giderek artar. Renal kan akış hızı, serum kreatinin konsantrasyonu, glomerüler kapsülün yüzey alanı, renal tübülün uzunluğu ve renal korteks hacmi gibi böbrek fonksiyonlarını etkileyen birçok faktör yaşla birlikte değişir. Diğer açılardan sağlıklı çocuklarda

**Tablo 1.** NKF/KDOQI Böbrek Yetmezliği Evrelerinin Sınıflandırılması

Evre	Belirti	GFR (ml/dk/1.732 m <sup>2</sup> )
1	Böbrek normal veya GFR artmış	>90
2	Böbrek hasarı orta veya GFR azalmış	60-89
3	GFR orta derecede azalmış	30-59
4	GFR ciddi derecede azalmış	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 yada diyaliz

(NKF/KDOQI: Ulusal Böbrek Vakfı(National kidney Foundation) Böbrek Hastalıkları Sonuçlarını İyileştirme Girişimi (Kidney Disease Outcomes and Quality initiative), GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı)

tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), 2 yaşından sonra yetişkinliğe kadar sabit kalır. 18 yaşından sonraki ilk otuz yılda eGFR yıllık olarak 0,3 ila 0,8 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup> azalır.

Sonuç olarak Yenidoğan bebeklerde böbrek yetmezliğinin tanı, takip ve tedavisinin daha iyi yapılabilmesi için gelişmekte olan böbreğin normal fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir. Yenidoğan döneminde doğumdan sonra glomerüler fonksiyonlarda artış devam eder. Böbrek fonksiyonu 2 yaşına gelindiğinde yetişkin değerlerine ulaşır. Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, sepsis, asfiksi, ilaç tedavileri veya prematürite gibi faktörler böbrek fonksiyonları üzerinde değişikliklere sebep olabilir. Bu nedenle yenidoğan döneminde bütün faktörler göz önünde bulundurularak böbrek fonksiyonları titizlikle değerlendirilmelidir. Yenidoğanlar, bebekler ve çocuklar yetişkinlerden yalnızca yaş, kilo ve vücut kompozisyonu açısından değil, birçok açıdan da farklılık gösterir. Böbreklerin glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve re-absorbsiyon gibi fonksiyonları intrauterin hayattan erişkin döneme kadar birtakım

değişikliklere uğramaktadır. Dolayısıyla farklı yaş dönemlerinde, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için birbirinden farklı yöntemlerin gerektiği bilinmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Renal Functional Development and Diseases in Children. Palmer L.S, Trachtman H Campbell-Walsh Urology 10. Edition Vol. 4, 3002- 3027, 2012
2. Çocuk Nefroloji El Kitabı, Çocuk Nefroloji Derneği Katkılarıyla, Editörler: Ruhan Düşünsel, Funda Baştuğ, 2018.
3. Den Bakker, E., Bökenkamp, A., & Haffner, D. (2022). Assessment of kidney function in children. *Pediatric Clinics*, 69(6), 1017-1035.
4. Filler, G., Sharma, A. P., & Exantus, J. (2022). GFR and eGFR in term-born neonates. *Journal of the American Society of Nephrology*, 33(7), 1229-1231.
5. Filler, G., Lopes, L., & Awuku, M. (2015). The importance of accurately assessing renal function in the neonate and infant. *Advances in clinical chemistry*, 71, 141-156.
6. Smeets, N. J., IntHout, J., van der Burgh, M. J., Schwartz, G. J., Schreuder, M. F., & de Wildt, S. N. (2022). Maturation of GFR in term-born neonates: an individual participant data meta-analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 33(7), 1277-1292.



# Perinatal Hidronefroz

Numan BAYDİLLİ, Devrim TUĞLU

## GİRİŞ

Günümüz teknolojik gelişmeleri ile sağlık hizmetlerine ulaşımdaki kolaylıklar, gebelik takiplerinde prenatal dönemde yapılan ultrasonografi (USG) sırasında hidronefroz saptanma sıklığını (%1-5) artırmıştır. Üriner sistem dilatasyonu, kardiyak anomalilerden sonra prenatal tarama sırasında tespit edilen ikinci en yaygın anomalidir ve görülme oranı %1 ile %3 arasındadır. Vakalarının çoğu ikinci trimesterde tespit edilir, bu da doğumdan çok önce ebeveyn danışmanlığı için bir fırsat sunar. Geçici dilatasyon, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (UPJO) ve veziköüreteral reflü (VUR) gibi çoğu durum cerrahi müdahale gerektirmezken, bazı çocuklar artmış ürolojik hastalık riski altındadır. Bu nedenle profilaktik antibiyotikler, alt üriner sistem görüntülemeleri (işeme sistoüretrografisi) ve daha invaziv üst üriner sistem görüntülemeleri (radyonükleli görüntüleme ve MR incelemeleri) için klinik durumlar dikkatli ele alınmalıdır. Bu bölümün amacı, perinatal üriner sistem dilatasyonu olan çocukların değerlendirilmesi için sınıflandırma sistemleri, görüntüleme yöntemleri, ayırıcı tanılar, doğum sonrası değerlendirme ve yönetim için kullanılan risk stratejileri durumlarını kapsayan kapsamlı bir genel bakış sunmaktır.

Yenidoğan dönemde pelvis renalis dilatasyonu için kullanılan perinatal hidronefroz tanımı genel olarak üst üriner sistem dilatasyonunu ifade etmektedir ve perinatal hidronefrozların büyük bir kısmı, geçici hidronefrozdur. Perinatal hidronefroz etiolojinde yer alan durumlar sıklık sırasına göre Tablo 1'de özetlenmiştir. Yenidoğan hidronefrozunun en sık görülen patolojik nedeni olarak bilinen üreteropelvik bileşke darlığı, idrarın pelvisten proksimal üretere doğru akışının bozulması ve bunun sonucunda toplayıcı sistemin dilatasyonu ve böbreğe zarar verme potansiyeli olarak

tanımlanır. Genel görülme sıklığı 1:1.500 olup, yenidoğanlarda erkek/kadın oranı 2:1'dir. Hastaların %20-40'ı bilateraldir. Patolojik yenidoğan hidronefroz, erkeklerde daha sık görülür ve sol tarafta ortaya çıkma olasılıkları daha yüksektir. Üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu, distal üreterin mesaneye girerken obstrüktif bir durumudur ve genellikle primer obstrüktif megaureter olarak adlandırılır. Megaureterler, patolojik perinatal hidronefrozun en olası ikinci nedenidir. Erkeklerde daha sık görülürler ve sol tarafta ortaya çıkma olasılıkları daha yüksektir. Bunun yanı sıra, renal fonksiyonların bütünüyle bozulmasına yol açan posterior üretral valv, gerçek bir hidronefroz olmayan fakat bazen üreteropelvik darlık ile karışabilen multistikistik displastik böbrek (MKDB) diğer nedenler arasında sayılabilir. Antenatal hidronefroz tanısını üriner sistem patolojilerinin yol açacağı üriner enfeksiyon, üriner sistem taşı, renal fonksiyon kaybı gibi komplikasyonların henüz ortaya çıkmadığı dönemde koyabilmek, erken tanı, tedavi ve üriner sistem konjenital anomalilerinin önemli bölümünde morbiditenin önlenmesini sağlayacaktır. Üst üriner sistem dilatasyonu alınan sıvı miktarı, mesane doluluğu ve yaşa bağlı değişiklik gösterebilir. Aynı zamanda antenatal hidronefroz, annenin hidrasyon durumundan da etkilenebilmektedir. Her hidronefrozla birlikte obstrüksiyon yoktur. Hidronefrozun tanımlanması prognoz açısından da önemlidir. Hidronefroz obstrüksiyon olasılığı açısından uyarıcı bir bulgudur; dolayısı ile renal fonksiyon kaybı riskinin olabileceğine işaret eder. Hidronefroz derecesinin yüksekliği obstrüksiyon olasılığı ile paraleldir. 'Obstrüktif' ve 'non-obstrüktif' dilatasyon arasında net bir ayırım olmadığından 'obstrüksiyonu' tanımlamak çok zor olabilir. Şu anda en popüler tanım, obstrüksiyonun, tedavi edilmediği takdirde ilerleyici böbrek bozulmasına neden olacak idrar çıkışındaki herhangi bir kısıtlamayı

**Tablo 1.** Perinatal hidronefroz etiolojisinde yer alan durumlar

Perinatal hidronefroz nedenleri	Sıklığı (%)
• Geçici hidronefroz	41-88
• Üreteropelvik bileşke darlığı	10-30
• Vezikoüretal reflü	10-20
• Üreterovezikal bileşke darlığı/Megaüreter	5-10
• Multikistik displastik böbrek	4-6
• Üreteresel/ektopik üreter/çift toplayıcı sistem	5-7
• Posterior üretral valv, Üretral atrezi	1-2
• Diğer; (Prune belly sendromu, kistik böbrek hastalığı, megalüretra)	0.1-0.5

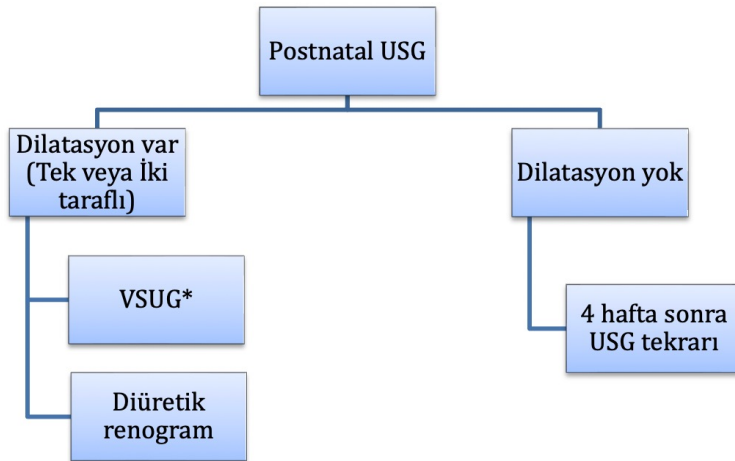
temsil ettiği. Perinatal hidronefroz her zaman obstrüksiyonla aynı anlama gelmediği için etkilenen böbrekte hidronefroz çoğunlukla cerrahi gereksizden kendiliğinden gerilemekte veya iyileşmektedir. Bunun yanı sıra antenatal hidronefrozda hangi hastanın tedaviden fayda göreceğine karar vermek önemli bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. Böyle bir durumda antenatal dönemde saptanan hangi üriner sistem dilatasyonunun geçici, hangisinin potansiyel tehlike oluşturdunun tanımlanması ihtiyacı doğmuştur ve halen araştırma konusudur.

## TANISAL DEĞERLENDİRME

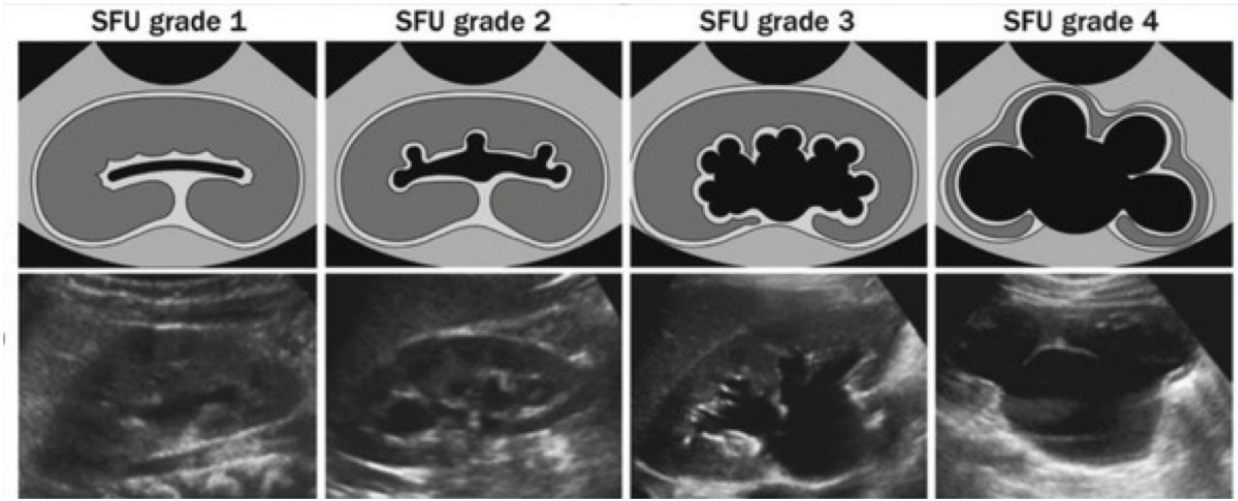
İlk tarama amaçlı maternal ultrason taraması gebeliğin 20. haftasında yapılmalıdır. Düşük riskli gebeliklerde ortalama iki tarama, yüksek riskli gebeliklerde ise gebelik boyunca ortalama dört tarama yapılmalıdır. Ultrasonografi, tüm ürolojik durumlar için hastalığın ciddiyetini güvenilir bir şekilde tahmin edemez. Üreteropelvik bileşke darlığı veya posterior üretral valv gibi

obstrüktif lezyonlarla en iyi, vezikoüretal reflü ile ise daha az korelasyon gösterme eğilimindedir. Ürolojik hastalığın doğum öncesi tespiti, aileye doğumdan önce bir uzmanla görüşme ve şüpheli tanının beklenen seyri ve doğal geçmişi hakkında bilgi edinme fırsatı verir.

Prenatal hidronefrozlu bir bebeklerde %8'e varan oranlarda aile öyküsü (multikistik böbrek, reflü nefropatisi, polikistik böbrek, renal agenezi) olmakla birlikte, fizik muayenenin de önemli bir yeri vardır. Abdominal kitle varlığı (üreteropelvik darlık veya multikistik displastik böbrek), inmemiş testis ve karın ön duvarı defektlerinin birlikteliği (Prune-Belly sendromu) veya mesanenin palpe ediliyor olması (posterior üretral valv) önemli belirteçlerdir. Ultrasonografi'nin gebelik sırasında yaygın kullanımı, antenatal hidronefroz tanısını daha yüksek oranda tespit edebilmesine ve tanısal testlerin çeşitliliğine rağmen obstrüktif vakaları obstrüktif olmayan vakalardan doğru şekilde ayırt edebilecek tek bir test henüz geliştirilememiştir. Üst üriner sistem dilatasyonu için kullanılan tanı algoritmi Avrupa Pediatrik Üroloji kılavuzunda Şekil 1'de ki gibi belirtilmiştir.



**Şekil 1.** Üst üriner sistem dilatasyonu için kullanılan tanı algoritmi (2024, EAU Kılavuzu Pediatrik Üroloji) \*Reflü tespit edilse bile, bunun hiçbir klinik etkisi olmayabileceğinden, VCUG aile ile tartışılarak yapılmalıdır. Bununla birlikte, doğum öncesi tespit edilen ve doğum sonrası doğrulanmış hidronefroz vakalarının %25'inde reflü tespit edildiği akılda tutulmalıdır.



**Şekil 2.** Society for Fetal Urology (SFU) derecelendirme sistemi

SFU Grade 1= İdrar sadece pelviste görüntülenir, SFU Grade 2= Pelvis ve majör kalikslerin dilatasyonu tanımlar, SFU Grade 3= Parankim incelmeleri olmaksızın pelvis, majör ve minör kalikslerin dilatasyonu tanımlar. SFU Grade 4= Parankimal incelmenin eşlik ettiği yaygın pelvis ve kalikslerin dilatasyonu tanımlar.

## ANTENATAL ULTRASON

Üriner sistem ultrasonu antenatal ve postnatal üriner sistemin yapısı ve yapısal anomalileri ile toplayıcı sistemin dilatasyonu hakkında bilgi veren, invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Bununla birlikte hidrasyon durumu ve mesane doluluğu toplayıcı sistem dilatasyonunun derecesini etkileyebilmektedir. Ultrason bulguları işlemi yapan kişi ile doğrudan ilişkilidir. Farklı deneyim ve bilgiye sahip kişiler arasındaki yorum farkları bulguların farklılaşmasına yol açabilmektedir. Değerlendirmelerin farklılık göstermemesi için sınıflandırma sistemlerinin ve hidrasyon, pozisyon, mesane doluluğu gibi faktörlerin standart olarak uygulanması gerekmektedir. Aynı zamanda antenatal dönemde tespit edilen dilatasyon derecesi ve gebelik süresince dilatasyon

nun artıp azalması prognoz açısından anlamlı kabul edilmektedir. Prognoz gelişimini öngörebilmek için kullanılan dereceleme sistemleri veya ölçüm kriterleri bulunmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan 3 derecelendirme sistemi bulunmaktadır. Bunlar pelvis renalis ön arka çapının ölçülmesi, Society of Fetal Urology (SFU, Fetal Üroloji Topluluğu) sınıflaması (Şekil 2) ve son olarak tanımlanan üriner sistem dilatasyonu (UTD) derecelendirme sistemleridir. UTD sistemi, kullanılan en yaygın iki sistemi (Anterior-posterior çap ve SFU) birleştiren ve hem nesnel hem de öznel değerlendirmeyi içeren 6 puanlık bir şablondan oluşur (Tablo 2).

Genellikle hamileliğin 16. ve 18. haftaları arasında antenatal ultrasonografi ile böbrekler rutin olarak görüntülenmesi önerilmektedir. Amniyotik sıvı idrardan oluşur. Fetal idrar yolunun değerlendirilmesi için

**Tablo 2.** Üriner sistem dilatasyon derecelendirme sistemi (UTD) Üriner sistem dilatasyonu sınıflandırma sistemi (UTD) kullanılarak ultrasonografi ile ölçülecek 6 parametre standardize edilmiştir.

USG parametresi	Ölçüm/Bulgu	Notlar
1 Anterior-posterior renal pelvis çapı	mm	Transfers görüntüde intrarenal pelvisin maksimum çapı
2 Kaliksiyel dilatasyon	Majör kaliksler	Evet/hayır
	Minör kaliksler	Evet/hayır
3 Parankim kalınlığı	Normal/azalmış	Subjektif değerlerime
4 Parankim görünümü	Normal/Anormal	Ekojenite, kortikomeduller ayırım, kortikal kistlerin varlığı
5 Üreter	Normal/Anormal	Üreter dilatasyonu varsa anormal, geçici olarak üreter görülmez veya geçici olarak görülürse normal
6 Mesane	Normal/Anormal	Duvar kalınlığı, üreterosel varlığı, dilate posterior üretra

en hassas zaman 28. haftadır. USG'de dilatasyon tespit edilirse aşağıdaki durumlar öncelikle değerlendirilmelidir:

- Böbreklerin lateralitesi, dilatasyonun şiddeti ve ekojenitesi,
- Hidronefroz veya hidro-üreteronefroz,
- Mesane hacmi ve mesanenin boşaltılması,
- Çocuğun cinsiyeti,
- Amniyotik sıvı hacmi

Antenatal yapılan USG'de, koronal düzlemde ölçülen böbrek pelvis antero-posterior çapının (AP) gebeliğin 16-27 haftalarda 4 mm, 28 haftadan sonra 7 mm'nin üzerinde olması postnatal takip için uyarıcı olmalıdır. Coplen, son trimesterde 15mm'lik bir antero-posterior çapın cerrahi müdahale yapılan hastaları öngörmede kabul edilebilir bir duyarlılık (%73) ve özgüllük (%82) sağladığını göstermiştir. AP çapı, takip ve tedavi planlamada iyi bir belirteçdir. AP çapı dışında, santral ve periferik kalikslerde genişleme durumu, parankim incelenmesi, parankim ekojenitesi, mesane ve üreterlerin görünümü ve amniyotik sıvı miktarı da kaydedilmelidir.

SFU sınıflama sisteminde, AP çapına göre ikinci trimesterde 4 ile 7 mm arası hafif, 7 ile 10 mm arası orta ve 10 mm'nin üzeri ciddi dilatasyon, üçüncü trimesterde AP çapı 7-9 mm arası hafif, 9-15 mm arası orta, 15 mm üzeri ciddi dilatasyon olarak sınıflandırılmıştır. Üriner dilatasyon derecesi ile patolojiler arasında ilişki gözlenirken, veziköüretal reflüde bu ilişki gözlenmez. İkinci trimesterde başlayan hidronefroz ve hidronefrozda progresyon olan neonatallerde daha sık üropatoloji saptanır. Amerikan Radyoloji Koleji, Amerikan Tıpta Ultrasonografi Enstitüsü, Amerikan Pediatrik Nefroloji Derneği, Fetal Üroloji Derneği, Maternal-Fetal Tıp Derneği, Pediatrik Üroloji Derneği, Pediatrik Radyoloji Derneği ve Ultrasonografide Radyologlar Derneğini içeren multidisipliner konsensus, antenatal ve postnatal risk gruplarına göre klinik yaklaşımı tanımlamıştır. Prenatal üriner sistem dilatasyon (UTD) risk sınıflamasına göre, hafif derecede dilatasyonla birlikte sadece santral kaliks dilatasyonu olması düşük risk grubu, orta veya ciddi dilatasyon ile birlikte periferik dilatasyon ve/veya böbrek, üreter, mesane ilgili bulgu olması ve/veya oligohidroamniyoz olması artmış risk olarak saptanmıştır. Düşük risk grubunda 32. haftadan önce tanı konuldu ise 32. hafta sonrası USG ile tekrar değerlendirilmelidir. 32. haftadan sonra dilatasyon düzelmesi durumunda konsensus ek takip önermemektedir. Yüksek risk grubunda ise USG ile daha sık takip gerekir. Persistan düşük ve yüksek risk grubunda, doğum sonrası takip gerekmektedir. Multidisipliner konsensus, prenatal

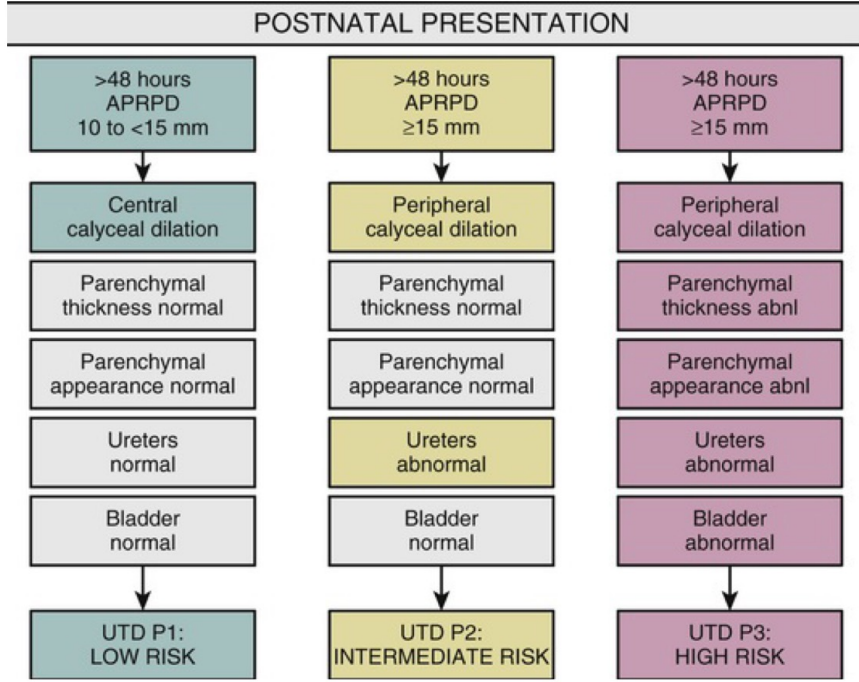
değerlendirmede UTD sınıflamasının SFU sınıflamasına göre daha iyi tekrarlanabilir ve anlaşılır olduğunu bildirmiştir. Ultrason incelemesi üriner sistem hakkında detaylı bilgi vermekle birlikte antenatal hidronefrozun prognozunu belirlemede tek başına yeterli değildir.

## POSTNATAL ULTRASONOGRAFİ

Yenidoğanda antenatal hidronefrozun takibinde non-invaziv test olan USG önemli bir yer tutmaktadır. Postnatal USG yenidoğanın geçici dehidrasyonu doğumdan sonra yaklaşık 2 gün sürdüğünden, 48 saatten önce yapılmamalıdır. Tercihen 7-10. günde yapılmalıdır. Ancak ciddi vakalarda (bilateral dilatasyon, soliter böbrek, oligohidramniyos) acil doğum sonrası USG önerilir. Postnatal USG, hastanın klinisyeni tarafından veya takip görüntülemelerinin aynı radyolog tarafından yapılması önerilmektedir. UTD derecelendirmesinde yer alan anterior posterior çap, kaliksiyel dilatasyonu, renal parankim kalınlığı, parankim ekojenitesi, mesane ve üreterlerin durumuna göre değerlendirilen parametrelere dayalı olarak üç risk seviyesi (P1, P2 ve P3) geliştirilmiştir: P1 UTD (SFU 2, düşük risk) 10 mm ila 15 mm'den az AP çap ve merkezi kalikseal dilatasyonu içerir. P2 UTD (SFU 3, orta risk) 15 mm'den büyük veya eşit AP çapı ve izole olabilen periferik kaliksiyel veya üreteral dilatasyonu içerir. P3 UTD (SFU 4, yüksek risk) 15 mm'den büyük veya eşit AP çap ve/veya parankimal kistler veya incelleme gibi diğer veri noktaları için pozitif değerleri içerir. P1 UTD (SFU 2): Çoğu hastada 4 yaşına kadar tamamen düzelebilmektedir ve profilaktik antibiyotik ve VCUG önerilmez. P2 UTD (SFU 3, orta risk): profilaktik antibiyotik ve VCUG doktorun takdirine bırakılmıştır. P3 UTD (SFU 4, yüksek risk): profilaktik antibiyotik ve VCUG önerilir, ayrıca bir MAG3 böbrek taraması yapılması tavsiye edilir. Yakın zamanda yapılan birkaç prospektif çalışma, SFU derece 1'in %100'ünün ve SFU derece 2'nin (P1 UTD) %90'ının sırasıyla 30 ve 48 ay içinde çözüleceğini göstermiştir.

Grade 1 ve 2 hidronefroz daha sıklıkla (%98) zamanla düzeldiğinde, grade 3 ve 4 hidronefrozlu hastalarda daha ciddi patoloji ve daha fazla cerrahi gerekliliği (%49) vardır. AP çapının 7 mm'nin üzerinde olması yenidoğanda belirgin üropatiyi gösterirken, 20 mm üzerinde olması pyeloplasti gerekliliği konusunda uyarıcı olmalıdır.

Şiddetli bilateral böbrek, üreter ve mesane dilatasyonu ile azalmış amniyotik sıvı varlığı, mesane çıkış obstrüksiyonunu güçlü bir şekilde işaret eder. Erkeklerde bu durum, posterior üretral valv (PUV), üretral stenoz veya prune belly sendromu sonucu olabilir. Kadınlarda ise, ureterosel ile ilişkili olup, kistik mesane lezyonları



Şekil 3. Postnatal USG parametrelerinde saptanan durumlara göre göre risk grupları

gibi diğer bulgularla birlikte görülür. Megasistit veya bilateral VUR gibi diğer durumlar, üst ve alt üriner sistem dilatasyonunu gösterebilir ancak oligohidramnios ile ilişkilendirilmez.

Doğumdan sonra, üriner mesanenin hızlı bir şekilde dekompresyonu, antibiyotik profilaksisine başlanması ve üriner sistemin etiyojisini belirlemek için hızlı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

## İŞEME SİSTOÜRETROGRAFİSİ

İşeme Sistoüretrografisi (VSUG) 5-8 French balonsuz bir kateter ile mesaneye kontrast madde verilmesi sonrası dolun ve kateter çekildikten sonra işeme anında çekilen grafiyle mesane, ureter ve böbrekler görüntülenmesidir. Radyasyon içermesi ve invaziv bir prosedür olması nedeni ile üst üriner sistem dilatasyonu olan her çocuğa çekilmesi önerilmemektedir. Yakın zamanda, alt üriner sistem görüntülenmesinin temeli, vezikoüretal reflüyü (VUR) belirleme olasılığından, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geliştirme riskine kaymıştır. Lee ve ark. tarafından yapılan sistematik bir inceleme, üst sistem dilatasyonunun derecesinin VUR derecesi ile zayıf bir şekilde korelasyon gösterdiğini ve hastaların %31'ine kadar VUR bulunabileceğini göstermiştir. Ayrıca, prenatal üriner sistem dilatasyonu ile VUR saptanan hastaların %25'ine kadar olan bir kısmında, doğum sonrası yapılan ilk ultrason taraması normal olabilir.

VSUG önerisi, İYE riski en yüksek olan kişiler için yapılmalıdır, bunlar arasında kızlar, sünnetsiz erkekler, yüksek derecede böbrek dilatasyonu olan hastalar ve üreteral dilatasyonu olan hastalar bulunmaktadır. Karar, bahsedilen risk faktörleri hakkında aile ile bilgilendirilmiş bir görüşmeden sonra ürologun takdirine bırakılmıştır. Kalın duvarlı mesane ( $\geq 0,5$  cm), distanse olmuş mesane ve bilateral hidroureteronefroz gibi mesane çıkım obstrüksiyonu endişeleri dışında, bu çalışma ayaktan tedavi şeklinde yapılabilir. Asemptomatik VUR'u belirlemenin tarihsel faydası belirsizliğini korurken, birkaç gözlemsel çalışma, bilinen VUR'lu stabil hastalar için aktif izlemenin güvenli ve uygun bir seçenek olduğunu göstermiştir.

## RADYONÜKLİD İNCELEMELER

Prenatal üriner sistem dilatasyonu olan bebeklerin değerlendirilmesinde renal sintigrafinin rolü, klinik duruma ve yanıtlanması gereken soruya bağlı olarak değişir. Farklı radyoizotoplar, böbrek fonksiyonunu, kortikal parankimal defektlerin varlığını ve toplayıcı sistemin drenajını belirlemek için kullanılabilir. Bu çalışmaların ana dezavantajı, diğer görüntüleme yöntemlerine göre anatomik detay eksikliğidir. Yeni doğanlarda obstrüksiyonun (veya böbrek fonksiyon bozukluğunun) değerlendirilmesinde, mercaptoasetiltriglisin (MAG3) daha üstün ekstraksiyon özellikleri nedeniyle diyeti-



lentriaminpentaasetik aside (DTPA) tercih edilir. Doğumu takiben 4. veya 6. haftada inceleme yapılması önerilmektedir. MAG3 tübül sekresyonla ve düşük radyasyon maruziyetine neden olması sebebiyle diüretikli renogramda sıklıkla önerilen moleküldür. Her iki ajan da radyoizotop tekniyum-99m (99mTc) içerir, ancak MAG3 tercih edilen ajandır. MAG3, böbrekte her döngüde proksimal tübül tarafından radyotracerin yaklaşık %50'sini ekstrakte eder ve bu daha sonra toplayıcı sistemin lümenine salgılanır. Ayrıca, böbrek kan akışına doğrusal bir ilişki gösterir ve bu özellik böbrek fonksiyonunun ölçülmesini sağlar. MAG3 sintigrafisi önemli obstrüksiyonları belirlemede ideal gibi görünse de bazı dezavantajları vardır. En önemlisi, hastanın dehidrate olması veya böbrek ve/veya üreterin ciddi dilatasyonu ile ilişkili geniş bir sistemde furosemidin çok erken verilmesi durumunda ortaya çıkabilecek yanlış pozitif sonuçlardır.

Diüretikli renogram (önerilen furosemid dozu, yaşamın ilk yılında infantlar için 1 mg/kg olup, 1-16 yaş arasındaki çocuklara maksimum 40 mg doza kadar 0,5 mg/kg verilmelidir) uygulamasında, hidrasyon standardizasyonu ve üretraya kateterizasyon uygulaması gereklidir. İşlem öncesinde ağızdan sıvı alımı teşvik edilir. Radyonüklidin enjeksiyonundan on beş dakika önce, 30 dakika boyunca 15 mL/kg oranında normal salin intravenöz infüzyonunun uygulanması zorunludur ve ardından tüm araştırma süresi boyunca 4 mL/kg/saatlik bir sıvı infüzyonu uygulanır. İdeal olarak, diüretik, emilimin zirvesinde verilmelidir, bu hastadan hastaya değişir. İkinci olarak, çalışma invazivdir ve hem intravenöz hem de üretral kateter gerektirir, bu da hasta deneyimini olumsuz etkiler. Son olarak, ilgi bölgesi, özellikle böbrek ve üreteri içeren ciddi şekilde dilate bir sistemi değerlendirirken, drenaj eğrisini etkileyebilecek detaylara dikkat gerektirir.

Postnatal üriner sistem dilatasyonu değerlendirilmesinde renal sintigrafinin kesin rolü net değildir. Yukarıda belirtilen dezavantajlar, çalışmanın invaziv doğası ve ultrasonografinin güvenilirliği nedeniyle bazıları, erken postnatal dönemde seri renal ultrasonografi kullanırken seçici bir yaklaşımı savunmuşlardır.

Dimercaptosuccinic acid (DMSA) taramasının prenatal üriner sistem dilatasyonunun değerlendirilmesindeki rolü sınırlıdır. Bu ajan proksimal tübüllere bağlanır ve minimal sekresyon gösterir. Ana kullanımı, enfeksiyon yokluğunda VUR teşhisi konmuş hastalarda, kortikal defektlerin tespiti; fonksiyon kaybı şüphesi olan çok kistik displazili böbrek (MCDK) hastalarında fonksiyon kaybının doğrulanması veya çift toplayıcı sistemli hastalarda kutupsal fonksiyonun belirlenmesidir.

## MANYETİK REZONANS ÜROGRAFI

Prenatal üriner sistem dilatasyonunun değerlendirilmesinde manyetik rezonans ürografinin (MRU) rolü net olarak tanımlanmamıştır. MRU'nun ana avantajları, radyasyon içermemesi, üstün anatomik detaylar sağlama ve diferansiyel fonksiyon, glomerüler filtrasyon hızı ve drenajı değerlendirme yeteneğidir. Ancak, MRU'nun dezavantajları arasında yüksek maliyet, sedasyon ve/veya anestezi gereksinimi ve her merkezde bulunmama durumu yer almaktadır. Yenidoğanlarda özel bir engel, acil hava yolu sorunları gelişirse erişim sorunları yaratabilecek yüzüstü pozisyonlama ihtiyacıdır. MRU da Gadolinium esaslı kontrast maddeler kullanılır ve bunlar non-nefrotoksik olarak kabul edilir. Ancak, bu maddelerin kullanımı böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Özellikle, böbrek yetmezliği olan hastalarda nadir de olsa nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) gelişme riski bulunur. Bu nedenle, gadolinium kullanımı öncesi hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. MRU'nun klinik uygulaması, ektopik üreter, megaüreter veya alt pol damarları gibi anatomik vasküler varyantlar nedeniyle üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu gibi spesifik anatomik detaylar ve/veya böbrek fonksiyonları hakkında bilgi gerektiren durumlar için ayrılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010;6:212-231.
2. Elmore J, Kirsch AJ. Assessment of Renal obstructive disorders: ultrasound, nuclear medicine, and magnetic resonance imaging In: Docimo SG, Canning DA, Houry AE, eds. *The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology* 5th ed. informa healthcare, 2007, pp 447-460.
3. Hvarness H, Jacobsen H, F, et al. Effect of a full bladder on urine production in humans. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:386-391.
4. DeJter Jr SW, Gibbons MD. The fate of infant kidneys with fetal hydronephrosis but initially normal post natal sonography. *J Urol* 1989; 142:661-662.
5. Babcock CJ, Silvera M, Drake C, et al. Effect of maternal hydration on mild fetal pyelectasis. *J ultrasound Med* 1998;17:539.
6. Coplen DE, Austin PF, Yan Y, et al. The magnitude of fetal pelvic dilatation can identify obstructive postnatal hydronephrosis and direct post natal evaluation and management. *J Urol* 2006, 176: 724-747.
7. Bouzada MC, Oliveira EA, Pereira AK, et al. Diagnostic accuracy of fetal renal pelvis anteroposterior diameter as a predictor of uropathy: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:745-749.
8. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 2014;10:982-998.

9. Nelson CP, Heller HT, Benson CB, et al. Interobserver Reliability of the Antenatal Consensus Classification System for Urinary Tract Dilatation. *J Ultrasound Med* 2020;39:551-557.
10. Dhillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. *Br J Urol* 1998;81:39-44.
11. Radmayr C, Bogaert G, Doğan HS, et al. Dilatation of the upper urinary tract (ureteropelvic junction and ureterovesical junction obstruction) EAU Guideline Paediatr Urol, 2024, pp 66-70.
12. Lebowitz, R.L., Griscom N T. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am*, 1977. 15: 49-59.
13. Brown, T., Mandell J., Lebowitz R. L. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 1987. 148: 959-963.
14. Koff, S.A. Problematic ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 1987. 138: 390.
15. Gunn, T.R., Mora J. D., Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 172: 479-486.
16. Grignon, A., D., Homsy Y., et al. Ureteropelvic junction stenosis: antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation, and follow-up. *Radiology*, 1986. 160: 649-651.
17. Flashner, S.C., et al., Ureteropelvic junction, in *Clinical Pediatric Urology*. 1976, WB Saunders: Philadelphia.
18. Thomas, D.F. Prenatally detected uropathy: epidemiological considerations. *Br J Urol*, 1998. 81 Suppl 2: 8.
19. Ebel, K.D. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. *Pediatr Radiol*, 1998. 28: 630-635.
20. O'Reilly, P., M., Britton K., et al. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. *Radioclinides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. J Nucl Med*, 1996. 37: 1872-1876.
21. Choong, K.K., S.M., Hodson E M., et al. Volume expanded diuretic renography in the postnatal assessment of suspected ureteropelvic junction obstruction. *J Nucl Med*, 1992. 33: 2094-2098.
22. Reddy, P.P., Mandell J. Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. *Urol Clin North Am*, 1998. 25: 171-180.
23. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002;89:149-56.
24. Ağras K. Diagnostic evaluation of infants with antenatal hydronephrosis. *Turkish Journal of Urology* 2011;37(1):47-53.
25. Riccabona M. Assessment and management of newborn hydronephrosis. *World J Urol* 2004;22:73-78.
26. Modified from Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al. The Society for Fetal Urology Consensus Statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6(3):217, Table 5, 2010.
27. Soygur, T., et al. The need for ureteric re-implantation during augmentation cystoplasty: video-urodynamic evaluation. *BJU Int*, 2010. 105: 530.
28. Modified from Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation [UTD classification system]. *J Pediatr Urol* 10[6]:998 [Table 2], 2014).
29. Zee RS, Herbst KW, Kim C, et al. Urinary tract infections in children with prenatal hydronephrosis: a risk assessment from the Society for Fetal Urology Hydronephrosis Registry. *J Pediatr Urol*. 2016;12(4):261.e1-261.e7.
30. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*. 2014;10(6):992-998.
31. Kitchens DM, Herndon A, Joseph DB. Outcome after discontinuing prophylactic antibiotics in children with persistent vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2010;184(4):1594- 1597.
32. Burgu B, Aydogdu O, Soygur T, et al. When is it necessary to perform nuclear renogram in patients with a unilateral neonatal hydronephrosis? *World J Urol*. 2012;30(3):347-352.



# Doğumsal Renal Anomaliler

**Mehmet Özay ÖZGÜR, Gökçe KARLI, Kaya HORASANLI**

Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT) renal agenezi, hipo/displazi, duplikasyon anomalileri, obstrüktif lezyonlar, posterior üretral valv gibi birçok anomaliyi içine alan geniş bir gruptur. Asemptomatik olup insidental olarak saptanabilmesinin yanında; çocukluk veya erişkinlik döneminde kronik böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisine gereksinim duyulmasına da neden olabilir. Antenatal taramalarda tanı konulma oranının ve doğum sonrası dönemde de bu alanda farkındalığın ve bilgi biriminin artması sonucu klinikte giderek daha çok oranda karşımıza çıkmaktadır. CAKUT antenatal tanı alan anomalilerin %30'unu oluşturmaktadır. Prevelansı ise 1000 canlı doğumda 0.3-17 arasındadır. Kronik böbrek yetmezliği olan çocukların %60'ında, renal replasman tedavisi alanların ise %30-50'sinde CAKUT saptanmıştır. Bu nedenle de yaşamın erken yıllarında saptanan bir CAKUT anomalisinin ilerleyen dönemde renal yetmezliğe yol açmasını önlemek ve/veya geciktirmek amacı ile doğru ve erken tanı konulması, uygun girişim ve takip protokolleri ile hastanın izlemi oldukça önemlidir.

Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin ve yol açacağı klinik durumların anlaşılması ve tedavisinin planlanmasında genitoüriner sistem embriyolojisinin iyi özümsemesi ilk basamak olmalıdır. Embriyonik gelişim sürecinde birbiri ile yakın ilişkide olan üriner ve genital sistemlerin malformasyonları da sıklıkla birliktelik gösterir. Embriyonik böbrekler, gonadlar ve mezonefrik kanallar ara mezodermden (intermediate mezoderm) kaynaklanır. Böbrek oluşum aşamaları birbirini izleyen 3 ayrı süreçten oluşur ve kraniokaudal yönde ilerler. Bu süreçlerde gebeliğin 3. Haftasında ortaya çıkan ve yaklaşık 28. Günde gerileyen pronefroz ilk kısmı oluşturur, herhangi bir filtreleme işlevi yoktur. 26. Günde (ortalama 4. GH) mezonefroz pronefrozun daha kaudalinde oluşur ve bir

miktar filtreleme kabiliyetine sahiptir. Pronefroz gibi mezonefroz da dişilerde dejenere olur ancak erkeklerde bu dokulardan epididim, vas deferens, seminal vezikül ve ejakulatuar kanallar gelişir. 3. ve son aşamada ise metanefroz 5. GH'dan itibaren gelişmeye başlar ve kalıcı böbrek oluşumuna kadar diferansiyasyonunu sürdürür. Metanefroz metanefrik blastem ve ureter tomurcuğundan meydana gelir. Sakral ara mezoderm, mezonefrik kanalın kloaka ile birleşmek için uzanması esnasında metanefrik blasteme dönüşür. 5. GH'nın başlangıcında metanefrik blastemden Glial kökenli nörotrofik faktör (Gdnf) salgılanır ve bu da mezonefrik kanalın ureterik tomurcuk olarak büyümesini uyarır. 6. GH boyunca ureterik tomurcuk ileride toplayıcı tübülleri oluşturacak şekilde dallanır ve bu kaskat 32. GH'ya kadar devam eder ve ortalama 1-3 milyon toplayıcı tübül meydana gelir. Her bir toplayıcı tübülün blastemal şapkası nefrik kesecikler oluşturacak şekilde indüklenerek fonksiyonel nefron oluşumu başlar. Kalıcı böbreklerin gelişmesi için sağlıklı bir ureter tomurcuğu, metanefrik blastem ve bunların düzenli etkileşimine ihtiyaç vardır.

Antenatal incelemelerde böbrekler ve mesane 12-15. Haftalar arasında, kortikomedüller ayırım ise ortalama 20. GH'da tespit edilebilir. Bu bağlamda anomalilere yönelik taramalar genellikle 18-22.haftalar arasında yapılır. Böbrek gelişimi 34-36. GH'da tamamlanır, bu tarihten itibaren nefronlarda fonksiyonel olgunlaşma olmasına rağmen gelecekteki böbrek fonksiyonlarına da etki eden mevcut nefron sayısı sabit kalır. Her bir böbrek için ortalama nefron sayısı 1 milyon civarında belirtilmekle beraber normal sınırlar 200.000 ile 2.7 milyon arasında geniş bir dağılım gösterir. Bu nefron sayısını genetik ve çevresel olmak üzere birçok faktör etkiler. Bireyin sahip olduğu nefron miktarı gelecekteki kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon riski ile

**Tablo 1.**

Gestasyonel hafta	Renal Gelişim Evresi
3.GH	Pronefroz
4. GH	Mezonefroz
5. GH	Metanefroz
8. GH	L2 pozisyonuna göç
9. GH	Glomerül oluşumu
12-15. GH	Böbrek ve idrar ile dolu mesanenin USG'de tespiti
20. GH	Kortikomedüller ayrımın USG'de tespiti
34-36 GH	Nefrojeninin tamamlanması

ters orantılıdır. HNF1B, PAX2, EYA1 gibi genlerin ve VEGF2, LİM1, Bone morfolojik protein 4 (BMFP4) ve gremlin gibi birçok molekülün renal gelişimde rol oynadığı gösterilmiştir. Çevresel faktörler arasında ise maternal diabetes, intrauterin ACE inhibitörü maruziyeti sayılabilir.

Antenatal dönemdeki gestasyonel haftaya göre renal gelişim basamakları Tablo 1'de sıralanmıştır.

Yenidoğanın fizyolojik dehidratasyon döneminde mevcut bulguların baskılanabileceğinden dolayı CA-KUT şüphesi olan bir bebek doğduktan sonra tetkiklerin başlanması için ilk 48 saatin geçmesi beklenmelidir. Bunun tek istisnası; hastanın anürisinin olması veya alt üriner sistem obstrüksiyon bulguları mevcudiyetidir. Bu durumlarda vakit kaybetmeden tetkikler başlanır. Postnatal dönemde kullanılacak görüntüleme yöntemleri arasında USG, VCUG, radyonüklid sistogram, MR ürografi, MAG3, DMSA yer alır. Kullanılacak tanı yönteminin seçilmesinde en az invaziv olandan başlanması, hastanın tüm bulguları göz önünde bulundurulurken düşünülen ön tanıya yönelik en faydalı olacak yöntemin seçilmesi esastır.

## RENAL AGENEZİ

Renal dokunun konjenital yokluğu ile karakterizedir. Tek taraflı ya da daha nadiren bilateral karşımıza çıkar. Otopsi serilerinde unilateral renal agenezi 1/10000, bilateral renal agenezi ise 1/30000 oranında saptanmıştır. Tek taraflı böbrek agenezinin olduğu hasta grubunda genellikle karşı tarafta kompensatuar hipertrofi bulunur. Bu noktada kompensasyon daha önce de belirtildiği gibi nefron sayısında bir artıştan çok mevcut nefronların hipertrofisi ile gelişir. Kardiyovasküler, genital ve gastrointestinal sistem anomalileri ile beraberlik gösterebilir.

Renal agenezi metanefrik blastem dokusunun kanlanmasında ya da dokunun kendinden kaynaklanan

bir bozukluktan dolayı gelişebilir. Anomali eğer genitöüriner kabarıktan meydana gelen bir gelişim bozukluğundan kaynaklanıyorsa aynı taraf böbrek ile beraber üreter, genital kanallar ve testis de yoktur. Üreter tomurcuğunun gelişimi ile ilgili aksaklıklardan kaynaklanırsa agenezinin bulunduğu tarafta mesane trigonu da gelişmemiştir. Son olarak metanefrik doku ile ilgili bir aksaklık sonucu oluşan agenezilerde ise mesane trigonu, seminal vezikül, testis, epididim ve vas deferens normaldir. Multistikistik displastik böbreğin prenatal dönemde regresyonuna bağlı renal agenezilerde üreter olguların %50'sinde mevcut olabilir.

Unilateral renal agenezi (URA) solda daha sık görülür, erkek/kız oranı 1.8/1'dir. 1200 canlı doğumda bir görülür. Sporadik ya da bir sendromun parçası olabilir. Kromozom anomalileri, Poland sendromu, Frazer sendromu, VACTERL (vertebral, anorektal, kardiyak, trakeoözofageal, renal, ekstremiteler (limb) anomalileri) ve MURCS (müllerain kanal aplazisi, uterin hipoplazi, renal aplazi, servikotorasik somit anomalisi) ile beraber görülebilir.

Kızlarda URA'ya genital sistem anomalisi eşlik etme riski erkeklere göre daha fazladır; unikornu ve bikornu uterus, sevriks duplikasyonu, vajinal duplikasyon veya atrezi görülebilir. Tanı genellikle hastanın hematokolpos-hidrokolpos nedeni ile tetkik edilmesi esnasında konulur. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu (vajinanın komplet agenezisi/hipoplazisi ile renal agenezi), Ohvira sendromu (obstrüktif hemivajen ile ipsilateral renal agenezi) birliktelikleri tanımlanmıştır. Erkeklerde görülebilen genital sistem anomalileri arasında ise mezonefrik kanaldan gelişmiş epididim, vas deferens, seminal vezikül, ampulla ve ejakulatör kanal agenezisi sayılabilir.

USG ile klinik şüphe duyulmasının ardından tanı sintigrafi ile kesinleştirilir. Genellikle karşı tarafta kompensatuar hipertrofi bulunur. Bu noktada kompensasyon daha önce de belirtildiği gibi nefron sayısında bir artıştan çok mevcut nefronların hipertrofisi ile gelişir. Mevcut böbrek ise ömür boyu hiperfiltrasyon hasarına karşı risk altındadır. Bu nedenle unilateral renal agenezi olguları klinik olarak semptom vermese de ömür boyu takip altında olmalı ayrıca soliter böbrekte olabilecek VUR (%25), ureteropelvik bileşke darlığı (UPJD %6), megaüreter (%7), duplike sistem (%3) gibi anomaliler akıldan çıkarılmamalıdır.

Bilateral renal agenezi(BRA) ilk kez Wolfstrigel tarafından 1671'de tanımlanmış ancak sendrom 1946 yılında Potter tarafından ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Hastaların %75'i erkektir. BRA'lı bebeklerin aileleri tarandığında %4.5 unilateral, %3.5 bilateral renal agenezi saptanmıştır. Son yapılan çalışmalarda ANOS1, EYA1,



Resim 1.

RET genlerinin BRA ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Özofagus atrezisi, Frazer sendromu, Klinifelter sendromu gibi sendromlara eşlik edebilir. Bilateral oligohidroamniyos, pulmoner gelişim bozukluğu ve perinatal ölümle yakın ilişkilidir. Ancak günümüzde akciğer gelişimini sağlamak amacı ile amnion sıvı infüzyonları tanımlanmıştır. Bu yolla akciğer gelişimi sağlanan vakalar olsa da bebeğin son dönem böbrek yetmezliği tablosunda olacağı akılda tutulmalıdır. Antenatal dönemde yapılan invaziv girişimin tek başına erken doğum riskini arttırma riski de mevcuttur.

Potter sendromunda bulgular bilateral böbreklerin yokluğu ve amniyon sıvısının ciddi şekilde azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Etkilenen infantlar düşük doğum ağırlıklı ve intrauterin gelişim geriliği gösterir. Yanakların üzerinde belirgin uzanan epikantal katlantılar, basık burun, geri çekilmiş çene, düşük kulaktan oluşan tipik yüz görünümleri mevcuttur. (Resim-1) Bununla beraber büyük pençe eller, ekstremitte anomalileri, genitoüriner sistem anomalileri birliktelik gösterebilir. Bilateral renal ageneziye lumbur meningomyelosel, Arnold-Chiari malformasyonu ve hidrosefalinin eşlik edebilir. Erkeklerde genitoüriner sistemde skrotum agenezisi, penis agenezisi, hipospadias; kızlarda ise over ve uterus hipoplazisi, agenezisi ile bikornuat uterus görülebilen ek anomalilerdir.

Antenatal takipler esnasında ciddi oligohidroamniyoz ile ikinci ve üçüncü trimesterde böbreklerin görülememesi ile tanıdan şüphe duyulur. Doğum sonrası ilk 24 saat içerisinde mesanenin boş olması ile beraber hastanın anürik olması tanı için değerlidir. USG ilk yapılacak tetkik iken, ektopik bir renal doku ayrımının kesin olarak yapılabilmesi için sintigrafi şarttır.

## SAYICA FAZLA BÖBREK

Normal anatomik pozisyonunda ve büyüklüğünde olan iki böbreğin dışında kanlanması ve toplayıcı sistemi kendisine ait olan, ayrı bir kapsülle sarılmış renal dokunun bulunmasına denir. Nadir görülür. Kadın erkek görülme oranı eşittir. Genellikle aynı tarafta bulunduğu böbreğin kaudalinde yerleşmiştir. Üreteri ise ana böbrekten ayrı (%50) veya bifid ureter şeklinde olabilir. Mezonefrik kanaldan birden fazla ureter tomurcuğu oluşması ve ya mevcut ureter tomurcuğunun erken dallanması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Genellikle asemptomatik seyrederken enfeksiyon, taş, obstrüksiyon nedeni ile bulgu veren olgular da mevcuttur. Üreterinin ektopik açılım gösterdiği vakalar da ise üriner inkontinans şikayeti mevcuttur.

## EKTOPİK BÖBREK

Morfolojik olarak normal böbreğin dorsolomber bölgedeki doğal pozisyonuna çıkamaması ile ortaya çıkan klinik duruma verilen isimdir. Ektopik böbrek en sık olarak pelviste bulunur. Ancak nadiren toraks gibi yükselme yolunun dışındaki bir bölgeye de yerleşebilir. Bunların dışında ise iliak, abdominal, kontralateral veya çapraz ektopik böbrekler de tanımlanmıştır (Resim 2).

Böbrekler gelişim sürecinde 6-9. GH'lar arasında yükselişin yanında medial rotasyon da yapar. Nihai pozisyonunda renal hilus mediale bakacak şekilde renal fossaya yerleşirler. Göç esnasında kanlanması lokal damarlardan sağlanır ve yukarı doğru çıkış devam ettikçe altta kalan vasküler yapılar geriler. Herhangi bir



**Resim 2.** Cross ektopik böbreğe ait reflü, ektopik açılım mevcut (Şişli Etfal EAH Pediatrik Üroloji arşivinden)

nedenle göç süreci bozulur ise böbrek yanlış pozisyona yerleşmesinin yanında rotasyon anomalisine ve atipik bir kan akışına sahip olur. Ektopik böbreklere yönelik planlanacak herhangi bir cerrahi girişim öncesinde atipik kanlanma olasılığı göz önünde bulundurularak vasküler yapı net değerlendirilmelidir.

Etyolojisi net aydınlatılamamıştır. Prenatal, postnatal, geç çocukluk yada yaşam boyu başka bir anomali incelemesi sırasında saptanabilir. Kadın erkek görülme oranı eşit olmasına rağmen kadınlarda tanı alma olasılığı daha yüksektir. Solda daha sık görülür.

Ektopik böbreği olan çocuklarda ürogenital anomalilerin insidansı yüksektir. Karşı böbrekte displazi (%4)- VUR(%70), inmemiş testis (%5), hipospadias (%5), uterin anomaliler görülebilir.

Genellikle asemptomatik seyretmesinin yanında karın ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, eşlik edebilecek ektopik üreter nedeni ile üriner inkontinansa yol açabilirler. Böbreğin anormal pozisyonu, üreterin pelvise yüksek giriş yapması, damar basısı gibi nedenlere bağlı olarak idrar akışının bozulmasına bağlı hidronefroz, taş gelişimi olabilir. Böbreklerin kot korumasında olmamasından dolayı ektopik böbrekler normal yerleşimlere göre travmaya daha fazla yatkındırlar.

Torasik ektoik böbrek oluşum mekanizması net aydınlatılmamıştır. Diafragma kapanmasındaki gecikmeden yada diafragmanın kapanmasından önce böbreğin kraniale göçünden kaynaklanıyor olabilir. Akciğer grafisi, intravenöz pyelografi, renal sintigrafi, BT ve MR tanıda yardımcı olabilir. Hidronefroz gelişimi nadirdir. Adrenal bez normal lokalizasyonundadır. Nadiren enfeksiyon, hidronefroz, taş oluşumuna bağlı semptom verebilir. Torasik ektopik böbrek kaynaklı renal hücreli kansere bağlı paraneoplastik sendrom oluşumu literatürde sunulmuştur.

## ROTASYON ANOMALİLERİ

Böbrekler yukarı doğru göç etmesi esnasında aynı zamanda 90 derece medial rotasyon yapar. Normal lokalizasyonunda renal pelvis mediale, kaliksler ise laterale yönelir. Bu rotasyonunun tamamlanamadığı durumlarda rotasyon anomalileri ortaya çıkar. Ektopik yada atnalı böbrekler ile görülme olasılığı yüksektir. Turner sendromunda görülme sıklığı artmıştır. İsimlendirmesi pelvisin lokalizasyona göre yapılır. En sık karşılaşılan rotasyon anomalisi ventral pozisyonudur.

Rotasyon anomalisine sahip böbrekler genellikle asemptomatik seyrederken taş, üreteropelvik darlık, tümör gibi nedenlerle cerrahi ihtiyacı duyulabilir. Alışılmış anatomisinin dışında bir yerleşim planı olması nedeni ile cerrahi öncesi anatomisinin net aydınlatılması amacı ile ayrıntılı görüntüleme tetkikleri yapılması komplikasyon gelişme riskini azaltacaktır.

## ATNALI BÖBREK

Renal füzyon anomalileri ilk olarak Wilmer tarafından 1938 yılında tanımlanmıştır. İki böbreğin birleşik olduğu durumları belirtir. En sık görülen formu olan atnalı böbrek patolojisinde böbrekler sıklıkla alt polden füzyone haldedir ve çoğunlukla orta hatta birleşirler ancak lateralde de olabilirler. Diğer füzyon anomalileri çapraz ektopik böbrek olup orta hattı geçerek karşı taraf böbreğe füzyon olurlar. Süperior ektopide anatomik olarak normal böbreğin üst polü ektopik böbreğin alt polüne, inferior ektopide ise ektopik böbrek anatomik olarak normal yerinde olan böbreğin alt polüne ya da pankrek böbrek, lump(topak şeklinde), Sigmoid S şeklinde böbrek, L şeklinde böbrek, disk böbrek şeklinde füzyone olabilirler.

Atnalı böbrek en sık görülen renal füzyon anomalisi olup insidansı normal popülasyonda 1:500 olup erkeklerde daha sık görülür. Edward sendromu ve Turner sendromu gibi kromozomal hastalıklarla ilişkili olabilirler. Kromozomal mikroarray kullanılarak yapılan son çalışmalarındaki analizlere göre atnalı böbrekli fetüsteki anormal sonuçların sıklığının genel popülasyona göre farklı olmadığı görülmüştür.

## ATNALI BÖBREK MORFOLOJİSİ

Morfolojik olarak atnalı böbrek ; atipik damarsal, pozisyonel ve rotasyonel anormallikler ile karakterizedir. Sağ ve sol böbreği birleştiren köprü fonksiyonel bir renal parankim ya da sadece fibröz bir yapıdan oluşabilmektedir. Santral veya lateral pozisyonuna göre atnalı böbrek simetrik ya da asimetrik olarak bulunabilirler. Asimetrik sistemler 70% oranında sol dominant yerle-

şimlidir. 80% vakada istmus fonksiyonel renal parankim içerir. Bu durum cerrahi için zorlu olabilir. 90% oranında inferior polde füzyon olmaktadır. 6% oranında tek veya 2 taraflı çift üreter olabilmektedir. Çok nadiren tek ya da her iki üreter istmus arkasına geçebilir. Bu durum genellikle benign olsa da üreterik obstrüksiyon yaratıp böbrek direnaji bozulabilir.

Atnalı böbrek sıklıkla anterior aorta L3-L4 spinal seviye yerleşimlidir. 40% kadar atnalı böbrek istmusunun inferior mezenterik arterin arkasında yer aldığı görülmektedir. Böbreklerden çıkan üreter istmus önünden sirküler ve tortioze şekilde renal arterler tarafından kink yaparak obstrüksiyon oluşturabilirler.

## EMBRYOLOJİ VE ETYOLOJİ

Atnalı böbreğin gelişimini açıklamak için birçok embriyolojik teori öne sürülmüştür. Her bir böbrek iki ayrı hücre popülasyonu içerir. Bunlar üreter tomurcuğu ve metanefrik blastemdir. Üreter tomurcuğu toplayıcı sistemi oluştururken fonksiyonel parankim ise metanefrik blastemden çoğalır. Bu her iki yapı yaşamın ilk 4. haftasında üst sakral bölgede(S1-S2) buluşur. Renal füzyon anomalileri gelişimin 4 ile 6. haftası arası oluşmaktadır. Metanefrik hücrelerin anormal göçü, intrauterin faktörler, maternal çevresel ve teratojenlere maruziyet, genetik ve kromozomal faktörler etyolojide yer almaktadır.

## EŞLİK EDEN ANORMALLİKLER

Atnalı böbrek ile ilişkili birçok konjenital anomali ve sendrom bulunmaktadır. Atnalı böbreği olan yetişkinlerdeki konjenital malformasyon insidansı %3,5 iken çocuklarda atnalı böbrek ile ilişkili anomaliler daha yaygındır. Yenidoğanda eşlik eden anomaliler daha sıklıktır. Yenidoğan ve yaşamın ilk yılında ölenlerde, 78% oranında eşlik eden anomali saptanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde ve aynı aile içinde birkaç kardeşte atnalı böbrek bildirilmiştir. Atnalı böbrek ile ilişkili anomaliler erkeklerde daha yaygındır. Nöral tüp defektli çocukların %3'ünde atnalı böbrek saptanabilmektedir. Eşlik eden anomali atnalı böbrekte %22 oranındadır. En sık etkilenen organ sistemi gastrointestinal, iskelet, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemidir. Anorektal malformasyonlu çocuklarda VATER (vertebral, anorektal, trakeaözefageal fistül, renal) sendromunun bir parçası olarak karşımıza sıklıkla çıkabilmektedir. Turner sendromlarının %60'ında görülebilmektedir. Genitoüriner sistem anomalileride, atnalı böbreğe eşlik edebilir. Hipospadias ve inmemiş testis (%4), bikornuat uterus anomalilerinde (%7) görülebilir. Vezikoüretal

reflü (VUR) (%10-%80), Üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD) %25 sıklıkta olup semptomatik hastalarda en sık görülür. Hastaların %20 kadarında üreter duplikasyonu görülebilir. %36 oranında taş eşlik edebilir. Çok düşük oranda obstrüktif hidronefroza insidental olarak atnalı böbrek açığa çıkarabilir. Multistik displazi, üreteresel, otozomal dominant polistik böbrek hastalığı yine rapor edilmiştir. Böbrek taşları yaygın olarak görülür ve bu durum hastaların 1/3'ünde metabolik anormallik eşlik eder. Kanser genel popülasyona göre daha sık eşlik etmektedir.

## SEMPTOMLAR

Olgular, %50 oranında asemptomatik olup otopsielerde tesadüfen saptanır. Semptomlar genellikle hidronefroz, enfeksiyon ve taş ile ilişkilidir. En yaygın semptom, alt lomber bölgeye yayılan belirsiz karın ağrısıdır. İYE, vakaların %30'unda görülebilir. %20 -%80 oranında taş bildirilmiştir. Hidronefroza ya da hidronefrozsuz palpe edilen kitle şeklinde belirti verebilir.

## TEŞHİS VE RADYOLOJİK GÖRÜNÜM

Düz radyografide klasik radyolojik olarak, böbrekler aşağıda vertebral kolona yakın yerleşimli, dikey ya da dışa doğru eksene sahip alt kutuplar normal böbrekten daha medial yerleşimlidir. Böbrekler perinefritik yağ dokularının sınırları ile tasvir edilebilir. Perinatal ultrasonografi atnalı böbreği tespit edebilir. Doğum sonrası yapılan ultrasonografi ile alt polün birleştiği orta hatta istmus çok ince bir fibröz bant görünümünde olmadıkça rahatlıkla saptanabilir. Ultrasonografi özellikle çocuklarda ve zayıf hastalarda orta hatta kraniokaudal ekseninde bakılır. Radyonüklid görüntüleme atnalı böbreğin anormal aksını görüntüleyebilir. İstmus, eğer işlevsel bir parankim içeriyorsa yine gösterebilir. BT ve MRG Ürografi, istmus ve hidronefrozu değerlendirmede kullanılabilir. MR Anjiyografi ise operasyon öncesi anatomi tanımlamak için yine faydalı olabilir.

## EŞLİK EDEN ANOMALİLERİN TEDAVİSİ

Atnalı böbreğe eşlik eden üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD), daha çok üreterin yüksek insersiyosu sonucu ya da damarların dış basısı ile oluşur. Birçok anormallik, cerrahi ile düzeltilir. Atnalı böbrekte UPBD en sık cerrahi endikasyon gerektiren anomalidir. Vezikoüretal reü (VUR) tedavisi normal böbreğe sahip çocuklarla aynıdır. Eski dönemde üreterin istmusu çaprazlamasını engellemek için, istmusun rutin bölünmesi önerilirken



günümüzde istmusun obstrüksiyona katkısı olmadığı saptanmış ve sonuç olarak bölünmesi önerilmemektedir. Tek taraflı operasyonlar için ekstraparitoneal flank yaklaşımı kullanılır. Bilateral işlem gerektiren hastalarda bilateral işlemlere izin vermek için transperitoneal yaklaşım tercih edilebilir. İstmektomi ve lateropeksi ile Anderson-Hynes pyeloplastinin atnalı böbreklerde UPBD tedavisinde etkili bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir. Asemptomatik hastalara operasyon önerilmemektedir.

## PROGNOZ

Atnalı böbrek, daha çok hastalık ve sendromlara eşlik eder. Atnalı böbrek saptandıktan ortalama 10 yıl sonra %60 kadarının asemptomatik kaldığı, %13'ünün persistan üriner sistem enfeksiyonu geçirdiği ve %17'sinde taş geliştiği görülmektedir. Atnalı böbrek ile böbrek kanserleri arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. İnsidansı normal popülasyona göre daha fazla olmasada vakaların yaklaşık yarısında renal hücreli karsinom saptanmaktadır. Renal pelvis tümörü, Wilms tümörü, sarkoma ve karsinoid tümörler saptanabilmektedir. Atnalı böbreklerde, Wilms tümörü insidansı normal popülasyona göre artış göstermektedir. İstmustan da köken alabilmektedirler. Renal kanserlerin büyük çoğunluğu, renal pelvis tümörleri hariç istmustan kaynaklanabilmektedir. Atnalı böbrek pelvik girişin üzerinde olduğundan gebelik veya doğumu etkilemektedir. Erişkin polikistik böbrek hastalığında renal yetmezlik gelişimi atnalı böbreklerde daha fazla değildir. Atnalı böbrek bütün halde ya da parçalanarak üreter ve damarların anatomisine göre iki alıcıya implante edilebilir.

## BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

Renal kistik hastalıklar kalıtsal, kalıtsal olmayan ve edinilmiş olarak geniş bir spektruma sahip olabilen ve multidisipliner yaklaşım gerektiren hastalıklardır. Ultrasonografi kullanılarak ve aile öyküsü, klinik özelliklerine bakılarak renal kistlerin ayırıcı tanısı ve teşhisi yapılmalıdır. Ultrasonografi ile renal korteks, medulla, kortikomedüller ayırımı, boyut ve kist sayısı tanımlanabilir.

## SINIFLAMA

### KALITSAL

- Otozomal resesif (infantil) polikistik böbrek hastalığı

- Otozomal dominant (erişkin) polikistik böbrek hastalığı
- Genç nefronofitizis ve medüller kistik hastalık kompleksi
- Genç nefronofitizis (otozomal resesif)
- Medüller kistik hastalık (otozomal dominant)
- Konjenital nefrozis (familyal nefrotik sendrom) (otozomal resesif)
- Familyal hipoplastik glomerulokistik hastalık (otozomal dominant)
- Multiple malformasyon sendrom ve renal kist (tuberöz sklerozis, von Hippel Lindau)

### KALITSAL OLMAYAN

- Multikistik böbrek (multikistik displastik böbrek)
- Benign multilokular kist (kistik nefroma)
- Basit kist
- Medüller sünger böbrek
- Sporadik glomerulokistik böbrek hastalığı
- Kazanılmış renal kistik hastalık
- Kaliseyal divertikulum (pyelojenik kist)

## DİSPLAZİ VE MULTİKİSTİK BÖBREK

Yenidoğanın multikistik böbrek hastalığı genellikle tek taraflı ve sol yerleşimli olup düzensiz, lobule kistik kitle ile karakterizedir. Üreter genelde atrezik ya da olmayabilir. Nefron ve toplayıcı sistemin hatalı birleşimi ile meydana gelmektedir. Multikistik displastik böbrek yenidoğanlarda yaklaşık 1:2400-1:4800 sıklıkta görülmektedir. Vakaların büyük bir çoğunluğunda etkilenmeyen taraftaki böbreğin kompensatris hipertrofisi ile seyreden bir süreçtir. Multikistik displastik böbrek, fonksiyonel böbrek dokusu ve tanınabilir glomerül yapısı olmayan bir yapıdadır. Tek taraflı ve non-fonksiyonedir. Çift taraflı ise yenidoğan döneminde yaşam beklentisi kısa olur. Malforme doku birbiri ile ilişkisiz çeşitli boyutta kistler ve displastik tubuler epitelyum içerir. Etiyoloji tam olarak bilinmesede, üreteral tomurcuk ile metanefrik blastem arasında anormal bir sinyal iletimi olduğu düşünülmektedir. %25'e kadar ürolojik anormallik eşlik edebilir. Renal hipoplazi/displazi, üreteropelvik bileşke darlığı, veziko-üreteral reflü eşlik edebilir. Tedavi olarak karşı böbrekte kompensatris hipertrofi olması ve sağlıklı kalması ve böylelikle displastik böbreğin fonksiyon kaybını telafi etmesinin takibidir. Multikistik displastik böbrekler, kanser ya da hipertansiyon riski taşımazlar. Hastaların erişkin yaşa kadar takibi önerilmektedir.

## OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

Otozomal dominant polikistik hastalık (ODPBH) en yaygın genetik geçişli hastalık olup, insidansı 1000 canlı doğumda 1-2 arasındadır. Fenotipik olarak en az 3 benzer, fakat genetik olarak farklı antiteler içerir. PKD1 geni 16. kromozomun kısa kolunda, PKD2 geni 4. kromozomun uzun kolunda yerleşimli olup, PKD3 geni tam olarak tanımlanamamıştır. PKD1 en sık ilişkili gen olup hastaların %85'ini etkilemektedir. PKD1 (polisistin-1) ve PKD2 (polisistin-2) genlerinde gelişen mutasyon sonucu oluşmaktadır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı her yaşta görülebilir. ODPBH genellikle yetişkinlikte ortaya çıkar ancak daha büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde klinik semptomlara yol açabilir. En sık 4. ve 5. dekatta izlenmektedir. Çocukluk çağında ya da genç erişkinlerde de semptomatik olabilmektedir. Pozitif aile hikayesi olan çocuklarda insidental olarak görüntülemelerde, hipertansiyon veya üriner sistem enfeksiyonunun bir parçası olarak saptanabilmektedir. ODPBH daha çok genişlemiş böbreklerden oluşur ve her iki böbrekte dış yüzeyde çeşitli boyutlarda kistler bulunur. Bunlara ek olarak kalınlaşmış membran ile perikistik interstisyel fibrozis ve epitelyal hiperplazi ile ilişkili kistler malign transformasyon riski taşırlar. Klinik bulgular PKD1 ya da PKD1 gen mutasyonlarına bağlıdır. PKD1 mutasyonu pulmoner hipoplazi ile sonuçlanan Potter hastalığına sebep olurken PKD2 mutasyonları asemptomatik olarak ultrasonografide ortaya çıkabilmektedir. Yetişkin dönemde karın ağrısı, renal kitle, minör travma sonrası gross hematüri, üriner sistem enfeksiyonu, perinefrik abse, nefrolitiazis, kanama, kronik piyelonefrit, sepsis, hipertansiyon hatta abdominal ya da inguinal herniye sebep olabilirler. Bazı hastalar kist hemorajisine bağlı olarak kapsülde gerilmeye bağlı veya çevre organlara bası sebebiyle flank, bel ağrısı ile başvurabilir. Bazı ekstrarenal belirtiler yaşamın ilk yılında olabilmektedir. PKD1 mutasyonları ile serebral anevrizmalar, mitral kapak prolapsusu, endokardiyal fibroelastoz, diyastolik disfonksiyonla birlikte artmış sol ventrikül kitlesi ve/veya yumurtalık kistleri oluşabilir. Görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi kullanılmaktadır. Çocukta 15 yaşa kadar, pozitif aile öyküsü ve ultrasonografide 1 adet kist yüksek oranda ODPBH'yi öngörebilir. Tedavisi esas olarak komplikasyonların tedavisidir. ACE inhibitörleri ile hipertansiyon tedavi edilir. Total böbrek hacmi ile hastalığın progresyonu belirlenir.

## OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, ağır, erken başlangıçlı bir kistik hastalık olup birincil olarak böbrek ve bilier yolları kapsayabilir. Fenotipik ekspresyon ve yaş değişken olabilir. İnsidansı canlı doğumda 1: 20000 oranındadır. Hayatı tehdit eden klinik bulguları vardır. Yenidoğanların %50'si erken dönemde kaybedilmektedir. Etkilenen yenidoğanların %33'ünde ekojenik büyümüş böbrekler saptanır. ORPBH'de ölüm sebebi olarak %64-80 oranında kalp yetmezliği de gösterilmiştir. Perinatologlar, gastroenterologlar, nefrologlar tarafından multidisipliner yaklaşımla yönetilmelidir. Herhangi bir segment, nefron ya da toplayıcı sistem etkilenebilir. Kromozom 6 (PKHD1) gen mutasyonları bulunur. Kromozom 6'nın kısa kolunda kodlanan fibrosistin/poliduktin proteindeki problemden kaynaklanmaktadır. Bu protein normalde bilier, böbrek kanallarında ya da silyalarda epitelyum hücrelerde eksprese olur. Burada oluşan bir disfonksiyon, renal toplayıcı sistemde ve hepatik sistemde anormalliklere sebep olarak duktal malformasyonlara, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında kistik dilatasyonlara ve periportal fibrozise sebep olmaktadır. Konjenital hepatik fibrozis, bilier disgenesiz ise ekstrarenal bulgudur. ORPBH, obstrükte olmayan bilateral simetrik dilatasyon ve renal toplayıcı sistemin %10-90'ında genişlemeye sebep olabilir. Hastalar değişik varyasyonlarda renal disfonksiyonla başvurabilir. Bilateral simetrik genişlemiş hiperekojen böbrekler, azalmış kortikomedüller diferansiyasyon tipik olarak 30. haftada prenatal dönemde de izlenebilir. Oligohidramniyöz, pulmoner hipoplazi ve Potter yüzü görünümüne sebep olurlar. Antenatal saptanamaz ise yenidoğan döneminde %70- 80 renal fonksiyonlarda bozulma saptanır. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde portal hipertansiyon, hepatik fibrozis ve sonuç olarak hepatomegali, hipersplenizim, variköz kanamalar gelişir. Çocukların çoğunda son dönem böbrek yetmezliği oluşur. Dilate tubuller hiperekojeniteye sebep olmaktadır. Antenatal görülemediyse, neonatal dönemde genişlemiş, yumuşak, diffüz ekojenik böbrekler izlenir. Tedavide klinik duruma göre tek taraflı ya da bilateral nefrektomi yapılabilir. Büyük miktarda solunum sıkıntısı veya gelişim geriliği olanlar operasyona ihtiyaç duyabilir. Sistemik hipertansiyon, sıvı yükü, elektrolit dengesi de tedavi edilmelidir. Destek tedavisi ile asit baz dengesi sağlanabilir. Hepatik komplikasyonlar, endoskopik skleroterapi gibi yöntemlerle sağlanabilir. Tedavi edilemeyenlere karaciğer-böbrek transplantasyonu uygulanabilir.

## JÜVENİL NEFRONFİTİZİS VE MEDÜLLER KİSTİK HASTALIK KOMPLEKSİ

Jüvenil nefronofitizis, otozomal resesif bir hastalık olup çocuklarda %10-20 oranında böbrek yetmezliğinden sorumludur ve son dönem böbrek yetmezliğine sebep olur. Medüller kistik hastalık, yine otozomal resesif geçişli olup erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Poliüri, polidipsi, hipertansiyon bu hastalıkların klinik özellikleridir. Her iki hastalıkta benzer histolojik görünüme sahip olup, ağır interstisyel nefrit mevcuttur. Birçok hastada kortikomedüller bölgede kist görülür. Çok küçük olduklarından ultrasonografi tespit edemeyebilir. Başlangıçta spesifik olmayan semptomlar bulunur. Teşhiste BT ve MRG sensitivitesi daha yüksektir. Tedavisi destek tedavisidir. Elektrolit dengesi sağlanmalıdır. İleri dönemde diyaliz ve transplantasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

## MEDÜLLER SÜNGER BÖBREK

Medüller sünger böbrek, papiller toplayıcı sistemin dilatasyonu ile birlikte böbreğin süngerimsi yapıya benzer sonuca oluşan bir yapı olup 1:5000-1:20000 arasında görülmektedir. Genellikle asemptomatik seyirde olup genetik geçiş yoktur. Uzun dönemde hiperkalsüriye sebep olarak nefrokalsinozis gelişir. Tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonu görülür. Kistik değişiklikler, medullada özellikle papillanın iç kısmında olup korteks etkilenmez. Kist içinde kalsifikasyon gelişir. Renal asidifikasyon bozukluğu sonucu yüksek idrar PH'sı, idrar stazı ile birlikte hiperkalsüri ve kalsiyum oksalat çökmesi sıktır.

## ÜRETER ANOMALİLERİ

Embriyolojik olarak primitif böbrek oluşumu (mezonefroz), Wolffian (mezonefrik) kanallarla direkt teması gerektirmektedir. Üreter tomurcuğu 4. haftada mezonefrik kanaldan gelişir ve direkt temas yoluyla metanefrik blastemden metanefroz böbrek oluşumunu tetikler. Birden fazla üreter tomurcuğu bağımsız olarak gelişirse mezonefrik kanal ya da üreterin erken çatallanması varsa toplayıcı sistemde çeşitli varyasyonlar ve üreteral duplikasyonları içeren toplayıcı sisteme ait değişik spektrumda anormallikler izlenebilir. Üreter tomurcuğundaki değişim, pozisyon ve gelişim zamanı, anomaliye sebep olabilmektedir. Reflü yani VUR üreter tomurcuğun kaudal yer değişiminden gelişme iken ek-topik üreter ve obstrüksiyon kranyal yer değişme sebebiyle gelişmektedir.

## ÜRETER DUPLİKASYONU

En sık görülen üreteral anomalidir. Her iki tarafta eşit olarak etkilenir. Kızlarda, erkeklerden 2 kat daha fazla görülür. Otopsi serilerinde insidansı 1% olsa da görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması ile bu oran %2-4 olarak saptanmaktadır. Birçok duplike sistem hidronefroz ve skar göstermektedir. Obstrüksiyon ve reflü sebebiyle enfeksiyon riski artmaktadır. Tek bir üreter tomurcuğu erken dallanmaya başladığında, 2 üreter tomurcuğu sırasıyla mezonefrik kanaldan ortaya çıktığında, üreterin komplet ya da inkomplet duplikasyonu gelişir. Bifid pelvis duplikasyonunun en yüksek seviyesidir ve popülasyonda %10 oranında görülür. 'Y' şeklinde üreter en az görülen şekildir. Tam duplikasyonda, alt böbrek parçasına reflü, böbrek hastalığının en sık sebebidir. Daha kaudal olan üreter tomurcuğu mesanede yan ve kraniyal olarak sonlanır ve daha kısa intramural tüneli bulunur. Üst kutup üreter, mesaneye bitişik veya alt üreterin distalinden girer. Enfeksiyon gelişen duplike sistemi olan çocukların 2/3'ünde reflü saptanmaktadır. Eğer üreter orifisleri hemen bitişik ise üst pol üretere reflü oluşabilir. Üst pol üreteri, distalde mesane boynuna yakınsa submukozal destek olmadığı için reflü olabilir. Duplike sistemde VUR tedavisi tek sistemde olduğu gibidir. Başlangıç tedavisi koruyucu antibiyotiktir. Düşük düzey reflü spontan rezolüsyonu, tek sistemdekine benzer. Distal üreterler ortak vasküler yapıya sahip olup ortak kılıfın mobilizasyonu ve reimplantasyonu yapılır.

## ÜRETEROSEL

Üreteroseller, submukozal üreterin intravezikal kısmından gelişen kistik dilatasyonlardır. Mesane içine, mesane boynuna ya da üretraya uzanabilir. Kadınlarda erkeklerle oranla 4-7 kat daha fazla görülür. Üreterosellerin %80'i duplike sistemlerde görülürken, sadece %20'si tek sistemlerde izlenir. 10% oranında bilateral olabilir. Üreteroseller; duplike sistemde, duplike sistemin üst polünü direne ederek, mesanenin daha kaudaline açılan üreter orifisinde bulunurlar. Üreteroseller üretra içine uzanabilirler.

## KAYNAKLAR

1. Queisser-Lu A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990- 1998). Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 163-7.
2. Andrés-Jensen L, Jørgensen FS, Orup J, Flachs J, Madsen JL, Maroun LL, et al. e outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort. Arch Dis Child 2016; 101: 819-24.

3. Sanna-Cherchi SRavani P, Corbani V, Parodi S., et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009;76:528-533.
4. Bianca SI, Ingegnosi C, Ettore g. Reproductive risk factors in unilateral and bilateral renal agenesis. *Congenit anim (KYOTO).* 2003 Mar;43(1):79-80.
5. Sheldon CR, kim Ed, Chandra P, Concepcion W, Gallo A, et al. Two infants with bilateral renal agenesis who were bridged by chorionic peritoneal dialysis to kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2019;23: e13532.
6. Basile C, De Michele V. Renal abnormalities in Mayer-Rokitansky-Kiister-Hauser syndrome. *J Nephrol Jul-Aug 2001;14(4):316-8.*
7. Brian A. VanderBrink, Pramod R. Reddy. Anomalies of the upper urinary tract Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelth ed. Philadelphia;2021 p:714-740
8. Schoenwolf G. C, Bleyl SB, Brauer PR. Larsen's Human Embryology. Forth edition, Elsevier, 2009 Development of the urogenital system:479-500.
9. Ingole IV, Ghosg SK. Laterally rotated kidney – a rare congenital anomaly. *J Anat Soc India 2005;54(1):19- 21*
10. Dudek RW. Embryology. Fih edition, Lipincott, Williams & Wilkins, 2011, Urinary System: 155-170.
11. Patrizi L, Corrado G, Saltari M, Piccione E, Vizza E. Congenital renal malrotation in ovarian cancer surgery: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2012
12. Zăhoi DE, Miclăuț G, Alexa A, Sztika D, Pusztai AM, Ureche MF. Ectopic kidney with malrotation and bilateral multiple arteries diagnosed using CT angiography. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51(3):589-92
13. Rouanne M, Le Mandat A, Dorgeret S, PhilippeChomette P, El GhoneimiA. A rare case of ectopic intrathoracic kidney in a 1-year-old child. *Urology.* 2010 Jul;76(1):57-9
14. Padma S, Pande SR, Sundaram PS. (99m)Tc DTPA renogram identifies Bochdalek hernia with an intra thoracic kidney as its content. *World J Nucl Med.* 2014 Sep;13(3):193-6
15. Mensah YB, Forson C. Le thoracic kidney: a rare finding at intravenous urography. *Ghana Med J.* 2010 Mar;44(1):39-40
16. Ekrikpo UE, Ea EE, Akpan EE. Ectopic thoracic kidney and end-stage renal disease in a 38-year-old nigerian. *Case Rep Nephrol.* 2013;158494
17. Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK, Delvecchio FC, Raj G, Albala DM, et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiographic data at a single institution. *J Urol.* 2003;170:1722–6.
18. Cook WA, Stephens FD. Fused kidneys: morphologic study and theory of embryogenesis. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977;13(5):327-40.
19. Glodny B, Petersen J, Hofmann KJ, Schenk C, Herwig R, Trieb T, Koppelstaetter C, Steingruber I, Rehder P. Kidney fusion anomalies revisited: clinical and radiological analysis of 209 cases of crossed fused ectopia and horseshoe kidney. *BJU Int.* 2009 Jan;103(2):224
20. Stroosma OB, Scheltinga MR, Stubenitsky BM, Kootstra G. Horseshoe kidney transplantation: an overview. *Clin Transplant.* 2000 Dec;14(6):515-9.
21. Kailas P. Bhandarkar, Dinesh H. Kittur, Santosh V. Patil, Sudhakar S. Jadhav. *Afr J Paediatr Surg.* 2018 Apr-Jun; 15(2): 104–107
22. Lisa M. Guay-Woodford, John J. Bissler, Michael C. Braun, Detlef Bockenbauer, Melissa A. Cadnapaphornchai, Katherine M. Dell. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference, *J Pediatr.* 2014 Sep; 165(3): 611–617.
23. Anshika Khare, Vinod Krishnappa, Deepak Kumar, Rupesh Raina; Neonatal renal cystic diseases, e journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2017. 24. Verghese P, Miyashita Y. Neonatal polycystic kidney disease. *Clin Perinatol.* 2014;41(3):543–560.
25. Joel F. Koenig, Douglas E. Copen, Ureteral Obstruction and Malformations, Holcomb and Ashcra's Pediatric surgery, 54 section page 844-847
24. Audrey Humphries, Samanta Speroni, Kristin Eden, Horseshoe Kidney: Morphologic features, embryologic and genetic etiologies 2023 Clinical Anatomy.
25. Joshua J. Kirkpatrick, Stephen W.Leslie May 2023 Horseshoe Kidney National Library of Medicine



# Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonu

Hüseyin KOCATÜRK, Yılmaz AKSOY

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (UPBO), idrarın pelvisten proksimal üretere doğru akışının bozulması ve bunun sonucunda toplayıcı sistemin dilatasyonu ve böbreğe zarar verme potansiyeli olarak tanımlanır. Yenidoğan hidronefrozunun en sık görülen patolojik nedenidir.

## EPİDEMİYOLOJİSİ

Genel görülme sıklığı 1:1.500 olup, yenidoğanlarda erkek çocukların kız çocuklara oranı 2:1'dir. Tek taraflı vakaların yaklaşık 2:3'de sol taraf etkilenir. İnfantlarda konjenital renal malformasyonlar sıklıkla UPBO ile birlikte görülebilirler ve kontralateral böbrekte UPBO en sık görülen anomali olup olguların %10-40'ında görülür. UPBO'nu VATER (vertebral defekt, imperfore anüs, trakeoözefajial fistül, radial ve renal displazi) sendromlu çocukların %21'inde görülür. UPBO'nu olan olguların %5'inde tek taraflı renal agenezi ve %25'inde vezikoüretal reflü (VUR) görülebilir. Reflü düşük gradeli olup üst üriner sistem obstrüksiyonuna yol açmaz ve büyük oranda kendiliğinden düzelir. Yüksek gradeli reflünün üreteropelvik bileşke üzerine daha derin etkileri olabilir.

## PATOFİZYOLOJİ

Üst üriner sistemde obstrüksiyon, değişen süre ve şiddetine göre parsiyel veya komplet olmasına, unilateral veya bilateral olmasına ve düzeltilip düzeltilmemesine bağlı olarak renal hemodinami ve glomerüler filtrasyonu etkileyen birçok fonksiyonel değişikliklere neden olur. Obstrüksiyon süresince vazokonstriktörlerin, vazodilatatörlerin ve vazoaktif hormonların intrarenal konsantrasyonlarında değişiklikler olması nedeniyle hemodinamik değişiklikler meydana ge-

lir. UPBO klasik olarak, intrensek, ekstrensek ve sekonder nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Piyeloplasti spesmenlerinin histopatolojik incelemelerinde, anormal düz kas dizilimleri ve piyeloüretal innervasyonda patolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Peristaltik fonksiyonu etkileyen renal pelvis ve proksimal üreterdeki anormal düz kas dizilimleri, yokluğu veya hipertrofisi konjenital UPBO'nun en olası nedenidir. Ayrıca kusurlu kollajen üretimi ve nöral hücrelerin azalmasının piyeloüretal innervasyonda ve peristaltizmin kas hücreleri arasında iletiminde bozulmalara yol açtığı bildirilmiştir.

Üriner sistem obstrüksiyonunun en erken tespit edilebilen etkilerinden biri üreter ve renal tübüllerin intralüminal basıncındaki artıştır. Üreteral ve intratübüler basıncın artış hızı, obstrüksiyonun başlangıcındaki idrar akış hızına bağlıdır. Tek taraflı üst üriner sistem obstrüksiyonun başlangıcında, üreter, renal pelvis basıncında ve renal kan akışında artış meydana gelir. Renal kan akımındaki artış böbrek içerisindeki interstisiyel basınçtaki değişiklikler ve prostaglandin E<sub>2</sub> gibi vazodilatatörlerin salınımı ile afferent arteriollerin gevşemesi sonucu olmaktadır. Nitrik oksit de obstrüksiyonun erken fazında renal vazodilatasyona neden olur. Birkaç saatlik başlangıç fazından sonra üreter basıncı artmaya devam ettikçe renal pelvis genişler ve anjiotensin II, tromboxan A<sub>2</sub>, endotelin gibi medyatörlerin etkisi ile afferent arteriollerde vazokonstriksiyon gelişir ve sonuç olarak renal kan akımı azalır. Obstrüksiyon 4 saatten fazla sürerse, intratübüler basınç düşmeye başlar ve 24 saatlik obstrüksiyondan sonra hemen hemen normale döner. Afferent arteriol vazokonstriksiyonu nedeniyle üreter basıncı düşer ve renal kan akışı azalır, bu da genel glomerüler filtrasyonun hızında (GFR) bir azalmaya yol açar. İntratübüler basınçtaki bu düşüş, GFR'nin azalması, tübüler reabsorpsiyonun artması,

renal pelvisin dilatasyonu ve kompliansının artması veya bu faktörlerin kombinasyonları nedeniyle tübüler sistemdeki sıvı hacminin azalmasından kaynaklanabilir. Sonuç olarak UPBO'na sekonder olarak tübüler dilatasyon, glomerüloskleroz, inflamasyon ve böbrek fibrozisi gelişir.

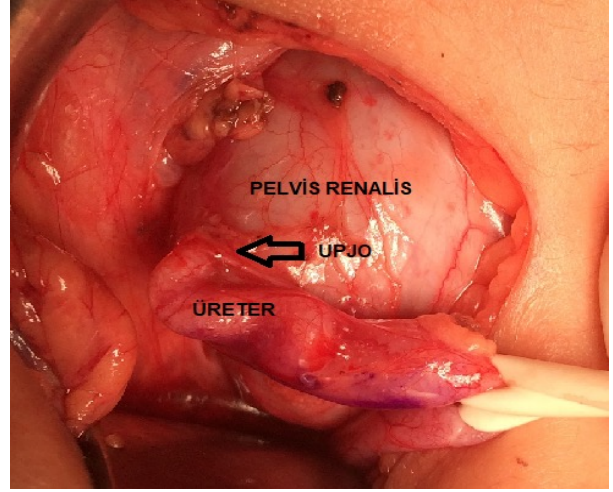
## ETİYOLOJİ

UPBO'nun kesin sebebi yapılan birçok embriyolojik, anatomik, histolojik ve fonksiyonel çalışmalara rağmen belirsiz kalmaya devam etmektedir. Patofizyolojide gelişimsel duraksamanın sonucu ya da inkomplet üreter rekanalizasyonuna bağlı olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Çoğu olgu konjenital olmasına rağmen, yaşamın ileri dönemlerinde de edinsel bir hastalık olarak karşımıza çıkabilir. UPBO intrensek, ekstrensek ve sekonder nedenlere bağlı olarak gelişebilir.

### İntrensek sebebler

Konjenital UPBO sıklıkla aşağıda sıralanan intrensek faktörlerin sonucunda ortaya çıkmaktadır:

1. Üreterin embriyolojik gelişimi intrauterin 5. haftada mezonefrik kanalda oluşan üreter tomurcuğu ile başlar ve 6. haftada üreterin rekanalizasyonu gerçekleşir. Geçikmiş ya da başarısız rekanalizasyon intrensek darlığa neden olabilir (Resim 1).
2. Histopatolojik çalışmalarda üreteropelvik bileşkenin sirküler kasının gelişiminde duraksama olduğu ve sirküler kasın yerini anormal uzulmasına kas lifleri ya da fibröz dokunun aldığı gösterilmiştir. Kas liflerinin ayrılmış ve zayıf olması üreterde aperistaltik bir segmente yol açarak idrarın renal pelvisten üretere geçişini bozar ve mekanik olmaktan ziyade fonksiyonel tıkanıklığa neden olur.
3. Ürogenital sistemde renal pelvis ve proksimal üreterde bulunan peristaltik dalgaları başlatan interstisyel Cajal hücrelerinin UPBO'da önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. İnterstisyel cajal hücrelerin yoğunluğunun azalması, obstrüksiyon bölgesinin proksimalinde renal pelvis ve toplayıcı sistemin peristaltizminde azalmaya, distalinde ise idrar akışının azalmasına neden olabilir.
4. Ürogenital sistemin gelişiminde mezenkimal farklılaşmayı sürdürme, miyojenez için mezenkimal hücre büyümesi, kollajen sentezi ve hücre dışı matrisin şekillendirilmesi gibi görevleri olan transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ )'nın, UPBO bölgesinde arttığı saptanmış ve mevcut patolojiden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

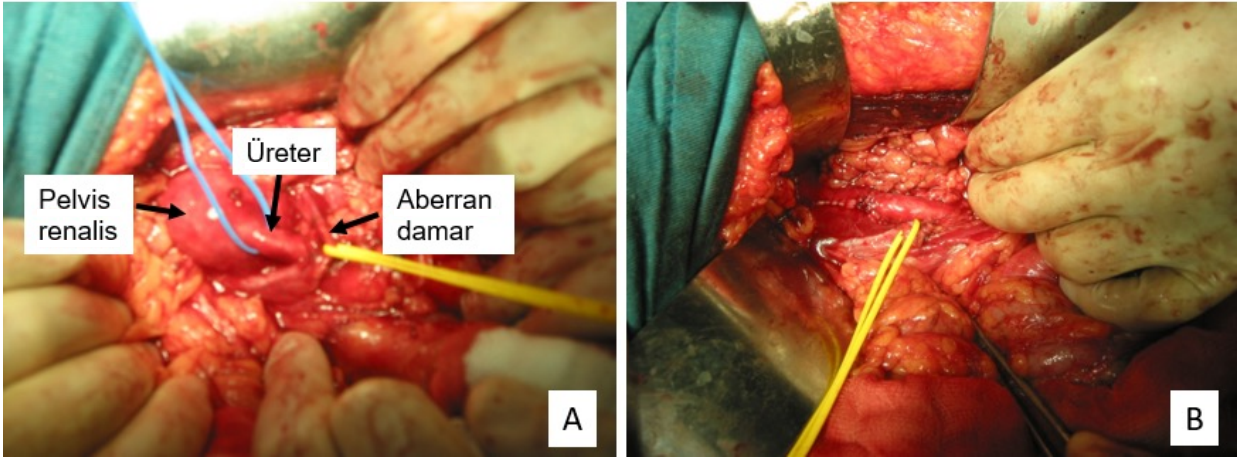


**Resim 1.** İntrinsik üreteropelvik bileşke darlığının cerrahi sırasındaki görüntüsü

5. Daha az sıklıkla özellikle lomber üreterin uzunluğu boyunca herhangi bir yerinde olabilmelerine rağmen, daha sık üreteropelvik bölgede olan gerçek üreteral darlık varlığı.
6. Özellikle proximal üreter seviyesinde olabilen üreteral mukoza ve kasın katlanması ile oluşan valvler, persistan fetal kıvrımlar, bandlar, adezyonlar ve üreteral polipler ya kendileri primer olarak ya da üreteral açılanmaya yol açarak dolaylı olarak obstrüksiyona yol açabilirler.
7. Üreterin renal pelvise yüksek insersiyonu üreteropelvik bileşkede keskin açılanmaya neden olarak hidronefroza ve fonksiyonel obstrüksiyona yol açabilir. Üreterin yüksek insersiyonu daha sıklıkla renal ektopi ve füzyon anomalileri ile birlikte görülebilir.

### Ekstrensek sebebler

Üreteropelvik bileşke ve proksimal üreterin önünden geçen, mekanik obstrüksiyon ve üreterin açılanmasına yol açarak idrarın serbest akışını kesintiye uğratan aberran, aksesuar ya da erken dallanan alt pol damarı UPBO'nun en sık ekstrensek nedenleri olarak söylenebilir. Ancak tek neden olmaktan ziyade intrensek obstrüksiyona ek olarak ortaya çıkabilir. Üreteropelvik bileşke ve proksimal üreteri anterior-dan çaprazlayan damarlar posterior olanlardan daha yaygındır. Bu alt pol damarları renal arterden, aortadan köken alabilirler. Nadiren, at nalı, duplike ve malrotasyonlu böbrekler gibi doğuştan böbrek anomalilikleri UPBO'na neden olabilir. Adölesanlardaki UPBO'nun en sık nedeni aberran damar basıdır (Resim 2).



**Resim 2.** At nalı böbreği olan bir çocukta; A: Açık pyeloplasti esnasında aberran damar basısının görünümü, B: Operasyon sonrası aberran damarın üreteropelvik anastomozun altındaki görünümü

### Sekonder sebebler

Veziköüretal reflü üreterlerin uzamasına, bükülmesine ve kıvrılmalar yapmasına sebep olarak üst üriner sistemde dilatasyona yol açabilir. Bu değişiklikler gerçek UPBO'nun radyografik bulgularını taklit edebilir. Olguların %25'inde veziköüretal reflü, UPBO ile birlikte bulunur. Anomalilerin sadece birlikte bulunması mı, yoksa üst üriner sistem obstrüksiyonunun reflü sebebi ile mi oluştuğunu tespit etmek zordur. Obstrüksiyonu reflüden ayırt etmede ilk tercih edilen tetkik diüretik renografidir.

### KLİNİK

UPBO çoğunlukla konjenital bir problemdir ve obstrüksiyonun şiddetine göre hayatın herhangi bir döneminde farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilir. Prenatal ultrasonografi takiplerinin yaygınlaşması nedeniyle çoğu olgu antenatal dönemde tanı alır. İnfantlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte, nadiren gelişme geriliği, beslenme güçlüğü, üriner sistem enfeksiyonuna (ÜSE) bağlı sepsis, ağrı ya da nefrolitiazise bağlı hematüri ile tanı alan infantlar da vardır. ÜSE neonatal dönem sonrası etkilenen çocukların % 30'unda görülür. Daha büyük çocuklarda periyodik karın ya da lomber ağrı en sık görülen semptomdur. Aralıklı obstrüksiyonlara bağlı ağrıya bulantı ve kusma eşlik edebilir. Çocukların % 25'inde hematüri görülür ve ilk semptom olabilir. Nadiren dilate toplayıcı sistem nedeniyle kan akımında azalmanın olduğu renin bağımlı hipertansiyon ile karşımıza çıkabilir. Adölesanlar pediatrik yaş grubundakilere benzer semptomlarla başvururlar. Genellikle diürez ile ilişkili olabilen epizodik lomber ya da abdominal ağrı sıklıkla görülür.

### TANI

UPBO semptomları olan tüm hastalarda renal fonksiyon ve gelişimini korumak için hangi olguların izlenmesi, hangilerine cerrahi müdahale gerektiğine karar vermek zor olabilir. Görüntüleme çalışmaları bu değerlendirmeyi yapmak için en yaygın kullanılan tanı yöntemleridir. Obstrüksiyonun anatomik yeri ve fonksiyonel önemini belirlemek için çeşitli tanısal testler yapılmaktadır.

### Ultrasonografi

Genellikle amniyotik sıvının neredeyse tamamının idrardan oluştuğu hamileliğin 16. ve 18. haftaları arasında, böbrekler rutin olarak ultrasonografide (US) görüntülenebilir. Fetal üriner traktın değerlendirilmesi için en hassas dönem 28. haftadır. Dilatasyon tespit edilirse US'de dilatasyonun lateralitesi, şiddeti ve böbreklerin ekojenitesi, hidronefroz veya hidröüreteronefroz varlığı, mesane hacmi ve mesanenin boşalıp boşalmadığı, çocuğun cinsiyeti ve amniyotik sıvı hacmi değerlendirilmelidir. Antenatal ultrasonografide hafif ile orta derecede hidronefroz tespit edilen yeni doğanlarda doğumu takiben 48 saat sonra US ile tarama yapılır. Daha erken yapılırsa yenidoğanın geçici dehidratasyonu ve fizyolojik oligüri nedeniyle yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Doğum öncesi bilateral dilatasyon, soliter böbrekte hidronefroz ve oligohidramnios gibi ciddi vakalarda ilk 48 saat içinde US yapılmalıdır. Bir sınıflandırma sisteminin yokluğunda antenatal hidronefroz (ANH) spektrumunu karakterize etmeye yönelik olarak hafif, orta ve şiddetli hidronefroz gibi subjektif terimler kullanıldı. 1986'da morfolojik bir sınıflandırma yapıldı. Antenatal US yapılan hidronefrozlu fetuslarda



**Tablo 1.** Antero-posterior pelvis çapına göre antenatal hidronefroz sınıflaması

Derece	Anteroposterior Çap	
	İkinci trimestir	Üçüncü trimestir
Hafif	4 ile <7mm	4 ile <9mm
Orta	7 ile ≤10mm	9 ile ≤15mm
Şiddetli	>10mm	>15mm

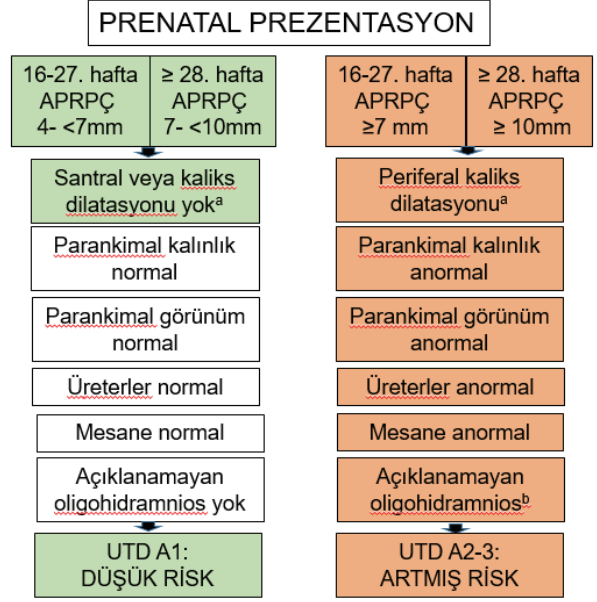
antero-posterior pelvis çapına göre bir sınıflama önerildi (Tablo 1).

Antero-posterior renal pelvis çapı (APRPÇ)'na göre postnatal bir cutoff sistemi; 10 mm'den az hafif, 10 ila 15 mm arası orta ve 15 mm'den büyük önemli hidronefroz olarak tanımlandı. Daha sonra, Fetal Üroloji Derneği (SFU)'nden pediatrik ürologlar, hekimler arasında tutarlılığı geliştirebileceğini düşünerek SFU derecelendirme sistemini oluşturduklar (Tablo 2).

Ancak bu sistemin, riskle korelasyona ilişkin veri eksikliği ve değerlendiriciler arası anlaşmanın şüpheli olması gibi önemli sınırlamaları vardı. Bu değişkenliği gidermek amacıyla, 2014 yılında şimdi Üriner Trakt Dilatasyon (UTD) sınıflandırma sistemi olarak bilinen birleşik bir sınıflandırma sistemi oluşturmak için fikir birliği konferansı düzenlendi. Bu sistem, periferik kaliks dilatasyonu, böbrek parankim kalınlığı ve görünümü ve üreter ve mesane anormallikleri gibi önemli görüntüleme anormalliklerine dayanarak doğum öncesi ve doğum sonrası ortamda risk sınıflandırmasını oluşturur. Kapsamlı bir sınıflandırma sistemi oluşturmadaki sınırlamalara rağmen, hidronefroz derecesinin doğum sonrası patolojinin güçlü bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir (hafif ANH %11,9 ile ilişkilidir ve şiddetli ANH %88,3 doğum sonrası patoloji riski ile ilişkilidir). Her ne kadar tartışmasız olmasa da, UTD sistemi yüksek ve düşük riskli olanlar arasında ayırım yapma yeteneğini geliştirmek için görüntüleme ve klinik özellikler içermektedir, öğrenmesi kolaydır ve farklı uygu-

**Tablo 2.** Antenatal Hidronefrozda Fetal Üroloji Derneği Derecelendirme Sistemi

Grade 0	Hidronefroz yok
Grade 1	Sadece renal pelvis dialte
Grade 2	Birkaç kalikte hidronefroz mevcut
Grade 3	Hemen hemen tüm kaliksler dilatedir
Grade 4	Parankimal incelleme mevcuttur

**Şekil 1.** Prenatal değerlendirmede Üriner Trakt Dilatasyon Klasifikasyon Sistemi

APRPÇ: Antero-posterior renal pelvis çapı, UTD: Üriner trakt dilatasyonu

a: Gebeliğin erken döneminde santral ve periferik kaliksi dilatasyonu değerlendirmek zor olabilir.

b: Oligohidramniosun genitoüriner bir nedenden kaynaklandığından şüphelenilmektedir. Nguyen H, et al. J Pediatr Urol 2014.

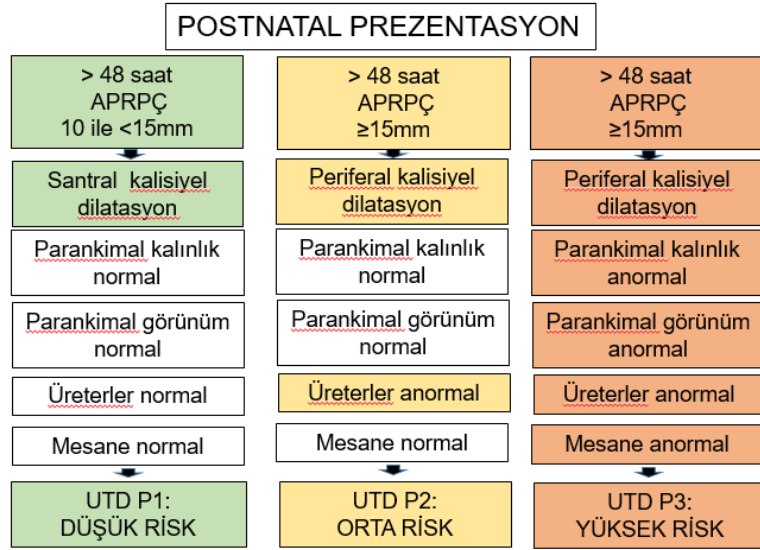
lama ortamları ve uzmanlık alanlarındaki farklı sağlıkçıları arasında tutarlılığı geliştirmiştir (Şekil 1, Şekil 2).

US'de renal pelvisin transvers planda ön-arka çapı, pelvikaliksi dilatasyonu, böbrek boyutu, parankimin kalınlığı, kortikal ekojenite, üreterler, mesane duvarı ve rezidüel idrar değerlendirilmelidir. Grade 3 veya 4 hidronefroz, renal pelvis çapı >10 mm ve renal pelvis/böbrek oranı >0,5 olması durumlarında klinik olarak anlamlı obstrüksiyon olasılığı yüksektir.

Postnatal ilk haftada yapılan ultrasonografide hidronefroz görülüyorsa ultrasonografi 4 hafta sonra tekrarlanmalıdır, tek ya da iki taraflı hidronefroz görülürse voiding sistoüretrografi ve diüretik renografi yapılmalıdır.

### Voiding sistoüretrografi

Veziköüretal reflüdeki radyografik bulgular UP-BO'dakilere benzer olabileceğinden hidronefroz olan çocuklarda başlangıç değerlendirmede reflü olup olmadığını saptamak için yapılmaktadır. Ayrıca üst üriner sistem dilatasyonlarının diğer nedenlerini dışlamaya da yardımcı olur. VUR, bilateral hidronefroz, soliter böbrekte hidronefroz, dubleks böbrek, küçük böbrek,



**Şekil 2.** Postnatal değerlendirilmede Üriner Trakt Dilatasyon Klasifikasyon Sistemi

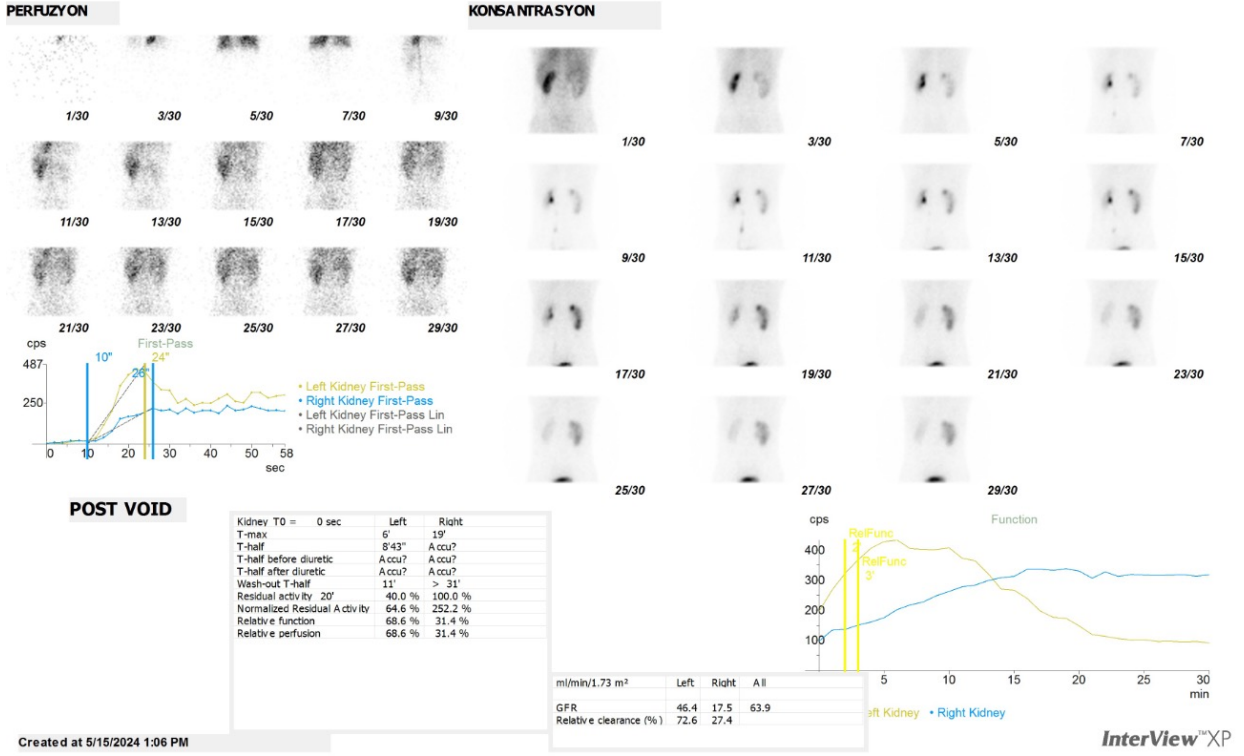
APRPÇ: Antero-posterior renal pelvis çapı, UTD: Üriner trakt dilatasyonu, Nguyen H, et al. J Pediatr Urol 2014.

anormal kortikal ekojenite, dilate üreter, üreterosel, şüpheli infravezikal obstrüksiyon ve nörojenik mesane gibi durumlarda tercih edilen yöntemdir.

### Diüretik renografi

Hidroüreter ve vezikoüreteral reflü yokluğunda belirgin hidronefrozu olan hastalar, göreceli diferansiyel böbrek fonksiyonunu belirlemek ve fonksiyonel obstrüksiyonu değerlendirmek için teknesyum-99m merkaptosetiltriglisin-3 (MAG3) gibi bir diüretik renogram taramasıyla UPJO açısından araştırılmalıdır. Kısaca, bu görüntüleme çalışması, böbrek fonksiyonunu tahmin etmek için proksimal tübül tarafından sekrete edilen bir radyofarmasötüğün enjeksiyonunu içerir ve aynı zamanda toplayıcı sistemden radyofarmasötüğün atılımını kolaylaştırmak için intravenöz diüretik (yani furosemid) kullanılır. İntravenöz hidrasyonun, üretral kateterizasyonun ve diüretiklerin uygulanmasının rolü hakkında yayınlanmış kılavuzlar olmasına rağmen, bu uygulamalar tüm merkezlerde tutarlı değildir. Doğum sonrası 4-6. haftalarda yapılmalıdır. Obstrüksiyonu belirlemek için glomerüler filtrasyon hızı yeterli olmalıdır ve düşük renal akımla ilişkili yanlış sonuçlardan kaçınmak için hastalar hidrate edilmelidir. Mesane kateterizasyonu intravezikal basıncı düşük tutmak için kullanılmalıdır. Alt üriner sistem obstrüksiyonu, VUR, ektopik veya pelvik böbrek, nörojen mesane saptanan olgular mutlaka kateterize edilmelidir.

Dilate fakat obstrüksiyonun olmadığı sistemden, obstrükte toplayıcı sistemi ayırt etmek için diüretikli renogram kullanılır. Radyoaktif maddeden 20 dakika sonra diüretik (furosemid; 1 yaşına kadar 1 mg/kg, 1-16 yaş arasındaki çocuklara maksimum 40 mg doza kadar 0.5 mg/kg) verilerek toplayıcı sistemin temizlenme eğrisi görülür (F+20 protokolü). Radyoaktif madde ile aynı anda (F+0), 15 dakika önce (F-15) diüretik verilerek uygulanan ve yorumlanması benzer protokoller de vardır. Obstrüksiyon ya görsel verilere dayanarak ya da yarılanma zamanı hesabına göre ölçülen eğriden hesap edilir. Toplama sisteminden radyofarmasötüğün atılması için, furosemid enjeksiyonundan maksimum radyotracer değerinin %50'si kalana kadar geçen süre yarılanma zamanı (T<sub>1/2</sub>) olarak adlandırılır ve klasik olarak T<sub>1/2</sub>'nin 20 dakikadan uzun olması önemli obstrüksiyon için cutoff noktası olarak kabul edilir. T<sub>1/2</sub> <10 dakika ise normal, T<sub>1/2</sub> >20 dakika ise obstrüksiyonu düşündürür, T<sub>1/2</sub> 10-20 dakika arasında ise şüphelidir. Diüretik renografide en faydalı ölçüm, diferansiyel böbrek fonksiyonunun tahmin edilmesidir. Bu oran %40'tan az olduğunda operasyon kararı için anlamlı kabul edilir. Ancak bu değer obstrüksiyonu dışlamak için tek başına kullanılmamalıdır çünkü böbrek fonksiyonu kötü olduğunda çalışma hatalı olabilir; büyük ölçüde genişlemiş bir toplayıcı sisteminin varlığında; ve eşlik eden üreterovezikal bileşke tıkanıklığı gibi karmaşık anatomiye sahip olanlarda hatalı sonuç verebilir (Resim 3).



**Resim 3.** Diüretik renografide sağ böbrekte obstrüksiyonu gösteren renogram eğrisi

## Intravenöz pyelografi (IVP)

Günümüzde daha az tercih edilmektedir. Üriner sistem US'de toplayıcı sistemin anatomik olarak tam görüntülenemediği veya duplike bir sistemle birlikte olduğu durumlarda faydalı olabilir. Pelvikalisiyel dilatasyonun derecesi ve obstrükte böbreğin fonksiyonundaki gecikme hakkında bilgi verir. Ayrıca, obstrüksiyonun kronik bulguları olan parankimal incelmeyi, kaliksiyel düzleşmeyi ve görüntülenebilirse üreteral bükülmeleri, kıvrılmaları ve dilatasyonu gösterebilir. IVP, aralıklı semptomları olan hastalarda ağırlı epizodlar arasında normal olabilir. Bu durumda semptomların olduğu dönemde tekrarlanmalıdır (Resim 4A).

## Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Hem yetişkinlerde hem de pediatrik hastalarda birçok ürolojik problemin teşhisinde kullanılan görüntüleme yöntemidir. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonunun tanısına yardımcı olarak detaylı anatomik ve fonksiyonel bilgi verir. Taş ya da ürotelyal tümörlere bağlı gelişen obstrüksiyonu ortaya koymada önemli rolü vardır. Üreteropelvik bileşke ya da proksimal üreteri çaprazlayan damarları göstermede yardımcı olur. Kontrastsız BT, akut obstrüksiyon tanısında etkilenen

böbrekte parankimal dansitede azalma, perinefrik çizgilenme ve kirlenme, nefromegali ve üreteral dilatasyon hakkında bilgi verir. Ayrıca renal yetmezliğe girmiş kronik obstrüksiyonu olan hastalarda güvenle kullanılır.

## Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)

MRI ile üriner sistemin fonksiyonel ve detaylı anatomik değerlendirilmesi yapılabilir. MR ürografi ile böbrekler, üreterler ve mesane ayrıntılı olarak değerlendirilir. Üriner sistemde obstrüksiyon şüphesi varsa gadolinyum sonrası furosemid enjeksiyonu yapılarak görüntüleme yapılmalıdır (Resim 4B). 2 aylıktan küçük infantlarda ve nefrojenik sistemik fibrozis riski nedeniyle GFR 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda gadolinyumlu inceleme yapılmamalıdır. DTPA ile kombine kullanıldığında toplayıcı sistemin dinamik, fonksiyonel görüntülenmesine olanak sağlar ve nükleer çalışmalardan daha fazla anatomik detay elde edilir. MR anjiografinin çaprazlayan damarları göstermede özgüllük ve duyarlılığı oldukça yüksektir. İyonize radyasyonun olmaması ve kontrast bağımlı nefropati riskini ortadan kaldırması tercih edilme sebepleridir. Yüksek maliyet, görüntüleri elde etme zamanı ve pediatrik hastalarda sedasyon ihtiyacı dezavantajlarıdır.

## Retrograd piyelografi

Obstrüksiyonun anatomik lokalizasyonunu içerecek şekilde üreteral ve pelvik anatomiye gösterir. Diğer görüntüleme yöntemlerinin anatomiye göstermede başarısız olduğu durumlarda tercih edilir. Anestezi altında yapılması kullanımını kısıtlamaktadır. Genellikle obstrüksiyon durumunda enfeksiyona yakalanma riskini önlemek amacıyla operasyon öncesi uygulanmaktadır (Resim 4C). Ancak obstrüksiyona bağlı enfeksiyon ya da renal fonksiyonun bozulduğu durumlarda dekompresyon için acil olarak yapılmalıdır. Acil dekompresyon gerektiren ve retrograd piyelografinin başarısız olduğu durumlarda perkütan nefrostomi tercih edilir. Dekompresyon sonrası renal fonksiyonun yeniden kazanılmasına ait değerlendirmeye olanak sağlar. Perkütan nefrostomi antegrad çalışmaların yapılmasına olanak sağlayarak obstrüksiyonun tanımlanmasına yardımcı olur. Dilate toplayıcı sistemin klinik önemi konusunda şüphelerin olduğu durumlarda, perkütan nefrostomi yerleştirilmesi Whitaker basınçlı perfüzyon çalışmalarının yapılmasına olanak sağlar. Whitaker testi invazif olması nedeniyle günümüzde artık kullanılmamaktadır.

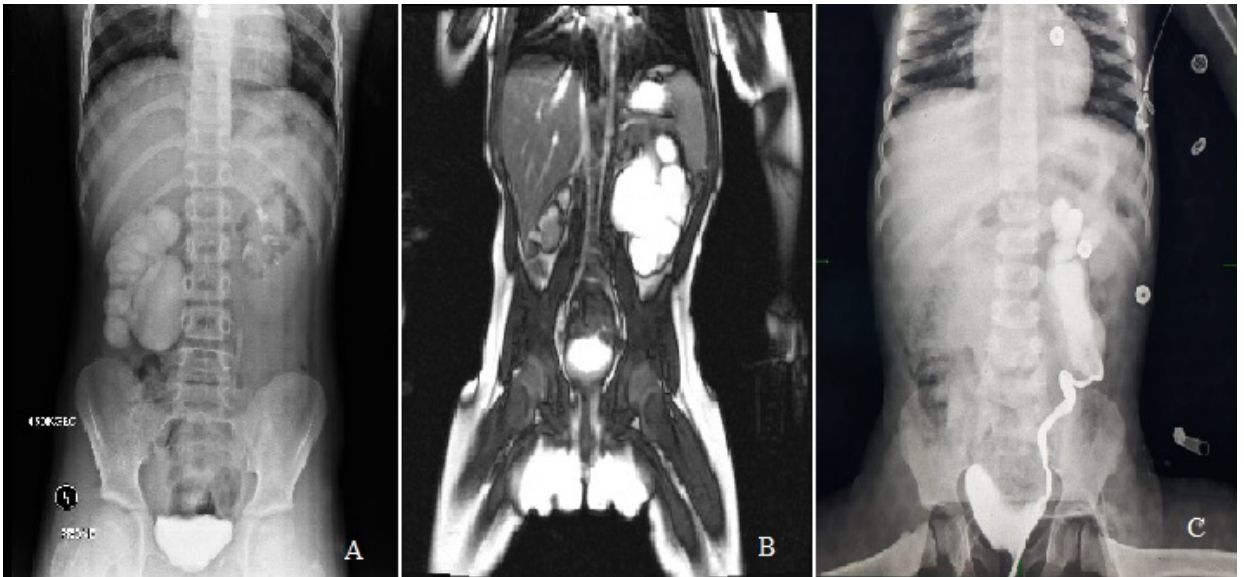
## TEDAVİ

Fetal üriner sistem anomalilerinin büyük kısmı hidronefroz ile birlikte ve tüm gebeliklerin %3 kadarında görülür. Antenatal girişim yapılacak ciddi obstrüksiyon oranı bütün saptanan anomalilerinin %5'inden azdır.

İntrauterin müdahale nadiren endikedir ve yalnızca deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Prenatal dönemde hidronefrozlu çocuğun ebeveynlerine çocuklarına kesin tanıyı ne zaman koyacaklarını ve bu tanının ne anlama geleceğini tam olarak söyleyebilmek önemlidir.

Yenidoğanlarda UPBO'nu düşündüren hidronefrozun cerrahi olarak düzeltilmesinin zamanlaması tartışmalıdır. Erken ameliyat ile böbrek fonksiyonu korunabilir ve gelişmekte olan böbrekten maksimum fayda elde edilebilirken, gelecekteki idrar yolu enfeksiyonlarını, taşları veya diğer komplikasyonları önleyebilir. Ancak, hastaların çoğu daha düşük derecelerdeki obstrüksiyondan etkilenmiştir ve hidronefrozun hiçbir etkisine maruz kalmadan tüm yaşamlarını sürdürebilirler. Bu durum renal fonksiyon ve obstrüksiyonun durumunu takip etmek için sürekli tekrarlanan görüntülemeye yol açmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile obstrüksiyon varlığı belirlenebilir, ancak müdahale kriterleri tartışmalıdır. Ayrıca hidronefroz değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden ultrasonografi ve diüretik renografi bazen yanıltıcı olabilmektedir. Bu yöntemlerle tespit edilen bazı önemli hidronefroz olguları obstrüktif olmayabilir.

İki yaşından küçük bebeklerde tek taraflı UPBO'da ameliyat riski düşük olan grup ameliyatsız olarak güvenle takip edilebilir. UPBO'nu düşündüren hidronefrozda hasta asemptomatikse, hidronefrozda progresyon yoksa ve korunmuş renal fonksiyon (diferansiyel böbrek fonksiyonununun >%40'ı) gösterilmiş ise bu olguların takibi uygun olabilir. Antibiyotik profilaksisi ile yakın takibin yarar ve zararları da tartışmalıdır. Ancak sün-



**Resim 4.** Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (UPBO)'nda görüntüleme; A: IVP'de sağ böbrekte UPJO, B: MR Ürografide sol UPJO, C: Retrograd piyelografide sol UPJO görünümü

netsiz, hidroüreteronefrozlu ve yüksek dereceli hidronefrozlu bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu gelişme olasılığı daha yüksektir. Özellikle bu grub hastalara sürekli antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. En sık kullanılan antibiyotik trimetoprimdir. UPBO'nun takibi aynı tekniğin kullanıldığı ve aynı kurum tarafından standart koşullar altında gerçekleştirilen seri incelemeler temelinde yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %20-40'ı ağrı, üriner enfeksiyon veya tekrarlanan sintigrafik taramada azalmış böbrek fonksiyonu nedeniyle en sonunda rekonstrüktif müdahale gerektirecektir.

Cerrahi müdahale endikasyonları arasında diferansiyel böbrek fonksiyonunda bozulma (<%40), tekrarlanan sintigrafik çalışmalarda obstrükte böbrek fonksiyonunda >%10 azalma, furosemid uygulamasından sonra drenaj fonksiyonunun zayıf olması ( $T\frac{1}{2} >20$ ), ultrasonografide pelvis ön-arka çapın artması ve gared 3-4 dilatasyon, taş ve nadiren hipertansiyon yer alır.

Cerrahi tedavi seçenekleri arasında, endoürolojik yaklaşımlar, açık piyeloplasti, laparoskopik veya laparoskopik yardımcı robotik piyeloplasti, foley Y-V plasti, spiral fleb, vertikal fleb ve üreterokalikostomi yer almaktadır.

Endoürolojik yaklaşımların avantajları hastanede yatış ve postoperatif iyileşme süresinin kısa olmasıdır. Ancak başarı oranı açık, laparoskopik veya robotik piyeloplastiye göre düşüktür. Çaprazlayan damar ve yüksek dereceli obstrüksiyon varlığında başarı oranı daha da azalır. Ayrıca açık, laparoskopik veya robotik piyeloplasti herhangi bir anatomik varyasyondaki UPBO'na uygulanabilirken, endoürolojik yaklaşımlar ise obstrükte böbreğin fonksiyonu, hidronefroz derecesi, çaprazlayan damar veya birlikte bulunabilecek taş değerlendirilerek hangi girişimin yapılacağına karar vermeyi gerektirir. Çaprazlayan damar olmayan ve düşük dereceli obstrüksiyon gibi uygun hasta seçimi yapılarak endopiyelotomi ile yaklaşık %85-90 başarı oranlarına ulaşılabilir. Açık veya laparoskopik piyeloplasti sonrası nüks gelişen hastalarda endoürolojik yaklaşım uygun bir seçenek olabilir. UPBO'da uygulanan endoürolojik yöntemler arasında balon dilatasyonları, perkütan antegrad endopiyelotomi ve retrograd üreteroskopik endopiyelotomi yer almaktadır. UPBO ile birlikte böbrek taşının olduğu olgularda perkütan antegrad endopiyelotomi de uygulanmaktadır.

Endopiyelotomi obstrükte proksimal üreterin, üreteral lümeninden laterale doğru peripelvik ve periüretal yağ dokusuna kadar tüm kalınlığı içeren insizyon yapılmasıdır. Dar segment uzunluğu <2 cm olmalıdır. Darlık soğuk bıçak, elektrokoter veya lazer fiber kullanılarak kesilir ve internal stent yerleştirilir. Stent 4-6 hafta sonra çekilir. Stent çekildikten 4 hafta sonra kli-

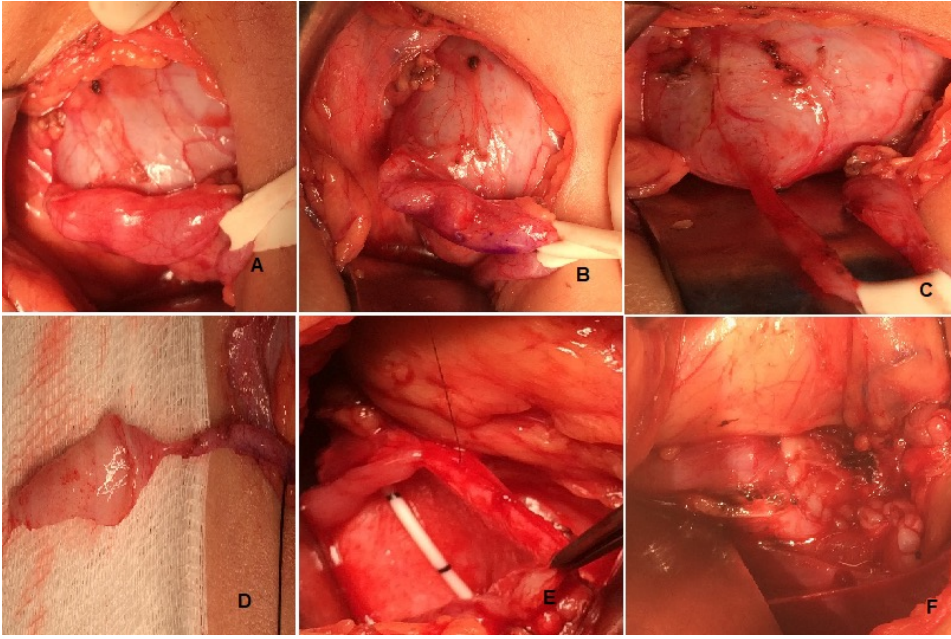
nik ve radyografik kontroller yapılır. Hasta asemptomatik kalırsa diüretik renografi normal akımı gösterirse tekrar değerlendirme 6 ay sonra ve sonraki takipler 3 yıl boyunca 6 ile 12 ay aralıklarla yapılır. Endoürolojik yaklaşımlara bağlı gelişebilecek en önmeli komplikasyonlar kanama, idrar kaçağı, stent migrasyonu ve enfeksiyondur.

Laparoskopik piyeloplasti (LP), açık piyeloplasti veya endopiyelotomiye minimal invaziv alternatif cerrahi tedavi seçeneğidir. Laparoskopik piyeloplasti 1 yaş altındaki hastalarda dahil olmak üzere güvenli ve etkin bir şekilde pediatrik popülasyonda uygulanabildiği gösterilmiştir. Laparoskopinin açık cerrahiye göre avantajları hastanede kalış süresinin kısalması, daha iyi kozmetik, ameliyat sonrası daha az ağrı ve erken iyileşmedir. Ancak ameliyat süresinde uzama dezavantajıdır. LP, açık piyeloplasti ile eşit başarı oranlarına sahipken, endopiyelotomiye göre başarı oranı %10-30 daha fazladır. LP endikasyonları açık piyeloplasti endikasyonları ile aynıdır.

Robot yardımcı laparoskopik piyeloplasti (RALP), LP ile aynı avantajlara sahiptir. Ayrıca daha iyi manevra kabiliyeti, gelişmiş görüş, diseksiyon kolaylığı ve dikiş atma kolaylığıdır. Ancak daha yüksek maliyetlere sahiptir. RALP ile laparoskopik piyeloplasti karşılaştırıldığında, RALP için ameliyat süresinin azalması dışında benzer ameliyat sonrası sonuçları vardır. Küçük infantlar için robotik piyeloplasti teknik olarak mümkünse de, büyük zorluk içerdiğinden dolayı 6 aylıktan daha küçük infantlara açık piyeloplasti uygulanmalıdır.

İlk kez 1949'da Anderson- Hynes tarafından tanımlanan dismembered piyeloplastisinin varyasyonları günümüzde çoğu ürolog tarafından uygulanmaktadır. Anterior subkostal, lomber ve posterior lombotomi içeren çeşitli yaklaşımlarla yapılabilir (Resim 5). Dismembered piyeloplasti üreterin pelvise giriminin yüksek olmasında, aberran veya alt pol damar varlığında güvenle kullanılmaktadır. Renal pelvisin küçültülmesi, tortiyoz proksimal üreterin düzeltilmesi ve anatomik ya da fonksiyonel olarak anormal olan üreteropelvik bileşkenin tam eksizyonuna olanak sağlar. Dismembered piyeloplasti, proksimal üreterde uzun ya da birden fazla darlık varlığında, küçük ya da nisbeten zor ulaşılabilen intrarenal pelvis ile ilişkili darlıklarda uygulanması çok uygun değildir. Pelvikalisiyel sistemin dekompresyonu ve klinik semptomların kaybolmasında başarı oranı %91-95 dir.

Foley Y-V plasti yüksek üreteral girim ile ilişkili UPBO'nu için tasarlanmıştır. Diğer flep tekniklerinde olduğu gibi bunun da yerini çok yönlü olan dismembered piyeloplasti almıştır ve özellikle alt pol damarlarının transpozisyonu gerekli olduğunda kontrendikedir.



**Resim 5.** Açık Anderson-Hynes dismembered pyeloplasti

Foley Y-V plasti renal pelvis boyutunda anlamlı küçültme gerekiyorsa tercih edilmemelidir.

Spiral ve vertikal fleblerin yerini dismembered piyeloplasti almıştır. Ancak uzun segment proksimal üreter darlığının olduğu UPBO'da tercih edilirler. Vertikal flep tekniği spiral flep kadar uzun bir flep üretemez. Bu sebeple vertikal flebler, spiral fleblerin uygulandığı kadar uzun proksimal üreter darlıklarında kullanılmaz.

Üreterokalikostomi, UPBO atnalı böbrek gibi rotasyon anomalileri ile birlikte ise veya birlikte proksimal üreter darlığı ve küçük intrarenal pelvis varlığında primer rekonstrüktif işlem olarak uygulanabilir. Uygun vakalarda başarısız piyeloplastilerden sonra da uygulanabilir.

Piyeloplasti sonrası yeniden cerrahi müdahale gerektirebilecek sekonder üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ortaya çıkabilir. Başarısız açık piyeloplasti en iyi şekilde endoürolojik yaklaşımla çözülür. Endoürolojik tekniklerin uygulanamadığı durumlarda her hangi bir flep tekniği ya da dismembered teknikler kullanılarak rekonstrüksiyon yapılabilir. Sekonder açık cerrahi onarımında üreteral kateter yerleştirilmesi, üreterin ve pelvisin intraoperatif belirlenmesine ve diseksiyonuna yardımcı olur. Başarısız olgularda sıklıkla relatif olarak uzun proksimal üreter darlıklarıyla karşılaşılır. Bu durumda böbrek ve üreterin geniş bir şekilde mobilizasyonu gereklidir. Laparoskopik ve robotik redopyeloplasti, iyi başarı ile rapor edilen redo açık piyeloplastiye alternatiflerdir.

Sekonder ve sıklıkla kompleks tamirler için ilio-üreteral replasman, buari flep, piyelvezikostomi ile ototransplantasyon gibi seçeneklerde vardır. Bu cerrahi alternatiflerin çoğu geniş üreteral problemler için uygundur. Obstrükte böbreğin fonksiyonu belirgin şekilde tehlikedeysen ve kontralateral böbrek normale ve özellikle daha önceki kurtarma işlemleri başarısız olmuşsa nefrektomi düşünülmelidir.

Piyeloplasti sonrası ya da stent çekildikten 6 hafta sonra hidronefrozun takibi için renal ultrasonografi yapılır. Diüretikli renogram piyeloplastiden 1 yıl sonra yapılır. UPBO'da nadiren görülen geç skatrizasyon ve restenozunu kontrolü için uzun dönem görüntülemeler 3-5 yıl sonra yapılır. Genel olarak post-operatif dönemde hidronefrozdaki düzelme belgelendikten ve operasyonu takip eden 1 yıl içerisindeki değerlendirmelerde doğrulandıktan sonra daha ileri görüntüleme gereksinimi yoktur.

## KAYNAKLAR

1. VanderBrink BA, Reddy PP. Anomalies of the upper urinary tract. Partin AW, Dmoshowski RR, Kavoussi LR and Peters CA, ed: Campbell -Wallsh-Wein Urology, Twelfth Edition, Philadelphia, pp.714-740.
2. Nakada SY, Best SL. Management of upper urinary tract obstruction. Partin AW, Dmoshowski RR, Kavoussi LR and Peters CA, ed: Campbell -Wallsh-Wein Urology, Twelfth Edition, Philadelphia, pp.1942-1981.
3. Nguyen HT, Phelps A, Coley B, Darge K, Rhee A, Chow JS. 2021 update on the urinary tract dilation (UTD) classification system: clarifications, review of the literature, and practical suggestions. *Pediatr Radiol.* 2022;52(4):740-751.

4. Herndon CDA, Zee RS. Perinatal Urology. Partin AW, Dmoshowski RR, Kavoussi LR and Peters CA, ed: Campbell – Wallsh-Wein Urology, Twelfty Edition, 2021, Philadelphia, pp.358-387.
5. Radmayr C, Bogaert G, Bujons A, Burgu B, Castagnetti M, ‘t Hoen LA, O’Kelly F, Pakkasjärvi NA, Quaedackers J, Rawashdeh YFH, Silay MS. Dilatation of the upper urinary tract (UPJ and UVJ obstruction).ESPU Guideline,2024, pp.66-69.

# Doğumsal Toplayıcı Sistem ve Üreter Anomalileri

Deniz DEMİRCİ

İdrar toplayıcı sistemin konjenital anomalileri, gebeliğin 5. haftasından itibaren üreter tomurcuğunun embriyolojik gelişimindeki defektlerle ilişkili olup, piyelokalikal divertikül, megakalikozis, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, duplike toplayıcı sistem, megaüreter, ektopik üreter ve üreteresel gibi durumları içerir.

## PİYELOKALİKSEL DİVERTİKÜL

Piyelokalikal divertikül, aynı zamanda piyelojenik kist olarak da adlandırılır, böbrek parankimi içinde bulunan dar toplayıcı sistem iletişimine sahip böbrek pelvisi veya kalikslerinin kistik bir dilatasyonudur. İnsidansı yetişkin nüfusun yaklaşık %0,3'üdür (1). Piyelokalikal divertikülünün konjenital nedeni hakkında bir fikir birliği yoktur, ancak önerilen teoriler üreter tomurcuk dallarının çatallanmasındaki başarısızlık ve dejenerasyonu ile ilgilidir (1).

Minör kaliks divertikülleri daha yaygındır ve sıklıkla kutuplarda bulunur ve asemptomatiktir. Pelvik ve majör piyelokalikal divertiküller genellikle merkezi, daha büyüktür ve çoğunlukla taşlar ve idrar stazıyla ilişkili enfeksiyon olmak üzere semptomlarla daha fazla ilişkilidir. Piyelokalikal divertikülün ortalama boyutu 0,5–7,5 cm'dir. Taşların vakaların %9,5–50'sinde bulunduğu bildirilmiştir (1).

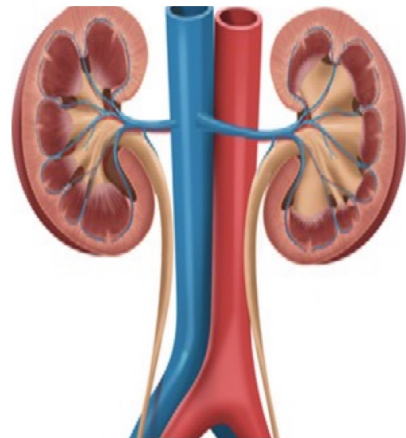
Görüntüleme, kesin tanı bulgusu pelvikalikal sistemle bağlantının karakterizasyonudur, ancak dar bağlantı boynunun karakterizasyonu zor olabilir. Bu nedenle, daha doğru yöntemler intravenöz ürografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ürografidir. Bunlar kontrast maddenin boşaltım fazı sırasında divertikülü doldurduğunu gösterir. Genellikle, divertiküller boşaltım fazı görüntülemesi olmadan ultrasonografi (US) veya BT ve MR'da kistlerden ayırt edilemez. Ancak, özellikle ultrasonografik görüntüleme ile

taşlarla dolu kalikslerde, taşların hareketli olması veya kaliks mukozasında oluşturdukları doku kalınlaşmaları tanı için bir ipucu olabilir. Tedavi seçilmiş semptomatik olgular için vakaya özgü olarak uygulanmalıdır.

## MEGAKALİKOZ

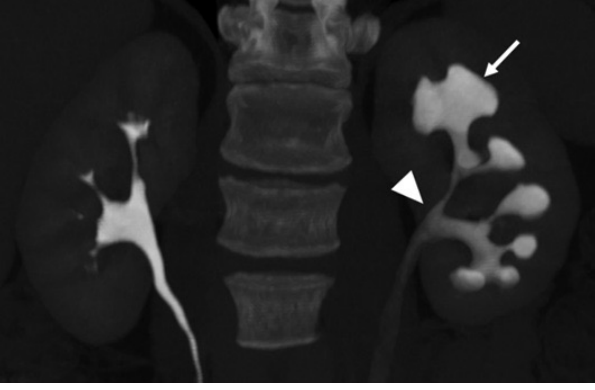
Renal pelvisin genişlemesi olmadan renal kalikslerin genişlemesiyle ortaya çıkan konjenital bir malformasyondur (Resim1). Megakalikoz için belirlenmiş bir neden olmasa da, önerilen bir teori, normal gelişimin daha sonraki bir toplayıcı sistem jenerasyonundan gelişen kalikslerin daha büyük, çokgen şekilli ve daha çok sayıda kaliksle sonuçlanması olarak kabul edilmektedir(2).

Megakalikozlar nadirdir ve literatürde yaklaşık 100 vaka tanımlanmıştır (3). Genellikle tesadüfi olarak saptanır, ancak bildirilen semptomlar böğür ağrısı, hematüri, üriner enfeksiyon belirtileri olabilir. Megakalikozisli olgularda renal taşlarla karşılaşılabılır.



Resim 1. Megakalikoz (3)





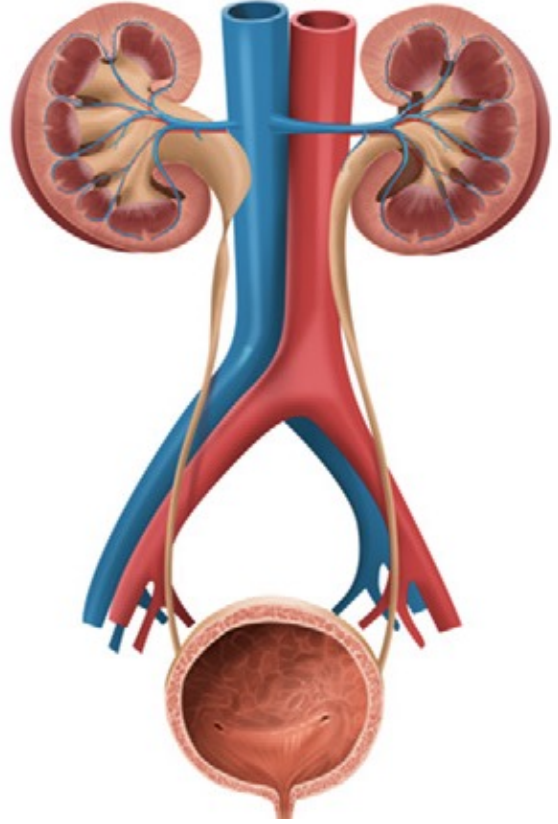
**Foto 1.** Sol tarafta izole megalikoz (3)

Görüntüleme yöntemleri kullanılarak megakalikozun obstrüktif kaliks dilatasyonu nedenlerinden ayırımı yapılmalıdır. Görüntülemelerde, kaliksler genişlemiş, renal piramidler düz ve renal pelvis normal olarak görülür (Foto 1). Diüretik renografi veya fonksiyonel MR ürografi ve işeme sistoüretrografisi gibi görüntülemelerle obstrüksiyon nedenleri veya vezikoüreteral reflünün ayırımı yapılmalıdır.

## URETEROPELVİK BİLEŞKE OBSTRÜKSİYONU (UPBO)

Renal pelvisten proksimal üretere normal idrar akışının engellenmesi olarak tanımlanır (Resim 2). Doğum sonrası hidronefrozun en yaygın nedeni ve doğum öncesi hidronefrozun geçici veya fizyolojik hidronefrozdan sonra ikinci en yaygın nedenidir. Tahmini insidansı 750-1500 canlı doğumda birdir (4). Erkeklerde ve sol tarafta daha yaygındır (erkek-kadın oranı, 2:1 ila 4:1). Vakaların %16'sına kadar iki taraflı olarak ortaya çıkar ve genellikle diğer ürolojik malformasyonlarla ilişkilidir (%15-20).

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu'nun nedeni konusunda bir fikir birliği yoktur ve bu büyük olasılıkla çok faktörlüdür (4). Nedenler klasik olarak içsel veya sönmüş nedenler olarak ayrılır. İçsel nedenler arasında üreter skarlaşması ve üreter kas hipoplazisi bulunur. Üreteropelvik bileşkedeki daralma düz kas hücrelerinde azalma ve sirküler kas gelişimindeki kesinti ya da kas hücreleri arasındaki kollajen liflerindeki değişiklikler sonucunda oluşmaktadır. Kas lifleri birbirinden ayrık konumda ve zayıflamıştır. Dolayısıyla fonksiyonel bir kasılmanın olmadığı ve idrarın üretere yetersiz boşalmasıyla sonuçlandığı bir durum ortaya çıkmaktadır (3,5). Diğer nedenler arasında valvüler mukozal katlantılar, persistan fetal kıvrımlar ve üst üreter polipleri yer almaktadır.



**Resim 2.** Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (3)

Ekstrinsik nedenler arasında üreterin alt kutbundan geçen böbrek damarı yer alır; bu durum üreterin sıkışmasına neden olabilir ve daha çok büyük çocuklarda görülür (5) ve renal pelviste yüksek yerleşimle ilişkili üreterin anormal seyri, anormal böbrek rotasyonu veya duplike böbrek veya at nalı böbrek gibi konjenital anomaliler sayılabilir.

UPBO vakalarının çoğu doğum öncesi rutin gebelik USG'si sırasında teşhis edilir. UPBO teşhisinin geciktiği vakalarda, hastalar toplayıcı sistemin genişlemesiyle ilişkili aralıklı böğür ya da karın ağrısıyla gelebilirler. (5). Görüntülemelerde, UPBO üreteropelvik bağlantıda toplayıcı sistemin ani incilmesi ve kaliksiyal genişleme ile genişlemiş renal pelvis olarak görünür. Parankimal inceleme ve displazi bununla ilişkili olabilir. Ultrasonografi ilk basamak incelemedir, ancak BT ve özellikle MR ürografi, özellikle proksimal üreteral kıvrılma veya anormal böbrek rotasyonu şüphesi varsa, üreteropelvik bağlantının daha ayrıntılı değerlendirilmesi için daha uygundur. Çapraz damarlar her zaman Doppler US, BT veya MR görüntülemelerle yalnızca nedensel bir faktör olarak değil, aynı zamanda nihai cerrahi düzeltmeyi kolaylaştırmak için de dikkatlice değerlendirilmelidir (6).

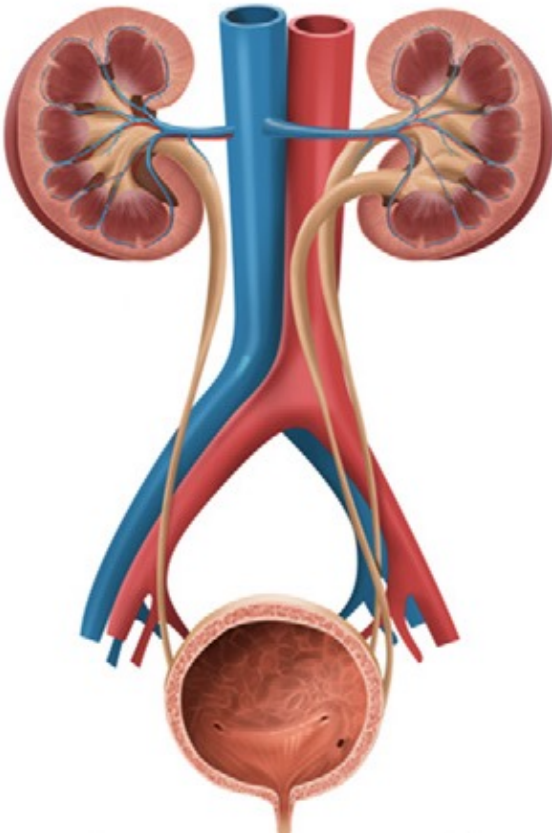
Toplayıcı sistem tıkanıklığının tanımlanması ve kantifikasyonu hasta tedavisi için önemlidir ve tıkanıklık genellikle nükleer tıp görüntülemeleri olan dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) veya merkaptotasetiltriğlisin (MAG3) ile veya fonksiyonel MR ürografi ile değerlendirilir (3). Tanıdan sonra görüntüleme, dilatasyon derecesindeki değişiklikleri ve inceltme veya artan ekojenite gibi tıkanıklığın kötüleştiğini gösterebilecek morfolojik parankimal değişiklikleri değerlendirmek için yardımcı bir araç olarak hasta takibinde faydalıdır.

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonuna bağlı olarak tanı alan hafif veya orta hidronefrozu hastalar, iyileşme ve çözülme veya ilerlemeyi tespit etmek için seri ultrasonlarla takip edilmelidir. Cerrahi tedavi için mutlak adaylar semptomatik hastalardır, ancak bebeklerde UPJO semptomlarını tanımlamak zor olabilir, çünkü çoğu ağrıdan şikayet edemez. Önemli semptomlar arasında antibiyotik profilaksisine rağmen tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hematüri, böbrek taşları veya ciddi şekilde genişlemiş böbreğin kitle etkisi de bulunur. Cerrahi için bir diğer mutlak endikasyon, tek bir böbrekte klinik obstrüksiyon ve genel böbrek fonksiyonunun azaldığına dair kanıt bulunan çocuktur. Cerrahide genellikle tercih edilen Anderson Hynes (dismembered) piyeloplasti tekniğidir. Başarı oranı % 95 lerin üzerindedir (5).

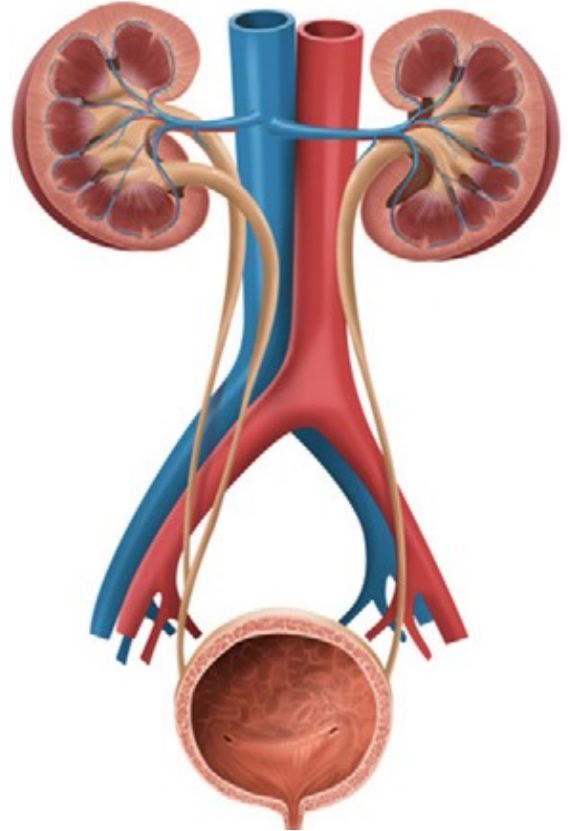
## DUPLEKS TOPLAYICI SİSTEM

Dupleks toplayıcı sistem, iki ayrı piyelokalikal sistemin varlığıyla tanımlanır. Tam veya eksik olarak sınıflandırılabilir. Tam olduğunda, her dupleks sistemi tüm uzunlukta ayrı bir üretere sahiptir ( Resim 3). Tam olmayan duplike sistemleri, bu ayrı üreterlerin üreterovezikal bağlantıdan önce birleştiği sistemlerdir. Tam olmayan duplikesistemleri, füzyonun proksimal üreterlerde gerçekleştiği bifidpelvis veya füzyonun daha distal bir noktada gerçekleştiği bifid üreter (Resim 4 ) olarak daha da alt bölümlere ayrılabilir (3). Kör sonlanan bir dala sahip bifid üreter, metanefrikblastema ile temas etmeyen bir üreter tomurcuğundan kaynaklanan nadir ve önemli bir varyanttır

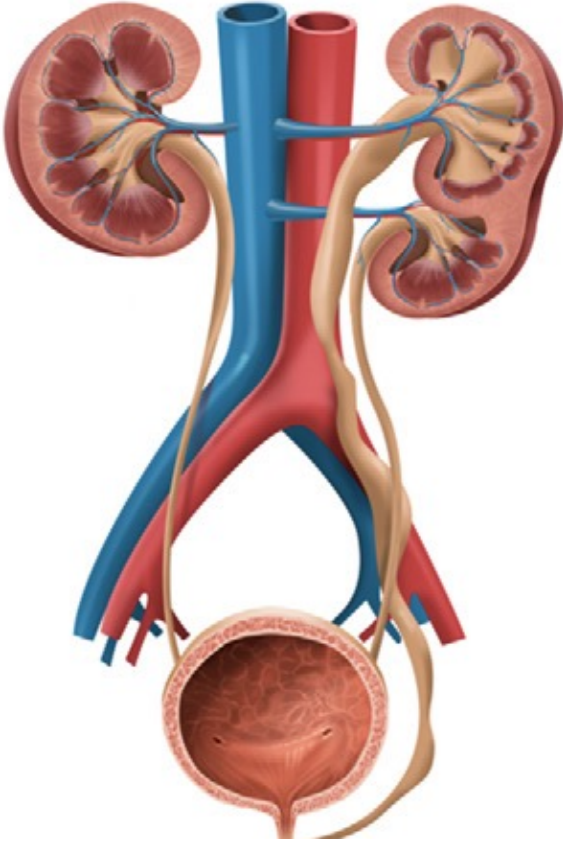
Dupleks toplayıcı sistem, otopside nüfusun %0,8'inde görülen en yaygın konjenital üreteral anomalidir (3). Embriyolojik olarak, eksik duplikasyonlar, mezonefrik kanaldan kaynaklandıktan sonra üreterin anormal bifurkasyonunun sonucudur, tam duplikasyonlar ise mezonefrik kanaldan çıkan iki ayrı üreteral tomurcuğun sonucudur. Dupleks toplayıcı sistemler genellikle asemptomattır, tesadüfen ilişkili böbrek anomalileri olmadan teşhis edilir ve normal bir varyant olarak kabul edilir (7,8). Böbrek anomalileri



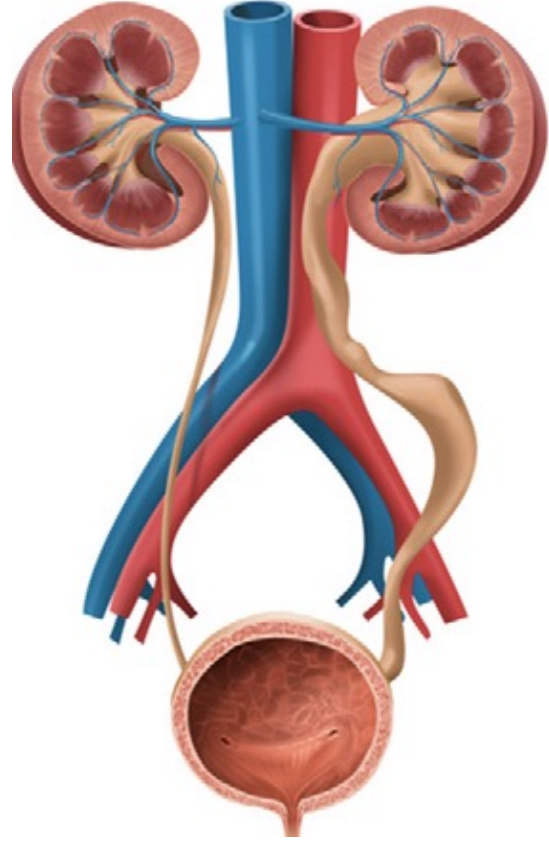
Resim 3. Komplet duplike sistem (3)



Resim 4. Tam olmayan duplikasyon (3)



**Resim 5.** Duplika sistemde ektopik üreter (3)



**Resim 6.** Megaüreter (3)

mevcut olduğunda, eksik duplikasyonlarda tüm böbreği etkileme eğilimindedir ve tam duplikasyonlarda bir veya her iki kutbu etkileyebilir.

Tam olmayan duplika toplayıcı sistemlerde alt kutup normal anatomik yapıyı takip eder ve ortotopik üreter implantasyonu vardır, üst kutup üreterinde ise ektopik mesane implantasyonu vardır, aşağı ve medial olarak yer değiştirmiştir ve bu nedenle diğer anormalliklerle birlikte görülme olasılığı yüksektir.

Weigert-Meyer kuralı, ektopik üreterin kızlarda ektopik bir yol boyunca yerleştiğini belirtir. Bu yol, ektopik üreterin üstünde (yani mesane) veya altında (yani üretra, üst vajina, uterus veya fallop tüpleri) olabilir ve erkeklerde her zaman ektopik üretra sfinkterinin (yani mesane, prostat üretra), epididimin, seminal veziküllerin, vasdeferens'in veya ejakülatör kanallarının) üzerindedir (Resim 5). Bu ektopik üreterle ilişkili olabilecek anormallikler arasında kızlarda idrar kaçırma, renal displazi, idrar yolu genişlemesi, üreterosel (Resim 7) ve vezikoüreteral reflü bulunur.

Ultrasonografik incelemede duplika sistemli olan bir böbrek başka bir anomali yok ise normal böbrekten daha büyük olarak görüntülenebilir. Böbrek yapısı incelendiğinde üst ve alt pol arasındaki her iki renal pelvik

yapılar dikkati çekebilir. Ayrıca Üst ve alt pol arasında aoluşanasimetraikpelvikalksiel dilatasyon komplet duplikasyonu düşündürülen bir başka işarettir. Kontrastlı BT ve MR ürografik incelemeler duplikasyon anatomisini göstermenin yanına üreter anatomisininidegöstererek ektopik üreter açılımı konusunda da tanısal bir değere sahiptirler.

**Megaüreter.**—Megaüreter, ilişkili piyelokalisel dilatasyonla veya dilatasyon olmadan üreter dilatasyonunu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir (Resim 6). Üreterin geçici dilatasyonu sağlıklı hastalarda görülebilir ve özellikle çapı 0,5 cm'den az olduğunda normal kabul edilebilir. Kalıcı dilatasyon ve daha spesifik olarak, 0,7 cm'den büyük çaplar anormal olarak kabul edilmelidir (9).

Megaüreter, birincil veya ikincil olarak sınıflandırılabilir. Birincil megaüreter, vezikoüreteral bağlantı bölgesinin idiyopatik konjenital anormallikleriyle ilişkili tüm vakaları kapsar. Daha sonra, üreterin dinamik kısa justavezikal kısmının proksimal normal üreter segmentlerinin genişlemesine yol açtığı obstrüktif megaüreter (yani, akalazy ve Hirschsprung hastalığına benzer); vezikoüreteral valfin kısa intravezikal seg-

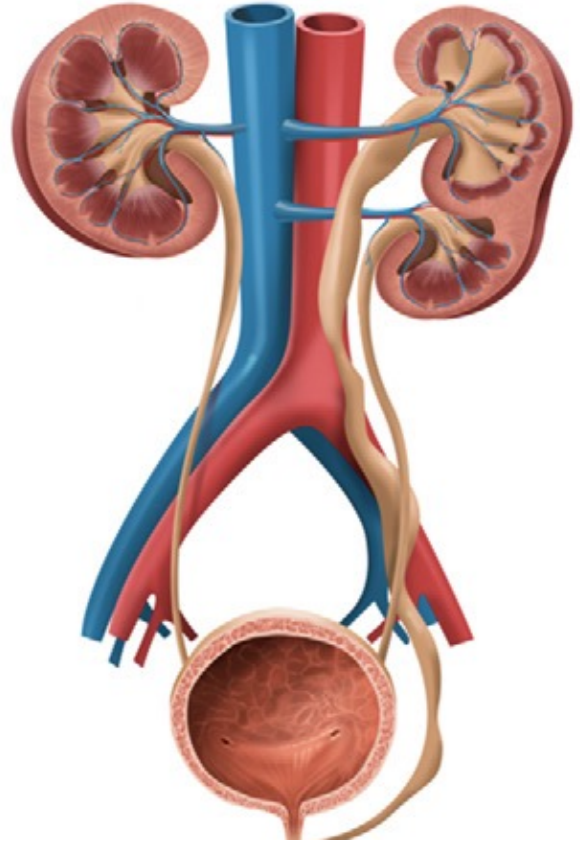
ment nedeniyle yetersiz olduğu reflü yapan megaüreter; konjenital parauterik divertikül veya vezikoüreteral bağlantının diğer anormallikleri; ve reflü yapmayan ve tıkanmayan megaüreter (ne vezikoüreteral reflü ne de fokal stenoz mevcut değildir) olarak alt sınıflara ayrılabilir. İkincisi, neonatal megaüreterin en yaygın nedenidir. Genellikle kendi kendine sınırlıdır ve üreterin fizyolojik olgunlaşmamışlığıyla ilişkili olduğu düşünülür. İkincil megaüreter, nörojenik mesane, posterior üretra valfi veya üreter taşı gibi diğer anormalliklerden kaynaklanan üreteral genişlemeyi ifade eder.

Diğer üst üriner sistem malformasyonlarında olduğu gibi, megaüreter vakalarının çoğu doğum öncesi teşhis edilir. Yaşlı hastalarda, megaüreter asemptomatik olabilir veya idrar yolu enfeksiyonları, hematüri ve yan ağrısı ile ilişkili olabilir. Megaüreteri olan hastalarda görüntülemenin rolü, bunun sekonder mi yoksa primer mi olduğunu belirlemektir. Görüntüleme yöntemleri primer megaüreteri olan hastalarda ilişkili obstrüksiyon veya reflü olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Primer ve sekonder megaüreter arasındaki ayrım genellikle basittir. Mesanenin normal kapasitesi ve şekli ve belirgin obstrüktif faktörlerin olmaması, nedenin büyük olasılıkla primer megaüreter olduğunu gösterir.

Obstrüktif bir megaüreter için görüntüleme örneği US, BT ve MR ürografi arasında benzerdir ve bunlar üreterovezikal bağlantıya yakın dar ve genellikle kısa bir distal segmente sahip yaygın olarak genişlemiş bir üreter gösterir. Tıkanıklığın varlığını ve derecesini belirlemek, tedavi seçeneklerini belirlemede çok önemlidir. Genellikle fonksiyonel MR ürografi veya diüretik renografi ile yapılır. Reflüksiv megaüreter genellikle bir dereceye kadar piyelokalisiyal dilatasyonla ilişkilidir. Tanı, işeme sistoüretrografisi ile yapılabilir. Primer obstrüktif megaüreteriolam olgularda tedavi böbreğin durumuna ve komplikasyonlarda göre belirlenir. Renal fonksiyon bozukluğunu önlemek için erken müdahalenin gerekli olduğu ciddi obstrükte bir megaüreter ile müdahalenin gereksiz olduğu ve takiple iyileşebilen bir megaüreter olgusunun birbirinden ayrılması gereklidir.

**Ektopik Üreter.**—Ektopik üreter, mesane trigonunun ötesine yerleşmiş bir üreter olarak tanımlanır (Resim 7). Nispeten nadir bir anormalliktir, 1900 otopside yaklaşık bir görülme sıklığı vardır. Kadın hastalarda daha yaygındır (kadın-erkek oranı, 5:1). Çoğu ektopik üreter birdupleks toplayıcı sistemle ilişkilidir, ancak %20'ye kadarı tek bir toplayıcı sistemde bulunabilir (8).

Ektopik üreterlerin, üreter tomurcuğunun mezenefrik kanaldan ayrılmamasının bir sonucu olduğuna inanılmaktadır, bu da daha kaudal bir yerleşime yol



Resim 7. Duplike sistemde ektopik üreter (3)

açar. Genitoüriner sistemin embriyogeneziyle ilişkili bir anormallik olduğundan, anatomik ve klinik bulgular erkek ve kadın hastalar arasında farklılık gösterir. Erkek hastalarda, ektopik üreterler her zamandı şfinkterin üstüne yerleşir ve dolayısıyla idrar kaçırma ile ilişkili değildir. Bu hastalarda, anormal implantasyon daha sıklıkla mesaneye, prostat üretrasına (Şekil 28b) veya epididime yerleşir, ancak üreter ayrıca seminal veziküllere, vasdeferenslere veya ejakülatör kanallara da yerleşebilir. Kadın hastalarda, ektopik üreterler dış sfinkterin üstüne veya ötesine yerleşir ve idrar kaçırma ile ilişkili olabilir. Kadın hastalarda anormal implantasyon daha sıklıkla mesane, üretra veya üst vajinada bulunur (Resim 7), ancak uterus veya fallop tüplerine de yerleşebilir. Cinsiyetten bağımsız olarak, semptomlar arasında idrar yolu tıkanıklığı da bulunur ve bu da böbrek sıkışma inkontinansına, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına ve atrofi veya displaziye (genellikle üst kısımdaki dupleks toplayıcı sistemlerde) yol açabilir. Atrofi veya displazi durumunda, böbrek bozukluğunun derecesi genellikle ektopi derecesiyle ilişkilidir. Ektopik üreterin yerleştirilmesini tespit etmek genellikle US ile mümkün değildir çünkü normal bir US muayenesi tanıyı dışlayamaz.

İşeme sistoüretrografisi, yalnızca üreteralinsersiyon mesanede veya üretradaysa ve reflü mevcutsa tanısal değer taşıyabilir. MR ürografi, genellikle ektopik ureterlerin tespiti için mükemmel bir yöntemdir (3). BT ürografisi, özellikle genellikle sedasyon gerektirmeyen ancak iyot kontrast madde enjeksiyonu ve iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayı gerektiren hızlı muayene süresi nedeniyle ektopik üreter insersiyonunun tespiti için yararlı bir alternatiftir.

**Üreterosel.**—Üreterosel, distal üreterin intravezikal segmentinin kistik dilatasyonu ile karakterize konjenital bir malformasyondur (Resim 8) ve 4000 çocukta bir görüldüğü tahmin edilmektedir (kız-erkek oranı, 4–6:1). Üreteroseller klasik olarak ortotopik üreteroseller (yani beklenen veziköüreteral bağlantıda meydana gelen) veya ektopik üreteroseller (yani beklenen veziköüreteral bağlantının dışında, genellikle alt ve medialde meydana gelen) olarak kategorize edilir.

Ortotopik üreteroseller genellikle basit bir toplayıcı sistemde tesadüfen bulunurlar ve önemli bir renal yan etki göstermezler. Ektopik üreteroseller çocuklarda çok daha yaygındır (yani, ortotopik üreteroselden dört kat daha sık görülür) ve daha sıklıkla idrar yolu enfeksiyo-

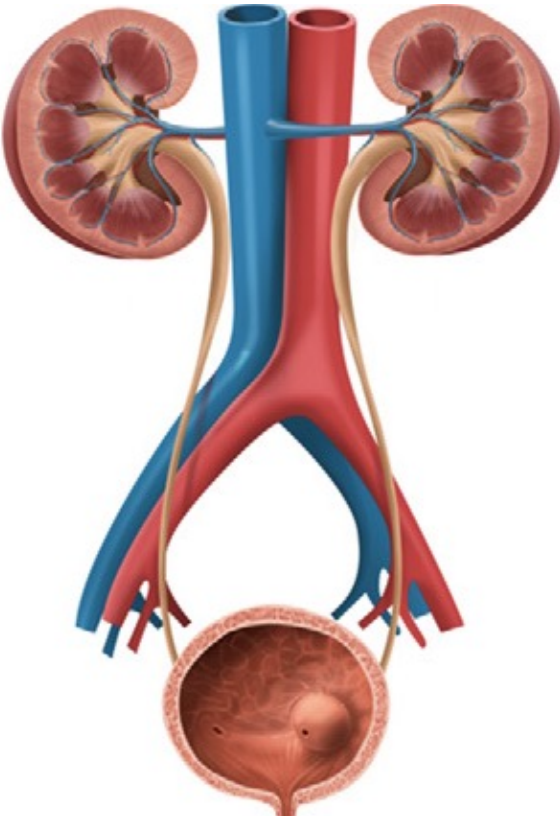
nu, dupleks toplayıcı sistem (vakaların %80'ine kadar) veya idrar yolu genişlemesi gibi diğer anormalliklerle ilişkilidir. Bu nedenle, daha sıklıkla rutin doğum öncesi muayenelerde veya idrar yolu enfeksiyonu için yapılan tetkikler sırasında teşhis edilirler. Yetişkinlerde teşhis genellikle basit bir toplayıcı sistemin bulunması ve önemli bir renal yan etki göstermemesiyle tesadüfidir. (10)

Üreterosellerin nedeni konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak en yaygın teorilerden biri, distal üreterin etrafındaki embriyolojik bir membranın varlığının bir sonucu olduğudur. Üreteroseller, bir santimetreden daha küçükten tüm mesaneyi dolduran büyük bir yapıya kadar değişebilir. Asemptomatik olabilir veya idrar yolu enfeksiyonu, pelvik ağrı veya üreter tıkanıklığıyla ilişkili olabilir ve aşırı durumlarda üretra tıkanıklığıyla bile ilişkili olabilir. US, BT ve MRI'da distal üreterle devam eden intravezikal kistik bir yapı olarak görünürler. İşeme sistoüretrogramında mesanenin içinde yuvarlak bir dolmuş defekti olarak ortaya çıkarlar. Üreteroselin, dolmuş ve boşalma nedeniyle boyut ve şekli değişebilen dinamik yapısı göz önüne alındığında, sürekli görüntüleme sağlayan işeme filmi ve özellikle US genellikle tanı koymada daha fazla doğruluk sağlar.

Tedavide hedef renal fonksiyonun korunması, enfeksiyon, obstrüksiyon ve reflünün ortadan kaldırılması ve üriner kontinansın sağlanmasıdır. Bu hedefler doğrultusunda komplike vakalarda endoskopi görüntü kılavuzluğunda üreterosele delikler açma başlangıçlı tedaviler ilk başta tercih edilmelidir. Endoskopi sonrası reflü varlığında ve ektopik açılımlı enfeksiyonla giden ektopik üreterosellerde açık cerrahi düzeltmeler 2-3 yaşında üreteronesistostomi teknikleri kullanılarak yapılabilir.

## SONUÇ

Üst idrar yolu, konjenital anomalilerde en sık görülen sistemdir. Bu anomalilerin tespiti doğum öncesi dönemde US'la gerçekleştirilebilir. Doğum sonrası dönemde üriner sisteme ait semptomların (ateş, idrar kaçıma, iştahsızlık genel durum bozukluğu, hematüri vs) nedeni araştırılırken tanı konulmaktadır. Tedavide izlenecek yol anomalinin tipine ve üst üriner sistemin etkilenmesine göre izlem ve kalıcı çözümü sağlayan cerrahi teknikler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenlerle multidisipliner yaklaşımlarla, güncel görüntüleme teknikleri ile uygun zamanda üst üriner sistemi ve üriner sistemi oluşturan organların fonksiyonlarını koruyacak şekilde çözümler üretilmelidir.



Resim 8. Üreterosel (3)

## KAYNAKLAR

1. Wulfshon MA. Pyelocaliceal diverticula. *J Urol* 1980;123:1-8.
2. O'Reilly PH. Relationship between intermittent hydronephrosis and megacalycosis. *Br J Urol* 1989;64:125-9.
3. Houat AP, Guimarães CTS, Takahashi MS, et al. Congenital anomalies of the upper urinary tract: A comprehensive review. *Radiographics*. 2021; 41:462-486.
4. Cai PY, Lee RS. Ureteropelvic junction obstruction/hydronephrosis. *Urol Clin North Am* 2023; 50:361-7
5. Rigas A, Karamanolakis D, Bogdanos I, Stefanidis A, Androulakakis PA. Pelvi-ureteric junction obstruction by crossing renal vessels: clinical and imaging features. *BJU Int* 2003;92:101-3.
6. Rooks VJ, Lebowitz RL. Extrinsic uretero pelvic junction obstruction from a crossing renal vessel: demography and imaging. *Pediatr Radiol* 2001; 3:120-4.
7. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol*. 2014;33:293-320.
8. Didier RA, Chow JS, Kwatra NS, et al. The duplicated collecting system of the urinary tract: embryology, imaging appearances and clinical considerations. *Pediatr Radiol* 2017;47:1526-38.
9. Hodges SJ, Werle D, McLorie G, Atala A. *Magareter Scientific World Journal*. 2010;10:603-12.
10. Shokeir AA, Nijman RJ. Ureterocele: an ongoing challenge in infancy and childhood. *BJU Int*. 2002;90:777-8.



# Konjenital Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonları

Muharrem BATURU, Haluk ŞEN

Prenatal ultrasonun (US) gebelik takibinde rutin olarak kullanılmasıyla birlikte fetal anomalilerin de tespiti kolaylaşmıştır. Konjenital renal ve üriner sistem anomalileri tüm konjenital anomalilerin yaklaşık %21'ini oluşturmaktadır. Obstrüktif üropati 16 yaş altı hastalarda son dönem böbrek yetmezliği etiolojisinin %19'luk kısmını oluştururken, konjenital mesane boynu obstrüksiyonlarında bu oran %30'lara ulaşmaktadır. Tedavi edilmemiş olgularda ise mortalite % 45'ler seviyesindedir.

Konjenital alt üriner sistem obstrüksiyonu (CLUTO) intrauterin dönemde mesane ve/veya üst üriner sistemde dilatasyonla seyreden durumu tanımlamak için kullanılmaktadır. CLUTO'nun en sık saptanan nedeni Posterior Üretral Valf (PUV) olup olguların yaklaşık %60'lık kısmını oluşturur. Postpartum dönemde yapılan değerlendirmeler sonrasında üriner sistemde dilatasyona neden olan diğer CLUTO nedenleri arasında ise Anterior Üretral Valf (AUV), üretral atrezi/ darlık, Prune Belly Sendromu, kloakal malformasyon, üroterosal prolapsusu, megasistis-mikrokolon hipoperistaltizm, megasistis-megaüreter sendrom ve üretral polipler izlenmektedir.

Üretra seviyesindeki bir obstrüksiyon tüm üriner sistemi değişik derecelerde etkileyebilir. Bu değişiklikler şu şekildedir.:

- Prostatik üretradaki gerilim/distansiyon sonucunda ejakulatuar kanallar da reflüye bağlı genişleme olabilir
- Mesane boynu hipertrofik ve rijid bir şekil alabilir
- Mesanede hipertrofi ve divertiküler oluşum gözlenebilir
- Nerdeyse tüm valfli hastalarda üst üriner sistemde dilatasyon gözlenir. Bu durum valfin kendisinden, mesane basınç artışından ya da hipertrofiye olmuş mesane nedeniyle üreterovezikal (UV) darlık oluşumu sebebiyle gözlenir

- Obstrüksiyon nedeniyle sekonder VUR oluşmuşsa etkilenen böbreğin fonksiyonun bozulmuş olduğu gözlenir

## POSTERİOR ÜRETRAL VALF

Üretranın konjenital obstrüksiyonu üriner sistemde meydana gelen en yıkıcı anomalilerden olup yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden birkaç faktörden biridir. PUV 1/8000-1/25000 doğumda bir erkeklerde gözlenen ve antenatal tanı koyulan üriner obstrüksiyonların %10'unu oluştururlar.

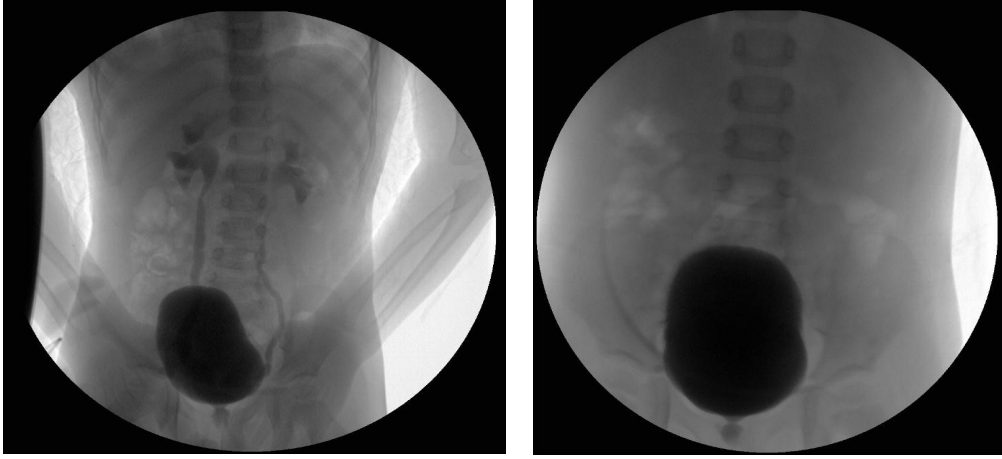
İlk kez Hugh Humpton Young tarafından 1919 yılında tanımlanmıştır. PUV üç farklı tipte gözlenmektedir.

**Tip 1:** Tüm PUV olgularının %95'lik kısmını oluşturmaktadır. Veru montanumun posterior ve inferiorundan köken alan valf yaprakları distale doğru ilerleyerek membranöz üretranın anteriorunda birleşirler. Tip 1 PUV'da valf yaprakları arasında idrar geçişine izin veren çok küçük bir açıklık bulunur. Mezonferik kanalların fetal kloakaya anormal girişi patolojinin oluşumundan sorumludur.

**Tip 2:** Valf yaprakları verumontanumun posteriorundan köken alıp mesane boynuna doğru ilerler. Günümüzde bu valfler obstrüktif olarak kabul edilmemektedirler.

**Tip 3:** PUV olgularının %5'ini oluşturmaktadırlar. Valf yaprakları verumontanum distalinde membranöz üretra seviyesinde yer alırlar. İdrar geçişi valf yapraklarının merkezinden bir transvers açıklıktan olmaktadır. Kloakal membranın ürogenital kısmının gerilemesinin tam olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tip 1 ve 3 valflerde işeme anında valf yapraklarının şişmesi rüzgar paraşütü (Windssock) görünümü oluşturmaktadır.





**Resim 1.** VCUG'da PUV varlığının radyolojik görünümü. G.Ü.T.F. Üroloji A.D. arşivinden alınmıştır.

## TANISAL DEĞERLENDİRME

Tüm valf tiplerinin primer komplikasyonu posterior üretrada obstrüksiyon yaratmasıdır, sekonder komplikasyonu ise üriner sistemde enfeksiyon, vezikouretral reflü ve böbrek yetmezliğine sebep olmasıdır. Vezikouretral reflü (VUR) hastaların %72'sinde izlenmektedir ve olguların büyük çoğunluğunda bilateral VUR izlenmektedir. VUR'un bilateral olması, PUV'lu hastalarda kötü renal fonksiyon ve son dönem böbrek hastalığı için bir risk faktörü gibi görünmektedir

Prenatal US değerlendirmesinde PUV varlığını destekleyen bulgular:

- Bilateral hidronefroz (En sık tespit edilen bulgudur)
- Distantü bir mesane gözlenmesi
- Kalın duvarlı mesaneye eşlik eden geniş posterior üretra (anahtar deliği görünümü)
- Şiddetli obstrüksiyon vakalarında
  - o Oligohidramniyoz
  - o Perirenal ürinom ya da üriner assit (üst üriner sistemdeki basınç artışı nedeniyle kaliks rüptürüne bağlı oluşur)

Postnatal dönemde üre, kreatinin, elektrolit değerleri ilk birkaç gün yakından değerlendirilmelidir. İşeme anında sonda olmadan özellikle lateral çekilmiş voiding sistoüretrogram (VCUG) üretral anatomiye daha iyi göstererek PUV varlığını ortaya koymada yardımcı olacaktır. VCUG'de PUV yaprakları posterior üretrada dolmuş defekti yapmış olarak gözlenecektir. Posterior anterior VCUG görüntülemesinde posterior üretra geniş gözlenecektir (Resim 1). Dimercaptosüksinik asit (DMSA) ya da merkaptosetiltriglisin (MAG-3) gibi nükleer görüntülemeler split renal fonksiyonları ve renal skar varlığını göstermede önemlidir.

PUV varlığında inmemiş testis varlığı 10 kat daha fazla gözleneceğinden hastalar inmemiş testis ve/veya inguinal herni varlığı açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Hem posterior üretranın hem de gubernakulumun aynı seviyedeki mezenkimden köken almaktadır. PUV ve inmemiş testisin birlikte gözlenmesi net olarak aydınlatılmamış olsa da bu seviyedeki mezenkimal doku gelişimindeki defekt bu iki hastalığın birlikte gözlenmesine sebep olacağı düşünülmektedir. PUV'la birlikte gösteren üroloji dışı anomaliler arasında trakeal hipoplazi, patent ductus arteriosus, mitral stenoz, skoloz, alt ekstremitte deformasyonları ve imperfore anüs gözlenmektedir.

## TEDAVİ

### Prenatal Tedavi

Prenatal dönemde tanı alan hastalarda ikinci trimesterde ciddi oligohidramniyoz varlığı pulmoner hipoplaziye ve neonatal ölümlere neden olmaktadır. İlk trimesterde tanı alan hastalarda prognoz daha kötüdür. Ayrıca yaşayan hastaların %25-30'unda diyaliz gerektiren ya da 5 yaşına kadar böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek yetmezliği gözlenmektedir. Prenatal tedavideki amaç amniyotik sıvı hacmini korumak ve pulmoner hipoplazi riski, renal fonksiyonlardaki bozulmanın önüne geçmektir.

Prenatal tanı alan hastalarda infant ya da geç tanı alan hastalara göre postnatal kreatinin düzeyleri daha yüksek, hidroüretonez derecesi ve renal displazi gözlenme oranları daha fazla olduğu gösterilmiştir. 16. Gebelik haftasından önce tanı alan olgularda uygun müdahale ile böbrek fonksiyonları korunabilirken geç kalınan olgularda yapılan müdahalelerin böbrek fonksiyonları-

**Tablo 1.** Fetal idrar biyokimyası

Parametreler	Normal değerler
Sodyum	<100 mmol/l
Kalsiyum	<8 mg/dl
Klor	<90 mmol/l
Osmolarite	<200 mmol/l
Total Protein	<20 mg/dl
β-2 mikroglobulin	<6 mg/dl

na katkısı olmamaktadır. Bu dönemde yapılan müdahaleler akciğer gelişimi açısından fayda sağlayacaktır. Prenatal tedavi planlanmadan önce kesin tanı konmalıdır. Bunun için fetal US bulguları, amniyotik sıvı ve fetal idrar biyokimyasal verileri önem arz etmektedir.

Fetal idrar da sodyum, kalsiyum, klor, osmalite, total protein, β-2 mikroglobulin seviyeleri renal fonksiyon konusunda bilgi vermektedir. Bu parametrelere ait normal değerler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Bunların içinde β-2 mikroglobulin yükselişi tubuler disfonksiyonun en iyi göstergesidir. Plasentadan geçiş göstermediğinden düzey artışı glomerular filtrasyon hızındaki düşüşü gösterir. On yaşına kadar hayatta kalan çocuklarda yapılan çalışmada fetal idrar sodyum, kalsiyum ve β-2 mikroglobulin düzeyi uzun dönem böbrek fonksiyonun göstergesi olan 3 önemli parametredir.

Fetal US ve fetal idrar biyomarker değerlendirilmesi sonrası PUV tanısı kesinleşen hastalarda veziko amniyotik şant (VAS) amniyotik sıvı sirkülasyonunu sağlayan ve sıklıkla uygulanan tedavi yöntemidir. Yüzde 21-59 komplikasyon oranına sahip bu yöntemde en sık komplikasyon şantın dislokasyonudur. Fetal sistoskopi eşliğinde lazer ablasyonu bir diğer tedavi yöntemi olup yüksek komplikasyonu nedeniyle etkinliği üzerine bir kanıt sunulamamıştır.

## POSTNATAL TEDAVİ

### Mesane Drenajı

Transüretral ya da suprapubik drenaj şeklinde yapılabilir. Postnatal Voiding çekimine de katkı sağlar

### Valf Ablasyonu

Neonatal dönemde bebeğin durumu stabilize edilir edilmez yapılması gereken yöntemdir. Transüretral olarak valf saat 5,7,12 hizasından ablate ya da rezeke edilir. Ablasyonda yüksek enerjili elektrokoterizasyondan üretral darlık oluşumuna neden olmasında dolayı kaçınılmalıdır. Soğuk bıçak, Thulium Fiber lazer ya da Hol-

mium YAG lazerin güvenle kullanılabilmesine dair veriler bulunmaktadır. Ablasyon ya da rezeksiyonu takip eden 3 ay içinde VCUg ya da sistoskopi ile işlem sonucu değerlendirilmelidir.

### Mesane Boynu İnsizyonu

PUV’a sekonder gelişen mesane boynu obstruksiyonlarının tedavisi için başvuru olan yöntemdir.

### Vezikostomi

Endoskopik cerrahi için çocuğun çok küçük olması, valf ablasyonunu takiben renal fonksiyonu gösteren biyokimyasal belirteçlerde düzelme olmaması veya başarısız bir valf ablasyonunu takiben başvuru olan yöntemdir.

### Yüksek Diversiyon

Mesane drenajının yetersiz olduğu durumlarda rekürren üriner enfeksiyonları engellemek ve üst üriner sistemdeki dilatasyonu azaltmak için başvuru olan yöntemdir. Cerrahin tecrübesine bağlı olmakla birlikte loop üreterostomi, end üreterostomi, ring üreterostomi veya pyelostomi gibi yöntemler tercih edilebilir. Diversiyon son dönem böbrek yetmezliğine gidişi geciktirir.

### Antikolinerjik tedavi

Erken başlanan oksibutininin mesane fonksiyonlarını iyileştirici etki gösterdiği ve üst üriner sistemdeki dilatasyon ve VUR derecesini azalttığını gösterilmiştir.

### Temiz aralıklı kataterizasyon

Anatomik obstrüksiyonun açılmasını takiben oluşan poliüri, gece boyunca mesanenin distandü kalmasına neden olabileceğinden özellikle işeme sonrası yüksek rezidü volümü olan hastalarda yapılacak olan temiz aralıklı kataterizasyon hidronefrozun gerilemesine ve renal fonksiyonlarda iyileşmeye katkı sağlar.

## TAKİP

PUV tanısı alan hastaların özellikle mesane ve böbrek fonksiyonları açısından yaşam boyu takibi gerekmektedir. Bu hastaların %65’ inde kronik böbrek yetmezliği gözlenmektedir. %20 kadarında ise diyaliz gerektiren ya da renal transplantasyon gerektiren son dönem böbrek yetmezliği gözlenmektedir.

PUV tanısı alan hastalarda yaşamın ilerleyen dönemlerinde renal fonksiyonları tahmin etmemizi sağlayan parametreler arasında nadir serum kreatinin

**Tablo 2.** PUV hastalarında böbrek fonksiyonları için prognostik faktörler

İyi Prognostik Faktörler	Kötü Prognostik Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Başlangıç tedavisi sonrası serum kreatinin düzeyi &lt;0.8 mg/dl olması</li> <li>US'de kortikomedüller ayrımını yapılabilmesi</li> <li>5 yaşına kadar gündüz kontinansının sağlanmış olması</li> <li>Pop-off mekanizmanın varlığı</li> <li>Tanı anında diğer böbreğin normal olması</li> <li>İlk VCUG'de reflü olmaması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erken gestasyonel yaşta PUV tanısı ve oligohidramniyoz</li> <li>Bilateral VUR varlığı</li> <li>Renal dsiplazi göstergesi olan subkapsüler küçük kist varlığı</li> <li>Kortikomedüller ayrımını kaybolması</li> <li>Renal ekojenite artışı</li> <li>&lt;1yaş kreatinin düzeyi &gt;1.2 olması</li> <li>Detrüsor sfinkter dissinerjisi</li> <li>Gündüz kontinansının sağlanamamış olması</li> </ul>

düzei, total renal parankim alanı, kortikomedüller difransiasyon ve renal ekojenite yer almıştır. Total renal parankim düzeyi <12.4 cm<sup>2</sup> olması diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunmuş ve yaşamın ilk 1 yılında serum kreatinin düzeyi>0.8 mg/dl olması total renal parankim alanının azalmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle takiplerde renal parankim alanı azalmış, nadir serum kreatinin düzeyi >0.8 mg/dl ve renal ekojenitesi artkın olan hastaların diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı açısından yakın takibi gerekmektedir. PUV'da böbrek fonksiyonları için prognostik faktörler tablo 2'de özetlenmiştir

PUV tanısı alan hastalarda mesane disfonksiyonu (valf mesanesi) açısından takibi gerekmektedir. Ürodinamik çalışmalar mesane disfonksiyonunu göstermek ve tedaviyi yönetmek açısından önemli bir yere sahiptir. Bu hastalarda mesane kapasitesinde ve sensasyonunda bozulma, hipokompliyan mesane, detrüsor aşırı aktivitesi ürodinamik olarak saptanan patolojiler olup hastaların tedavisi ve renal transplantasyon gerektiren olgularda greftin sağlığı açısından önemli parametrelerdir. PUV ablasyonu sonrası mesane kompliyasında ve maksimum detrusor basıncında iyilişmeler gözlenirse de mesane kapasitesinde, rezidü idrar miktarında, işenen idrar hacimlerinde pre ve postoperatif dönemler ara-

sında fark izlenmediği gözlenmiştir. Bu hastaların bu nedenle ablasyon sonrasında da antikoilerjik tedavi, alfa bloker ve temiz aralıklı kataterizasyonla tedavi açısından takibi uygun olacaktır. PUV hastaları için EAU kılavuzu önerileri tablo 3'te gösterilmiştir.

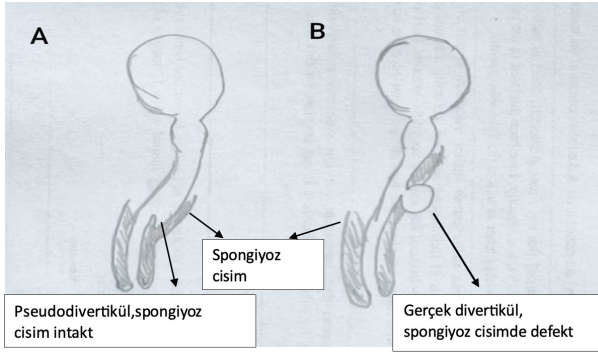
## Diğer CLUTO NEDENLERİ

### Anterior Üretral Valf (AUV)

Üretranın ventralinde yarım ay ya da iris benzeri bir doku katlantısı şeklinde izlenir. PUV'a kıyasla 25-30 kat daha az izlenir. Anterior üretral divertikülle (AUD) birliktelik gösterebilir (Resim 2). AUV'de valf yapraklarının yapmış olduğu obstrüksiyon nedeniyle valf arkasında kalan üretrada genişleme ve açılma olabilmektedir. Bu duruma pseudodivertikül denmektedir. Spongios cisimde defekt yoktur. AUD ise spongios cisimle defektle birlikte gerçek bir ağzı bulunan divertikül izlenmektedir. Bulböz üretra, penil üretra ya da penoskrotal bileşke hizasında gözlenebilirler. Glanüler veya penil üretranın yanlış birleşmesi, konjenital üretral obstrüksiyonlara sekonder, periüretral bezlerin konjenital kistik dilatasyonuna sekonder veya siringoselin distal dudağının yırtılmasına bağlı oluşabilmektedir.

**Tablo 3.** EAU kılavuz PUV hastalarında tanı, tedavi ve takip önerileri

Öneriler	Güç Derecesi
İnfravezikal obstrüksiyon düşünülen yenidoğan hastada mesaneyi drene edin ve antibiyotik profilaksisine başlayın	Güçlü
PUV düşünülen hastalara VCUG çekimi yapın	Güçlü
Mesane drenajı ve çocuğun stabilizasyonundan sonra endoskopik valf ablasyonu yapmayı deneyin.	Zayıf
Özellikle PUV varlığına yüksek dereceli vezikoureteral reflü eşlik ediyorsa idrar yolu enfeksiyonu riskini azaltmak için antibiyotik profilaksisine ek olarak neonatal sünneti düşünün	Güçlü
Valf ablasyonu için çocuk çok küçükse, mesane drenajı için uzun süreli üri-ner diversiyonu (suprapubik/transüretral) önerin.	Güçlü
Prognoz belirleyici olarak serum kreatinin en düşük seviyesini kullanın.	Güçlü
DMSA taraması veya MAG-3 ile böbrek fonksiyonlarını değerlendirin.	Güçlü
Mesane drenajı üst üriner sistemi boşaltmak için yetersizse veya klinik-biyokimyasal iyileşme yoksa yüksek idrar diversiyonunu düşünün.	Güçlü
Mesane ve böbrek fonksiyonlarını ömür boyu takip edin	Güçlü

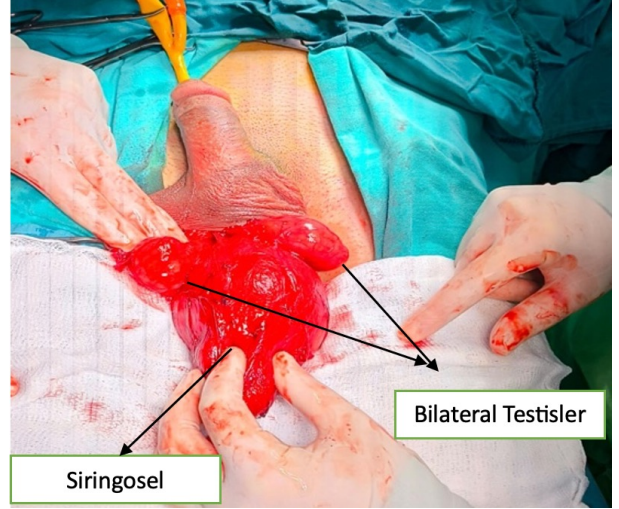


**Resim 2.** Anterior üretral valf ve divertikülün şematik görünümü  
A: Anterior üretral valf, B: Anterior üretral divertikül

Sıklıkla karşılaşılan klinik bulgular işeme anında idrar hızında azalma ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. İşeme anında üretranın balon şeklinde genişlemesi ve hematüri diğer klinik bulgulardır. VCUg'de valf yapraklarının anterior üretrada dolmuş defektli yapması, kalın tarbüküle bir mesane, hipertrofiye olmuş mesane boynu ve posterior üretrada uzama ile tanı konur. Retrograd üretrografide yine valf yapraklarının dolmuş defektli yapması tanı koydurucudur. Tedavisinde valf yapraklarının ablasyonu gerekmektedir. Geniş bir üretral divertikül eşlik etmesi durumunda açık cerrahi gerektirebilir. Böbrek yetmezliği gelişme riski %22 olup VUR, İYE ve tedavi öncesi azotemi olması yetmezlik riskini artıran faktörlerdir.

### Anterior Üretral Divertikül

Üretranın ventral yüzünde şişlik, işemem sonrası damlatma, rekürren İYE, işeme hızında azalma gibi bulgularla karşımıza çıkmaktadır. VCUg ya da retrograd üretrografi çekilerek tanı konmaktadır. Tedavisinde divertikül küçükse endoskopik olarak distal dudağı in-size etmek yeterli iken büyük divertiküller de eksizyon ve üretroplasti gerekebilir.



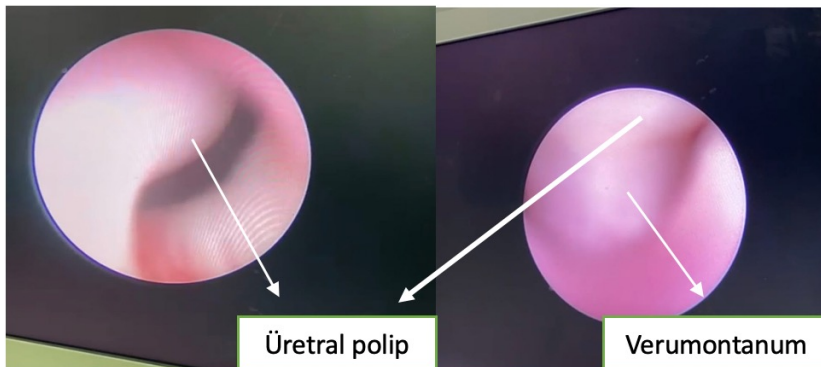
**Resim 3.** Siringosel eksizyonu. G.Ü.T.F. Üroloji A.D. arşivinden alınmıştır.

### Siringosel

Cowper bezleri ürogenital diafram üzerinde yer alan eksternal sfinkterin 1-2 cm distalinden üretraya açılan 2 adet glandüler yapıdır. Bu glandüler yapıların kistik dilatasyonu siringosel olarak adlandırılmaktadır. Konjenital, infeksiyöz ya da travma nedeniyle oluşabilmektedir. Açık ve kapalı tipi bulunmaktadır. Obstruksiyon yaratan kapalı tip olup, açık tipi divertikül gibi davranmaktadır. Klinik AUV ve AUD'le benzer olup tanıda VCUg ya da retrograd üretrografiden faydalanılır. Prostat distalinde kistik bir defekt olarak gözlenir. Tedavisinde eksizyon yapılması gerekmektedir (Resim 3).

### Posterior Üretral Polipler

Posterior üretral polipler (PUP) polipoid, saplı ve fibroepitelyal lezyonlar olup posterior üretra proksimalinden mesane boynuna doğru uzanırlar (Resim 4). Antenatal hidronefroza sebep olmazlar. Bunlar ileri yaşlarda



**Resim 4.** PUP'lerin endoskopik görünümü. G.Ü.T.F. Üroloji A.D. arşivinden alınmıştır.

obstruktif işeme semptomları yaratırlar. VCUG görüntülerinde polip şüphesi sistöretroskopi yapılarak keskinleştirilir. Tedavisinde polip endoskopik olarak rezektive edilir. Benign lezyonlar olup literatürde rekürrens bildirilmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Cheung KW, Morris RK, Kilby MD. Congenital urinary tract obstruction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:78–92.
- Capone V, Persico N, Berrettini A, Decramer S, De Marco EA, De Palma D, et al. Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus of the ERK-Net CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. *Nat Rev Urol.* 2022;19:295–303.
- Thakkar D, Deshpande A V., Kennedy SE. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. *Pediatr Res.* 2014;76:560–3.
- Young HH, Frontz WA, Baldwin JC. CONGENITAL OBSTRUCTION OF THE POSTERIOR URETHRA. *J Urol.* 1919;3:289.
- Krishnan A, De Souza A, Konijeti R, Baskin LS. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. *J Urol.* 2006;175:1214–20.
- Gnech M, van Uitert A, Kennedy U, Skott M, Zachou A, Burgu B, et al. European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines on Paediatric Urology: Summary of the 2024 Updates. *Eur Urol.* 2024;
- Wong J, Punwani V, Lai C, Chia J, Hutson JM. Why do undescended testes and posterior urethral valve occur together? *Pediatr Surg Int.* 2016;32:509–14.
- Brownlee E, Wragg R, Robb A, Chandran H, Knight M, McCarthy L. Current epidemiology and antenatal presentation of posterior urethral valves: Outcome of BAPS CASS National Audit. *J Pediatr Surg.* 2019;54:318–21.
- Saccone G, D'Alessandro P, Escolino M, Esposito R, Arduino B, Vitagliano A, et al. Antenatal intervention for congenital fetal lower urinary tract obstruction (LUTO): a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:2664–70.
- Nassr AA, Shazly SAM, Abdelmagied AM, Araujo Júnior E, Tonni G, Kilby MD, et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:696–703.
- Dreux S, Rosenblatt J, Moussy-Durandy A, Patin F, Favre R, Lortat-Jacob S, et al. Urine biochemistry to predict long-term outcomes in fetuses with posterior urethral valves. *Prenat Diagn.* 2018;38:964–70.
- Katsoufis CP. Clinical predictors of chronic kidney disease in congenital lower urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:1193–201.
- Khondker A, Chan JY, Malik S, Kim JK, Chua ME, Henderson B, et al. Primary ablation versus urinary diversion in posterior urethral valve: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2023;19:408–17.
- Abdelhalim A, El-Hefnawy AS, Dawaba ME, Bazeed MA, Hafez AT. Effect of Early Oxybutynin Treatment on Posterior Urethral Valve Outcomes in Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Urol.* 2020;203:826–31.
- Holmdahl G, Sillén U, Hellström AL, Sixt R, Sölsnes E, Koff S, et al. Does treatment with clean intermittent catheterization in boys with posterior urethral valves affect bladder and renal function? *J Urol.* 2003;170:1681–5.
- Odeh R, Noone D, Bowlin PR, Braga LHP, Lorenzo AJ. Predicting Risk of Chronic Kidney Disease in Infants and Young Children at Diagnosis of Posterior Urethral Valves: Initial Ultrasound Kidney Characteristics and Validation of Parenchymal Area as Forecasters of Renal Reserve. *J Urol.* 2016;196:862–8.
- Mo Z, Li M, Xie X, Sun N, Zhang W, Tian J, et al. Urodynamic changes before and after endoscopic valve ablation in boys diagnosed with the posterior urethral valve without chronic renal failure. *BMC Urol.* 2023;23.
- Jain P, Prasad A, Jain S. Are anterior urethral valve and anterior urethral diverticulum two separate entities: A radiological and endoscopic review. *J Pediatr Urol.* 2021;17:101.e1-101.e9.
- Sheth KR, White JT, Bilgutay AN, Seth A, Mittal AG. Anterior urethral valves - A rare but challenging congenital pathology. *J Pediatr Urol.* 2020;16:585.e1-585.e7.
- Razzok A, Muhamad MS, Ismael A, Alyousef K, Oukan M. Posterior urethral polyp in a male child: a rare case report. *Oxford Med case reports.* 2022;2022:410–3.

# Vezikoüreteral Reflü

Aykut AKINCI, Tarkan SOYGÜR

## GİRİŞ

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın depolanması veya boşaltılması sırasında mesaneden üst üriner sisteme idrarın retrograd akışıdır. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) ile başvuran çocuklarda renal skar oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. 5 yaşından küçük İYE olan çocuklarda yüksek bir VUR prevalansı vardır ve tahmini insidansı %25-40'tır. İYE ile başvuran 1 yaşından küçük bebeklerde reflü insidansı %70 kadardır ve bu insidans yaşla birlikte azalır. Spontan rezolüsyon göstererek hiçbir belirti vermeden kaybolabildiği gibi, renal hasar, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi klinik sorunlara neden olabilen VUR çocuk ürolojisi pratiğinde çok önemlidir. Yenidoğan döneminde VUR olanların %75'i erkek iken, daha büyük yaşlarda %85'i kızdır. Reflüye yaklaşım açısından halen tartışmalı alanlar bulunmaktadır. Bunun belki de en önemli nedeni VUR ile ilgili çalışmaların çoğunluğunun kanıt düzeyinin düşük, retrospektif olarak yapılmış, farklı hasta grupları içeren çalışmalar olmasıdır.

## TARİHÇE

Sampson ve Young 1903 yılında üreterovezikal bileşke düzeyindeki fonksiyonel 'flap-valv' mekanizmasını tanımlamışlardır. Üreter ile mesane arasında idrarın geriye akışını önleyen gerçek bir sfinkterik yapının olmadığı ve bu mekanizmanın distal üreterin intramural kısmının oblik seyri ile oluştuğu ortaya konmuştur.

Hutch 1950'li yıllarda, VUR ve kronik piyelonefrit arasındaki neden-sonuç ilişkisini öne sürmüştür. 1959 yılında Hodson, VUR ve İYE olan çocuklarda renal parankimal skarın daha sık olduğunu göstermiştir. Sırasıyla Tanagho, Ransley ve Ridson deneysel olarak VUR oluşturmuştur.

Vezikoüreteral reflünün tedavisi amacıyla ise Paquin, Hutch, Lich ve Gregoir, Daines ve Hudson, Politano ve Leadbetter, Glenn ve Anderson, ve Cohen benzer zamanlarda çeşitli cerrahi teknikler tanımlamışlardır. 1980'li yılların başında endoskopik girişimler gündeme gelmiştir. Günümüzde minimal invaziv girişimlerin yaygınlaşmasıyla laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik cerrahiler alternatif olarak yerini almıştır.

Üreterovezikal bileşkenin anatomik yapısı, mesanenin fonksiyonel dinamikleri ve üreterin fonksiyonel bütünlüğünün bir veya bir kaçının bozukluğu VUR oluşumunu ortaya çıkarır.

Üreter mesaneye yaklaştığında mesanenin detrusor lifleri ile üreterin dış kas lifleri birleşerek Waldeyer kılıfını oluşturmaktadır. Aynı zamanda iç kas lifleriyle yüzeyel trigon birleşerek ek bir destek tabakası daha oluşturmaktadır. Üreter bu iki destek noktası arasında submukozal bir tünel içerisindedir. Normal bir sistemde bu tünel, üreter orifis çapının 5 katı kadar büyüklüğe sahiptir. Bu tünel sayesinde üreter, mesane duvarı arasında basınca maruz kalarak reflü oluşumunu engellemeye yardımcı olmaktadır.

## ETİYOLOJİ

VUR etiyojisi incelenirken yukarıda anlatılan anti-reflü mekanizmada bozulmaya sebep olan patolojiye göre sınıflama yapılmaktadır.

Reflüyü oluşturan faktörler incelenirken primer ve sekonder reflü olarak ayrılmaktadır. Primer reflü daha çok üreterovezikal bileşke yapısında doğuştan mevcut olan bozukluklara bağlı reflüdür. Bu sebepler arasında trigonal zayıflık, Prune-Belly sendromu, komplet üreteral duplikasyon, ektopik üreter orifisi vardır. Sekonder reflüde daha çok mesane boşalmasını engelleyen fonksiyonel bozukluklar yer alabilir. Posterior üretral

valf, mesane boşaltmasını engelleyen nörojen sebepler, ciddi işeme disfonksiyonları reflüye sebep olabilmektedir. Sekonder veziköüreteral reflüde hedef öncelikle altta yatan sebebin tedavi edilmesidir.

Veziköüreteral reflü, ateşli idrar yolu enfeksiyonu ile beraber olduğunda renal skar gelişimi açısından klinik öneme sahiptir. Reflü skar gelişme ihtimalini artırmaktadır ve yüksek dereceli reflülerde bu risk daha fazladır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Veziköüreteral reflünün tanısı, invaziv bir yöntem olan işeme sistoüretrografisi (VCUG) gerektirdiği için hastalığın gerçek prevalansı ve insidansı net olarak bilinememektedir.

Sağlıklı çocuklarda prevelansın %0,4-1,8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirenlerde insidans %30-50 olarak bildirilmektedir. Alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) ile VUR arasında belirgin bir ilişki mevcuttur. AÜSD olan hastalarda VUR insidansı %40-60 arasında bulunmuştur. Erkekler daha sık VUR tanısı almaktadır fakat rezolüsyona daha eğilimlidir. Kardeşinde VUR saptanmış olan çocuklarda VUR insidansı %27,4 (%3-51), ebeveyninde reflü olan çocuklarda ise %35,7 (%21,2 - 61,4) olarak bulunmuştur.

Genetik analiz çalışmaları, VUR için monojenik nedenler ve VUR/İYEli çocuklarda kontrollere kıyasla doğuştan gelen bağışıklık ve epitelyal fonksiyon genlerinde önemli farklılaşma olduğunu ortaya koymuştur.

## TANI

Tanısal değerlendirme, çocuğun genel sağlık durumunu ve gelişimini, İYE varlığını, böbrek durumunu, VUR varlığını ve alt üriner sistem semptomlarını

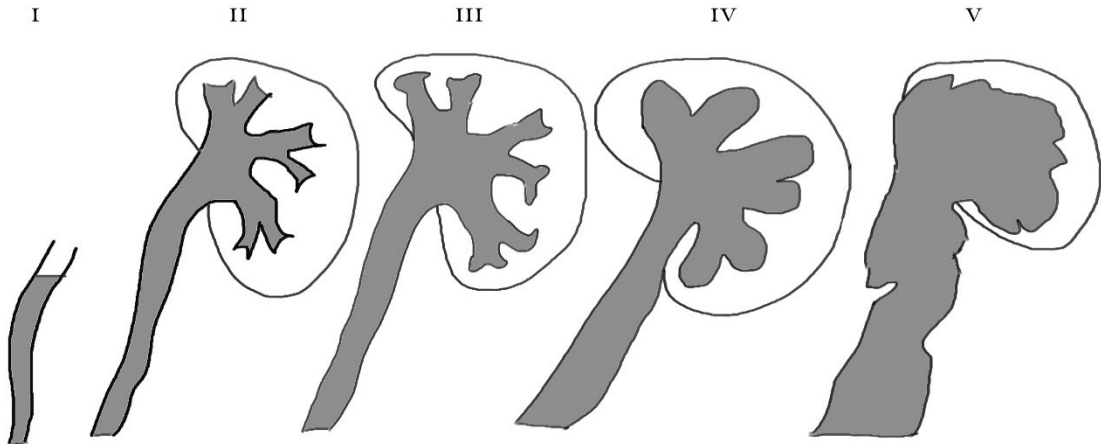
(AÜSS) değerlendirmeyi amaçlamalıdır. Temel tanısal değerlendirme, ayrıntılı bir tıbbi öyküyü (aile öyküsü ve AÜSS taraması dahil), kan basıncı ölçümünü içeren fizik muayeneyi, idrar tahlilini (proteinüriyi değerlendirme), idrar kültürünü ve bilateral renal parankimal anormallikleri olan hastalarda serum kreatinini içerir.

Standart görüntüleme testleri üriner sistem ultrasonu, VCUG ve nükleer renal taramaları içerir. Reflü tanısında VCUG çok önemlidir. Bu test kesin anatomik detay sağlar ve VUR'un derecelendirilmesine olanak tanır. 1985 yılında, Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi, VUR sınıflandırması için bir sistem tanıttı. Derecelendirme sistemi, daha önceki iki sınıflandırmayı birleştirir ve VCUG'da üreter, renal pelvis ve kalikslerin retrograd dolun ve dilatasyonunun derecesine dayanır. Bu sınıflama 5 dereceden oluşmaktadır.

- 1. Derece: dilatasyon yok, üreterle sınırlı, renal pelvis ulaşmayan,
- 2. Derece: dilatasyon yok, renal pelvis ulaşan,
- 3. Derece: üreter, renal pelvis ve kalikslerde hafif-orta derecede dilatasyon var, fornikslerde hafif küntleşme,
- 4. Derece: orta derecede üreteral tortiyozite ve fornikslerde orta derecede küntleşmeye sebep olan pelvis ve kalikse dilatasyon,
- 5. Derece: üreterde ciddi tortiyoziteyle beraber pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon, papiller görünümünün kaybı

Şekil 1'de derecelendirme sistemi gösterilmektedir.

VCUG tamamen subjektif bir değerlendirme değildir, yapılan merkezin değerlendirmesine ve çekim protokolüne bağlıdır. Hem dolun, hem de boşaltım fazlarının düzgün bir şekilde çekilmesi önemlidir. Özellikle işeme fazının üretra görüntülerini de (AP ve oblik pozlar) içermesine dikkat edilmelidir; aksi takdirde üretra ile ilgili patolojilerin atlanma riski vardır. VCUG



Şekil 2. Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi, VUR sınıflandırması

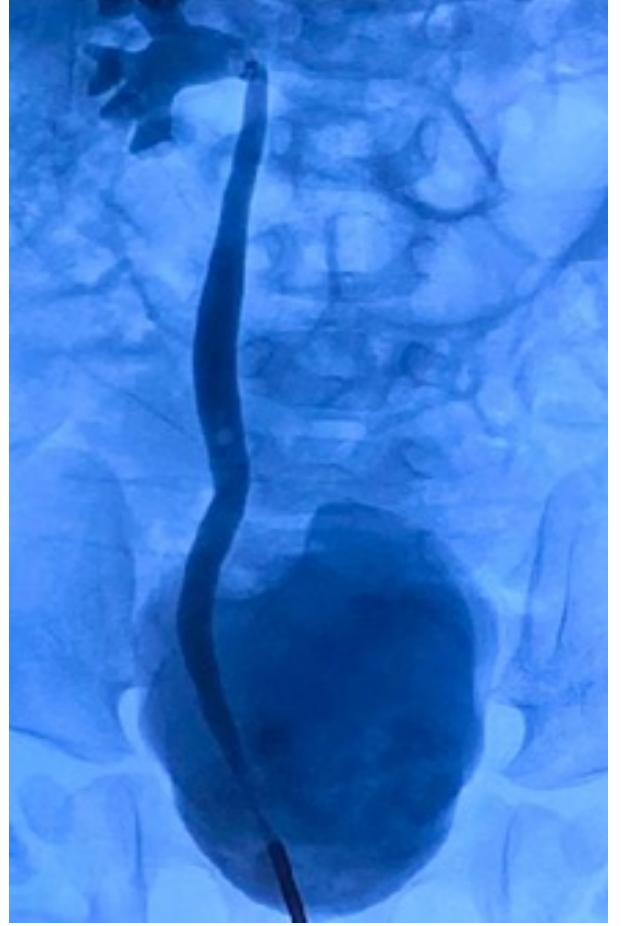


**Resim 1.** DMSA'da hipodisplazik skarlı sağ böbrek

değerlendirilirken tanı ve tedavi sonrası değerlendirme yapılacaksa mümkünse aynı merkezde aynı çekim protokolü uygulanması daha doğru bir değerlendirme sağlayacaktır.

DMSA renal kortikal görüntüleme için en iyi ajan- dır. Proksimal renal tübüler hücreler tarafın- dan tutulur ve renal parankim fonksiyonu açısından da iyi bir göstergedir. Skarlı veya akut inflame alanlarda DMSA tutulumu azdır ve hipoaktif alan şeklinde görülür. Bu nedenle DMSA renal skar değerlendirilmesinde en önemli tanı yöntemidir. Resim 1'de hipodisplazik skarlı sağ böbrek görülmektedir. Alt üriner sistem disfonksiyonu açısından şüpheli durumlarda başlangıçta işeme çizelgesi, ultrasonografi veya üroflowmetri gibi testlerle değerlendirme ve takip yeterli olabilmektedir.

Prenatal hidronefrozu olan çocuklarda VUR prevalansı yaklaşık %16'dır. 2024 Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre prenatal hidronefroz tanılı çocuklarda standart yaklaşım postnatal dönemde ultrasonografi ile değerlendirmedir. İlk 24-48 saatin fizyolojik olarak oligürük bir dönemdir ve ultrason ile değerlendirmenin doğumun 2-3. günden sonra ilk hafta içinde yapılması daha uygundur. Hidronefroz derecesi VUR varlığı ve derecesi açısından güvenilir değildir. VCUG ile değerlendirme bilateral yüksek dereceli hidronefroz, çift sistem ve hidronefroz, üreterosel, ureter dilatasyonu ve mesanede anormallik saptandığı olgularda önerilmektedir, çünkü bu durumlarda VUR saptama oranı yüksektir. Diğer durumlarda rutin VCUG ile VUR taranması opsiyonel- dir. Aileler üriner enfeksiyon konusunda bilgilendirilmelidir ve semptomatik enfeksiyon gelişirse VCUG ile değerlendirme düşünülmelidir.



**Resim 2.** PIC sistografide veziköüretal reflünün saptanması

Reflü tespiti için yapılan radyonüklid çalışmalar VCUG'den daha düşük radyasyon maruziyetine sahiptir, ancak gösterilen anatomik ayrıntılar daha düşüktür. VUR tespiti için alternatif görüntüleme yöntemleri üzerine yapılan son çalışmalar, işeme US ve manyetik rezonans VCUG ile iyi sonuçlar vermiştir. Farklı ultrason kontrast maddelerinin intravezikal instilasyonu ile kontrastlı işeme ürosonografisinin (ceVUS), iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayı önlerken geleneksel VCUG ile karşılaştırılabilir sonuçlar vererek oldukça hassas olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, iyonize radyasyon ve invaziv doğası hakkındaki endişelere rağmen, konvansiyonel VCUG hala altın standart olmaya devam etmektedir, çünkü VUR derecesinin (tek veya duplake bir böbrekte) daha iyi belirlenmesine ve mesane ve üretral konfigürasyonun değerlendirilmesine izin vermektedir. Bazı yazarlar PIC (positioned instillation of contrast) sistografinin VCUG normal olduğunda tekrarlayan ateşli İYE'si olan çocuklarda VUR'u öngörmede tanısıl bir yöntem olarak kullanılabileceğini savunmaktadır. Resim 2'de PIC sistografi görüntüleri görülmektedir.



VUR'un spontan rezolüsyonu başvuru yaşına, cinsiyete, dereceye, lateraliteye, klinik sunum şekline ve anatomiye bağlıdır. VUR'un daha hızlı rezolüsyonu, başvuru yaşının bir yıldan küçük olması, düşük dereceli reflü (derece 1-3) ve prenatal hidronefroz veya kardeş reflüsü ile asemptomatik başvuru ile daha olasıdır. Konjenital yüksek dereceli VUR'da yaşamın ilk yıllarında genel rezolüsyon oranı yüksektir. Birkaç İskandinav çalışmasında, yüksek dereceli VUR için tam rezolüsyon oranı >%25 olarak bildirilmiştir; bu oran, bebeklikten sonra tespit edilen VUR için rezolüsyon oranından daha yüksektir.

Kardeş reflüsü ve ebeveyn reflüsü olan çocukların değerlendirmesinde 2024 Avrupa Klavuzlarına göre kesinlik yoktur. Kimi yazarlar erken tanı ve tedavinin skar ve renal fonksiyon kaybını önlediğini öne sürse de, bazı yazarlar da gereksiz fazla tedaviden çekinmektedir. Erken tarama ve tedavi, renal hasar gelişimini önlemede geç taramaya göre daha etkindir. Klavuz öncelikle olarak üriner ultrason yapılmasını önermektedir. Ultrasonda renal skar bulgusu varsa veya üriner sistem enfeksiyon öyküsü varsa VCUG düşünülmesini önermektedir. Tuvalet eğitilmiş ve asemptomatik büyük çocuklarda rutin VUR taramasını önermemektedir.

2024 Avrupa Üroloji Klavuzlarına göre kanıtlanmış ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonundan sonra 0-2 yaş arasında rutin bir VCUG önerisi, en güvenli yaklaşımdır, çünkü reflü tespiti için hasta seçme kriterlerine ilişkin kanıtlar zayıftır. Ateşli enfeksiyonu olan ve anormal renal ultrason bulguları olan çocukların renal skar geliştirme riski daha yüksek olabilir ve hepsi reflü açısından değerlendirilmelidir. Reflü teşhisi konulursa, daha ileri değerlendirme geleneksel olarak bir DMSA taramasından oluşur.

Literatürdeki çeşitli çalışmaların önerdiği gibi, alternatif bir "top-down" yaklaşım da bir seçenektir. Bu yaklaşımda, piyelonefritin varlığını belirlemek için ateşli idrar yolu enfeksiyonu zamanına yakın bir başlangıç DMSA taraması uygulanır ve ardından DMSA taraması böbrek tutulumunu ortaya çıkarırsa VCUG ile tetkik yapmaya devam edilir. Ardından VCUG yapılmayan normal bir DMSA taraması, vakaların %5-27'sinde VUR'u tanımlamada başarısız olacaktır, kaçırılan VUR muhtemelen daha az anlamlıdır. Buna karşılık, VCUG içermeyen normal bir DMSA taraması, tarananların > %50'sinde gereksiz VCUG'yi önler.

Alt üriner sistem disfonksiyonunun (AÜSD) saptanması, VUR'lu çocukların tedavisinde esastır. Reflünün, AÜSD düzeltilmesinden sonra daha hızlı düzeldiği ve AÜSD olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar gelişimi için daha yüksek risk oluşturduğu öne sür-

rülmektedir. VUR'u olan herhangi bir hastada her iki durumun birlikte varlığı araştırılmalıdır. AÜSD'yi düşündüren semptomlar varsa (örn. aciliyet, ıslanma, kabızlık veya tutma manevraları), işeme çizelgeleri, üroflowmetri ve rezidüel idrar tayinini içeren kapsamlı bir öykü ve muayene altta yatan AÜSD'yi güvenilir şekilde teşhis edecektir.

AÜSD'de VUR sıklıkla düşük derecelidir ve ultrason bulguları normaldir. AÜSD'li tüm çocuklarda VCUG yapılması için bir endikasyon yoktur, ancak ateşli enfeksiyonların varlığı titizlikle araştırılmalıdır. Avrupa Üroloji Klavuzu, AÜSD ve VUR'un bir arada bulunduğu durumlarda, videoürodinami gibi her iki koşulu da kapsayan bir test yapmanın daha iyi olacağını vurgulamaktadır.

Skar oranları farklı hasta gruplarında değişiklik göstermektedir. Daha yüksek VUR derecelerine sahip hastalarda daha yüksek oranlarda renal skar görülür. Prenatal hidronefrozlu olanlarda hastaların %10'unda renal skar oluşurken, AÜSD hastalarında bu oran %30'a kadar çıkabilir. Renal skarlaşma böbrek büyümesini ve fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir ve bilateral skarlaşma yetmezlik riskini artırır. Reflü nefropatisi çocukluk çağı hipertansiyonunun en yaygın nedeni olabilir. Takip çalışmaları, reflü nefropatili çocukların %10-20'sinde hipertansiyon veya son dönem böbrek hastalığı geliştiğini göstermiştir.

## TEDAVİ

Veziköretoral reflü tedavisinde iki ana yaklaşım söz konusudur. Konservatif tedavi ve cerrahi tedavi bu temel yaklaşımlardır.

### Konservatif tedavi

Konservatif tedavinin amacı ateşli idrar yolu enfeksiyonunun önlenmesidir. Şu anlayışa dayanmaktadır:

- VUR, çoğunlukla düşük dereceli reflüsü olan genç hastalarda kendiliğinden düzelir. Dört ile beş yıllık takipte, rezolüsyon VUR I ve II derecelerinde yaklaşık %80 ve VUR dereceleri III-V'de %30-50'dir.
- Bilateral yüksek dereceli reflü için spontan rezolüsyon düşüktür.
- VUR, hastalarda enfeksiyon olmadığında ve normal alt üriner sistem fonksiyonunda böbreğe zarar vermez.
- Küçük skarların hipertansiyona, böbrek yetmezliğine veya hamilelik sırasında sorunlara neden olabileceğine dair bir kanıt yoktur. Gerçekten de, bunlar sadece ciddi bilateral böbrek hasarı durumlarında mümkündür.

- Konservatif yaklaşım, AÜSD'li hastalarda bekle-gör yaklaşımı, aralıklı veya sürekli antibiyotik profilaksisi ve mesane rehabilitasyonunu içerir.
- Erken bebeklik döneminde sünnnet, normal çocuklarda enfeksiyon riskini azaltmada etkili olduğu için konservatif yaklaşımın bir parçası olarak düşünülebilir.

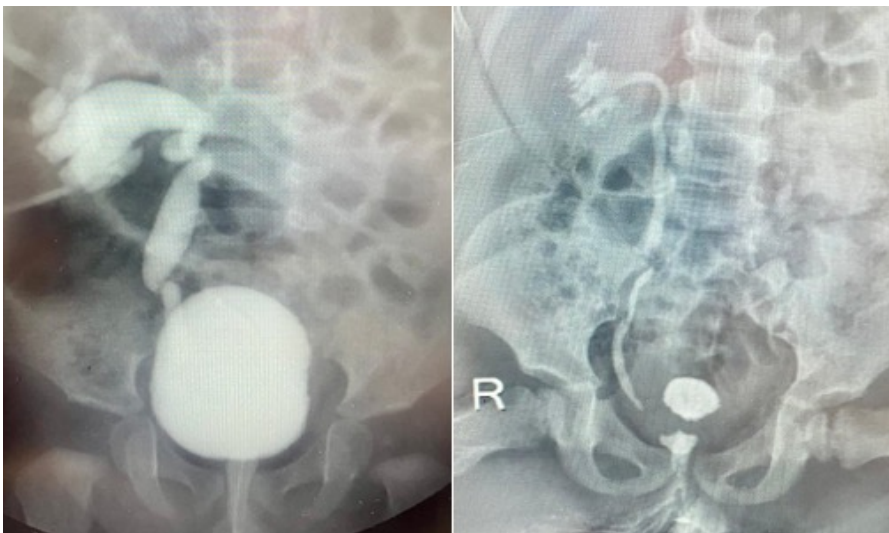
Görüntüleme çalışmaları ile düzenli takip (örn. VCUG, nükleer sistografi veya DMSA taraması), spontan rezolüsyon ve böbrek durumunu izlemek için konservatif yönetimin bir parçasıdır. ( Profilaksiye rağmen tüm ateşli enfeksiyon vakalarında konservatif tedavi bırakılmalı ve müdahale düşünülmelidir. Veziköüretal reflü, özellikle AÜSD ile birlikte olduğunda idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar riskini artırır. Birçok prospektif çalışma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar oluşumunun önlenmesinde sürekli antibiyotik profilaksisinin rolünü değerlendirmiştir. Her reflü hastasında antibiyotik profilaksisine gerek olmayacağı açıktır. Resim 3'te takip sırasında reflü derecesi gerileyen hastanın VCUG görüntüleri görülmektedir.

Çalışmalar, düşük dereceli reflüde sürekli antibiyotik tedavisinin faydasının hiç olmadığını veya çok az olduğunu gösteriyor. Sürekli antibiyotik profilaksisi, evre III ve IV reflü hastalarında tekrarlayan enfeksiyonları önlemede faydalıdır, ancak daha fazla böbrek hasarını önlemede kullanımı kanıtlanmamıştır.

RIVUR çalışması, derece I-IV VUR'lu 2-72 aylık 607 çocuğu kapsayan randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli çalışmadır. RIVUR çalışması, profilaksinin, artan antimikrobiyal direnç pahasına, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu riskini %50 oranında azalttığını, ancak böbrek skarlaşması ve sonuçlarını (hipertansiyon ve böbrek yetmezliği) azaltmadığını göstermiştir.

RIVUR verilerinin bir risk sınıflandırma sistemine dayalı ek incelemesi, antibiyotik profilaksisinden önemli ölçüde fayda sağlayacak yüksek risk grubunu (sünnetsiz erkekler; mesane barsak disfonksiyonu varlığı ve yüksek dereceli reflü varlığı) tanımlar. Bu nedenle bu grup için seçici profilaksi önerilir. Profilaksiye ihtiyacı olmayan hastaları seçmek zor ve riskli olabilir. Çoğu durumda antibiyotik kullanmak güvenli bir yaklaşım olacaktır. Karar verme; genç yaş, yüksek dereceli VUR, tuvalet eğitimi/AÜSD durumu, kız cinsiyet ve sünnnet durumu gibi idrar yolu enfeksiyonu için risk faktörlerinin varlığından etkilenebilir. Profilaksi kesilmesi için en uygun zamanın belirlenmesi tartışmalıdır, ancak son ateşli İYE'den sonra bir yıldan daha kısa süre profilaksi uygulanan hastalarda ve bilateral VUR olanlarda daha sık nüks görülmesi muhtemeldir. Son ateşli İYE'den sonra bir yıldan daha uzun süre profilaksi uygulanması, tekrarlayan İYE'leri önlemek için potansiyel olarak faydalı olabilir. AÜSD ve reflü hastalarında sürekli antibiyotik profilaksisi zorunludur. Profilaksi kesildikten sonra idrar yolu enfeksiyonunun aktif gözetimi gereklidir. Takip şeması ve bir anti-reflü prosedürü uygulama veya antibiyotiğin sonlandırılması kararı da kişisel tercihlere ve hastaların ve bakıcıların tutumuna bağlı olabilir. Avantaj ve dezavantajların aile ile ayrıntılı olarak tartışılması şiddetle tavsiye edilir.

Konservatif tedavinin önemli komponentlerinden biri de AÜSD ve mesane barsak disfonksiyonunun ortadan kaldırılmasıdır. Mesane disfonksiyonunun tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi oldukça önemlidir. İYE'si olan VUR hastalarında kabızlık yaygındır ve görülme sıklığı %27'ye ulaşabilir. İYE ile başvuran tüm tuvalet eğitilmiş çocukların değerlendirilmesi ve yönetimi konservatif takibin bir parçası olmalıdır.



**Resim 3.** Takip sırasında reflü derecesi gerileyen hastanın VCUG görüntüleri

## Cerrahi Tedavi

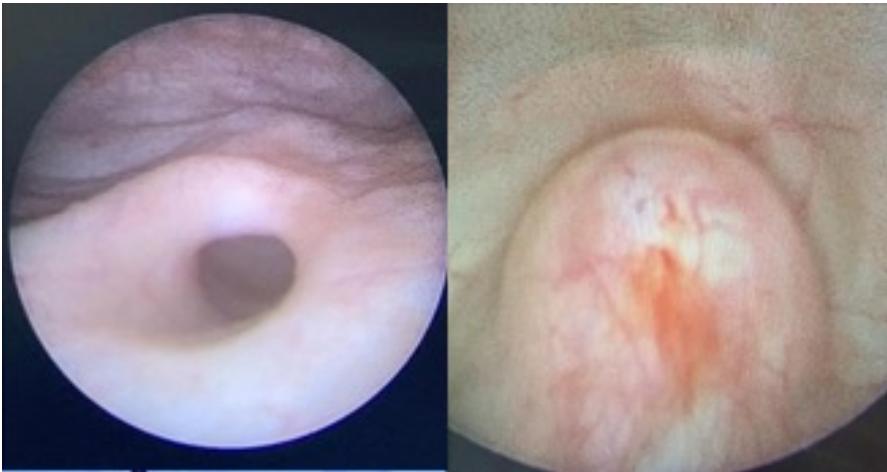
Cerrahi tedavileri subüreterik enjeksiyon ya da üreteral reimplantasyon oluşturmaktadır. Ailenin konservatif yaklaşım isteği yok ise, takip açısından sosyoekonomik şartlar sağlanmıyorsa, profilaksiye rağmen devam eden ateşli idrar yolu enfeksiyonu oluyorsa yüksek dereceli reflü varsa takipte yeni skar alanları varsa ve puberteye ulaşmış kız çocuklarında reflüye yönelik düzeltici işlem düşünülebilir.

## SUBÜRETERİK ENJEKSİYON

Biyolojik olarak parçalanabilen maddelerin mevcudiyeti ile birlikte, çocuklarda VUR tedavisinde uzun süreli antibiyotik profilaksisine ve açık cerrahi müdahaleye alternatif, hacim artırıcı maddelerin endoskopik subüreterik enjeksiyonu olmuştur. Sistoskopi yapılarak, üreterin intramural kısmının altına submukozal bir konumda bir hacim artırıcı materyal enjekte edilir. Enjekte edilen hacim arttırıcı ajan üreter ağzını ve distal üreteri yükseltir, böylece koaptasyon artar. Bu, antegrad akışına izin verirken idrarın üretere geri akışını önleyen lümenin daralmasına neden olur.

Son yirmi yılda, politetrafloroetilen (PTFE veya Teflon™), kollajen, otolog yağ, polidimetilsiloksan, silikon, kondrositler, bir dekstranomer/hyaluronik asit solüsyonu (Deflux™, Dixel®) ve daha yakın zamanda poliakrilatpolialkol kopolimer hidrojel (Vantris®) dahil olmak üzere çeşitli hacim artırıcı ajanlar kullanılmıştır.

En iyi sonuçlar PTFE ile elde edilmiş olmasına rağmen, partikül göçü ile ilgili endişeler nedeniyle PTFE'nin çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır. Hepsı biyolojik olarak uyumlu olmalarına rağmen, kollajen ve kondrositler gibi diğer bileşikler iyi bir sonuç sağlamamıştır. Deflux™, çocuklarda VUR tedavisi için 2001 yılında ABD FDA tarafından onaylanmıştır. İlk klinik deneyler, bu yöntemin reflü tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Uzun süreli takipli çalışmalar, iki yıl içinde %20'ye varan yüksek bir nüks oranı olduğunu göstermiştir. 5.527 hasta ve 8.101 renal üniteyi kapsayan bir meta-analizde, derece I ve II reflü için bir tedaviyi takiben reflü rezolüsyon oranı %78.5, derece III için %72, derece IV için %63 ve Derece V için %51. İlk enjeksiyon başarısız olursa, ikinci tedavi %68 ve üçüncü tedavi %34 başarı oranına sahipti. Bir veya daha fazla enjeksiyonla toplam başarı oranı %85 idi. Başarı oranı, duplika (%50) sistemde tekli (%73) sistemlere göre ve nöropatik mesanede (%62) normal (%74) mesaneye göre anlamlı olarak daha düşüktü. Resim 4'te golf çukuru şeklinde üreter orifisi ve subüreterik enjeksiyon sonrası oluşan kresent görüntüsü görülmektedir. Ureterovezikal bileşkede obstrüksiyon, reflünün endoskopik olarak düzeltilmesinden sonra uzun dönem takiplerde ortaya çıkabilir. Bu ihtimal polyacrylate-polyalcohol copolymer kullanıldığında daha yaygın görülmektedir. Resim 5'de operasyon sonrası tepecikler uygun yerlerde ve jet akımlar görülmektedir. Resim 5C'de subüreterik enjeksiyon sonrası darlık görülmektedir.



**Resim 4.** Golf çukuru şeklinde üreter orifisi ve subüreterik enjeksiyon sonrası oluşan kresent görüntüsü



**Resim 5.** A,B Subüreterik enjeksiyon sonrası tepecikler uygun yerlerde ve jet akımlar görülmektedir. Resim 5C'de subüreterik enjeksiyon sonrası darlık görülmektedir.

## AÇIK CERRAHİ İLE ÜRETERAL REİMLANTASYON

Reflünün cerrahi olarak düzeltilmesi için çeşitli intra ve ekstrevezikal teknikler tanımlanmıştır. Farklı yöntemlerin belirli avantajları ve komplikasyonları olmasına rağmen, hepsi üreterin submukozal gömülmesiyle üreterin intramural kısmını uzatmanın temel prensibini paylaşır. Tüm tekniklerin düşük komplikasyon oranı ve mükemmel başarı oranları (%92-98) ile güvenli olduğu gösterilmiştir. En popüler ve güvenilir açık prosedür, Cohen tarafından tanımlanan çapraz trigonal yeniden implantasyondur. Bu prosedürle ilgili temel endişe, çocuk büyüdüğünde, gerekirse endoskopik olarak üreterlere ulaşmanın zorluğudur. Alternatifler, suprahiatal yeniden implantasyon (Politano-Leadbetter tekniği) ve infrahiatal yeniden implantasyondur (Glenn-Anderson tekniği). Ekstrevezikal bir prosedür (Lich-Gregoir) planlanıyorsa, mesane mukozasını ve üreter orifislerinin pozisyonunu ve konfigürasyonunu değerlendirmek için ameliyat öncesi sistoskopi yapılmalıdır. Bilateral reflüde intravezikal anti-reflü prosedürü düşünülebilir, çünkü eş

zamanlı bilateral ekstrevezikal reflü onarımı, ameliyat sonrası geçici idrar retansiyonu riskini artırır. Genel olarak, tüm cerrahi prosedürler, VUR'u düzeltmek için çok yüksek ve benzer başarı oranları sunar.

## LAPAROSKOPİK VE ROBOT YARDIMLI ÜRETERAL REİMLANTASYON

Bu tekniklerin uygulanabilirliğini gösteren önemli sayıda transperitoneal, ekstrevezikal ve pnömovezikoskopik intravezikal üreter reimplantasyonu vaka serisi olmuştur. Robotla çeşitli anti-reflü ameliyatları yapılmıştır ve en sık kullanılan ekstrevezikal yaklaşımdır.

İlk raporlar, reflünün başarılı bir şekilde çözülmesi açısından açık cerrahi ile karşılaştırılabilir sonuçlar vermesine rağmen, Robotik Yardımlı Laparoskopik Üreteral Reimplantasyonun sonuçlarının yakın tarihli meta-analizi, geniş bir varyasyon aralığındadır ve ortalama olarak açık cerrahiye kıyasla zayıftır.

Avrupa Üroloji Derneği 2024 kılavuzlarına göre bazı risk gruplarında tedavi ve takip tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** EAU 2024 risk gruplarına göre tedavi ve takip

Risk Grubu	Başvuru Şekli	Başlangıç Tedavisi	Yorum	Takip
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası, kız veya erkek, yüksek dereceli VUR(4-5), anormal böbrek bulguları, AÜSD var	AÜSD olanlarda her zaman profilaksi başlanmalı, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli	Erken girişim ihtimali yüksek	İYE ve AÜSD açısından agresif takip, 6 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası, kız veya erkek, yüksek dereceli VUR (4-5, anormal böbrek bulguları, AÜSD yok	Girişim düşünülmeli	Açık cerrahi sonuçları endoskopik yöntemden daha iyi	Endikasyon varsa ameliyat sonrası VCUG yapılabilir, puberte sonrasına kadar üst üriner sistem takibe alınmalı
Orta	Tuvalet eğitimi öncesi, semptomatik kız veya erkek, yüksek dereceli VUR (4-5.Derece) Anormal Böbrek bulguları	Profilaksi başlangıçta verilmeli, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'nin devamı halinde girişim düşünülmeli	Erkeklerde spontan rezölüsyon daha yüksek	İYE ve hidronefroz açısından takip edilmedi, 12-24 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Orta	Asemptomatik (ANH veya kardeş VUR nedeniyle tanı konulan) yüksek dereceli VUR, anormal böbrek bulguları	Profilaksi başlangıçta verilmeli, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli		İYE veya hidronefroz açısından takip edilmeli, 12- 24 ay sonra tam tekrar değerlendirme
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası kız veya erkek hasta, yüksek dereceli VUR, böbrekler normal, AÜSD var	AÜSD olanlarda her zaman profilaksi başlanmalı, araya giren enfeksiyon olanlarda veya VUR'un devamı halinde girişim düşünülmeli	Üroterapiye rağmen devam eden AÜSD varsa girişim düşünülmelidir. Girişim yöntemi değişiklik gösterebilir	İYE, AÜSD ve böbrekler için takip gereklidir. Başarılı üroterapi sonrası tam tekrar değerlendirme yapılmalıdır
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası düşük dereceli VUR olan semptomatik kız veya erkek, anormal böbrek bulguları, AÜSD var veya yok	Tedavi yöntemi değişiklik gösterebilir. Endoskopik tedavi bir seçim olabilir. AÜSD varsa tedavi verilmelidir.		Puberte sonrasına kadar İYE, AÜSD ve böbrek durumu takip edilmelidir.
Orta	Düşük dereceli VUR olan, böbrekleri normal, AÜSD olan tüm semptomatik hastalar	Başlangıç tedavisi profilaksi ile birlikte veya profilaksisiz -AÜSD'e yönelik olmalıdır		İYE ve AÜSD için takip yapılmalı
Düşük	Düşük dereceli VUR olan, böbrekleri normal, AÜSD olmayan tüm semptomatik hastalar	Tedavi verilmeyebilir ya da profilaksi verilebilir	Tedavi verilmeyecekse aile İYE riski hakkında bilgilendirilmelidir	İYE için takip edilmeli
Düşük	Düşük dereceli VUR'u olan, böbrekleri normal olan, semptomları olmayan tüm hastalar	Tedavi verilmeyebilir ya da yenidoğanlarda profilaksi verilebilir	Tedavi verilmeyecekse aile İYE riski hakkında bilgilendirilmeli	İYE için takip edilmeli

## KAYNAKLAR

- Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *The Lancet*. 2015;385(9965):371-9.
- Baker R, Barbaris HT. Comparative results of urological evaluation of children with initial and recurrent urinary tract infection. *The Journal of urology*. 1976;116(4):503-4.
- Oliveira E, Diniz J, Silva J, Rabelo E, Pontes A, Souza M. Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. *International urology and nephrology*. 1998;30(5):535-41.
- Shahrokhzadeh, S., et al. Association of Genetic Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 Genes with Vesicoureteral Reflux Susceptibility in the Children of Southeast Iran. *Iran J Public Health*, 2020. 49: 1364.
- Sargent M. Opinion: What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatric radiology*. 2000;30(9).
- Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen N-P, Uhari M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(8):1463-9.
- Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1564-
- Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *The Journal of urology*. 2010;184(3):1145-51.
- Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World journal of urology*. 2004;22(2):88-95.
- Greenfield SP, Carpenter MA, Chesney RW, Zerlin JM, Chow J. The RIVUR voiding cystourethrogram pilot study: experience with radiologic reading concordance. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1608-12.
- C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, (Vice-chair), A. Bujons, B. Burgu, M. Castagnetti, L.A. 't Hoen, F. O'Kelly, N.A. Pakkasjärvi, J. Quaedackers, Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay Guidelines Associates: U.K. Kennedy, M. Gnech, M. Skott, A. van Uiter, A. Zachou Guidelines Office: C. Bezuidenhout.EAU Guidelines on Paediatric Urology 2024

12. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA pediatrics*. 2014;168(10):893-900.
13. Quirino IG, Silva JMP, Diniz JS, Lima EM, Rocha ACS, Simões e Silva AC, et al. Combined use of late phase dimercapto-succinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children. *The Journal of urology*. 2011;185(1):258-63.
14. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *The Journal of urology*. 1992;148(5 Part 2):1739-42.
15. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *The Journal of urology*. 1997;157(5):1846-51.
16. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(8):853-8.
17. Greenfield SP. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. *Current urology reports*. 2011;12(2):126-31.
18. Wang H-HS, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2015;193(3):963-9.
19. Wang ZT, Wehbi E, Alam Y, Khoury A. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system. *The Journal of urology*. 2018;199(6):1608-14.
20. Dogan HS, Altan M, Citamak B, Bozaci AC, Koni A, Tekgul S. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? *Journal of pediatric urology*. 2015;11(2):90. e1-. e5.
21. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *The Journal of urology*. 2006;175(2):716-22.
22. Duckett JW, Dixon Walker R, Weiss R. Surgical results: international reflux study in children—United States branch. *The Journal of urology*. 1992;148(5 Part 2):1674-5.
23. LIPSKI BA, MITCHELL ME, BURNS MW. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *The Journal of urology*. 1998;159(3):1019-21.
24. Deng T, Liu B, Luo L, Duan X, Cai C, Zhao Z, et al. Robot-assisted laparoscopic versus open ureteral reimplantation for pediatric vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis. *World journal of urology*. 2018;36(5):819-28.
25. Murakami, N., et al. Ureteral dilatation detected in magnetic resonance imaging predicts vesicoureteral reflux in children with urinary tract infection. *PLoS One*, 2018. 13: e0209595.
26. Oh, S., et al. Contrast-enhanced voiding ultrasonography to detect intrarenal reflux in children: comparison with 99mTc-DMSA renal scans. *Ultrasonography*, 2022. 41: 502.
27. Simicic Majce, A., et al. Intrarenal Reflux in the Light of Contrast-Enhanced Voiding Urosonography. *Front Pediatr*, 2021. 9: 642077.
28. Meena, J., et al. Prevalence of Bladder and Bowel Dysfunction in Toilet-Trained Children With Urinary Tract Infection and/or Primary Vesicoureteral Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, 2020. 8: 84.
29. Anraku, T., et al. Retrospective Analysis to Determine the Optimal Timing to Discontinue Continuous Antibiotic Prophylaxis in Patients with Primary Vesicoureteral Reflux. *Urol Int*, 2019. 102: 462.



# Ekstrofi – Epispadias Kompleksi, Urakal Anomaliler

Cemal BİLİR, Yaşar ISSI

Ekstrofi ve epispadias kompleksi çocuk ürolojisinin en zor rekonstrüksiyonlarında birisini teşkil eder. Bu anomalilerde mesanenin ve/veya üretranın anterior kısmı ve abdominal duvar kasları defektli olup simfizis pubis orta hatta geniş olarak ayrılmıştır. İlginç olarak bu defekt izole izlenir, diğer organ ve sistemler nadiren etkilenir. Ekstrofi epispadias kompleksi olarak isimlendirilen bu hastalıklar içinde epispadias, klasik mesane ekstrofisi, kloakal ekstrofi ve süperior vezikal fissür bulunmaktadır. Erkek çocuklarda daha sık görülür. Bu hasta grubunun tanı konulduğu zaman hayat boyu deneyimli bir merkezde tedavi ve takip edilmesi gerekir.

## EMBRİYOLOJİ

Embriyolojik olarak gelişmenin 3. haftasında kloakal membran çöломik boşluğu amniyotik boşluktan ayırır. Bunu fetal gelişimin 4. haftasında anterior ürogenital sinüsden mesane tamamen oluşmadan önce üreteral tomurcuk gibi üriner sistem komponentlerin belirmeleleri, kloakal membranın allantois kökünde ürogenital sinüsün ventral duvarını oluşturması izler. Mesanenin tamamen oluşmasından önce mezenşim kloakal membranın bilaminar tabakalarının arasına doğru orta hatta ilerler. Mezenşimin bu ileri doğru daha sonra mesanenin abdominal duvar kasları ve fasyasına farklılaşacaktır. Bunu takiben üreteral septum aralarından aşağıya doğru ve mesaneyle rektumu birbirinden ayırarak primitif perineumda kloakal membrana katılır. Mesane fetal gelişimin 8. haftasında ürogenital sinüsün ventral kısmının genişlemeye başlaması ile ortaya çıkar.

Mesanenin oluşumu sırasında onu çevreleyen mezenşimal doku daha sonra detrüssör kası haline gelecek olan yumuşak dokuya değişir. Motor üniteyi oluşturacak olan nöronal dokunun bu kas içine doğru büyümesi fonksiyonel bir mesane oluşabilmesi için önemli bir

aşamadır. Pelvik tabanın embriyogenezinde normal fetal mesane gelişimi ve fonksiyonu açısından önemlidir, pelvik taban mesane için dinamik bir destek oluşturur ve bu da kontinans ile istemli boşaltımda yardımcıdır.

## EKSTROFİ PATOGENEZİ

İlk teoriler ekstrofinin altında yatan neden olarak doğum öncesi travma ya da hayatın 2. ve 3. aylarında mesane ve abdominal duvar ülserasyonunu öne çıkarılmaktaydı.

Modern teorilerin hepsi gelişmenin duraklamasından çok embriyogenezde bir hata üzerinde durmaktadır. Bu teorilerde insan embriyosu normal gelişim aşamalarını takip etmeyerek ekstrofik aşamaya yönelmektedir. Özellikle kloakal membranın ortaya çıkması, zamanlaması ve fonksiyonundaki anormalliklerin ekstrofi oluşumuna zemin hazırladığına inanılmaktadır. Bilindiği gibi bu membran çöломik boşluk ile amniyotik boşluğu birbirinden ayırmaktadır.

Ekstrofi, kloakal membranın fetal gelişim sırasındaki persistansına bağlanmıştır, bu membranın kalışı mezodermin orta hatta birleşmesini engellemektedir. Kloakal membran daha sonra kendi instabilitesi nedeniyle ekstrofik durumun oluşumu için rüptüre olmaktadır. Thamallo ve Mitchell'in geliştirdiği hayvan modelinde omfolomezenterik damarlara karbondioksit laser kullanılarak kaudal tomurcukta erken yarıma sağlanmıştır bununla ekstrofinin ektoderm ile endoderm arasına mezoderm büyümesindeki hatadan kaynaklanabileceğini gösterilmiştir. Basit olarak abdominal duvardaki bir delik mesane herniasyonuna neden olmakta ve bu oluşumun anteriora hareketi ventral kapanmada arıza ile sonlanmaktadır.

Diğer bir teori ise genital tüberküllerin öncü çiftlerinin yerleşmemesidir. Bu teoride ekstrofi epispadias



kompleksinde gözlenen değişkenliğin spektrumunu açıklayabilmektedir. Kaudal yerleşememe minimal olursa epispadiası oluşturur, belirgin bir kaudal yerleşememe ekstrofi ile sonlanmaktadır. Ancak bu teoride ekstrofi insidansı yüksekliğini açıklayamamaktadır. Bu hipoteze göre epispadias insidansının yüksek olması gerekmektedir.

Günümüzde ekstrofinin altında yatan spesifik neden bilinmemektedir ender rastlanan bir doğumsal defektir, hayvan modelleri ve moleküler çalışmalar ile sonuç almaya yönelik çabalar devam etmektedir.

## MESANE EKSTROFİSİ

Ekstrofinin birincil özelliği mesane anterior duvarı ve dorsal üretranın yokluğudur. Bu patolojilere abdominal duvar yokluğu da eklenebilir. Mesane ve üretra ürotelyumu bu nedenle çevreye yapışır. Bazı mesaneler küçük ve elastitesini yitirmiş olabilirken bazıları ise büyük ve gevşek olabilmektedir. Doğumda ürotelyum genelde normal görünümündedir. Eğer tedavisiz bırakılır veya doğumdan sonra ciddi bir şekilde korunmazsa ürotelyum akut ve kronik inamasyona sekonder squamöz metaplazi gösterir. Kronik süreçte bu malign dejenerasyona ilerleyebilir.

## İLİŞKİLİ ANOMALİLER

Klasik ekstrofi - epispadias kemik pelvis ve genitoüriner sistem organları dışında bir organ tutulumu görülme insidansı düşüktür. Kloakal ekstrofi hastalarda ise anomaliler daha fazladır. Bu anomaliler üst üriner sistem, intestinal sistem, iskelet sistemi ve nörolojik sistemi etkileyebilir. Bu durumun olası nedeni kloakal ekstrofi defektinin gelişmede daha önce ortaya çıkmasındandır.

## ÜST ÜRİNER SİSTEM

Mesane ekstrofisinde renal anomaliler karakteristik olmamakla birlikte kistik displazi, üreteropelvik bileşke darlığı, pelvik böbrek, megaüreter, renal hipoplazi ve atnalı böbrek gözlenebilmektedir. Ekstrofi kapatılması sonrası daha önce varolmayan veziköüreteral reü ortaya çıkabilmektedir.

## GENİTAL SİSTEM

Erkek ekstrofi hastaları geniş ve kısa bir penise sahiptirler. Penis dorsale deviyedir ve gerçek intrinsik dorsal kordileri vardır. Ayrık pubik kemiklerle olan bağlantısı

nedeniyle korpus kavenosumlar laterale eğimlidirler. Ekstrofideki penis kısalığı pubik diastaz nedeniyle olup değişkenlik gösterir.

Kısa üretral plak ve dorsal kordi kombinasyonu glans penisin prostatik bölgeye yakın bir görüntü oluşmasına neden olur. Ayrıca prostat da tamamen oluşmamıştır.

İyatrogenik bir hasar oluşmadıkça klasik ekstrofide vas deferens ve ejakulatuar kanallar etkilenmez. Bununla beraber altta yatan mesane boynu anamolisi nedeniyle bu hastalarda fertilitate azalmış olabilir. Eğer mesane boynu rekonstrüksiyonunu takiben mesane boynu tamamen kapatılmaz ise olaya retrograd ejakülasyon problemi eklenmektedir.

Penis innervasyonu korunurken sinirlerin anatomik lokalizasyonları etkilenmiştir. Normal bir gelişim sürecinde sinirler membranöz üretra ve prostatın posterolateral yüzeyinden geçtikten sonra penisin dorsal yüzeyinde bulunurlar. Ekstrofide ise kavernoza sinirler korpus kavernosumun lateral yüzünde lokalize olmuştur.

Skrotum genellikle etkilenmemiştir ancak penis kökü ile skrotum arası mesafe artmıştır. Ekstrofide testisler inmemiş olabilir.

Ekstrofik dişilerde genital sistemin etkilendiği nadir anatomik özelliklere sahiptir. Mons pubis yoktur. Bifid klitorisle ilişkili olarak posteriordaorta hatta birleşmiş olan labialar anteriorda laterale kaymıştır. Vajen ve intraoitusda anteriora doğru yer değiştirmiş olup intraoitus yukarı doğru eğimlidir. Bu hastalarda vajen açıklığı stenotik olabilir fakat karakteristik bir özellik değildir. Vajinal stenoz araya giren cerrahide komplikasyon nedeni olabilir.

İç genitaler klasik ekstrofide genellikle etkilenmezler. İleri yaşlarda ekstrofi hastalarının pelvik taban desteğindeki yetersizliğe bağlı uterin prolapsus hamilelikte problemlere neden olabilir. Erken primer mesane rekonstrüksiyonu prolapsus riskini azaltabilir. Uterin prolapsus tedavisinde sakrokolpopeksi gibi uterus asma prosedürleri kullanılabilir.

## ANOREKTAL VE İNTESTİNAL ANOMALİLER

Ekstrofi kompleksinde anüs genellikle anteriora yer değiştirmiştir. Levator ani ve puborektal kaslar gibi pelvik taban destek oluşumunun anomaliler nedeniyle bazı ekstrofik hastalarda anal kontinans yetersizliği vardır. Anal sfinkter yetersizliği yalnız fekal kontinansı etkilemekle kalmaz aynı zamanda üreterosigmoidostomi ve varyantlarının kullanımını sınırlandırır. Tedavi edilmeyen hastalarda yetersiz pelvik taban desteği ne-

deniyle rektal prolapsus görülebilir. Bu durum anterior pelvik destek eksikliğini düzeltecek formal ekstrofi tamiri ile tedavi edilebilir. Rektal prolapsusun çoğu intermitant ve düzeltilebilirdir.

## İSKELET ANOMALİLERİ

Simfizis pubis diastazı ekstrofi kompleksinin bir parçasıdır. Pelvis anteriorda açık ve anteriorposterior yönünde düzleşmiştir. Bu her iki sakroiliak eklem boyunca kalça kemiğinin dışa rotasyonu ile sonuçlanır. Pubik ramusun iliak ve iskiak eklemde dışa rotasyonu da gözlenir. Bu çocuklardaki yürüyüş bozukluklarında bu kemik anomalilerinden kaynaklanır.

Pelvik kemik anomalileri ekstrofi ve epispadias hastalarında penis eğimine yol açar ve penis kısalığına neden olur.

Fasyal Anomaliler Ekstrofil hastalardaki fasyal anomaliler birçok faktörle ilişkilidir. Rektus fasyası defekti dışında ikincil olarak pelvik taban destek oluşumları sorgulanmıştır. Pelvik diaframın anterior kısmı ekstrofik hastalarda kalınlaşmıştır. Bu kalınlaşan segment simfizis pubisin olmadığı durumlarda anterior desteği sağlar ve çoğu zaman intersimfizial band veya ligaman olarak bilinir. Pelvik diaframın kalan kısmı ekstrofik mesane ve üretranın posterioruna uzanmaktadır. Rektus kasları genişleyen pubis simfizisinde lateral olarak ayrılırlar.

Kloakal ekstrofide abdominal defektler daha ciddidir. İnguinal herni her iki cinsdeki ekstrofi hastalarında sıklıkla mevcuttur ve çoğu indirektir. Bu inguinal kanal oblikliğinin kaybolması ve iç ile dış inguinal halkanın genişlemesinin bir sonucudur. Bu hernilerin onarımı primer kapatma sırasında yapılmalıdır ( ilk iki yıl içinde gelişebilecek inkarsere herniden korunulması nedeniyle). Herni onarımı sırasında transvers ve internal oblik fasyanın güçlendirilmesi ile daha sonra oluşması muhtemel direk herni insidansı azaltılabilmektedir.

Klasik ekstrofide çok seyrek olsa da omfolosel de gözlenebilir. Bu defekt tipik olarak kloakal ekstrofi ile ilişkilidir.

## NÖROLOJİK SİSTEM

Spinal kord anomalileri nadir olarak izlenmektedir. Gizli spina bifida ve meningomyelose veya kombinasyonu görülebilmektedir.

## EPİSPADIAS

Epispadias bu hastalık grubundaki defeklerden biridir. Epispadias, üretral tüpün dorsal tarafta tübülerize

olmaması ile karakterize nadir görülen bir ürogenital malformasyondur. Meatusun ventral tarafta olduğu hipospadiasın aksine, epispadiaslı çocukların dorsumda geniş açık üretral yatağı mevcuttur. Sıklıkla ekstrofi epispadias kompleksi olarak görülürken izole epispadias, toplam epispadias vakalarının yüzde 10'undan azını oluşturur.

Meatusun konumuna bağlı olarak erkek epispadias glandüler, penil ve penopubik formlara ayrılır. Erkek epispadiaslarına benzer şekilde, kadın epispadiasları vestibüler, sub-symphyseal ve retro-symphyseal tiplere ayrılabilir.

Ekstrofil hastalarda tarif edilen dış genital anomaliler epispadiaslı hastalar içinde geçerlidir. Etkilenen kızlarda klitoris bifid, perineal cisim genişlemiş, vajen ortotopik pozisyonda ve anteriordadır. Klasik ekstrofide olduğu gibi çok ciddi olmasa da pubik diastazisde genişleme mevcuttur. Mesane boynu sıklıkla olayın içindedir, genellikle geniş ve yetersizdir. Bu direk olarak çocukların kontinans mekanizmasını etkiler. Tedavi edilmemiş epispadiaslı çocuklarda eğer epispadias distale lokalize ve mesane boynu ile ilişkili değilse kontinans mümkündür. İnkontinans hemen her zaman yetersiz mesane boynu nedeniyle penopubik formlarda görülür. (epispadias) Bunun yanı sıra yakın zamana kadar, inkontinans derecesinin sadece meatusun pozisyonuna bağlı olduğuna ve distal (glandüler) epispadiasların inkontinans sorunları olmadığına inanılıyordu. Üretra çatısındaki histolojik anormallikler, bu hastalarda kontinans gelişimine katkıda bulunan ek faktörlerin olduğunu göstermiştir.

Ekstrofi mesaneye benzer şekilde, epispadias tanısı klinik olarak konulur ve tanı için başka herhangi bir ek araştırma gerektirmez. Pubik diastazını belgelemek için her zaman direkt grafi yapılmalıdır. İnkontinans epispadiası olan çocuklarda mesane düşük basınçlıdır. Bu nedenle, preoperatif dönemde üst üriner sistem ile ilişkili konjenital anomalileri ekarte etmek için ultrason veya direkt grafi genellikle yeterlidir. Kontinans epispadiası olan çocuklarda temel böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için sistoüretrografi ve nükleer sintigrafi taramaları dahil diğer araştırmalar yapılmalıdır, çünkü açık üretral plağın tübülerize edilmesi çıkış direncini daha da artıracak ve üst üriner sistem hasarına yol açabilecektir.

Bu çocukların prognozunda idrar kaçırma önemli bir sorundur. %50'den %90'a kadar değişen değişken kontinans oranları dünya çapında farklı merkezler tarafından belirtilmiştir. Erkeklerde olduğu gibi, kadın epispadias için ameliyat sonrası kontinans oranları da değişkendir. Gündüz kontinans açısından %60-80 arasında değişmektedir. Ancak bu hastalarda gece kon-

tinansının sağlanması her zaman bir sorundur. Gece kontinans oranları neredeyse %50'dir.

## İNSİDANS

Mesane ekstrofinin görülme oranı 1/10.000 ile 1/50.000 canlı doğum arasında değişir. Literatürde bu hastalığın erkeklerde 2.3-4:1 gibi bir oranda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Kloakal ekstrofi 1/200.000 ile 1/400.000 canlı doğum gibi daha seyrek bir oranda görülür.

Ekstrofide genetik faktörlerin rolü tam olarak açıklanamamıştır. Bugüne kadar 18 ailesel mesane ekstrofisi vakası rapor edilmiştir. Ekstrofinin genetik tabandan çok multifaktoriyel olarak görüldüğü söylenebilir.

## ANTENATAL TANI

Ekstrofinin prenatal tanınması mümkündür. Mesane gebeliğin 11-12. haftalarında görüntülenebilirken böbrekler 14-15. haftada gözlenebilir. Gebelik yaşı ilerledilçe her ikisi de belirginleşir ve USG ile ekstrofi 20. haftadan önce bulunabilir. Mesanenin olmaması ekstrofinin ana belirtisidir fakat bir çok bulgu tanıyı destekler. Bunların içinde normal böbreklerin varlığı ile beraber alçak yerleşimli umblikal kord vardır. Bunlara ek olarak sonografide abdominal duvarda dışarı doğru semisolid bir kitle bulunabilir. Gearhart ve arkadaşları antenatal USG'de şu bulgularla karşılaşmışlardır;

- % 71 mesane yokluğu
- % 47 alt abdominal protrüzyon
- % 57 anteriora gelen skrotumla birlikte küçük fallus
- % 29 alçak yerleşimli umblikal kord
- % 18 anormal iliak çıkıntı genişlemesi (iliak açısı normal olan 90 derece yerine 110 derecedir)

Bu fetüslerde idrar yapımı normal olduğundan amniyotik sıvı seviyeleri normal olacaktır. Prenatal tanı bu hastaların optimal perinatal tedavisine olanak sağlar.

## CERRAHİ REKONSTRÜKSİYON

Ekstrofinin morbiditesi cerrahları bu anomalinin operatif düzeltilmesi için ampirik yaklaşımlar yönlendirmiştir. 19. Yy'da cerrahlar bu hastaları tedavi etmek için üriner rekonstrüksiyon veya diversiyon prosedürlerini kullanmışlardır. İlk girişim idrar toplamak için abdominal duvar rekonstrüksiyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Bu tamirin ilk başarılı bildirimini 1859'da Pancoast tarafından yayınlanmıştır. Abdominal duvardan deri ebi kullanmıştır. Bu uygulamalar anatomik kapatmanın

erken yaklaşımını sağlamakla birlikte mesanenin fonksiyonel düzeltilmesi için yardım edici değildir.

Simon ve arkadaşları üreterosigmoid fistül açarak üriner diversiyon sağlamaya çalışmışlar ancak başarılı olamamışlardır. Bu erken çabaların sonuçlarının başarısız olmasının nedeni mesane ve idrar yollarının fizyolojisinin yeterince anlaşılammış olmasından ve daha sonra da bu operasyonların idrar depolama ve boşaltma, böbrek fonksiyonları, elektrolit dengesi, fertilité ve cinsel fonksiyonları nasıl etkileyeceğinin bilinmemesinden kaynaklanmaktaydı.

## EKSTROFİDE MODERN CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Ekstrofi tedavisi için uygulanan sayısız operasyonlara rağmen günümüzde ekstrofi operasyonları geniş olarak iki stratejiye ayrılmıştır. Birincisi ekstrofik mesanenin uzaklaştırılması ve yeni idrar yolu ile yerine yerleştirilmesini içerir. İkincisi ise bir veya birçok basamakta mesane rekonstrüksiyonunu içeren prosedürleri kapsar. Cerrahin tercihi, hastanın anatomisi, daha önce uygulanan cerrahi prosedürler, bakım şartları hangi operatif prosedürün seçileceğine yardımcı olan konulardır. Bu hasta grubu için standart bir bakım yoktur. Ekstrofinin kompleks bir durum olması ekstrofiepispadias kompleksinde uzmanlaşan doktoru her hasta için ayrı bir bakım şeması çıkarmasını sağlamaktadır.

## PERİOPERATİF BAKIM

### Preoperatif Bakım

Doğumdan sonra ekspoze mesane plağına travmadan korumak için umblikal kordu plastik veya metal bir klemp yerine ipek sütür ile ligate etmekte gerekmektedir. Ekstrofik mesane ona zarar verebilecek her türlü materalden korunmalıdır. Örneğin Vigilon gibi hidrate bir jel ile mesane kaplandığında mesane plağının korunması yanında daha az travma riski ve bebeği kucağına alabilme kolaylığı sağlar. Bu koruma özellikle ciddi prematüre doğum nedeniyle acil operasyon uygulanamayan hastalarda 2 ay kadar kullanılabilir ve bu koruma sonrasında daha sonra yapılan primer tamir esnasında minimal bir mesane inamasyonu izlenmektedir. Bir başka kabul edilebilir yöntemde mesanenin plastik bir bant ile sarılabilesidir. Her ikisi de günlük değiştirilmeli ve değiştirilme sırasında mesane normal izotonik solusyonlarla yıkanmalıdır.

Preoperatif ve postoperatif dönemde rutin i.v. antibiyotik kullanımı enfeksiyon riskini azaltmaktadır.

Böbreklerin preoperatif durumunu tayin etmek ve daha sonraki incelemeler için taban oluşturmak için rutin olarak ultrasonografi uygulanmalıdır.

Eğer fizik muayenede sakral çukurlaşma veya diğer spina bifida bulguları dikkati çekerse spinal ileri tetkiklerde yapılabilir.

## Operatif

Yenidoğan döneminde primer kapama genel anestezi altında yapılmaktadır. Bu anestezide nitroz oksit kullanımından kaçınılmalıdır( çünkü barsak distansiyonuna neden olduğundan yara açılmalarına neden olabilmektedir). Epidural kateter uygulanması postoperatif ağrı kontrolünü kolaylaştırmaktadır.

Üç günlükten büyük ve geniş pubik diastazı olanlarda pelvik osteotomi, kapatmayı kolaylaştıracak ve anterior pelvik desteği güçlendirecektir ki bu da daha sonra idrar kontinansını potansiyelize edebilir.

İlk rekonstrüksiyonun başarısını arttıran faktörler şöyle tanımlanabilir;

Seçilmiş hastalarda ve 24-48 saatlik yenidoğanlarda kapamalarda osteotomi kullanılması

Postoperatif periyotta idrar yönünü değiştirmek için intraoperatif üreteral stent yerleştirilmesi

Abdominal distansiyondan kaçınma

Antibiyotik kullanımı

## Postoperatif

Primer rekonstrüksiyon sonrası kapama üzerindeki lateral stresin azaltılması için hasta mutlaka immobilize edilmelidir. Eksternal kalça rotasyonunu engellemek için spica bandaj kullanılmalıdır. Bu pubik yan yana gelmeyi sağlayarak çabuk taburculuk ve ev bakımında kolaylık sağlanır. 3-4 haftalık bir dönem için modifiye Buck traksiyonu kullanılabilir. Yenidoğanda hafif ağırlıklı bir posterior atel kullanılabilir. Birçok merkez eksternal fiksasyon kullanmaktadır. Daha ileri yaşlarda internal fiksatörler kullanılmaktadır.

Yüksek VUR insidansı nedeniyle mesane kapanması sonrası bütün yenidoğanlara düşük doz supresif antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu profilaksi reü düzeleneye kadar devam etmelidir. Primer kapatmanın başarısını direkt etkileyen faktörler;

Postoperatif immobilizasyon

Postoperatif antibiyotik kullanımı

Üreteral stent

Yeterli postoperatif ağrı kontrolü

Abdominal distansiyondan kaçınma

Yeterli nutrisyonel destek

Üriner drenaj kateterinin güvenli fiksasyonu

## FONKSİYONEL REKONSTRÜKSİYON YAKLAŞIMLARI

Tedavideki birinci amaç ekstrofik mesanenin rekonstrüksiyonu ile mesanenin normal fonksiyon ve anatomisini kazandırmaktır. Bu son nokta günümüz cerrahi yaklaşımını tarif etmektedir.

Yüzyıl başında kontinans sağlamadaki zorluklar nedeniyle birçok cerrah ekstrofinin fonksiyonel rekonstrüksiyonunu bırakarak sistektomi ve üriner diversiyon tercih etmişlerdir. Üreterosigmoidostomi halen gelişmekte olan ülkelerde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Yeterli halk sağlığı desteği olmayan veya yeterli üriner kontinans sağlanamayan hastalarda üriner kontinansı sağlamak için önerilebilmektedir.

20. yy'ın başlarında tek basamaklı tedavi savunulmuş ancak % 10 - % 30 arasında değişen kontinans oranları ve % 90'a yaklaşan renal hasar nedeniyle(mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı) aşamalı rekonstrüksiyona doğru kayma olmuştur. Ancak daha sonraları Mitchell, Fuchs, Kelly gibi araştırmacılar tek aşamalı rekonstrüksiyonların yeni tekniklerle geçmişte kullanılanlardan daha güvenli olduklarını savunmaktadırlar. Bu serilerdeki kontinans oranları aşamalı serilerle aynı veya yakın seyretmektedir.

## AŞAMALI REKONSTRÜKSİYON

Değişik serilerdeki tek aşamalı tedavi sonrası görülen renal hasar oranlarının yüksekliği aşamalı rekonstrüksiyona geçişte rol oynamış ve bu tedavideki renal hasar oranları da düşük bulunmuştur (%12-17 Toronto Çocuk Hast, Johns Hopkins).

Aşamalı tedavi uygulanan hastalardaki kontinans oranları % 88 gibi yüksek bir oranda bulunması ve takip sonuçlarının da % 60- 88 arasında olması aşamalı rekonstrüksiyonun altın standart halini almasını sağlamıştır. Ancak aşamalı tedavinin bu başarılı sonuçları başka merkezlere taşınmamıştır. Üriner kontinans oranı % 9'un altında kalmıştır ve % 60'dan fazla hastanın kuru kalabilmesi için temiz aralıklı kateterizasyona ihtiyacı vardır. Başarısız aşamalı rekonstrüksiyon sonrası üriner diversiyona yönlendirilen hastaların oranı % 7.4 - % 59.4 arasında değişir. Bununla beraber halen bu yöntem bir çok yerde kullanılmaktadır.

## OSTEOTOMİLER

Birçok vakada başarılı sonuç alınması için hangi tip yaklaşım olursa olsun osteotomi önemli bir komponenti oluşturur. Osteotomiler mesane, mesane boynu

ve üretranın pelvisdeki anatomik yerleşimlerini ve simfizis yerleşimini optimize eder. Aynı zamanda klitoral ve korporal cisimlerin yaklaşmasına da yardımcı olur. Sonuç olarak osteotomiler daha sonraki uterin prolapsus oranını da düşürür. Çünkü anterior kapama pelvik diaframı daha çok destek sağlayabileceği daha normal bir anatomik pozisyona getirir.

Osteotomi gerekliliği en iyi kapatmadan önce belirlenir. Osteotomi adayları 72 saatlikten büyük hastalar, geniş pubik diastazlı yenidoğanlar, daha önce başarısız kapatma ameliyatı geçirmiş olan hastalardır. Osteotomi genellikle mesane kapaması ile aynı zamanda yapılır çünkü kapamanın sağlam olmasına yardım eder. Osteotomi ve kapamanın aşamalı olarak yapılması bazı merkezler tarafından savunulmuş olsa da çok nadir gerek duyulduğu görülmektedir.

Osteotomiler anterior veya posterior yaklaşımla ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. Posterior iliak osteotomiler hasta supin pozisyonda iken yapılır bu yüzden anterior osteotomiler operasyon sırasında tek pozisyondan çalışma avantajı da sağlamaktadır. Her iki yaklaşımda benzer sonuçlar alınmıştır. Mc Kenna aynı insizyondan diogonal orta iliak osteotominin uygulanabileceğini söylemiştir. Ancak çeşitli yöntemler tarif edilse de bilateral anterior pubik osteotomi herhangi bir ortopedik hüner gereksinimi doğurmaması nedeniyle çocuk ürologları tarafından uygulanabilir.

İliak osteotomi komplikasyonları; geçici femoral sinir zedelenmesi, abduktör atrofi, geçici perineal sinir zedelenmesi ve osteomyelittir. Kombine yaklaşımda sinir zedelenmeleri daha az izlenmektedir. Bu çocuklar uzun dönem izlemlerinde pubik diastaz genellikle tekrarlamaktadır, son zamanlarda intersimfizial bandın derin insizyonu ve üretranın agresif posterior mobilizasyonu bu tekrarlama azaltılmıştır.

## EPISPADIAS TAMİRİ

Epispadias tamirinin zamanı Jeff'in aşamalı rekonstrüksiyonu ilk tanımlamasında bu yana sürekli değişmiştir. Je epispadiasın rekonstrüksiyonun son aşaması olması gerektiğini savunmuştur. Fakat daha sonra erken yapılan epispadias tamirinin mesane büyümesini stimule edip mesane kapasitesini arttırarak daha sonraki kontinans cerrahilerinin başarı şansını arttırdığı fark edilmiştir. Bugün aşamalı yaklaşım kullanılacaksa epispadias tamiri 12 - 18. aylarda ikinci basamak olarak yapılmaktadır. Değişik yöntemler kullanılabilir. Cantwell -Ransley tekniği ve modifikasyonları veya CPER ( Mitchel tekniği ). Her ikisinde de korporal cisimler diseke edilir. Üretral plak penisin ventral yüzüne

transpoze edilir. Her iki teknikte de üretranın kısalığı hipospadiasa neden olur bu da daha sonra düzeltilebilmektedir.

Daha sonraları Gearhart ve arkadaşları tek aşamalı yaklaşımı benimsemişler ve 15 çocuktakikombine mesane kapaması ve epispadias tamirinin cerrahi sonuçlarının aşamalı yaklaşım kadar başarılı olduğunu görmüşlerdir.

Bazı cerrahlar epispadias tamirinden önce penis bütünü uzatabilmek için topikal veya kas içi testosteron kullanımını savunmaktadırlar.

Epispadias tamiri aşağıdaki aşamaları içerir;

Dorsal kordinin düzeltilmesi

Kateterizasyon ve sistoskopiye imkan verecek düzgün bir üretra oluşturmak

Tatmin edici kozmetik

Normal erektil fonksiyonların devamı

Minimal komplikasyon (özellikle üretrakutenöz fistül)

Epispadias tamirinde bildirilen başarı oranları değişkendir. Epispadias derecesi, hastanın yaşı, cerrahın deneyimi ve daha önce geçirilmiş bir cerrahi varlığı başarıyı etkileyen faktörlerdendir.

Epispadias tamirindeki önemli komplikasyonlardan biri üretrakutenöz fistüldür. Bu tipik olarak penis tabanında dorsalde ortaya çıkar çünkü burası çok ince bir doku ile kaplıdır. Korporal cisimler henüz rekonstrükte üretrayı kaplamamıştır. Cantwell - Ransley tekniğinde fistül oranı % 5- 15, Total penil disassembly tekniğinde % 10- 20'dir.

Diğer komplikasyonlar ise; dirençli kordi, üretra kateterizasyon güçlüğü ve erektil disfonksiyondur.

Cantwell - Ransley tekniğinin kullanıldığı 40 hastanın üç yıllık takip sonuçlarında başarı oranı % 90 bulunmuştur. Aynı zamanda bu hastaların % 45'inde gelişen komplikasyon nedeniyle ek bir cerrahi yaklaşım ihtiyacı duyulmuştur. Aşamalı yaklaşım ile tedavi edilenlerde izole epispadias ile karşılaştırıldığında yeni bir operasyona ihtiyaç duyulma oranı daha fazladır.

Zaonts ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada total penil disassembly tekniği ile tedavi edilen 17 hastadan 16'sının tedavi sonrası tam ereksiyona ulaşabildiğini bildirmişlerdir. 3 hastada noktasal fistül gelişmiş, bunlardan ikisi kendiliğinden kapanmıştır.

Gerek Cantwell- Randsly tekniği gerekse total penil disassembly tekniği daha büyük çocuklarda kurtarma prosedürü olarak kullanılrsa da bu çocuklar düzgün bir penise sahip olabilmek için dorsal dermal grefte ihtiyaç duyabilirler. Bu durumda nörovasküler yumağın greft yerleştirilmesine izin verebilmesi için yer değiştirmesi gerekebilir. Diğer taraftan bu sinir yumağının aşırı mobilizasyonundan da kaçınmak gerekir.

Sonuç olarak Mitrafanoprensilerinin popularize edilmesi ile üretral rekonstrüksiyon sonrası başarılı olunamayan hastaların tedavisi geliştirilmiştir. Mitrafanof kanalı oluşturulması mesanesinin TAK ihtiyacı olan hastaların bunu kolay yapmasını sağlamaktadır. Mesane ekstrofil hastaların çoğu TAK'ı mitrafano içerisinden yapmayı üretra kateterizasyonu teknik olarak düzgün yapılabilir de üretradan yapmaya tercih ederler.

## EPİSPADİASA OPERATİF YAKLAŞIM

Bu anomaliyi düzeltmek için birçok değişik cerrahi yaklaşım kullanılmaktadır. Cerrahi yaklaşımlarla ulaşılmak istenen özellikler: Düzgün bir penis ve üretra, kolay üretral kateterizasyon, normal erektil fonksiyon ve kozmetik olarak tatminkar penis. Bu özellikler hastalara işerken ayakta durabilme ve ilişkilerde kabul edilebilmeyi sağlar. Bir çok teknik belirtilse de özellikle iki yöntem diğerlerinden daha başarılı olması ve sekonder operasyonlarda kurtarma prosedürü olarak kullanılabilirliği nedeniyle öne çıkmaktadır.

## MODİFİYE CANTWELL-RANSLEY TAMİRİ

Cantwell ilk olarak yüzyılın başında epispadias tamiri için üretranın ventral hareketini tarif etmiştir. Ransley daha sonra bu tekniği başarı ile modifiye etmiştir. Halen bir çok cerrah tarafından sıkça kullanılmaktadır. Başlangıçta glans penisine bir traksiyon sütürü konulur. Distal üretral plak üzerinde kalem ile reverse meatal advancement glanulplasti (MAGPİ) veya İPGAM prosedürünün insizyon krokisi çizilir. Bu üretral meatusu glansın üzerine yükseltir. Daha sonra deri insizyonu üretral plağın köşelerinden ve epispadik meatusun çevresinden yapılır. Bu plak korporal cisimlerden distalde glans penis seviyesine ve proksimalde prostatik üretraya kadar diseke edilir. Korporal cisimler daha sonra medial rotasyona izin vermesi için birbirinden ayrılır. Üretra 6F veya 8F üretral kateter üzerinden tübülerize edilir. Korporal cisimler üretra üzerinde rotasyona uğrattılır ve emilebilir sütür ile yeniden birleştirilir. Dirençli kordileri düzeltmeye yardımcı olması için birleştirmeden önce kavernozyotomiler açılabilir. Bunlar en geniş açılmalardan yapılmalıdır. Eğer kavernozyotomi açılacaksa nörovasküler yumak hasardan korunması için hareket ettirilmemelidir. Glans kanatları dorsal olarak üretra üzerinde tek tek emilebilir sütürlerle kapatılır. Pubis seviyesindeki Z plastiler ile penis tabanında dorsal retraktıl skar oluşma şansı azaltılabilir.

## KOMPLET PENİL DİSASSEMBLY TEKNİĞİ

1989'dan beri epispadias tamiri için bu teknik kullanılmaktadır. Bu yöntem bir önceki teknikle karşılaştırıldığında bir çok avantajlar sunulmaktadır. Diseksiyon anatomik olarak mesane boynuna kadar uzanır. Bu prosedür mesane boynu rekonstrüksiyonu uygulanmasını da kolaylaştırır. Teknik epispadiasın tek olan anatomisine dayanır. Her bir hemiglansın kan desteği korporanın lateral yüzünde bulunan dorsal kompleksten gelir. Korpora ayrıldığından çapraz kan desteği yoktur ve her bir korpus kavernozyumun primer sirkülasyonu santral arterden gelir. Benzer şekilde üretral plak ve spongioz cisiminde tek kan desteği vardır ve innervasyonunda proksimal üretradan alır. Bu nedenle korpus kavernozyum hemiglanslarla birlikte birbirlerinden tamamen ayrılabilir ve spongiozum fonksiyonları zarar görmez. Bu disassemlenmiş anatomik rekonstrüksiyonun potansiyelini artırır. Dorsal kompleksin korpus kavernozyumlardan diseke edilmemesi önemlidir.

## MESANE BOYNU REKONSTRÜKSİYONU

Ekstrofik mesanenin fonksiyonel rekonstrüksiyonu amacıyla ilk kapama ve epispadias tamiri ile beraber yapılır. Jes 1970'de mesane boynu rekonstrüksiyonunu aşamalı yaklaşımın bir parçası olduğunu söylemiştir. Aşamalı yaklaşımda hasta tuvalet eğitimini alacağı yaşlarda (4-5 yaşlar) mesane boynu rekonstrüksiyonu operasyonu geçirir. Aşamalı tedaviyi savunan cerrahlar yeterli mesane kapasitesine ulaşmak isterler. Anestezi altındaveya ürodinamik incelemede 60 ml altındaki mesane kapasitesi başarı oranını düşürmektedir.

Mesane boynu rekonstrüksiyonu öncesi mesanenin yeterli kapasiteye ulaşması potansiyelini arttıracak faktörler şöyle sıralanabilir:

Üriner sistem enfeksiyonundan kaçınma Mesane boşalması tam değilse TAK ile komplet mesane boşaltılması

## EPİSPADİAS TAMİRİ

### Mitchell tamiri:

Daha önce Leadbetter tekniği olarak tarihen tekniğin modifikasyonudur. Bu yöntem mesane çıkış tamiri gereken ekstrofil hastaların mesane boynu rekonstrüksiyonu için istemli işeme şansı tanıdığından kullanılmaktadır. Bu modifikasyonla anterior üretra transvers olarak yukarıya kadar insize edilir. Üretral insizyon tam tabakadır. Çapraz trigonal üretral reimplantasyon sonrası üretera 8 veya 10F kateter üzerine tübülerize

edilerek iki tabaka halinde kapatılır. Bu prosedür üretmeyi etkili bir şekilde uzatır ve daraltır. Aynı zamanda fibrotik dokuyu eski mesane boynu seviyesine taşır ve yeni mesane boynundan uzaklaştırır. Kombine olarak mesane boynu sarılması veya sling yapılacaksa mesane boynu etrafına diseksiyon yapılabilir. Postoperatif olarak idrar üreteral stent, suprapubik tüp ve üretral kateter kombinasyonundan akar. Üretral kateter operasyon sonrası 7-10 gün, üreteral stentler ise 10-14 gün kalır. Suprapubik tüp 3hf. sonra çekilir ve tüp çıkarılmadan önce klemlenerek miksiyon sonu rezidüel idrar volümü ölçülüp rezidüel idrar miktarı değerlendirilir. Herhangi bir mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrasında yeterli mesane kapasitesi ve üriner kontinans için aylar geçmesi gerekebilir.

Çoğunlukla trigonal tübülerizasyon küçük mesane kapasitesi nedeniyle mesane augmentasyonu ile kombine edilmelidir. Mesane boynu tamirlerinin çoğu mesane kapasitesini azaltmaktadır çünkü kontinansı sağlamak için mesane kullanılmaktadır. Mesane genişletilmesinde kullanılanlar arasında istemli işeme kapasitesini en iyi şekilde mide kullanılarak yapılan augmentasyonlar sağlamıştır ancak bu çocuklarda hematüri dizürü sendromu riski mevcuttur. Diğer intestinal segmentler cerrahın tercihine göre kullanılabilir. Büyütme gerekirse üretral kateterizasyon zor olabileceğinden mesane kateterizasyonu için kateterize edilebilir bir stoma oluşturulabilir.

### Young Dees Leadbetter Tekniği

Bu tekniği uygulayabilmek için yaklaşık 1- 1.5 cm genişliğinde ve 3-4 cm uzunluğunda mesane mukozası serbestleştirilir ve 8F - 10F kateter üzerinde tübülerize edilir. Demukozalize detrusör kas trianguler epleri mukozal tübün her iki tarafında da oluşturulduktan sonra mukozal tüp üzerine kapatılır. Bu yeni mesaneyi güçlendirir, fistül riskini azaltır ve çıkış direncini artırır.

### Sonuçlar

Mesane ekstrofil hastalarda mesane boynu rekonstrüksiyonunun YDL ve onun varyantları ile yapıldığı durumlarda idrar kontinansı oranının % 30-80 gibi başarılar bildirilmiştir. Birçok faktör bu sonuçları etkilemektedir. Daha önce geçirilen operasyonlar bunlardandır. Gerilimsiz anastomozlar yapmak için uygulanan pelvik osteotomiler, postoperatif hasta immobilizasyonu mesane kapama ve takip eden prosedürlerin şansını arttırmaktadır. Ertelemiş mesane kapaması mesane genişletilmesine olan ihtiyacı artırır. Bunun nedeni de istemli işeme şansını azaltan yetersiz mesane kapasitesidir.

Woodhouse ve Redgrave 13 hastalık bir serilerinde 8 hastadaki başarılı sonuçların hastaların hayatlarının 2. dekadında yine cerrahi ihtiyacı doğurduğunu bildirmişlerdir. Aşamalı olarak gelişen zayıf komplianslı, düşük kapasiteli mesanedir bu da üriner inkontinansa neden olur. Bu yüzden takip uzun süreli yapılmalıdır.

## ANDROLOJİ, JİNEKOLOJİ VE FERTİLİTE

Ekstrofil hastaların üriner kontinansı ve fiziksel görünüşü hastanın yaşı, seksüel fonksiyonları ile yakından ilgilidir. Cerrahi düzeltmeli olsun veya olmasın ekstrofil hastalarda klasik olarak libido mevcuttur. Erkek hastalarda erektil fonksiyon genellikle intakttır fakat bazı hastalarda değişik derecelerdeki kordiler ilişkileri güçleştirebilir.

Erkek ekstrofi hastalarında yoğun rekonstrüktif prosedürler uygulanmış olsa bile ejakulasyon çoğu zaman vardır. Fertilitate değişkendir. Seminal emisyon yavaş olabilir ve orgazm sonrası saatlerce devam edebilir. Sperm kalitesi ve kantitesi genellikle bozulmuştur. Bu parsiyel obstrüksiyonu ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı olabilir. Küçük bir erişkin erkek ekstrofi hasta grubunda TRUSG bulguları seminal vezikül/ejakulatuar kanalların prostat distal giriş bölgesinde anomali göstermiştir. Bu hastaların semen analizinde seminal sıvı Ph'sının anormal yüksekliği saptanmıştır. Buna rağmen bazı erkek hastalar fertildir ve baba olmak için yardımcı üreme tekniklerine ihtiyacı yoktur. Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelerle bozulmuş fertilitesi olan hastalar bile çocuk sahibi olabilmektedirler.

Ekstrofil kadın hastalarda fertilitate bozulmamıştır fakat gebeliğin devam ettirilmesi oldukça zordur. Bu gebelikler uterin veya vajinal prolapsus, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, preterm doğum, malprezentasyon, hidronefroz gibi komplikasyonlarla seyreder. 1958 de literatürde yayınlanan bir derlemede 64 gebelikten 49 tanesi canlı doğumla sonuçlanmıştır (Clemson). Bu serinin komplikasyonları arasında 2 adet maternal ölüm vakası vardır. Daha sonra yapılan serilerde sonuçlar belirgin olarak daha iyidir. 32 gebelikten sadece birinde obstetrik komplikasyon gelişmiştir.

Pelvik taban desteğinin yetersiz oluşu ve simfizis pubis füzyonunun bozukluğu nedeni ile en sık görülen komplikasyon prolapsustur. Bu genellikle anterior kapatma olmaksızın pelvis diyaframının posterior insizyonu; pelvik çıkışın geniş olarak açılması ve destek oluşumların azalması ile uterin, mesane ve rektal prolaps ortaya çıkar. Bu yüzden normal doğuma izin verilmez ve sezeryan uygulanır.

Üriner inkontinans ve prolapsus gebelik sonrası da oluşabilir. Bu hastalarda prolapsusu düzeltmek için sakro-kolpopeksi uygulanabilmektedir. Histerektomi önerilmez çünkü uterus bu hastalarda pelvik tabanı destekleyen tek solid organdır.

## MALİGNİTE RİSKİ

Ekstrofik mesanenin malign transformasyon gösterme riski yüksektir. Tedavi edilmemiş hastalarda hayatın erken döneminde tedavi görmüş olanları göre risk daha fazladır ancak rekonstrüksiyon riski ortadan kaldırmaz. Justrabo ve ark.'ları tedavi edilmemiş ekstrofik hastaların mesane kanseri riskinin normal popülasyona göre 235 kat fazla olduğunu tahmin etmişlerdir. Latent dönem ortalama olarak 40-50 yıl sürer. Kadınlar 2,5: 1 oranında daha fazla etkilenirler. Tümör gelişmesinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Hipotezler kronik inflamasyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu prekarsinojenik metaplastik cevabı indükleyebilmektedir. Bir grup mesane plağındaki ektopik glandüler dokunun daha sonra tümör gelişmesinin odağı olabileceğini savunmaktadırlar. İntestinal metaplazili hastalar ortalama 12 yıl takip edilmiş ve hiçbirinde mesanede adenokanser gelişmemiştir. Bu popülasyondaki mesane tümörlerinin çoğu histopatolojik olarak adenokanserdir. Bazıları skuamöz ve transizyonel hücre komponentleri içerirler.

Üreterosigmoidostomi ve üriner diversiyon geçiren hastalar anastomoz bölgesinde adenokarsinom geliştirme riskine sahiptirler. Latent periyod 40-50 yıldır. Erkek/kadın oranı 1:2,5 dir. Sigmoidoskopi ile rutin inceleme neredeyse zorunludur çünkü tümör oluşturma potansiyeli genel popülasyona göre yüzlerce kat fazla-

dır. İntestinal segmentler kullanılarak büyütme sistoplastisi geçiren hastalarda tümör gelişme riski bilinmemektedir fakat büyütülen segmentteki tümör gelişimi ile ilgili vaka raporları literatürde yayınlanmıştır. Teorik olarak bu hastaların doğal ekstrofik mesane plağı ve bu segmentlerde artmış malign dejenerasyon riskleri vardır ve rutin olarak takip edileceklerdir.

Mesane ekstrofilili bütün hastalar hayatları boyunca kontrol altında olacaklardır. 1926'da ekstrofi mesane plağı malignitesinden ölüm oranı % 67'den yüksek bulunmuştur. Günümüzde modern endoskopik aletler ve yakın takiple bu oran belirgin olarak düşük olacaktır. Tedavi seçeneği üriner diversiyon ile radikal sistektomidir. Radyoterapi ve kemoterapi mesane adenokarsinom tedavisinde sınırlı rol oynarlar.

## KAYNAKLAR

1. Duckett JW, Baskin LS. Hypospadias. In: Gillwater JY, et al, eds. Adult and pediatric urology, ed 3. St. Louis: Mosby, 1996.
2. Baker LA, Grady RW. Exstrophy and epispadias In The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology, Editors; Docimo SG, Canning DA, Khoury AE, Fifth edition, Informa healthcare, 2007, 999- 1045.
3. Brock III J, O'Neil J Jr. Bladder exstrophy. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL (eds). Pediatric Surgery, 5th edn. Philadelphia: Mosby Year Book, 1998: 1709-32
4. Brock III, WJ, DeMarco RT, O'Neill JA, Bladder exstrophy and cloacal exstrophy. In: Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran Arnold (eds) Pediatric Surgery, 6th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006, 1840-69.
5. Söylet Y. Ekstrofi-epispadias kompleksi. Danismend N, editör, Çocuk Cerrahisi Ders Kitabı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Yayını, 2009, 561-9
6. Anand S, Lotfollahzadeh S. Epispadias. 2021 May 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan





Demirhan Örsan DEMİR, Turgay KAÇAN, Rüştü Cankon GERMİYANOĞLU

Hipospadias, penisin normal gelişindeki anomali nedeniyle eksternal meanın normal olması gereken pozisyonda olmayıp, glans altında, penis gövdesinde, skrotumda veya perineum üzerinde herhangi bir yerde oluşmasıdır. Hipospadias, yenidoğan erkek çocuklarda inmemiş testisten sonra en sık görülen konjenital anomalidir. Penisin ventral kurvatürü (kordi), prepüsyum cildindeki defekt ve korpus spongiosum gelişimindeki yetersizlik gibi bir kısım anomaliler çoğunlukla hipospadias ile ilişkilidir. Hipospadias prevalansının 10 bin doğumda 2 ila 43,2 gibi geniş bir aralıkta olduğu bildirilmiştir ve bölgeden bölgeye ciddi farklılıklar göstermektedir.

Hipospadiasta etyolojinin anlaşılması ve hipospadias cerrahisine doğru yaklaşım kozmetik ve fonksiyonel olarak yeterli penil onarımın sağlanması için önemli etkenlerdir. Yaklaşık iki yüzyıldır hipospadias ve tedavisiyle ilgili araştırmalar sürmektedir. Günümüzde daha çok çalışmalar hipospadiasın genetik, çevresel ve hormonal etyolojisini araştırmaktadır.

## ETYOLOJİ

Ürogenital sistemim normal embriyolojik gelişiminde ürogenital katlantılar penil üretrayı oluşturmak için birbiri üzerine kaynaşır. Glans üzerinde distal üretranın bir kısmı yüzeyel epitelin invajinasyonu sonucu oluşur. Ürogenital katlantıların oluşum basamaklarında tam ya da parsiyel eksiklik olması ya da katlantıların invajinasyonundaki bir kusur hipospadias ile sonuçlanır.

Üretrayı oluşturacak katlantıların tam kapanmayarak hipospadiasa neden olmasında birden çok faktörün etkisi olabilir:

1. Fetal testisin anormal androjen üretimi
2. Hedef organda androjen duyarlılığının yetersizliği

3. Fetal testisteki Leydig hücrelerinin erken gerilemesi sonucu androjenik uyarılmanın erken dönemde durması

## Endokrin faktörler

Androjen sentezindeki bir kesinti hipospadiasa neden olabilir. Androjen reseptör anomalisi veya postreseptör seviyedeki bir eksiklik hastaların bir kısmında hipospadias nedenini açıklayabilir. Hipospadiaslı hastaların birçoğunda hCG enjeksiyonuna cevabın azalmış olması testisteki luteinize hormon reseptörlerinde mutasyon olduğunu veya reseptör sayısında artış olduğunu desteklemektedir.

## Genetik faktörler

Ailesel hipospadias görülme sıklığı ortalama % 7 iken sporadik görülme birçok vakada daha sık olarak izlenmektedir. Son çalışmalar Müllerialen inhibe edici faktörün (Müllerialen inhibiting substance- MIS) hipospadias etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. MIS direkt olarak sitokrom P450c17 (testosteron sentezinde katalizör enzim) inhibisyonu ile testosteron üretimini baskılamaktadır. Bir kısım hipospadiasta fibroblast büyüme faktörü geninde bozukluk tespit edilmiştir. Androjen metabolizması ile hipospadias arasındaki ilişki çok açık olmamakla birlikte hipospadias hastalarının bir kısmında 5 alfa redüktaz eksikliğinin gösterilmesi genetik araştırmaların önemini ortaya koymaktadır.

## Çevresel faktörler

Araştırmacılardan bazıları hipospadias sıklığının gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olduğuna inanmaktadır. İnsektisitler, farmakolojik maddeler, bitki östrojenleri ve konserve kutularının içinde kullanılan

plastikler östrojenik materyal içermektedir. Ekolojik basamakta son noktada bulunan insan bu materyaller açısından birikim noktasında en fazla risk grubu içindedir. Biriken östrojen materyalleri endokrin basamaklarında aksamalara neden olmaktadır.

### Maternal faktörler

Maternal progesterone maruz kalan annelerde hi pospadias gelişimi gösterilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan araştırmalarda progesterin maruziyetinde konjenital adrenal hiperplazi izlenmiştir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve monozigot erkek ikizlerden birinde tek çocuğa oranla daha sık hipospadias görüldüğüne ilişkin yayınlar da vardır. Diyetle et ve balık eksikliği olanlarda 4 kat daha fazla hipospadias görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca ileri anne yaşı da hipospadias yatkınlığı artırmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Hipospadias görülme oranları bölgesel olarak değişmekle beraber sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bazı bölgelerde görülme sıklığı önceki yıllara göre altı kat artmıştır. Avrupa'daki hipospadias prevalansı yaklaşık 18.6/10000'dir. 1997' de ABD' de Ulusal Doğumsal Defektler Araştırma programları verileri, görülme sıklığının önceki 10 yıla göre ikiye katlandığını ve ciddi hipospadias olgularındaki sıklığın 3-5 kat arttığını göstermiştir.

## İLİŞKİLİ BULGULAR

### Kordi

Ventral penil kurtatür (kordi) bazı hipospadias olgularında izlenmektedir. Tek başına görülebilse de ciddi hipospadias olgularında daha sık izlenmektedir. Ventral penil kurtatür özellikle ereksiyon durumunda penisin aşağı doğru bükülmesine ve dolayısıyla cinsel birleşme- de güçlüğe neden ol- maktadır.

### Kriptorşidizm ve inguinal herni

Hipospadiaslı hastaların % 8-10' unda inmemiş testis tespit edilirken, % 9-15 arasında inguinal herni tespit edilmektedir. Bu oran proksimal hipospadiaslı çocuklarda % 32' ye kadar yükselmek- tedir. Bu ilişki endokrin aksaklığı desteklemektedir. Ayrıca hipospadias ve kriptorşidizmin birlikte görüldüğü vakalarda kromozomal anomali görülme sıklığı tek başlarına görülenlere göre daha fazladır.

## Seks karakteri gelişimindeki bozukluklar

Hipospadias ve seks karakter gelişim hastalığının (disorders of sex development-DSD) bir arada oluşu bir spektrumun iki sonucu gibidir. Ciddi hipospadiaslarda DSD oranı daha yüksektir. Parsiyel androjen duyarsızlığı, kromozomal anomaliler, Smith-Lemli-Opitz sendromu, 5 alfa redüktaz eksikliği, Denys-Drash sendromu ve bazı diğer durumlar hipospadiasla birlikte görülebilir.

### Prostatik utrikul

Hipospadiaslı hastalarda prostatik utrikulda genişlik sıklıkla görülmektedir. Bu genişlik tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna, taş oluşumuna, psödoinkontinansa ve sıkça görülen kataterizas yonda güçlüğe neden olmaktadır.

## TANI

Yenidoğanda prepussyumun ventralde defektli olması ve ventral glans eğriliğinin olması hipospadias açısından şüphe uyandırmalıdır. Prepussyum dikkatli bir şekilde geri çekilerek eksternal üretral meatus incelenmelidir. Üretral orifis sıklıkla darken nadiren tam olarak kapalıdır. distal hipospadiasta % 6 oranında megameatus görülebilmektedir.

Yapılan fizik muayenede meanın yeri ve ventral penil kurtatür (kordi) olup olmadığı tespit edil- melidir. Meatal pozisyon anterior (distal), orta ve posterior (proksimal) olarak sınıflandırılmaktadır. Hipospadiaslı hastaların % 70-80' ininde meatus ya glans üzerinde ya da distal penis gövdesinde yer almaktadır. 20-30% oranında meatus orta kısımda bulunurken kalan kısmı daha ciddi hipospadiaslar oluşturmaktadır. Ciddi hipospadias ve kriptorşidizm olan hastalarda karyotip analizi yapılmalı ve DSD araştırılmalıdır.

Androjen stimülasyonu cerrahi tedavi öncesi düşünülebilir. Penis boyutunda artış ve meatusun kısmi olarak distal pozisyona hareketi hCG' ye cevap olarak izlenebilmektedir.

## SINIFLANDIRMA

Hipospadias çoğu sınıflandırma sisteminde proksimal olarak yer değiştirmiş üretral orifisin anatomik konumuna göre sınıflandırılır.

- 1- Distal - anterior hipospadias ( üretral orifis glans penis üzerinde ya da penis shaftının distalinde bulunur, hipospadiasın en sık görülen formudur)

- 2- İntermediate - orta ( penil )
- 3- Proksimal – posterior hipospadias (penoskrotal, skrotal, perineal)

## CERRAHİ ONARIM

Cerrahi onarımda amaç fonksiyonel seksüel organ elde etmektir. Aynı derecede önemli olan bir başka konu da hastanın ayaktayken düzgün idrar akışı sağlayabilmesidir. Kozmetik olarak penisin koni şeklinde glansı ve yeterli cildinin olması gerekir. Amerikan Pediatrik Akademisi' nin önerisine göre 6-12 aylıkken cerrahi onarım yapılması önerilmektedir.

## HİPOSPADİAS ONARIM TİPLERİ

### 1-DİSTAL HİPOSPADİAS

#### MAGPİ (Meatal advancement glanuloplasty)

Bu yöntem coronal hipospadiasta tercih edilir. Ciddi kordisi olmayan, üretral hareketliliği mevcut olan ve yuvarlak glansı bulunanlarda başarılı sonuçlar elde edilme ihtimali yüksektir. Coronadan 6-8 mm proksimale çepçevre insizyon yapılır. Penis cildi dikkatlice korpus spongiosuma ve üretraya zarar vermeden diseke edilerek sıyrılır. Kordi veya penil torsiyon bu aşamada düzeltilebilir. Distal meatal uçtan distal glans çukuru doğru boylamasına insizyon yapılır. İnsizyon hattının kenarları tranvers olarak absorbe olabilen sütür ile Heineke-Mikulicz yöntemiyle yaklaştırılır. Mea ventral kenarı distale çekilir. Sonrasında glans derin ve yüzeysel sütürlerle birbirine yaklaştırılır. Bu işlem sırasında dorsal sünnet derisi Byars flepte olduğu gibi traşlanarak yeterli cilt dokusu elde edilir.

### Üretral Plate' in in Situ Tübularizasyonu

Üretral plate' in in situ tübularizasyonu Rich ve arkadaşlarının öncülüğünde tanımlanmış olup horizontal üretral plağın flep ile kapatılmasına dayanmaktadır. Elde edilen başarı oranı yüksektir. Snodgrass bu tekniği üretral plağın korporal cisimlerine doğru derin plak insizyonu ile Triersch-Duplay tübularizasyonu olarak modifiye etmiştir. Birçok merkezin deneyimleri, bu konseptin deneyimlerini desteklemiştir. Ventral olarak üretral meatustan 1-2 mm proksimale sirküferensiyel insizyon yapılarak cilt penoskrotal birleşimden ayrılır. Penil kurva tür, gerekli ise dorsal orta hat plikasyonu ile bu aşamada düzeltilir. Üretra üzerinden geçecek ve paralel insizyonları birleştirecek şekilde transvers insizyon yapılarak üretral plate'i sınırlayan insizyon yapı-

lır. Bu noktada kritik nokta penis ucundan gerekli olduğunda hipospadik meatusa kadar yapılan longitudinal orta hat insizyonudur. Meatal darlık sıklığı yapılan plate üzerinde distal kısımda gerçek insizyon yapılmayarak, bu alandaki insizyonun limitlenmesi ile azaltılır. Üretral plate insizyonunun derinliği primer olarak glans ve glanüler yarığın konfigürasyonuna bağlıdır. Katater mesaneyeye kadar geçirilir. 2 katlı devamlı subepitelyal kapatma ile tübülerize plak kapatılır ve yeni üretra oluşturulur. Subepitelyal 6-0 poliglaktin sütür ile glans kanatları coronadan itibaren birbirine yaklaştırılır. Glans kanatları, mukozal yapılar ve ventral şaft cildi birbirine yaklaştırılır. Bu yaklaştırmanın dezavantajları neoüretranın dorsal prepüsyal ve şaft cildinden hazırlanan iyi kanlanarak subkütanöz (dartos) doku flebi ile ikinci kat olarak örtülmesi ile azaltılmaktadır.

Daha proksimal onarımlarda ilk olarak proksimal plak insizyonu ve sonrasında yeterli yükseklik ve genişlikte üretral plak elde edilmişse distal plak insizyonu ile onarıma devam edilir. 2 katlı poliglaktin subepitelyal kapatım ile başarılı TIPU onarımları bildirilmiştir. Komplikasyon oranı toplamda %25 ve fistül formasyon sıklığı %10'dur.

### 2- ORTA VE PROKSİMAL HİPOSPADİAS VEYA KORDİYLE BİRLİK OLAN DİSTAL HİPOSPADİAS

#### Onlay Ada Hipospadias Onarımı (Onlay Flep)

Van Hook 1986'da proksimal hipospadias onarımında vasküler pedikül tabanlı prepüsyel flep konseptini tanımlamıştır. Asopa ve arkadaşları bu tekniği geliştirerek prepüsyel derinin iç kısmını üretroplastide kullanmışlardır. Duckett 1980'de daha ileri bir geliştirme ile transvers ada flep onarımını tanımlamıştır. Ada onlay flep tranvers prepüsyel ada flepten elde edilmektedir. Kordi mevcut olması halinde onarım subkütan doku di seksiyonu ve dorsal orta hat plikasyonu ile onarılmaktadır. Bu onarımda üretral plak bölünmesi sadece %10 vakada gerekli olmaktadır. Hipospadias onarımında 1980'lerde histolojik deneyimlerden sonra vasküler doku ve düz kas lifleri içeren spongiyöz doku konsepti kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüze kadar %90 hastada subkoronal hipospadias onarımında onlay ada flebi kullanılmıştır. TIP onarımı sonrası kullanımı azalsa da, hipospadias onarımında önemli bir kısmı tutmaktadır.

Sirküferensiyel insizyon koronanın 6-8 mm proksimalinden dorsal olarak başlanarak ventralde meatusun proksimaline kadar devam edilir. İnsizyona ventral şaft cildinin proksimalinden penoskrotal birleşim noktasında orta hatta kadar devam ettirilir. Üretral plak üzerinde

glansa doğru paralel 5 mm genişliğinde veya daha dar insizyonlar yapılır. Bu oluşum meatal oluk çevresinde glans ventralinde kıvrım oluşturur. Bu noktada alttaki spongiyoz dokuya zarar vermemek esas olmalıdır. Cilt ve dartos fasya kalan kordinin düzeltilmesi için düşülür. Flep için disseke edilen cildin kanlanmasının bozulmasına dikkat edilmelidir. Üretral plak kalınlığının 2 mm üzerinde olmasına gerek yoktur.

Ada onlay flep 5-0 askı sütürleri ile prepüsyel cildin iç kısmından ayrılır, bu sütürler ile dokunun prepüsyumun içi ve dışı arasında tutulumu sağlanır. Bu epitelyum dokudan 8-10 mm'lik kısmı prepüsyum içi ve dışının birleşim yerindeki cildin altından keskince bölünür. Flep ve üretral plate' in kombinasyonundaki uzunluk yaklaşık 10 mm olmalıdır. Bu genişlik anastomoz hattında üretral meatustan daha geniş olmamalıdır.

Vasküler pedikülün serbestlenmesi orta hattın başlanmalıdır. Bu ayırım dorsal penil shaft cildine giden kanlanmadan kolaylıkla yapılır. Bu teknikte flebin kanlanması ve düzgün bir hatta olması sağlanmaktadır. Ventral sünet cildinin ayırımının başlangıç sirkümfersiyal insizyonu sırasında tamamlanması dorsal vasküler pedikül tabanını serbestler. Böylece flep izolasyonunda prepüsyel cildin mobilizasyonu genişlemiştir. Sonrasında bu flep ventrale döndürülür. Bazende vasküler mezenterden glansın içinden geçebileceği ve sonrasında proksimalden ve distalden glansı kaplayacak bir pencere açılır. Deneyimlerde çok geniş bir üretanın oluşturulması kink oluşumuna veya divertikül oluşumuna neden olmaktadır. Oluşturulan flep plate' in kenarından 7-0 poliglaktin sütür ile tek tek bağlanır. 8f feeding tüp glansplastide ve üretra oluşumunda üretra içine yerleştirilir. Glanüloplasti 6-0 poliglakonat sütür ile yapılır. 6 f Kendall üretral stent yerleştirilir. Dorsal prepüsyel cilt orta hatta ayrılır ve ventral olarak döndürülerek yeterli sirkümfersiyal cilt sağlanır.

### Transvers Ada Tüp Flebi

Transvers ada tüp onarımı tek basamakta düzeltilebilecek ciddi kordi ile beraber proksimal hipospadiasta tercih edilmekte ve önerilmektedir. Bu teknikte onlay tekniğinde olduğu gibi iç prepüsyel cilt kullanılmaktadır. Fakat yeni üretra yapımı için vaskülarize üretral plate kullanılmamaktadır.

Büyük glansplastide, penil eğrilik ve yarık şeklinde gözükme meatus olması ada tüp onarımının popüler olmasını sağlamaktadır. Ayrıca yeni üretanın bol miktarda prepüsyel cilt içermesi üretral divertikül oluşumuna ve türbülanslı idrar akımına neden olmaktadır. Bu nedenle modifiye teknikler tanımlanmaktadır.

Cilt insizyonu penisin penopubik bağlantıda dorsal ve penoskrotal bağlantıda ventral yönde gömülmesini hızlandırır. Üretra onlay onarımında olduğu gibi proksimal olarak vaskülarize spongiyoz dokuya açılır. Üretral plate coronada taşınır ve corporal doku diseke edilir. Yapay ereksiyon sağlanarak kalan dokudaki kurvatür gözlenir ve çeşitli teknikler kullanılarak penis doğrultur.

Ada onarımında tanımlandığı gibi bir kısım iç prepüsyel cilt diseke edilir. Pedikül flep ortaya çıkarılır ve ventrale çekilir. Bu noktada doku tüp şeklinde kıvrılır. İlk olarak medial kenar üretraya bağlanır. Bu manevra flebin optimal olarak karşı taraftan gerilmiş olan ciltten çekilebilmesini sağlar. Bu oluşturulan yeni tüp doğal üretraya anastomoz yapılır. İkinci tek tek atılan sütürlerle tüp glans içine gömülür.

Glansplastide 6-0 poliglakonat sütür ile glans kesik uçlarına paralel atılır. Üretral stent yerleştirilir, dorsal prepüsyel cilt bütün hipospadias onarım bölgesini kaplar.

### İki Basamaklı Onarım

Tek basamakta onarımın güç olacağı, ciddi kurvatür bulunan proksimal hipospadiaslarda iki basamaklı onarım tercih edilir. Vasküler pedikülün onlay tüp sırasında zarar gördüğü az bir vakada bu onarım gerekebilir. Bildirilen vakalarda bu tür durumlarda tek basamaklı onarıma göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Onarımda bir fistül bırakılır, bu fistül ikinci kısımda onlay onarım veya tüp onarım ile kapatılır.

İki basamaklı onarım sıklıkla skrotoplastide gerektirmektedir. Çünkü bu vakalarda ciddi kurvatür mevcut olup, plate'in proksimale taşınması gerekmektedir. Nadiyen dahi olsa dermal greft veya tunika vajinal flebin ventral tunika albuginadaki defekte taşınması gerekebilir. Dorsumdaki prepüsyel cilt ventral flep için bölünerek döndürülür. Bu flep üretral plate yerini alır.

İkinci basamak 6 ay sonrasına planlanır. Bu noktada meatustan ve glanstın başlayan 12-15 mm paralel vertikal insizyonlar yapılır. Glans kanatları Thiersch-Duplay onarımındaki gibi mobilize edilir. Ayrıca glans TIP onarımında olduğu gibi orta hattın kesilmesi gerekebilir. İnsizyonlar tamamlanır ve yeni üretra Thiersch-Duplay tekniğiyle onarılır. Bu onarım dartos doku ile kaplanır. Bir kısım vakada ise diğer tarafın spermatik kordun dan alınan vajinal proses flep ile kaplanır.

Bazı vakalarda skrotuma sütür hattının konulması iyileşmeyi hızlandırır. Üçüncü bir basamakta bu penis skrotal fleplerden 3-12 ay sonrasında mobilize edilir.

## Serbest greft

Ciddi proksimal hipospadiaslarda ve tekrarlayan hipospadias onarımlarında yeni üretra yapımında veya üretral plate'i uzatmak için serbest greftler kullanılır. Primer onarımda prepüsyel cilt kullanımı veya üretral plate kullanımı serbest greft kullanımına ihtiyaç bırakmamaktadır. Mesane mukozası, tunika vajinalis ve bukkal mukoza serbest greft için kullanılan dokulardır.

Deneyimlerde mesane mukozası bukkal mukozaya göre daha sert bir dokudur. Esneme payı daha azdır. Bukkal mukoza kalın epitelyuma, kuvvetli gerginliğe ve tip 4 kollojene sahip olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Bukkal mukoza alt dudaktan veya iç yanaktan Ste-non kanalına zarar vermeden alınır. Bu greft onlay onarımında iskele olarak kullanılır. Bu yapımda greft 18 gauge iğne ile deliklere ayrılarak bütün adipoz dokuya yayılması sağlanır. Böylece sıvı ve kan beslenmesini sağlamakta, hematoma oluşumunu engellemektedir. Graft epitelinin kenarları çevre şaft cildine sütürlenir. Birçok plikasyon sütürü ile kanlanması sağlanır. Onarım sonrası stent kalma süresi 10 ile 21 gün arasında değişir. Birinci basamak onarımlarda gliserinli pamuk sütürler ile greft bölge üzerine kapatılır. Birçok vakada suprapubik katater mesaneye sistoskopi eşliğinde yerleştirilir. Böylece yeni greft üriner akımdan korunur.

Metro ve arkadaşları ile Hensle ve arkadaşları uzun dönemli bukkal mukoza onarım sonuçlarını bildirmişlerdir. 32% ve 57% oranında meatal stenoz ve greft striktürü 11 aylık dönemde görülmüştür.

## MEDİKAL TEDAVİ

Sistemik testosteron, topikal testosteron, dihidrotestosteron (DHT) ve hCG; preoperatif olarak glans boyunu artırmak ve üretral yatağın daha iyi tübülerize olmasını sağlamak için preoperatif olarak kullanılmış olsa da medikal tedavi için kılavuzlarda bir öneri bulunmamaktadır. Eğer tedavi uygulanıyorsa cerrahi sırasında ve sonrasındaki komplikasyonları azaltmak için cerrahiden 1-2 ay önce tedavi sonlandırılmalıdır.

## DOKU MÜHENDİSLİĞİ

İmplantasyondan önce hücrelerle tohumlanmış sentetik ve doğal polimerler dahil olmak üzere üretral onarım için çeşitli biyomateryal türleri düşünülmüştür. Bunlardan bazıları polimerik ve ekstrasellüler matris türevli ve hücre tohumlu materyaller ve biyoaktif faktörlerin dahil edilmesi işlemleridir. Üretral doku mühendisliği biyomateryallerindeki ve üretim yöntemlerindeki ilerlemeler, gelecekteki üretral replasman

yaklaşımlarının dayanabileceği sağlam bir temel oluşturmuştur. Halihazırda mevcut olan deneysel kanıtlar, uzun ve karmaşık üretral defektlerin, daha kısa defektlerde fayda gösteren onlay greftlerin aksine, tübüler hücre yüklü yapılar gerektiğini göstermektedir. Üretral replasman için biyomateryal ve hücrelerin ideal kombinasyonu arayışı devam etse de, farklı hücre türlerinin tohumlandığı kompozit materyallerle optimal sonuçların elde edilebileceği görülmektedir.

## KOMPLİKASYONLAR

Hipospadias cerrahisinden sonra postoperatif erken dönemde hemoraji, cerrahi yara yeri enfeksiyonu ve ödem oluşumu gibi erken dönem komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca üretrokütenöz fistül, üretral striktür, meatal stenoz, üretral divertikül oluşumu ve kurvatür relapsı gibi spesifik postoperatif komplikasyonlar da izlenmektedir.

### Üretrokütenöz fistül

Tekniğe adaptasyon, plastik cerrahi prensiplerinde olduğu gibi doku bağlarının daha sıkı yapılması, sütür hattının üst üste gelmemesi ve ek dokuların bölgeye taşınması ile fistül oluşumu en aza indirilir. Ada onlay hipospadias onarımında fistül oluşumunu %5'den daha az olarak bildirilen çalışmalar vardır.

Eğer fistül oluşumu tespit edilmişse yeni onarım için 6 ay beklenmelidir. Bu dönem inflamasyonun ve ödemin çözülmesini sağlamaktadır. Küçük bir fistül sadece o alanın çıkarılmasıyla düzeltilebilirken, daha büyük veya kompleks bir fistül onarımı prepüsyel veya dartos tabanlı cilt flebinin onlay kapatılmasıyla sağlanabilir. Bazen dorsal doku trans pozisyonu da kullanılabilir. Deneyimlerde distalde bulunan küçük kompleks fistül onarımının daha zor olduğu görülmüştür.

Üretrokütenöz fistüllü ciddi hipospadiaslarda veya ciddi striktür gelişenlerde anormal doku çıkarılıp bukkal mukoza greft ile iki basamaklı onarım sağlanabilir. %86 gibi yüksek başarı oranları gözlemlenmiştir.

Bukkal mukoza greftinin kompleks hipospadias hastalarında kullanımı komplikasyonlara neden olabilir. %12,5 meatal stenoz, %31 oranında üretral striktür ve %25 oranında üretrokütenöz fistül oluşumu izlenmektedir. Bu sonuçlar kısa dönemli takiplerde elde edilmiş olup, uzun dönem sonuçları içermemektedir.

### Üretral divertikül ve meatal darlık

Üretral divertikül bağımsız bir komplikasyon olarak ortaya çıkabildiği gibi meatal darlığa sekonder olarak

da ortaya çıkabilmektedir. Yeterli dokunun primer onarımında kullanılmaması veya onlay onarımında tam kapatılmama divertikül oluşumunu artırmaktadır. Bu divertikül lokal dokunun çıkarılıp açıklığın kapatılmasıyla düzeltilebilir. Aşırı divertiküldeki daralmaya cerrahlar dikkat çekmektedir. Üretroplastideki fazla darlık defekte uzunluk fazla ise yüksek hızlı işeme ve yassı çıkışa neden olmaktadır. Cerrahi öneriler divertikül onarımı için bir yıl beklenilmesi gerektiğidir. Bir yıl onlay onarımdan veya tüp onarımından sonra yeniden kanlanma için gerekli olan bir zamandır.

Üretral meatal darlık vasküler beslenmenin distal üretrada yeterli olmaması sonucu ortaya çıkabilir. Birçok teknikte bu durum azaltılmıştır. TIP veya MAGPI tekniklerinde distal üretral plate' in limitlenmesi ve gergin glansplastiden uzak durulması ile meatal darlık daha az izlenmektedir. Bir çalışmada distal hipospadias onarımında Matheiu yönteminde Üretral Plate' in In Situ Tübularizasyonu yönteminde çok daha az üretral darlık geliştiği gösterilmiştir.

## TEDAVİ SONRASI UZUN DÖNEM SONUÇLAR

Mevcut hipospadias araştırmalarının çoğu gözlemsel raporlara dayanırken, literatürde hipospadias onarımı tekniklerinin standardizasyonu, komplikasyon ve sonuç değerlendirmesinin standart tanımları yoktur. Bunun yanı sıra fonksiyonel sonuçlar esas olarak üroflowmetri ve işeme sonrası rezidüel idrar ölçümleriyle değerlendirilirken hipospadias onarımından sonra psikoseksüel işlevin değerlendirilmesi için standart bir sorgulama formu mevcut değildir.

Hipospadias onarımından sonra tüm hastaların %70' inden fazlasında kozmetik sonuçlar tatmin edici olarak kabul edilir. En kötü sonuçlar proksimal ve kompleks hipospadias nedeniyle tedavi edilen hasta grubudur ve bu grupta hastaların % 50'den fazlası penislerinin görünümünden memnun olmadıklarını bildirmişlerdir.

Genel olarak, düzeltilmiş hipospadiaslı erkeklerde cinsel işlevin % 80'den fazla tatmin edici olduğu bildirilmiştir. Ruppen Greeff ve ark. düzeltilmiş distal hipospadias türleri ile sünnetli penisler arasında bir fark görmediklerini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada kadınlar, penisin en az önemli yönünün meatusun pozisyonu ve şekli olduğunu bildirmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Fernandez N, Chua M, Villanueva J, Varela D, Bagli D, Shnorhavorian M. Neural network non-linear modeling to predict hipospadias genotype-phenotype correlation. *J Pediatr Urol.* 2023 Jun;19(3): 288.e1-288.e11. doi: 10.1016/j.jpuro.2023.01.005. Epub 2023 Jan 18.
2. Bergman JE, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJ, Addor MC et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol.* 2015 Dec;33(12):2159-67. doi: 10.1007/s00345-015-1507-6. Epub 2015 Feb 25.
3. Morera AM, Valmalle AF, Asensio MJ, Chossegros L, Chauvin MA, Durand P et al. A study of risk factors for hypospadias in the Rhône-Alpes region (France). *J Pediatr Urol.* 2006 Jun;2(3):169-77. doi: 10.1016/j.jpuro.2005.09.008. Epub 2005 Dec 22.
4. Fredell L, Kockum I, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, Läckgren G, Pedersen J, Stenberg A, Westbacke G, Nordenskjöld A. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1423-7.
5. Lund L, Engebjerg MC, Pedersen L, Ehrenstein V, Nørgaard M, Sørensen HT. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *Eur Urol.* 2009 May;55(5):1022-6. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.005. Epub 2009 Jan 13. Erratum in: *Eur Urol.* 2009 Nov;56(5):e41.
6. Wood D, Wilcox D. Hypospadias: lessons learned. An overview of incidence, epidemiology, surgery, research, complications, and outcomes. *Int J Impot Res.* 2023 Feb;35(1):61-66. doi: 10.1038/s41443-022-00563-7. Epub 2022 Mar 29.
7. Yang Z, Li J, Liu P, Fang Y, Wang X, Fan S, Li Z, Shao Z, Xia Y, Wang Z, Liu H, Sun N, Song H, Zhang W. Effectiveness of penile ventral curvature correction and the trend of hypospadias repair: a prospective study of the national center in China. *BMJ Paediatr Open.* 2023 Jul;7(1):e001984. doi: 10.1136/bmjpo-2023-001984.
8. van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr.* 2017 Apr;176(4):435-441. doi: 10.1007/s00431-017-2864-5. Epub 2017 Feb 11. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2017 Oct;176(10):1443. doi: 10.1007/s00431-017-2971-3.
9. Gupta A, Khosa J, Barker A, Samnakay N. Clinical spectrum and management options for prostatic utricle in children. *J Pediatr Surg.* 2022 Nov;57(11):690-695. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.01.013. Epub 2022 Jan 19.
10. EAU Guidelines of Pediatric Urology 2024. C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, (Vice-chair), A. Bujons, B. Burgu, M. Castagnetti, L.A. 't Hoen, F et al.
11. Livne PM, Gibbons MD, Gonzales ET Jr. Meatal advancement and glanuloplasty: an operation for distal hypospadias. *J Urol.* 1984 Jan;131(1):95-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)50218-9.
12. Alshafei A, Cascio S, Boland F, O'Shea N, Hickey A, Quinn F. Comparing the outcomes of tubularized incised plate urethroplasty and dorsal inlay graft urethroplasty in children with hypospadias: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2020 Apr;16(2):154-161. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.01.009. Epub 2020 Jan 22.
13. Faraj S, Bouty A, Demede D, Gorduz D, Barras M, Mariani A et al. Hypospadias preputial flap onlay technique - Step by step. *J Pediatr Urol.* 2023 Jun;19(3):347-348. doi: 10.1016/j.jpuro.2023.02.013. Epub 2023 Feb 22.
14. Xiao D, Nie X, Wang W, Zhou J, Zhang M, Zhou Z et al. Comparison of transverse island flap onlay and tubularized incised-plate urethroplasties for primary proximal hypospadias: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Sep 8;9(9):e106917. doi: 10.1371/journal.pone.0106917.
15. AbouZeid AA, Medhat Shahin AE, Elsadek M, Dahab MM, Amra HS, Shokry SS. Urethral Plate Substitution in Two-Stage Hypospadias Repair: Grafts Versus Flaps. *J Pediatr Surg.* 2023 Oct;58(10):2027-2033. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.03.006. Epub 2023 Mar 15.
16. Duckett JW. Hypospadias, In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein (eds): *Campbell's Urology*, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1998;2093-119.
17. Abbas TO, Mahdi E, Hasan A, AlAnsari A, Pennisi CP. Current Status of Tissue Engineering in the Management of Severe Hypospadias. *Front Pediatr.* 2018 Jan 22;5:283.
18. Keays MA, Dave S. Current hypospadias management: Diagnosis, surgical management, and longterm patent-centred outcomes. *Can Urol Assoc J.* 2017 Jan-Feb;11(1-2Suppl1):S48-S53.

# Doğumsal Penis ve Skrotum Anomalileri

Oğuzhan ÖNAL, Ahmet Ender CAYLAN, Ömer KUTLU

Penisin normal anatomisi prepisyum, glans, uretral meatus, koronal sulkus ve penil shaftı içerir. Penis ve skrotumun anomalileri yaygın gözlenmekte olup konjenital, kazanılmış veya iyatrojenik olabilir. Konjenital anomaliler seksüel farklılaşma, genital farklılaşma veya genital büyümeden kaynaklanabilir ve diğer sendromlar veya organ sistemleriyle birlikte olabilir. Erkek eksternal genityasının normal anatomi ve embriyonel gelişiminin anlaşılması penil ve skrotal anomalilerin tanı ve tedavisi için temeldir.

## A. PENİS ANOMALİLERİ

### 1. Prepisyum anomalileri

#### 1.1. Fimozis ve Parafimozis

Doğumda, prepisyal halkaya bağlı ve/veya glans ve iç prepisyal cilt arasındaki doğal adezyondan kaynaklanan prepisyumun hem parsiyel hem de komplet retraksiyonun yetersizliği ile olan fizyolojik fimozis vardır. Prepisyumun glanstaki ayrılmasında iki faktör vardır: (1) prepisyum altında hayatın ilk 3-4 ayında biriken smegma olarak tanımlanan epitelyal artıklar, (2) aralıklı penil ereksiyonlar. Üç yaş civarı sünnetsiz erkek çocukların %90'ında prepisyum geri çekilebilme oranı artar ve fimozis 17 yaşında %1'den az olur.[1] Sekonder fimozis ise güçlü retraksiyon ve balanitis kserosklerotika obliterans (BXO) gibi çeşitli sebeplerden dolayı görülebilir.

Sünnetsiz penise eşlik eden patolojiler parafimozis, idrar yolu enfeksiyonları (IYE) ve kanseri içerir. Glans penisin arkasında prepisyumun sıkışması olan parafimozis manüplasyon, dorsal slit prosedürü veya sirkumsizyonla zamanında düzeltilmezse nekrozla sonuçlanabilir. Çoğu vakada, ödemli ön deride distal traksiyonla

glansın manuel kompresyonu parafimotik halkanın redüksiyonuna izin verir. Beş dakika süre ile buzlu eldiven uygulanması, 1-2 saat için granüle şeker uygulaması ve ödemli cilde çok sayıda pencere açılması diğer tedavi alternatiflerini içerir.[2]

### 2. Anormal Penis Sayısı

#### 2.1. Afali

Penil agenezi genital tüberkül gelişiminin yetersizliğinden kaynaklanır.[3] Görülme sıklığı 10-30 milyon doğumda 1'dir. Karyotip hemen daima 46, XY'dir ve sıklıkla görünüm inmiş testislerle birlikte iyi gelişmiş bir skrotum varlığı ve penil shaftın yokluğu şeklindedir. Eşlik eden malformasyonlar sıktır ve inmemiş testis, vezikoüretal reflü, atnalı böbrek, renal agenezi, imperfore anüs, kas iskelet ve kardiyopulmoner anomalileri içerir.[4]

Afali görülmesi halinde yaklaşımın ambigü genitalya değerlendirme ekibi ve ebeveyn danışmanlığı ile yapılması önerilir. Erkek hastalar potansiyel olarak fertil olacaktır, ancak normal üriner, cinsel ve üreme işlevi sağlayacak kozmetik olarak kabul edilebilir falus oluşturmak için bir yetersizlik vardır. [5]Cinsiyet yapılandırılması orşiektomi ve yeni doğan döneminde feminizan genitoplastiyi kapsamaktadır. [6] Daha ileri yaşlarda yeni vajina oluşturulması gerekmektedir. Penis agenezili bir hastada posterior sagittal ve abdominal yaklaşımla intestinal yeni vajina oluşturulması ile eş zamanlı üriner sistem rekonstrüksiyonu tanımlanmıştır.[7]

#### 2.2. Difali

Penis duplikasyonu 5 milyon canlı doğumda 1 sıklığında izlenen nadir bir durumdur. [8] Küçük aksesu-



ar bir penisten tam duplikasyona kadar değişen geniş spektrumda görülebilmektedir. [9] Bazı olgularda falluslar iki korpus kavernozum ve bir üretraya sahip olup ikiz gibi gözüktürken, bazı olgularda ise her bir fallus tek bir korporeal yapı ve üretra içermektedir. Etyoloji net olarak aydınlatılamamıştır. Penisler sıklıkla eşit uzunluktadır ve yan yana uzanır. Tanıda ilk olarak renal ultrasonografi ve voiding sistoüretrografi ile üriner sistemin tamamının görüntülenmelidir. İleri inceleme için penil ultrasonografi ve MRI da yapılabilir.[10] Tedavi planlanırken tatminkar fonksiyonel ve kozmetik sonuca ulaşacak şekilde hasta bağımlı yaklaşılmalıdır.

### 2.3. Kayıp Penis

Kayıp penis, simfizis pubisten glansın ucuna kadar olan normal gerilmiş penis uzunluğu ve normal penis çapından küçük görünen penis yapısını ifade eder.[11] Bu durum konjenital veya akkiz olabilirken, ebeveynlerde tedirginliğe neden olabilmektedir. Yeni doğan fark edilmeyen penise sahip olduğu zaman, gerekli tedavi ve ailenin penisin normal olup olmadığını bilgilendirmek için detaylı inceleme gereklidir. Gerilmiş penis boyu simfizis pubisten glans ucuna kadar ölçülmelidir.

### 2.4. Gömük Penis

Gömük penis normal gelişmiş penisin suprapubik yağ dokusu tarafından örtülmesi ile ortaya çıkar ve üç gruba ayrılır; (1) penis tabanındaki cildin zayıf penopubik fiksasyonu, (2) obezite, (3) tipik olarak sirkumsizyon gibi penil cerrahiden sonra skatrisyel skardan oluşan basık penis.[12]

Muayenede gömük penis normal gerilmiş penis uzunluğuna sahip olmayan mikropenisten ayrılır. Klinisyen glansı örten derinin retraksiyonu ile glansın açılıp açılmadığını belirlemelidir. Böylece, düzeltmenin gerekli olup olmadığı cerrahın kararına kalır.

Gömük penisli çocuklarda tedavi seçenekleri etyolojiye bağlıdır. Obeziteye bağlı sekonder olarak gömük penisli hastalarda altta yatan durum tedavi edilmelidir, cerrahi girişim genellikle gereksizdir. Penil cerrahiye bağlı sekonder skarlı genç çocuklarda analjezi uygulaması ve enjeksiyondan sonra ofis şartlarında iyi bir hemostaz ile skar dokusunun dilatasyonu yapılmalıdır. Bir diğer seçenek topikal betametonon uygulaması ve manuel retraksiyondur.[13]

### 2.5. Webbed Penis

Penoskrotal füzyon olarak da bilinen webbed penis skrotal deriden penis ventrumuna doğru uzanan kon-

jenital veya kazanılmış bir durumdur. Penis, üretra ve geri kalan skrotum normal olmasına rağmen, penoskrotal web konjenital formu penis ve skrotum arasında anormal birleşim olarak ifade edilir. Kazanılmış durum sirkumsizyon veya diğer skrotal cerrahiler sırasında ventral penis cildinin aşırı çıkartılmasından kaynaklanır.

Penoskrotal web asemptomatik olmasına rağmen, kozmetik görünüm sıklıkla kötüdür. Bu durumu düzeltmek için çeşitli cerrahi yöntemler vardır. Bir yöntem gömük peniste olduğu gibi skrotumun subkutanöz dokusunun nonabsorbal bir sütürle penis shaftının bazalının ventral yüzeyine tesbitidir. Genelde, bu yöntemde transvers olarak web insizyonu, skrotumun penisten ayrılması ve cildin vertikal olarak kapatılması ile düzeltilebilir. Bir diğer durumda koronal sulkusun 1.5 cm proksimaline dairesel bir insizyon yapılır, Byar prep-suyal cilt flebi penisin ventral yüzüne transfer edilir ve geri kalan ön deri çıkartılır.

### 2.6. Mikropenis

Mikropenis yaşa göre gerilmiş ortalama penis boyu uzunluğunun en az 2.5 standart sapma (SD) altında olan normal penis penis durumudur. [14] Penil shaftın uzunluğunun çapa oranı sıklıkla normaldir, fakat genelde korpus kavernozum ciddi oranda hipoplaziktir.

Gevşek haldeki penis boyuna kıyasla ereksiyon halindeki uzunlukla daha korele olduğundan gerilmiş penis boyu uzunluğu kullanılır. Gerilmiş penis boyu uzunluğu simfizis pubise birleşiminden glansın ucuna kadar olan ölçümle tanımlanır. Özellikle yeni doğan ve obez çocuklarda yeterli ölçümü elde edebilmek için suprapubik yağ dokusu dikkatlice değerlendirilmelidir. Genelde, miadında yeni doğanda penis boyu uzunluğu en az 1.9 cm olmalıdır.

Mikropeninin en sık nedeni yeterli miktarda GnRH üretiminde hipotalamusun yetersizliği ile olan hipogonadotropik hipogonadizmdir. Mikropenis fötüsta gonadotropin uyarımının başlamasındaki gecikme veya uygunsuz zamanlamadan da kaynaklanabilir. [15] Bu hastalar mikropeninin idiyopatik formudur ve normal hipotalamo-hipofizer-testiküler aksa sahiptirler.

Mikropenisli bir çocukta ilk inceleme medikal öykü ve doğumda karyotipi içermelidir. Penis boyunun tam ölçümü, korporeal cisimlerin palpasyonu ve kriptorşidizmin değerlendirilmesi fiziksel muayenenin önemli noktalarıdır. Pediatrik endokrinolog konsültasyonu mikropeninin nedeninin ortaya konulmasında ve eşlik eden başka anomalilerin varlığının değerlendirilmesinde sıklıkla önerilir.

Etiyoloji testiküler veya santral (hipotalamik-pitüiter aks) olabilir. Testiküler fonksiyon hCG uyarımı öncesi ve sonrasında serum testosteron düzeylerinin ölçümü ile değerlendirilir. Primer testiküler yetmezlik yeterli yanıt yokluğu ve yükselmiş LH ve FSH bazal değerleri varlığı ile doğrulanır. Bazı olgularda, GnRH uyarı testi de uygulanır. Anterior hipofizer tarama testleri seri serum glikoz, sodyum, potasyum ölçümleri ve serum kortizol konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon testlerini içerir.

Hipotalamik-hipofizer-testiküler aksın değerlendirilmesinden önce, androjen tedavisi son organ yanıtını ortaya koymak için eklenmelidir. Genelde, intramüsküler testosteron enentat 3 ay süreyle verilir. Uzamış tedavi iskelet matürasyonunu geliştirmesine rağmen, kısa süreli tedavi küreleri boyu etkilemez. Bu hastalarda transdermal testosteron da kullanılır.[16]

### 3. Anormal Penis Oryantasyon

#### 3.1. Penis Kurvatür

Penis kurvatür penisin vertikal veya horizontal düzlemi boyunca meydana gelebilir. Penis kurvatür konjenital veya sirkumsizyon, diğer penis cerrahileri veya travmaya bağlı kazanılmış olabilir, kozmetik önemi vardır ve ileride cinsel zorluk yaratabilir. Penis kurvatür en sık kordi olarak adlandırılan ventral yönde izlenir ve sıklıkla hipospadias ile birlikte görülür. Bununla birlikte, kordi hipospadiyassız ve prepisyumun dorsal örtüsü dorsal örtü olmaksızın görülebilir ve sıklıkla cildin ventral bölümünün eksikliği ile birlikte görülür. [17] Hipospadiyassız erkek çocuklarda ventral kurvatür genellikle penisin deglove edilmesi, Buck fasyasının yüzeyel bölgesinde sınırlı fibröz dokunun eksizyonu ve gerekirse penis cildi örtülmesi için Byar flep oluşturulması ile düzeltilebilir. Daha ciddi vakalarda, basit dorsal plikasyon, Nesbit dorsal eksizyon veya korporeal rotasyon gerekli olabilir.

Konjenital dorsal penis kurvatür asimetrik penis ciltli veya ciltsiz izole durumda veya epispadias ve prepisyumun ventral çıkıntısı ile birlikte olabilir. Üretral anomalinin eşlik etmediği bu durumlarda cerrahi onarım penisin deglove edilmesi, Buck fasyasının yüzeyel bölgesinde sınırlı fibröz dokunun eksizyonu ve gerekirse penis cildi örtülmesi için flep oluşturulmasını içeren kordi düzeltilmesine benzer. Düzeltme sırasında, nörovasküler yapıların yaralanmasından kaçınılmalıdır.[18] Daha ciddi vakalarda plikasyon veya ventral korporeal cisimlerden elips eksizyon uygulanır. İntraoperatif artifisyonel ereksiyon gerekli olabilir.

#### 3.2. Penis Torsiyon

Penis torsiyon penis shaftının sıklıkla saatın aksi yönündeki rotasyonel deformitesidir. Çoğu vakada, penis boyu normaldir ve sirkumsizyon uygulanana kadar veya ön deri retrakte edilene kadar tanınmaz. Penis torsiyon hipospadias, kordi ve üretral anomalilerin olmadığı penis shaftı tutan dorsal hood örtü deformiteleri gibi penis cilt shaftını tutan diğer anomaliler ile birlikte olabilir. Penis torsiyonun etiyojisi açık olarak tanımlanmamıştır, fakat penis shaft derisinin anormal düzenlenmesine bağlıdır.

Penis torsiyonun çoğu formları hafiftir, 60 dereceden azdır, gerekli olan düzeltme öncelikle kozmetik öneme sahiptir. Glansın orta hattın 90 dereceden daha fazla dönmüş olabilmeye rağmen penisin tabanında korporeal cisimlerin ve korpus spongiosumun konumu normaldir. Torsiyonun hafif formlarında, düzeltme tipi olarak penis cildin deglove edilmesi, defekt ile ters yöne dönen glans rotasyonu ve glansın normal konfigürasyonu ile sonuçlanan penis cildine dikilmesini içerir.[19] 90 derece veya üzerindeki penis torsiyon olgularında penis shaftında cildin yeniden yaklaştırılması yetersiz olur. Aslında, fibröz dokunun disgenetik bantlarının tanınabilmesi ve çıkartılabilmeye için penis tabanı mobilize edilmelidir. Penis halen rotasyonlu ise düzeltme korpus kavernozum tabanına nonabsorbabl sütürler yerleştirilebilir.[20]

#### 4. Penis Kitleler

Konjenital veya akkiz penis kistleri çocuklarda en yaygın penis kitleleridir. Başlangıç öyküsü, daha önceki cerrahiler, görünüm ve boyuttaki değişimler bu lezyonların değerlendirilmesinde önemlidir.

##### 4.1. Parameatal Üretral Kist

Parameatal üretral kist proksimal üretral meatus yakınında küçük bir kabarıklık olarak izlenir. Shiraki (1975) bu kistlerin paraüretral kanalların oklüzyonundan veya bazı vakalarda koronal sulkus boyunca hatalı prepisyum ayrılmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür. Kist duvarı kolumnar epitel yanında transizyonal ve skuamöz epiteli de içerir. Tedavi anestezi altında meatal stenoza neden olmamasına dikkat edilerek kistin tam eksizyonudur.

##### 4.2. İnklüzyon Kistleri

Penisin en sık kazanılmış kistik lezyonu retrakte edilemeyen prepisyum altında biriken smegmadır. Kitle smegmaya bağlı olarak sarı renkli görünür. Prepisyumu

sıklıkla retrakte edilmeye gerek kalmaz çünkü hemen daima zamanla kendiliğinden retrakte olur. Epidermal inklüzyon kistleri sünnet ve hipospadias onarımı gibi penil cerrahilerden sonra subkutan doku içindeki epitel adaları nedeniyle oluşabilir. Epidermal inklüzyonların çıkartılması önerilir.

### 4.3. Median Rafe Kistleri

Konjenital epidermal kistler glans veya penil shaftta median penil rafe boyunca, skrotum veya perinede oluşan kistlerdir. [21]Bu konjenital lezyonlar üretranın içe katlanması sürecinde gömülü hale gelen epitel artıklardan kaynaklanabilir. Kistler küçük ve asemptomatik değilse genel anestezi altında eksizyon önerilir.

### 4.4. Konjenital Penil Nevüsler

Konjenital penil nevüsler glans ve penil shaftta oluşabilen pigmente lezyonlardır. Nevüsler melanositlerin lokalizasyonuna göre sınıflandırılır: dermal (sadece dermisi tutan), bileşke (sadece dermal-epidermal bileşkeyi tutan) ve bileşik (dermis ve dermal-epidermal bileşkeyi içeren). Bunlar yüzeysel ve benign olma eğilimindedir ve eksize edilmelidir.[22]

### 4.5. Jüvenil Ksantogranülomlar

Jüvenil ksantogranülomlar belirgin olarak infant veya erken çocukluk dönemlerinde izlenen penisin kendini sınırlayıcı, nadir olmayan benign lezyonlarıdır. Bu lezyonlar hızlı başlayan tek veya multiple pigmente (sarı, turuncu, altın rengi, kahverengi veya kırmızı) nodüller olarak görünürler. Çapları 2-20 mm ölçülür ve iyi sınırlı, sert ve esnektiler. Bu lezyonlar doğumda %20 olmak üzere penis [23]veya skrotumu [24]etkileyebilir. Lezyon sıklıkla kendini sınırlayıcıdır ve yaklaşık 1 yıllık izlem dönemi olası gereksiz ablatif genital cerrahiden kaçınmak için önerilir.

## 5. Aksesuar Üretral Delikler

### 5.1. Konjenital Üretral Fistül

Normalde üretral meatus glansın ucunda lokalizedir, fakat nadiren aksesuar üretral açıklık oluşabilir. Konjenital üretral fistül, üretra ve meatus normal iken tipik olarak koronal veya subkoronal pozisyonda yer alan bir üretral fistülün mevcut olduğu bir durumdur.

Tedavide fistül çepeçevre kesilir, hipospadias tamiirinden sonra olan üretrakutanöz fistüllerde olduğu gibi çok tabakalı olarak kapatılır; veya glans bağlantısı ince ise ventral glans distal üretra boyunca açılabilir ve dis-

tal üretra Thiersch-Duplay tubularizasyonu ile kapatılır veya üretral tabakanın insizyonu ve tubularizasyonu ile kapatılır.

### 5.2. Üretral Duplikasyon

Üretral duplikasyon nadir bir konjenital anomalidir ve literatürde tahminen 200 olgu bildirilmiştir.[25] Duplikasyon en sık bir üretral ventralde diğeri dorsalde lokalize olmak üzere sagittal planda meydana gelir. Ventral üretra idrar akışı ve eksternal sfinkter ve verumontanum gibi anatomik belirteçleri içerirken, genelde idrar akımı olsun veya olmasın dorsal üretra aksesuar üretra olarak düşünülür. Üretral duplikasyonun en sık bulgusu iki meatus ve iki idrar akımıdır. [26]

Hasta değerlendirmesi voiding sistoüretrogram, retrograd üretrogram ve sistoüretroskopi sırasında anatominin direkt gözlenmesini içerir. Üretral duplikasyonun tedavisi sıklıkla semptomatik çocuklar için önerilir.[27] Müdahale için geçerli bir endikasyon olarak sadece kozmetik görünüm bazı araştırmacılar tarafından savunulmaktadır. [28]Cerrahi onarım aksesuar traktın tam eksizyonu, elektrolüfügurasyon ve aksesuar trakta sklerozan ajan enjeksiyonu, iki üretra arasında ince bir septum varsa septotomi ve fonksiyonel üretraya aksesuar traktın üreteroüreterostomisini içerir.[29]

## 6. Genital Lenfödem

Konjenital veya kazanılmış genital lenfödem progresif penil veya skrotal şişmeye neden olan yetersiz lenfatik drenajla karakterize bir hastalıktır. Konjenital lenfödem sporadik (%85) veya genetik (%15) olabilir ve çeşitli yaşlarda izlenebilir.[30]Genital lenfödem pubertede meydana gelirse ve sporadik ise lenfödem prekoks olarak ifade edilir. Konjenital lenfödemli hastaların yaklaşık %80'inde hastalık başlangıcı puberte olur.

Başlangıç tedavisi izlemdir, fakat lenfödem önemli ve progresif ise cerrahi tedavi gerekebilir. Cerrahi tedavinin amacı tutulmuş tüm dokunun çıkartılması olmalıdır. Definitif cerrahi tedaviden sonra komşu alanlarda tekrarlayabilecek lenfödem hakkında anne-baba bilgilendirilmelidir.

## B. SKROTAL ANOMALİLER

### 1. Skrotal Transpozisyon (Skrotal Engulfment)

Daha hafif formları bifid skrotum, çörek (doughnut) benzeri skrotum, prepenil skrotum ve şal (shawl) skrotum olarak tanımlanan penoskrotal transpozisyon parsiyel veya komplet olabilir. Embriyolojik nedeni

labioskrotal kabartının inkomplet veya yetersiz migrasyonundan kaynaklanıyor olabilir. Hastalar renal ultrasonografi ve voiding sistoüretrografi ile değerlendirilmelidir.

Cerrahi tedavi sıklıkla hipospadias veya diğer penil onarımlar sırasında uygulanır. Skrotumdan penisin serbestleştirilmesi, cilt flepleri oluşturulması, pozisyonuna bağlı olarak skrotumun yeniden yerleştirilmesi ve penisin yukarı mobilizasyonunu amaçlayan çeşitli skrotoplasti teknikleri tanımlanmıştır.[31]

## 2. Bifid Skrotum

Labioskrotal katlantıda deformite ile oluşan bifid skrotum tam olarak ayrıktır ve median rafe yoktur. Bu anomali genelde proksimal hipospadiyas ile birlikte ve cerrahi onarım hipospadiyas onarımı sırasında yapılır.

## 3. Ektopik Skrotum

İnguinal kanal boyunca bir hemiskrotumun anormal pozisyonu olan ektopik skrotum nadir bir durumdur. Yerleşim suprainguinal (en sık), infrainguinal veya perineal olabilir.[32] Bu anomali sıklıkla kriptorşidizm, inguinal herni ve mesane ekstrofisi yanı sıra popliteal pterijyum sendromu ile birlikte.

Ektopik skrotumlu hastalarda ultrasonografi ile üst üriner sistemin incelenmesi yapılmalıdır. Skrotoplasti ve orşiopeksi 6-12 ayda veya eşlik eden anomaliler için cerrahi gerekli ise daha erken uygulanabilir.[33]

## 4. Skrotal Hipoplazi

Bir veya iki taraflı skrotumun yavaş gelişmesi olan skrotal hipoplazi en sık olarak inmemiş testisli erkek çocuklarda meydana gelir ve sıklıkla ambigüus genitalyalı infantlarda saptanır. Deformite labioskrotal katlantının gubernakular şişliğindeki yetersizlikten kaynaklanır.

## 5. Skrotoşizis

Mekonyum peritonitis mekonyum hidroselini içeren genital bulgulara sıklıkla neden olabilir ve skrotoşizis olarak adlandırılan skrotumun konjenital yırtığıdır. [34] Bu durum bir veya her iki testisin skrotal keseden çekilmiş olmasından kaynaklanır. Skrotoşizis saptandığı zaman, klinisyen mekonyum peritonitinden şüphe etmeli ve uygun değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi orşiopeksi ve skrotal duvar defektinin primer olarak kapatılmasıyla olan skrotal eksplorasyonu içerir.

## C. GENİTALYANIN VASKÜLER LEZYONLARI

Genitalyanın vasküler lezyonları nadir gözlenmekte olup lezyonlar hemanjiom ve vasküler malformasyonları içerir. Hemanjiyomlar cilttedir ve sıklıkla konjenitaldir. Vasküler malformasyonlar subkutan dokuda doğumda vardır ve travma, sepsis ve hormonal değişimlere sekonder olarak genişleme eğilimindedirler. [35] Vasküler malformasyonlar yavaş akımlı (kapiller, lenfatik, venöz) ve hızlı akımlı (arteriyel, arteriovenöz) tipler olarak da ayrılabilir.

### 1. Konjenital Hemanjiyomlar

Konjenital hemanjiomlar sık görülmekte olup tüm hemanjiomların yaklaşık %1'inde genitalya etkilenir. [36] Çilek hemanjiyomlar en yaygın tiptir ve immatür kapiller damarların proliferasyonundan kaynaklanır. Ciltte meydana geldikleri için bunlar kutanöz hemanjiyomlar olarak da adlandırılır. Çoğu lezyon tedavi gerektirmez. Eğer ülserasyon gelişirse, kanamadan olan komplikasyonları önlemek için cerrahi gereklidir. Tedavinin en popüler türü kısa süreli oral kortikosteroidlerdir. Lazer terapi uygulamaları ya da cerrahi rezeksiyon yapılabilir. [37]

### 2. Subkutan Hemanjiyomlar

Kavernöz hemanjiyom olarak da tanımlanan subkutan hemanjiyomlar kutanöz varyasyonlarda daha az sıklıktadır. [38] Doğumda veya hayatın daha sonraki dönemlerinde saptanabilir. Gerileme eğiliminde olan kutanöz hemanjiomların aksine, kavernöz hemanjiomlar büyük boyutlara genişleyebilirler ve dikkatlice tedavi edilmelidirler. Lezyonlar sert olmasına ve hasta arkaya yaslanmış durumda dekomprese olmamasına rağmen fizik muayenede varikosele benzer bir şekilde "solucan torbası" hissi vermektedir. En-blok rezeksiyon tedavide uygulanabilir ve preoperatif anjiyoembolizasyon ile kitle boyutu ve kanama riski azaltılabilir.

### 3. Klippel-Trénaury-Weber Sendromu

Klippel-Trénaury-Weber Sendromu yumuşak doku ve kemikte hemihipertrofi ile birlikte çoğunlukla nevus flammeus, kutanöz vasküler malformasyonlar üçlüsüdür. Bu vasküler lezyonlar kanama eğilimindedir. Hemanjiyomların eksizyonu ciddi kan kaybına neden olabilir.

## KAYNAKLAR

- J. Oster, "Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys.," *Arch Dis Child*, vol. 43, no. 228, pp. 200–203, Apr. 1968, doi: 10.1136/adc.43.228.200.
- K. Mackway-Jones and S. Teece, "Best evidence topic reports. Ice, pins, or sugar to reduce paraphimosis.," *Emerg Med J*, vol. 21, no. 1, pp. 77–8, Jan. 2004.
- J. K. Roth, R. H. Marshall, J. R. Angel, M. Daftary, and R. W. Lewis, "Congenital absence of penis," *Urology*, vol. 17, no. 6, pp. 579–583, Jun. 1981, doi: 10.1016/0090-4295(81)90080-7.
- S. J. Skoog and A. Barry Belman, "Aphallia: Its Classification and Management," *Journal of Urology*, vol. 141, no. 3 Part 1, pp. 589–592, Mar. 1989, doi: 10.1016/S0022-5347(17)40903-7.
- P. B. Hoebeke, K. Decaestecker, M. Beysens, Y. Opendakker, N. Lumen, and S. M. Monstrey, "Erectile Implants in Female-to-Male Transsexuals: Our Experience in 129 Patients," *Eur Urol*, vol. 57, no. 2, pp. 334–341, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.013.
- S. Glüer, J. Fuchs, and H. Mildenerberger, "Diagnosis and current management of penile agenesis," *J Pediatr Surg*, vol. 33, no. 4, pp. 628–631, Apr. 1998, doi: 10.1016/S0022-3468(98)90330-X.
- T. W. Hensle and G. E. Dean, "Vaginal Replacement in Children," *Journal of Urology*, vol. 148, no. 2 Part 2, pp. 677–679, Aug. 1992, doi: 10.1016/S0022-5347(17)36690-9.
- J. G. Hollowell, R. Witherington, A. J. Ballagas, and J. N. Burt, "Embryologic Considerations of Diphallus and Associated Anomalies," *Journal of Urology*, vol. 117, no. 6, pp. 728–732, Jun. 1977, doi: 10.1016/S0022-5347(17)58603-6.
- K. Gyftopoulos, K. P. Wolfenbuttel, and R. J. M. Nijman, "Clinical and embryologic aspects of penile duplication and associated anomalies," *Urology*, vol. 60, no. 4, pp. 675–679, Oct. 2002, doi: 10.1016/S0090-4295(02)01874-5.
- L. Marti-Bonmati, F. Menor, J. Gomez, H. Cortina, and F. G. Ibarra, "Value of Sonography in True Complete Diphallia," *Journal of Urology*, vol. 142, no. 2 Part 1, pp. 356–357, Aug. 1989, doi: 10.1016/S0022-5347(17)38757-8.
- P. S. Bergeson, R. J. Hopkin, R. B. Bailey, L. C. McGill, and J. P. Piatt, "The inconspicuous penis.," *Pediatrics*, vol. 92, no. 6, pp. 794–9, Dec. 1993.
- A. J. CASALE, S. D. BECK, M. P. CAIN, M. C. ADAMS, and R. C. RINK, "CONCEALED PENIS IN CHILDHOOD: A SPECTRUM OF ETIOLOGY AND TREATMENT," *Journal of Urology*, vol. 162, no. 3 Part 2, pp. 1165–1168, Sep. 1999, doi: 10.1016/S0022-5347(01)68114-X.
- J. S. PALMER, J. S. ELDER, and L. S. PALMER, "THE USE OF BETAMETHASONE TO MANAGE THE TRAPPED PENIS FOLLOWING NEONATAL CIRCUMCISION," *J Urol*, vol. 174, no. 4, Part 2 of 2, pp. 1577–1578, Oct. 2005, doi: 10.1097/00005392-200510020-00015.
- I. A. Aaronson, "Micropenis: Medical and Surgical Implications," *Journal of Urology*, vol. 152, no. 1, pp. 4–14, Jul. 1994, doi: 10.1016/S0022-5347(17)32804-5.
- P. A. Lee *et al.*, "Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification.," *Johns Hopkins Med J*, vol. 146, no. 4, pp. 156–63, Apr. 1980.
- S. K. Choi, S. W. Han, D. H. Kim, and B. de Lignieres, "Transdermal Dihydrotestosterone Therapy and its Effects on Patients with Microphallus," *Journal of Urology*, vol. 150, no. 2 Part 2, pp. 657–660, Aug. 1993, doi: 10.1016/S0022-5347(17)35576-3.
- J. Cendron and Y. Melin, "Congenital curvature of the penis without hypospadias.," *Urol Clin North Am*, vol. 8, no. 3, pp. 389–95, Oct. 1981.
- L. Baskin, "Hypospadias: a critical analysis of cosmetic outcomes using photography," *BJU Int*, vol. 87, no. 6, pp. 534–539, Apr. 2001, doi: 10.1046/j.1464-410X.2001.00092.x.
- Y. Bar-Yosef, J. Binyamini, H. Matzkin, and J. Ben-Chaim, "Degloving and Realignment—Simple Repair of Isolated Penile Torsion," *Urology*, vol. 69, no. 2, pp. 369–371, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.urology.2007.01.014.
- P. Pomerantz, M. Hanna, S. Levitt, and S. Kogan, "Isolated torsion of penis Report of 6 cases," *Urology*, vol. 11, no. 1, pp. 37–39, Jan. 1978, doi: 10.1016/0090-4295(78)90196-6.
- L. Krauel *et al.*, "Median Raphe Cysts of the Perineum in Children," *Urology*, vol. 71, no. 5, pp. 830–831, May 2008, doi: 10.1016/j.urology.2007.11.131.
- A. C. Papali *et al.*, "A Review of Pediatric Glans Malformations: A Handy Clinical Reference," *Journal of Urology*, vol. 180, no. 4S, pp. 1737–1742, Oct. 2008, doi: 10.1016/j.juro.2008.04.079.
- R. E. Hautmann and R. Bachor, "Juvenile Xanthogranuloma of the Penis," *Journal of Urology*, vol. 150, no. 2 Part 1, pp. 456–457, Aug. 1993, doi: 10.1016/S0022-5347(17)35509-X.
- F. J. Goulding and R. A. Traylor, "Juvenile Xanthogranuloma of the Scrotum," *Journal of Urology*, vol. 129, no. 4, pp. 841–842, Apr. 1983, doi: 10.1016/S0022-5347(17)52392-7.
- C. Slavov, I. Donkov, and E. Popov, "Case of Duplication of the Urethra in an Adult Male, Presenting with Symptoms of Bladder Outlet Obstruction," *Eur Urol*, vol. 52, no. 4, pp. 1249–1251, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.eururo.2007.01.019.
- H. A. Kennedy, C. P. Steidle, M. E. Mitchell, and R. C. Rink, "Collateral Urethral Duplication in the Frontal Plane: A Spectrum of Cases," *Journal of Urology*, vol. 139, no. 2, pp. 332–334, Feb. 1988, doi: 10.1016/S0022-5347(17)42402-5.
- S. URAKAMI, M. IGAWA, H. SHIINA, K. SHIGENO, T. YONEDA, and H. YAGI, "CONGENITAL COLLATERAL URETHRAL DUPLICATION IN THE FRONTAL PLANE," *Journal of Urology*, vol. 162, no. 6, pp. 2097–2098, Dec. 1999, doi: 10.1016/S0022-5347(05)68115-3.
- A. W. Middleton and R. B. Melzer, "Duplicated urethra: an anomaly best repaired," *Urology*, vol. 39, no. 6, pp. 538–542, Jun. 1992, doi: 10.1016/0090-4295(92)90011-K.
- R. W. R. Farrell and A. L. Sparnon, "Complete epispadiac urethral duplication," *J Pediatr Surg*, vol. 22, no. 2, pp. 175–176, Feb. 1987, doi: 10.1016/S0022-3468(87)80442-6.
- W. S. McDOUGAL, "Lymphedema of the External Genitalia," *Journal of Urology*, vol. 170, no. 3, pp. 711–716, Sep. 2003, doi: 10.1097/01.ju.0000067625.45000.9e.
- J. F. Glenn and E. E. Anderson, "Surgical Correction of Incomplete Penoscrotal Transposition," *Journal of Urology*, vol. 110, no. 5, pp. 603–605, Nov. 1973, doi: 10.1016/S0022-5347(17)60293-3.
- D. L. Lamm and G. W. Kaplan, "Accessory and ectopic scrota," *Urology*, vol. 9, no. 2, pp. 149–153, Feb. 1977, doi: 10.1016/0090-4295(77)90185-6.
- J. J. Cunningham, "Unusual lesions imaged with scrotal sonography," *Urology*, vol. 34, no. 5, pp. 316–321, Nov. 1989, doi: 10.1016/0090-4295(89)90334-8.
- R. D. Gongaware, A. M. Sussman, D. M. Kraebber, and S. Michigan, "Scrotoschisis as a mechanism for extracorporeal testicular ectopia," *J Pediatr Surg*, vol. 26, no. 12, pp. 1430–1431, Dec. 1991, doi: 10.1016/0022-3468(91)91058-7.
- L. M. Clemente Ramos, E. Maganto Pavón, and A. Escudero Barrilero, "Venous malformation of the glans penis: efficacy of treatment with neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser," *Urology*, vol. 53, no. 4, pp. 779–783, Apr. 1999, doi: 10.1016/S0090-4295(98)00578-0.
- G. J. Alter, G. Trengove-Jones, and C. E. H., "Hemangioma of penis and scrotum," *Urology*, vol. 42, no. 2, pp. 205–208, Aug. 1993, doi: 10.1016/0090-4295(93)90649-U.
- W. A. Kennedy, T. W. Hensle, J. Giella, J. G. Hendricks, and M. Treat, "Potassium Thiophosphate Laser Treatment of Genitourinary Hemangioma in the Pediatric Population," *Journal of Urology*, vol. 150, no. 3, pp. 950–952, Sep. 1993, doi: 10.1016/S0022-5347(17)35659-8.
- F. A. Ferrer and P. H. McKenna, "Cavernous Hemangioma of the Scrotum: A Rare Benign Genital Tumor of Childhood," *Journal of Urology*, vol. 153, no. 4, pp. 1262–1264, Apr. 1995, doi: 10.1016/S0022-5347(01)67582-7.

# Doğumsal Testis, Epididimis, Vaz Deferens ve Seminal Vezikül Anomalileri

Yıldırım YILDIZ, Ömer Gökhan DOLUOĞLU

## TESTİS ANOMOLİLERİ

### İnmemiş Testis

Kriptorşidizm, erkek genital organlarını içeren en yaygın doğumsal anomali olup, en az bir testisin skrotumda bulunmaması ile karakterizedir. Term doğan erkek bebeklerin yaklaşık %3'ü ve prematüre doğan erkek bebeklerin %30'u, bir veya her iki testisi de inmemiş olarak doğar. Testislerin inişi genellikle gebeliğin yedinci ayında gerçekleşir. Ancak inmemiş testislerin yaklaşık %80'i doğumdan sonraki ilk 3 ay içinde iner, bu da gerçek insidansı yaklaşık %1'e düşürür. Kriptorşidizm, tek taraflı veya çift taraflı olarak görülebilir ve sağ testisin daha fazla etkilendiği gözlemlenir. İnmemiş testisleri olan tüm hastaların yaklaşık %10'unda çift taraflı kriptorşidizm görülür. Palpasyon tekniklerini kullanarak, klinisyenler inmemiş testislerin yerini belirleyebilirler; bu testisler çoğunlukla inguinal kanalda bulunur ancak karında veya bazı durumlarda hiç bulunmayabilir. İnmemiş testislerin yaklaşık %20 ila %30'u palpe edilemez. Testis 6 ay içinde inmemişse spontan iniş olasılığı düşüktür ve cerrahi düzeltme düşünülmelidir. Cerrahi müdahale olmadan, inmemiş bir testis yaşamın ilk 3 ayında büyük olasılıkla inecektir. Ancak, inmemiş testisler kalıcı hale gelirse, infertilite potansiyelini en aza indirmek ve riskleri azaltmak için 6 ile 18 ay arasında orşiopeksi yapılması önerilir. Testis, iniş yolu boyunca herhangi bir yerde bulunabilir ve disgenetik, ektopik (normal iniş yolundan sapmış), hipoplastik, karın içinde inguinal halkaya yakın, inguinal kanal içinde veya tamamen olmayabilir. Tek taraflı kriptorşidizm vakalarının üçte ikisinde görülür.

İnmemiş testisler, uzun vadede azalmış fertilité (özellikle her iki testisi etkileyen vakalarda), testis germ

hücre tümörleri riskinin artması (genel risk %1'den az), testis torsiyonu, inguinal herniler ve tedavi edilmezse psikolojik sorunlar gibi potansiyel komplikasyonlara yol açabilir. Tek taraflı inmemiş testis olan bireylerin yaklaşık %10 ila %30'u infertilite yaşayabilir, bu risk çift taraflı hastalığı olanlarda %35'ten %65'e veya daha yükseğe çıkar. Çift taraflı inmemiş testisler tedavi edilmezse, infertilite oranı %90'ı aşabilir.

Kriptorşidizm, yetişkinlikte erkek infertilitesi ile ilişkilidir, bu durum genellikle zayıf semen kalitesinden kaynaklanır ve bu durum Sertoli hücre fonksiyonunun bozulmasına ve Leydig hücre fonksiyonuna etkisine bağlanabilir. Kriptorşidizm, hipospadias, testis kanseri ve zayıf semen kalitesi birlikte testiküler disgenezi sendromunu oluşturur. Bu sendromun, fetal yaşam sırasında zararlı çevresel faktörlerin embriyonik programlamayı ve gonadal gelişimi bozmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

### Etyoloji

Normal testis inişi için normal bir hipotalamik-pitüiter-gonadal aks gereklidir, çünkü bu aks gelişim süreci için gerekli hormonal sinyalleri koordine eder. Appendix testisin olmaması, özellikle dış halka yakınında bulunan abdominal ve inmemiş testislerle ilişkilendirilmiştir. Ancak, appendix testisin testis inişindeki kesin rolü belirsizliğini korumaktadır. Term bebeklerde kriptorşidizmin nedeni genellikle belirsizdir, bu da onu sporadik, idiyopatik bir doğumsal anomali yapar. Uzmanlar, genetik, anneye bağlı faktörler ve çevresel etkilerin, testis gelişimi ve inişini etkileyen hormonal ve fiziksel süreçleri bozabileceğine inanmaktadır. Düşük doğum ağırlığı, inmemiş testisler için birincil risk faktörüdür ve bunu aile öyküsü izler.

**Tablo 1.** İnmemiş testis risk faktörleri

Risk Faktörü	Açıklama
Hamilelik sırasında alkol tüketimi	Haftada 5 veya daha fazla içki içmek, riski 3 kat artırabilir.
Kimyasal endokrin bozucular	Normal fetal hormon dengesini bozarak etki ederler.
Sigara içme	Kriptorşidizm riskini artırabilir.
Konjenital malformasyon sendromları	Down sendromu, Prader-Willi sendromu ve Noonan sendromu gibi.
Kozmetik kullanımı	Bazı kozmetikler kriptorşidizm riskini artırabilir.
Fitalat maruziyeti	Di[2-etilheksil] fitalat (DEHP) gibi maddelere maruz kalma.
Aile öyküsü	Ailede kriptorşidizm öyküsü bulunması.
İbuprofen kullanımı	İbuprofen kullanımının riski artırabileceği düşünülmektedir.
Tüp bebek	İn vitro fertilizasyon işlemleri.
Anne diyabeti	Annenin diyabetik olması durumu.
Dietilstilbestrol maruziyeti	Annenin dietilstilbestrole maruz kalması.
Anne obezitesi	Anne obezitesi kriptorşidizm riskini artırabilir.
Persistan Müllarian kanal sendromu	Müllarian kanalların kalıcı olması durumu.
Pestisit maruziyeti	Pestisitlere maruz kalma.
Preeklampsi	Özellikle daha şiddetli formları, kriptorşidizm riskini artırabilir.
Prematüre bebekler	Testislerin inişinden önce doğan prematüre bebekler.
Gebelik yaşına göre küçük bebekler	Gebelik yaşına göre küçük doğan bebekler.
Daha küçük plasenta ağırlığı	Plasantanın daha küçük olması kriptorşidizm riskini artırabilir.

İnmemiş testisli bir hastada en belirgin fizik muayene bulgusu, skrotumda palpe edilebilen bir testisin olmamasıdır. Genellikle inguinal herni ve skrotal cilt rugae veya kıvrımların azalması mevcuttur. Karşı testisin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere tüm inguinal ve pelvik bölgenin kapsamlı bir şekilde muayenesi önemlidir. Eğer skrotum normal rugae gösteriyorsa ve bir testis içeriyorsa, bu durum genellikle tedavi gerektirmeyen bir retraktıl testisi işaret edebilir.

## Değerlendirme

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzlarına göre: “Deneyimli bir klinisyen, inmemiş testislerin %70’inden fazlasını fiziksel muayene ile palpe edilebilir ve görüntülemeye ihtiyaç duymaz. Palpe edilemeyen testisin olduğu kalan %30 vakada, testisin yokluğunu veya varlığını doğrulamak ve palpe edilemeyen testisin yerini belirlemek zor bir durumdur.” Rutin ultrason kullanımı genellikle faydasızdır çünkü palpe edilemeyen testisleri lokalize etmede sınırlı duyarlılık ve özgüllükleri mevcuttur, duyarlılık %45 ve özgüllük %78 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, palpe edilemeyen testisi olan ve ultrasonda negatif sonuç alan erkek çocukların, %49’unun sonunda intra-abdominal testise sahip olduğu bildirilmiştir. Bilgisayarlı tomografi kullanımı, maliyet ve iyonize radyasyon maruziyeti nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme, sıklıkla

anjyografi ile veya anjyografisiz olarak, daha yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir ancak, yüksek maliyet, sınırlı erişilebilirlik ve anestezi gereksinimi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Şu anda, hiçbir radyolojik test kesin olarak ve mutlak güvenilirlikle bir testisin yokluğunu gösteremez. Çeşitli çalışmalar, radyolojik testlerin bulgularına bakılmaksızın, karar verme sürecinde nadiren kesin yardımlar sağladığını, bazen yanlış bilgi sunabileceklerini göstermiştir, örneğin testisin mevcut olmadığını belirtirken aslında mevcut olduğu veya tam tersi durumlar söz konusu olabilir.

## Bilateral Kriptorşidizm

Kriptorşidizmi olan tüm erkek çocukların yaklaşık %20 ila %30’unu etkileyen, palpe edilemeyen bilateral testisleri olan hastalar, bir cinsel gelişim bozukluğunun potansiyel varlığını araştırmak için daha fazla değerlendirme gerektirir. Herhangi bir sünnet prosedürü, değerlendirme tamamlanana kadar ertelenmelidir. Çocukluk döneminde bilateral kriptorşidizm ile başvuran erkeklerin %35 ila %75’inde infertilite görülebilir.

Bazı durumlarda, kadın genetiğine sahip ve şiddetli konjenital adrenal hiperplazi ile doğan bireyler, başlangıçta bilateral kriptorşidizimli erkekler olarak yanlış tanımlanabilir. İlk eylem, hastayı olası konjenital adrenal hiperplazi açısından değerlendirmektir. Bu, hiponatremi ve hiperkalemi için elektrolitlerin ölçülmesini, kar-

yotip analizini ve androstenedion, 17-hidroksiprogesteron, luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteron hormonları dahil olmak üzere hormonal değerlendirmeyi içerir. Konjenital adrenal hiperplaziyi dışladıktan sonra, testiküler dokunun varlığını belirlemek bir sonraki adımdır. Testiküler Sertoli hücreleri tarafından üretilen anti-Müllerian hormonunun varlığı, testiküler dokunun varlığını, muhtemelen intra-abdominal olduğunu gösterecektir. FSH, inhibin B ve anti-Müllerian hormon üretimini uyarabilirken, hCG Leydig hücrelerini testosteron üretmek için uyartabilir.

### Tedavi

AUA kılavuzlarına göre, sağlık profesyonellerine testis inişine yönlendirmek için hormonal tedavi önerilmektedir, çünkü düşük yanıt oranları ve uzun vadeli etkinliği düşüktür. Bu öneri, Avrupa Pediatrik Üroloji Derneği, Avrupa Üroloji Derneği (EAU), Kanada Üroloji Derneği, İngiliz Pediatrik Cerrahlar Derneği ve İngiliz Pediatrik Üroloji Cerrahları Derneği gibi saygın tıbbi kuruluşların kılavuzlarıyla uyumludur. Amerikan Pediatri Derneği kılavuzları, Prader-Willi sendromu ile ilişkili inmemiş testisi olan hastalarda hormon kullanımını önermektedir. Bu yaklaşım, genel anesteziyenin kaçınmayı tercih eden, düşük kas tonusu ve altta yatan solunum problemi riski yüksek olan bebekler için, cerrahi müdahaleden önce hCG'nin terapötik bir denemesinin uygun olduğu düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Hormonal tedavi için kullanılan birincil hormon hCG'dir. Bir dizi hCG enjeksiyonu uygulanır ve ardından inmemiş testisin durumu yeniden değerlendirilir. Bu tedavi yönteminin başarı oranı %5 ila %50 arasında bildirilmiştir. Ayrıca, hormon tedavisi Leydig hücre yanıtını doğrulama ve testosteron seviyelerindeki artış nedeniyle küçük penisin daha fazla büyümesini amaçlamaktadır. Hormonal tedavi, minimal komplikasyon riski ile cerrahiye göre daha maliyet-etkin bir alternatif olarak düşünülür. Ancak, son bir meta-analiz, 7 randomize klinik çalışmanın sonuçlarına dayanarak, hormonal tedavinin plasebodan daha etkin olmadığını gösterilmiştir.

### Cerrahi

AUA kılavuzlarına göre, doğumsal inmemiş testisler için cerrahi müdahale 6 ila 18 ay arasında önerilmektedir. Birçok uzman, testiküler büyümeyi optimize etmek ve fertilitiyi korumak için genellikle 6 ay civarında erken cerrahi müdahaleyi destekler. Ayrıca, işlemin daha genç yaşta yapılması tercih edilir çünkü çocuğun yaşı

ilerledikçe testislerin taşınması gereken mesafe artar. Ne yazık ki, birçok küçük erkek çocuk, önerilen kılavuzlar dahilinde zamanında orşiopeksi operasyonu olmaz. Bir çalışmada, inmemiş testisi olanların %70'inin önerilenden en az 6 ay sonra cerrahi müdahale geçirdiği bildirilmiştir. Bu gecikmenin nedenleri arasında ikincil kriptorşidizm, azalan sağlıklı çocuk ziyaretleri, ailevi zorluklar ve cerrahi yönlendirmeler için pediatriklerin yerine aile bakıcılarına güvenme eğilimi bulunur. Orşidopeksi işleminin 6 aylık her gecikmesi için, hastalar %1'lik bir fertilitate kaybı, yardımcı üreme tekniklerine duyulan gereksinimde %5'lik bir artış ve ileri yaşamda testis kanseri geliştirme riskinde %6'lık bir artış yaşayabilirler. Prematüre bebekler için, optimal cerrahi zamanlamayı belirlemek için düzeltilmiş yaş kullanılır. İnmemiş testis tedavi edilmeden kaldıkça, germ hücresi kaybı ve fertilitate azalması daha belirgin hale gelir. Bu nedenle, erken orşidopeksi tipik olarak standart müdahaledir. Bilateral inmemiş testisi olan ve yetişkin olarak orşidopeksi geçiren hastalar neredeyse daima infertil ve azospermiktir. Ancak, bu grupta yardımcı üreme ile elde edilen hamilelikler oldukça nadirdir. Normal olarak tanımlanan ve teşhisten sonra ortaya çıkan inmemiş testisler (edinilmiş) ve herni onarımından sonra oluşan sıkışmış inmemiş testisler için teşhisten hemen sonra cerrahi önerilir. Buna karşılık, bir retraktıl testis için yıllık fizik muayene önerilir çünkü bir retraktıl testisin edinilmiş inmemiş testise dönüşme riski %2 ila %50 arasında bildirilmiştir.

## ANORŞİDİZM

### Türleri

Anorşidizm, bir testisin (monorşidizm) veya her iki testisin (testiküler regresyon sendromu) bulunmaması durumunu ifade eder. Monorşidizmin, inmemiş testislerin yaklaşık %4,5'inde, fizik muayenede palpe edilemeyen testislerin %40'ında veya her 5000 erkeğin birinde ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Bilateral anorşidizm ise yaklaşık her 20.000 erkeğin birinde görülür.

### Monorşidizm

Monorşidizimli prepubertal hastalarda hormonal düzen, normal çocuklardan farklılık göstermezken, her iki testisi eksik olan çocuklarda gonadotropin seviyeleri yüksektir ve hCG ile stimülasyona yanıt vermezler. Çocuklarda bilateral kriptorşidizmde hCG stimülasyon testi genellikle pozitifdir, ancak bazı çocuklarda bilateral intra-abdominal kriptorşidizmde bu test negatif olabilir, bu da anorşidizm ile kriptorşidizm arasındaki



ayırıcı tanıyı daha da karmaşık hale getirir. Bilinmeyen nedenlerle, sol testis (%68,7) sağ testise göre daha sık eksiktir. Bu durumlarda, karşı testis (skrotal testis) hipertrofiye uğrar ve hacmi 2 mL'den fazla artar. Bu hipertrofi, abdominal kriptorşid testis ile de ilişkilendirilmiştir. Testiküler parankimanın yokluğu monorşidizm teşhisi konmadan önce doğrulanmalıdır. Tanı sırasında, bir hipoplastik epididimisin yakınında veya içinde sonlanan vas deferens bulgusu, monorşidizm teşhisi için yeterli değildir. Kabul edilebilir tek bulgu, kör sonlanan spermik damarların bulunmasıdır. Tanı sırasında bulunan tüm kalıntılar testis tümörü oluşumunu engellemek adına çıkarılmalıdır.

## TESTİKÜLER REGRESYON SENDROMU

Testiküler regresyon sendromu, agonadizm, anorşidizm, testiküler agenezi, rudimenter testisler, hipoplastik testisler ve embriyonal testiküler disgenezi dahil olmak üzere çeşitli durumları ifade eder. Bu sendromların her biri, her iki testisin tamamen yokluğu veya gerilemesi ile karakterizedir ancak testislerin kaybolma zamanı gelişim sürecinde farklılık gösterir. En sık görülenler arasında Swyer sendromu, gerçek agonadizm, rudimenter testisler, bilateral anorşidizm, kaybolan testis sendromu ve Leydig cell-only sendromu bulunur.

## TESTİKÜLER EKTOPI

Bir testis, normal iniş yolu dışında bir konumda olduğunda ektoptiktir. Kriptorşid testislerden farklı olarak, ektoptik testisler neredeyse normal büyüklüktedir ve normal veya normalden daha uzun bir spermik kord ve normal bir skrotum ile birlikte gelir. Testiküler ektopti, konumuna göre sınıflandırılır. İnterstisyel veya yüzeysel inguinal ektopti, femoral veya krural ektopti, perineal ektopti, transvers veya çapraz ektopti, pubopenil ektopti, pelvik ektopti tipleri mevcuttur.

Testiküler dislokasyon terimi, testislerin skrotumdan ikincil olarak kaybolarak yüzeysel inguinal halka etrafına, inguinal halkanın içine veya abdominal boşluğa yerleşmesi durumunu ifade eder. Kanaliküler ve intra-abdominal dislokasyonun oluşumu, önceki inguinal herninin varlığını gerektirir.

## EPİDİDİMAL ANOMALİLER

Son on yılda, erkek infertilitesine olan ilginin artmasıyla birlikte, inguinal cerrahi sırasında cerrahlar epididimal anormalliklere daha fazla dikkat etmeye başlamışlardır. Birçok yazarın bildirdiği gibi, inmemiş testisi

olan erkek çocuklarda epididimal anormalliklerin insidansı ve testiküler yerleşimin önemi ilgi çekmektedir: Testisin inişinin ne kadar yüksek olduğu, ilişkili kanal sisteminin o kadar anormal olmasına neden olur. Epididimal anormalliklerin patogenezi hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır, ancak bu, geniş bir embriyonik koşullar spektrumunun bir parçası olabilir. Normal bir epididimis, baş, gövde ve kuyruktan oluşur. Sperm tübuler sistemi rete testis ve seminifer tübüller, efferent kanallar, epididimal kanal ve vas deferens ile başlar ve üretraya devam eder, bu da vücudun dışına boşalır. Epididimis, spermi peristaltik kasılmalarla taşımak ve sperm hareketliliğini ve ovumu dölleme yeteneğini kazandırmakla sorumludur. Sperm taşımamanın kesintisiz olması erkek fertilitesi için çok önemlidir ve bu tübuler sistemde olası bir süreksizliğin tespiti zorunludur. Embriyonik gelişim sırasında bazı anomaliler meydana gelebilir. Epididimin üst ve alt kısımlarının farklı kökenleri ve birleşme noktaları, konjenital anomalilere neden olabilir. Bu konjenital anomaliler şu şekilde sınıflandırılabilir:

## TESTİS - EPİDİDİMİS (TE) FÜZYON ANOMALİLERİ

Rete testis ve epididimis başı arasında efferent kanallar tarafından sağlam bir bağlantı, sperm geçişi için gereklidir. Bazen, testis ile epididimis başı arasında birkaç milimetrelik bir boşluk olabilir ve bu tür hastalarda TE iletimi bozulabilir. Eğer boşluk uzun ise, TE sürekliliği yoktur ve sperm taşınması engellenir.

## ANATOMİK FORMLARIN ANOMALİLERİ

Embriyolojik olarak, testis ve epididimis iki kökene sahiptir: Gonadlar ve epididimin üst kısmı genital sırtından, ancak epididimin alt kısmı ve vas deferens mezonefrik kanaldan köken almaktadır. Kanal sisteminin sürekliliği için birleşme noktası önemlidir. Gelişimsel anomaliler: epididimis agenezi; kısmen gelişmemiş, histolojik yapıları yetersiz gelişen hipoplastik baş; vas deferens ile bağlantısı olmayan epididimis kuyruğunda kör sonlanma olabilir. Epididimin distal kısmının ve vas deferensin yokluğu, inguinal cerrahi sırasında fark edildiğinde, ipsilateral renal agenezisi içerebilecek embriyogenez kusurlarının daha fazla araştırılmasını gerektirir. Birleşme noktasında, tam atrezi veya bir tür daralma olabilir. Ayrıca, epididimis ortasıda açılı olabilir. Epididimin normal uzunluğu testis uzunluğunun bir buçuk katıdır. Bazen epididimin uzunluğu normalin iki, üç veya daha fazla olabilir. Erkek fertilitesindeki

açılı ve uzun-loop epididimin rolü hala net değildir, ancak sperm olgunlaşmasında ve taşınmasında bozulma beklenebilir.

## EPİDİDİMAL KİSTLER (EC)

Epididimal kistler, genellikle epididimis başında ortaya çıkan yuvarlak ve düzgün kistik kitlelerdir. Çocuklarda nadir görülürler ve genellikle ergenlik ve yetişkinlik döneminde gözlemlenirler. Etiyolojisi bilinmemektedir, ancak önerilen teoriler, epididimis ile kaynaşmamış genişlemiş efferent kanallar ve/veya endokrin anomaliye bağlı testiküler disgenetik sendromun bir parçası olduklarını içerir. Kistler genellikle asemptomatiktir ve iyi huyludur. Ergenlerde, EC genellikle sperm içermeyen efferent epididimal tübüllerin genişlemesi sonucu ağrısız bir skrotal şişlik olarak ortaya çıkar. Ultrasonografi görüntüleme uzmanlığı, testiküler tümörleri ve diğer ilişkili hastalıkları dışlamak için gereklidir. Ultrasonografide, ince duvarlı, nadir septalı basit kistler olarak, uygun yankılarla epididimis başı içinde lokalize oldukları görülür. Vakaların %60'ına kadar olan kısmı kendiliğinden gerileyebilir. Geri çekilme süresi ortalama 4 ila 50 ay arasında değişir. Ancak, çocuklarda konzervatif bir yaklaşım önerilmektedir ancak çoğunlukla periyodik ultrason takip önerilir, özellikle pediatrik vakalarda. 10 mm'den küçük kistler için konzervatif yönetim önerilir. Testiküler ağrı veya 10 mm'den büyük kistlerin paratestiküler kitle artışı nedeniyle bazı hastalarda cerrahi önerilir.

## KONJENİTAL VAZ DEFERENS ANOMALİLERİ

Vaz deferens, embriyonik dönemde Wolffian kanallarından gelişir. Bu yapıların düzgün gelişimi, erkek genital sisteminin normal fonksiyonu için gereklidir. Embriyonik gelişim sürecinde meydana gelen bozukluklar, çeşitli konjenital anomalilere yol açabilir.

## KONJENİTAL BİLATERAL VAZ DEFERENS YOKLUĞU (KBVDY)

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (KBVDY), erkek infertilitesinin önemli bir nedeni olup, bu vakaların %1-2'sini oluşturur. KBVDY'nin ana belirtisi, çift taraflı vaz deferensin yokluğu olup, bu durumda testisler tarafından üretilen spermeler epididimisten geçtikten sonra dışarı çıkamaz, bu da erkek infertilitesine yol açar. Bu nedenle, KBVDY genellikle sperm eksikliğinden kaynaklanan infertilite nedeniyle teşhis edilir ve belirli bir

genetik risk taşır. KBVDY, kistik fibrozisin (KF) bir belirtisi olabilir ve KF vakalarının %95'inden fazlasında görülür. Ancak, KBVDY KF ile ilişkili olmayabilir ve bu durumlarda hastalık izole KBVDY olarak adlandırılır. KF ile ilişkili semptomlara ek olarak, KBVDY ile birlikte böbrek ve seminal veziküllerin displazisi veya yokluğu gibi diğer doğumsal genitoüriner anomaliler de görülebilir. KBVDY hastaları, sperm ekstraksiyon cerrahisi ve yardımcı üreme teknolojileri (ART) ile çocuk sahibi olabilirler. Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA) ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) gibi teknikler, sperm elde edilmesi ve dölleme için kullanılır. KBVDY hastaları ve eşleri, çocuk sahibi olmayı düşündüklerinde genetik danışmanlık almalıdırlar. Bu, çocuklarının KF ve KBVDY riskinin olmadığından emin olmak için önemlidir. KBVDY'nin patogenezi, genetik mutasyonlardan kaynaklanır ve bu mutasyonlar KBVDY hastalarının çocuklarında belirli bir kalıtımsallığa sahiptir. Bu nedenle, KBVDY hastaları ve eşleri, çocuk sahibi olmayı düşündüklerinde genetik danışmanlık almalı ve gerekli testleri yaptırmalıdırlar. Çoğu durumda, KBVDY izole bir olaydan ziyade KF'nin klinik bir belirtisidir; bu nedenle, klinik belirtiler çeşitli olabilir. Çift taraflı vaz deferensin yokluğundan kaynaklanan infertiliteye ek olarak, KBVDY genitoüriner sistemde anormallikler ile birlikte olabilir, özellikle seminal veziküllerin ve böbreklerin anormallikleri veya yokluğu gibi durumlar görülebilir. Testis hacmi tipik olarak normal veya küçüktür. Semen parametre analizi azospermi, düşük ejakülasyon hacmi (<1.0 ml) ve pH < 7.0'dır. FSH seviyeleri normal aralığın altındadır ve her seminal plazma biyokimyasal marker seviyesi normalden düşüktür. Yukarıda belirtilen genitoüriner sistemle ilişkili belirtilere ek olarak, KF-KBVDY hastalarında, tekrarlayan idiyopatik kronik pankreatit; kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronşit gibi solunum hastalıkları, yüksek kloridli ter ve sinüzit gibi KF'nin belirgin klinik belirtileri de görülebilir. KBVDY tanısı, çift taraflı vaz deferensin yokluğunun fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle belirlenmesine dayanır ve ardından semenle ilgili aşağıdaki muayene sonuçlarına dayanarak tanı daha da doğrulanır: düşük ejakülasyon hacmi (<1.0 ml veya 1.5 ml de rapor edilmiştir), semen analizi azospermi, pH < 7.0, seminal fruktoz <13 µmol/ejakülasyon ve GPC <2 µmol/ejakülasyon gösterir. Seminal veziküller ve böbrekler gibi genitoüriner sistemdeki diğer doku anormallikleri, KBVDY tanısında destekleyici kanıt olarak kullanılabilir, ancak KBVDY tanısı için temel tanısal kanıt değildir. KBVDY'nin ayırıcı tanısı, obstrüktif azospermi ve nonobstrüktif azospermi gibi azospermiye neden olabilecek çeşitli erkek infertilite hastalıklarını içerir.

Ana fark, KBVDY dışında, azoospermi ile ilişkili tüm infertilite hastalıklarında vaz deferensin varlığına dair kanıt bulunmasıdır.

## UNİLATERAL VAZ DEFERENS YOKLUĞU

Unilateral vaz deferens yokluğu, genellikle asemptomatik olan ve çoğunlukla başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında keşfedilen bir durumdur. Bu anomalide, bir tarafın vaz deferensi tamamen yokken diğer taraf normaldir. Bu durum, genellikle fertilitiyi etkilemez çünkü diğer vaz deferens sperm taşıma işlevini yerine getirir. Ancak, bu anomalinin böbrek agenezisi gibi ipsilateral böbrek anomalileriyle ilişkili olabileceği bilinmektedir. Tanı, genellikle fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme) ile konur. Tedavi gereksizdir, ancak ilişkili böbrek anomalilerinin değerlendirilmesi ve izlenmesi önerilir.

## VAZ DEFERENS HIPOPLAZİSİ

Vaz deferens hipoplazisi, vaz deferensin kısmen gelişmemesi durumu olup, sperm taşınmasında bozukluklara yol açabilir. Bu anomalide, vaz deferens normalden daha kısa veya ince olabilir ve bu da sperm geçişini engelleyebilir. Klinik belirtiler genellikle infertilite ve ejakülatındaki düşük sperm sayısı ile kendini gösterir. Hipoplastik vaz deferens, kistik fibrozis ve diğer genetik bozukluklarla ilişkili olabilir. Tanı, semen analizi ve genetik testler ile desteklenen görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, MRI) ile konur. Tedavi seçenekleri arasında yardımcı üreme teknikleri (TESA, ICSI) bulunur ve bu teknikler hastanın çocuk sahibi olmasına yardımcı olabilir.

## KONJENİTAL SEMİNAL VEZİKÜL ANOMALİLERİ

Seminal vezikülün konjenital anomalileri nadirdir ancak literatürde iyi tanınmıştır. Seminal vezikül anomalilerinin diğer durumlarla karıştırılmaması için görüntüleme bulgularına aşına olmak önemlidir. Seminal vezikül anomalileri, sayı (agenezi, duplikasyon, füzyon), kanalisasyon (kistler) ve maturasyon (hipoplazi) üzere üç kategoriye ayrılır. Genellikle tesadüfen teşhis edilse de, bu anomaliler infertilite, hematüri, hidronefroz ve perineal ağrı ile ilişkili olabilir. Seminal veziküller (SV'ler), erkek üreme sisteminin çift tübüler aksesuar glandüler yapılarıdır. Retroperitoneumda, prostatın arkasında ve mesane ile rektum arasında yer

alırlar. SV'ler ve vaz deferens, ejakülatör kanalı oluşturmak üzere birleşir ve bu kanal her iki tarafta prostatik üretraya açılır. SV'ler, spermatozoa için beslenme sağlar, sperm hareketliliğini teşvik eder ve sperm kromatini stabil hale getirir. Ejakülatın çoğunu oluşturur. SV'lerin boyutu, yetişkinliğe kadar yaşla birlikte artar ve yaşlılıkta azalmaya başlar. SV genişliği ve uzunluğu için normal aralık sırasıyla 0.4 ila 1.4 cm ve 1.9 ila 4.1 cm'dir. Hafif asimetri yaygındır.

Seminal vezikül agenezi, robotik laparoskopik radikal prostatektomi serisinde bildirilen %0.08 insidansı ile nadir bir anomalidir. Unilateral veya bilateral olabilir. Bilateral SV agenezi, çoğunlukla kistik fibrozisin birincil genital formu olarak görülür. Kistik fibrozis transmembran düzenleyici geninde mutasyonlarla ilişkilidir ve agenezi, kalın sekresyonlarla lüminal tıkanıklığın bir sonucu olarak görülebilir. Bu hastalar genellikle bilateral vaz deferens agenezisi ancak normal üriner sistem ile karakterizedir. Unilateral seminal vezikül agenezi, embriyolojik hasarın yedinci haftadan önce meydana gelmesi durumunda görülür; bu nedenle genellikle ipsilateral renal agenezis gibi diğer anomalilerle ilişkilidir. Ancak vakaların %10'undan azında normal böbrekler olabilir. Hastalar genellikle asemptomatik olsalar da, bu durum infertiliteye neden olabilir. Tüm görüntüleme modaliteleri ile teşhis edilebilir. Prostatın arkasında seminal veziküllerin görülememesi ile karakterizedir. Seminal vezikül agenezi ile karşılaşıldığında böbreklerde herhangi bir anormalliğin kontrol edilmesi esastır. Ayrıca ektopik ureter açılması gibi diğer genitoüriner anomalilerle de ilişkili olabilir.

Seminal vezikül duplikasyonu da çok nadir bir anomalidir, sadece iki vaka rapor edilmiştir ve hiçbirisi bu anomalinin görüntüleme özelliklerini tanımlamamıştır. Hipoplazi, seminal veziküllerin konjenital olarak az gelişmiş olmasını ifade eder. Hipoplazi, normalin %50'sinden daha küçük veya < 5 mm olan maksimum çap olarak tanımlanmıştır. Bu durum genellikle vaz deferensin yokluğu gibi diğer genitoüriner anomalilerle ilişkilidir ve en çok azoospermisi olan hastalarda görülür. Transrektal ultrasonografi (TRUS) ile teşhis edilebilir, ancak bilgisayarlı tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) daha net görüntüler sağlar.

Seminal vezikül kisti, nadir bir durum olup edinilmiş veya konjenital olabilir. Seminal vezikül kistinin insidansı %0,005'tir ve vakaların üçte ikisinde ipsilateral renal anomalilerle ilişkilidir. Bir çalışmada, ipsilateral renal agenezisi olan hastalarda seminal vezikül kisti insidansının %0,46'ya kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Nadir olarak, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ile ilişkili olabilir. Seminal vezikül kistleri, diğer konjenital genitoüriner anomalilerle birlikte görülebilir.

Tedavi seçenekleri, kistin boyutuna, yerine ve semptomatik olup olmamasına bağlı olarak aspirasyon veya cerrahi eksizyonu içerir. Semptom göstermeyen hastalar tedavi edilmemeli ve cerrahi eksizyon, semptomatik vakalarda tercih edilmelidir çünkü aspirasyon yüksek rekürrens riski taşır. Asemptomatik vakalarda görüntüleme takibi tercih edilir.

## KAYNAKLAR

1. Rodprasert W, Virtanen HE, Mäkelä JA, Toppari J. Hypogonadism and Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:906.
2. Braga LH, Lorenzo AJ, Romao RLP. Canadian Urological Association-Pediatric Urologists of Canada (CUA-PUC) guideline for the diagnosis, management, and followup of cryptorchidism. *Can Urol Assoc J*. 2017 Jul;11(7):E251-E260.
3. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, Diaz M, Lee PA, Seashore CJ, Tasian GE, Barthold JS., American Urological Association. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. 2014 Aug;192(2):337-45.
4. Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):119-28.
5. Krishnaswami S, Fonnesebeck C, Penson D, McPheeters ML. Magnetic resonance imaging for locating nonpalpable undescended testicles: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):e1908-16.
6. Kurz D. Current Management of Undescended Testes. *Curr Treat Options Pediatr*. 2016 Mar;2(1):43-51.
7. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM. Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3598-602.
8. Berger C, Haid B, Becker T, Koen M, Roesch J, Oswald J. Nonpalpable testes: Ultrasound and contralateral testicular hypertrophy predict the surgical access, avoiding unnecessary laparoscopy. *J Pediatr Urol*. 2018 Apr;14(2):163.e1-163.e7
9. Wei Y, Wang Y, Tang X, Liu B, Shen L, Long C, Lin T, He D, Wu S, Wei G. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Paediatr Child Health*. 2018 Aug;54(8):900-906.
10. Radmayr C, Dogan HS, Hoebcke P, Kocvara R, Nijman R, Silay S, Stein R, Undre S, Tekgul S. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*. 2016 Dec;12(6):335-343.
11. Kim JK, Chua ME, Ming JM, Santos JD, Zani-Ruttenstock E, Marson A, Bayley M, Koyle MA. A critical review of recent clinical practice guidelines on management of cryptorchidism. *J Pediatr Surg*. 2018 Oct;53(10):2041-2047.
12. Williams K, Baumann L, Shah A, Abdullah F, Johnson EK, Oyetunji TA. Age at orchiopexy for undescended testis in the United States. *J Pediatr Surg*. 2017 Oct 12;
13. Schneuer FJ, Milne E, Jamieson SE, Pereira G, Hansen M, Barker A, Holland AJA, Bower C, Nassar N. Association between male genital anomalies and adult male reproductive disorders: a population-based data linkage study spanning more than 40 years. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Oct;2(10):736-743.
14. Yiee JH, Saigal CS, Lai J, Copp HL, Churchill BM, Litwin MS., Urologic Diseases in America Project. Timing of orchiopexy in the United States: a quality-of-care indicator. *Urology*. 2012 Nov;80(5):1121-6.
15. Jiang DD, Acevedo AM, Bayne A, Austin JC, Seideman CA. Factors associated with delay in undescended testis referral. *J Pediatr Urol*. 2019 Aug;15(4):380.e1-380.e6
16. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. *Urologic Surgical Pathology*. 2008:614-755. doi: 10.1016/B978-0-323-01970-5.50014-2. Epub 2020 Jun 22. PMID: PMC7339753
17. Dobanovacki, Dusanka & Vuckovic, Nada & Milanka, Tatic. (2020). Congenital anomalies of the epididymis. *Medicinski pregled*. 73. 245-248. 10.2298/MPNS2008245D.
18. Cai Z, Li H. Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens. *Front Genet*. 2022 Feb 11;13:775123. doi: 10.3389/fgene.2022.775123. PMID: 35222530; PMCID: PMC8873976.
19. Ocal O, Karaosmanoglu AD, Karcaaltincaba M, Akata D, Ozmen M. Imaging findings of congenital anomalies of seminal vesicles. *Pol J Radiol*. 2019 Jan 11;84:e25-e31. doi: 10.5114/pjr.2019.82711. PMID: 31019591; PMCID: PMC6479056.



# Testisin İniş Anomalileri

M. İhsan KARAMAN, Orhan KOCA

## GİRİŞ

Testisin iniş anomalileri daha çok “kriptorşidizm” terimiyle ifade edilir ve bunların çoğunluğunu inmemiş testis (İT) oluşturur.

İnmemiş testis, bir yaşına gelen erkek çocuklarının yaklaşık %1’inde tespit edilen ve erkek yenidoğan genital organlarını etkileyen en sık konjenital anomalilerden biridir. İnsidansı gestasyonel yaşa bağlı olarak farklılık göstermekte olup term doğumlarda %1-4.6 oranında iken prematür doğumlarda %1-45 arasında değişkenlik göstermektedir. Kriptorşidik testislerin yaklaşık olarak %70’i ilk 3 ay içerisinde spontan olarak normal lokalizasyonuna inmektedir. Kriptorşidizmin bazı özelliklere göre dağılımı şöyledir:

- Palpabl %80, nonpalpabl %20
- Unilateral %68, bilateral %32
- Sağ taraf %70, sol taraf %30

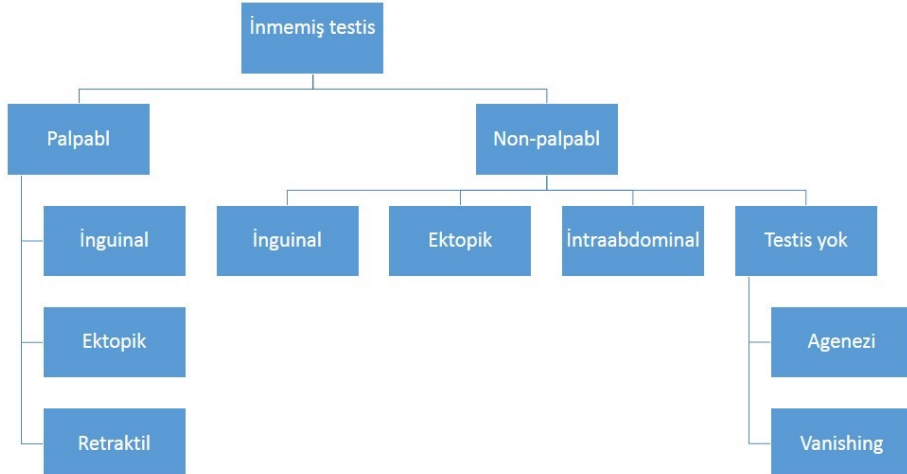
Yunanca “kryptos” (saklı, gizli) ve “orchis” (testis) kelimelerinden türeyen “kriptorşidizm” terimi, skrotumda olmayan testis için kullanılır. Her ne kadar “kriptorşid” ve “inmemiş” sıfatları eşanlamı gibi kul-

lanılsa da, gerçek böyle değildir. Çünkü, kriptorşid testis inmemiş olabileceği gibi, aynı zamanda ektojik veya atrofik/agenetik de olabilir. Galen ve Vesalius döneminden beri bilinen kriptorşidizm, 18. yüzyılda John Hunter tarafından ayrıntılı olarak tanımlanmış olmasına rağmen, bugün bile sebepleri tam anlaşılamamış olan pediatrik ürolojinin en yaygın cerrahi antitesidir.

Bir ya da iki skrotum kompartmanında testis görülmediği zaman, dikkat edilecek en önemli fiziksel bulgu, testisin palpabl olup olmadığıdır. Bu bulgu, klinik yaklaşımı doğrudan etkiler. Palpabl kriptorşid testisler, tüm kriptorşidlerin %80’ini oluşturur ve gerçek inmemiş testis, ektojik testis ve retraktıl testis olarak ayrılabilir. %20’lik grubu teşkil eden nonpalpabl kriptorşid testisler ise intraabdominal, atrofik ve agenetik testislerden oluşur.

Kriptorşidizm etyolojisini açıklamak için birçok teori ileri sürülmüştür: 1. Gubernakulumun yokluğu veya anomalileri, 2. Azalmış batin içi basıncı, 3. Testisin konjenital anormalliği 4. Endokrin anormallikler

İnmemiş testis sınıflaması şekil 1’de gösterilmektedir.



Şekil 1. İnmemiş testis sınıflaması

## Palpabl İnmemiş Testis

### a. Gerçek inmemiş testis:

Normal embriyolojik inış yolu üzerinde kalıp, skrotum tabanına inememiş testislerdir. Dolayısıyla batın içinde, inguinal kanalda veya hemen dış inguinal halkanın çıkışında (preskrotal) bulunabilirler. Bir varyasyon olan “sliding testis” çok kısa bir spermatik korda sahiptir ve elle skrotuma çekilip serbest bırakıldığı anda hemen eski anormal pozisyonuna geri döner. Karıştırılmaması gereken bir diğer klinik durum da “ascending testis”tir. Daha önce skrotumda, inmiş pozisyonda bulunduğu bilinirken, genellikle ilkököl çağında inguinal bölgede palpe edilen testisleri ifade eder. Spermatik kordda bulunan bir fibröz kalıntının, çocuk büyürken kordun uzamasına engel olup testisi yukarı çekmesiyle oluştuğu sanılmaktadır. Testisin geri yukarı çıkışı, iyatrojenik olarak bir kasık fıtığı operasyonu sonrasında da görülebilir.

### b. Ektopik testis:

Normal inış yolundan saparak, ipsilateral hemiskrotumdan farklı bir yere yerleşen testistir. En sık görülen ektopi lokalizasyonu Denis-Browne’in süperfisyel inguinal poşudur. Diğerleri; femoral, pubik, penopubik, penil ve perineal ektopik testislerdir. Testiküler ektopi, muhtemelen, gubernakulumun bir segmentinin aşırı gelişip uzamasından veya skrotal giriş obstrüksiyonundan oluşur. Ektopik testis bulunduğu yere fibröz ataşmanlarla yapıştığından, mutlaka cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

### c. Retraktif testis:

Normal inişini tamamlayıp skrotuma varmasına rağmen, aşırı aktif kremaster refleksi sebebiyle zaman zaman inguinal bölgeye doğru çekilen testislerdir. Kremaster refleksi, iki yaş üzerindeki bütün erkek çocuklarda mevcut olup, genitofemoral sinirin bir fonksiyonudur. Uyluk iç kısmının elle stimülasyonu ile ortaya çıkarılabilir. Retraktif bir testis normal boyuttadır ve elle rahatça skrotuma indirilebilir. Salverildiğinde ise, en azından kısa bir süre skrotumda kalır.

## Nonpalpabl İnmemiş Testis

### a. İntraabdominal testis:

İç inguinal halkanın kapalı ve açık olduğu iki varyantı mevcuttur. Kapalı halka varyantı genellikle Prune-Belly sendromu ile birlikte olur. Açık halka varyantında ise,

testis batın boşluğundan inguinal kanala girip çıkabilir ve “peeping testis” olarak adlandırılır.

### b. Atrofik testis:

Scott tarafından “vanishing testis” olarak tanımlanan bu durumda, testiküler damarlar ve vas deferens mevcut olup testis yok olmuştur. Etyolojide, genellikle üçüncü trimesterde oluşan in utero testiküler torsiyon sorumlu tutulur.

### c. Testiküler agenezi:

Embriyonel hayatta gonadal kabartının şekillenememesi veya kan damarlarının gelişememesi sonucu testis agenezisi meydana gelir. Vanishing testisin aksine, agenezide ipsilateral Müller kanalı yapıları mevcuttur.

## EMBRİYOLOJİ

Testis oluşumu, Y kromozomunun kısa kolundaki SRY (sex-determining region Y linked) geninin varlığıyla, daha dölleme sırasında belirlenir. Bununla beraber, gebeliğin altıncı haftasına kadar, gonadlar başkalaşmadan (çift potansiyelli) kalır. 6. ve 7. haftalarda SRY geni etkisiyle gonadlar testis yönünde başkalaşır. Sekizinci haftaya kadar Sertoli hücreleri gelişir ve Müller kanalının regresyonunu sağlayan MIS (Müllerian inhibitory substance) salgılar. Leydig hücreleri ise, 9. haftadan başlayarak teşekkül eder ve Wolf kanalı gelişimini uyaran testosteronu salgılamaya başlar. Skrotumun da dahil olduğu erkek dış genital yapıları, gebeliğin 10-15. haftaları arasında oluşur.

Testisin transinguinal inışı 24-28. haftalar arasında oluşur ve üçüncü trimester içinde tamamlanır. Normal olarak, doğum öncesinde prosesus vajinalis tamamen oblitere olur; gubernakulum da atrofiye olup bir ligaman halinde kalır. İnmemiş testislerin %90’ında ise, prosesus vajinalis açık kalmıştır.

Henüz kesin bir sonuca ulaşamamış olsa da, bugüne kadarki çalışmalar, testiküler inışın bazı hormonal ve mekanik faktörlerin etkileşimi sayesinde olduğunu göstermektedir. Hormonal faktörler; androjenler (testosteron ve dihidrotestosteron), MIS, descendin, epidermal growth faktör ve östrojenlerdir. Spesifik mekanik faktörler arasında ise, batın duvarı ve batın içi basıncı, gubernakulum, epididim ve genitofemoral sinir sayılabilir.

## RİSK VE KOMPLİKASYONLAR

Aynı zamanda tedavi endikasyonlarını da oluşturan kriptorşidizm riskleri ve komplikasyonları şunlardır:

**İnfertilite:** Unilateral vakalarda %50, bilateral olgularda ise %75 oranında spermiogram anormalliği saptanır. Tedavi edilmemiş bilateral kriptorşidizm hemen daima infertilite ile sonuçlanır.

**Testis kanseri:** Kriptorşid vakalarda 25-30 kez artmış testis kanseri riski mevcuttur. Başka bir bakış açısıyla, inmemiş testisli hastaların %1'inde testis kanseri gelişecektir. Cerrahi orşiopeksi, kanser gelişme insidansını etkilemez, sadece erken palpasyon ve tanıyı kolaylaştırır.

**Kasık fıtığı:** Tüm inmemiş testislerin yaklaşık %90'ında gizli bir inguinal herni (patent rosesus vajinalis) mevcuttur.

**Testis torsiyonu:** Normal skrotal ataşmanlar mevcut olmadığından, inmemiş testislerde torsiyon daha kolay oluşur.

**Fiziksel travma:** İnguinal kanaldaki testisler künt travmalarda kompresyon hasarına daha hassastırlar.

**Psikolojik etkiler:** Özellikle ilerleyen yaşla beraber, boş bir skrotumun yaratacağı negatif psikolojik etkiler, penil anormallikler kadar olmasa da, önem kazanır.

## TANI

Öyküde anne ve babadaki genetik ve hormonal hastalıklar sorgulanmalıdır. Yine inmemiş testise yönelik medikal ve cerrahi müdahalelerin varlığı sorgulanmalıdır. Kriptorşidizmin tanısı fizik muayene ile konur. Her ne kadar, hekimin tecrübesine bağımlı olsa da, fizik muayene en güvenilir, en doğru, en az invazif ve en ucuz tanı yöntemidir. Kremaster refleksinin zayıf ve yağ dokusunun az olduğu ilk 6 aylık dönem, fizik muayene ile tanı koymak için en ideal zamandır. Sıcak bir ortamda, sıcak ellerle, gereğinde kayganlaştırıcı kullanarak, spina iliaka anterior superiordan simfiz pubise doğru yapılacak derin bir palpasyon yüksek tanı şansı doğurur. Sadece yatarak değil, hint fakiri ve çömelle pozisyonlarında da fizik muayene yapılmalıdır. Tek taraflı olgularda karşı testis muayenesinde kompensatris hipertrofi varlığı testiküler agenezi veya atrofiyi düşündürdürebilmektedir. Bilateral inmemiş testis varlığında cinsel gelişim bozuklukları göz önünde bulundurulmalı ve gerekli olgularda endokrinolojik ve genetik değerlendirme yapılmalıdır.

Nonpalpabl testis için lokalizasyon yöntemleri arasında kullanılan radyolojik görüntüleme teknikleri, en az %20'lik bir yalancı-negatif oranına sahip olduğundan, cerrahi ekarte ettirecek kadar güvenilir değildir. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme, nonpalpabl testisin kesin yerini belirleyip, buna göre uygun ameliyat planı yapmaya ancak çok nadiren yardımcı olabilir.



**Resim 1.** Proksimal hipospadiasa eşlik eden bilateral inmemiş testis olgusu.

Bilateral nonpalpabl testiste, operatif girişim öncesinde, testosteron üreten testis dokusu varlığını göstermek için HCG stimülasyon testi yapılmalıdır. Resim 1 'de ağır hipospadias olgusuna eşlik eden bilateral inmemiş testis olgusu gösterilmektedir.

Bugün için, nonpalpabl bir testisi lokalize etmek veya yokluğunu ispatlamak için en güvenilir ve seçkin yöntem, tanısal laparoskopidir. Tanısal değeri yanında laparoskopik yolla orşiektomi veya orşiopeksi yapılıyor olması da, tekniğin diğer bir üstünlüğünü oluşturmaktadır.

## TEDAVİ

Altı aydan sonra spontan inişin oldukça nadir olduğu göz önünde bulundurulduğunda hastalığın tedavisine bu dönemden sonra başlanmalıdır. Tedavi bir yaşına kadar bitirilmeye çalışılmalıdır, 18 ayı geçmemelidir. Erken dönemde yapılan tedaviler neticesinde germ ve Leydig hücreleri korunabilir. Yine erken tedavi ile tümör gelişim riski azalmaktadır.

### a. Medikal Tedavi:

Değişik hormon preparatları kullanılarak yapılır. Hormonal tedavi tek başına uygulanabileceği gibi, cerrahi öncesinde veya sonrasında da uygulanabilmektedir. Opsiyoneldir. Ektopik testis, klinik inguinal herni varlığı ve geçirilmiş başarısız orşiopeksi durumlarında hormon tedavisi kontrendikedir. Bir başka deyişle testisin skrotuma inmesine anatomik bir engel olması gerekmektedir. İki sebeple hormonal tedavi uygulanmaktadır. İlki testisin aşağı indirilmesi, ikincisi ise germ hücrelerinin ve fertilitate potansiyelinin korunmasıdır.



Human koriyonik gonadotropin (hCG) ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) en sık kullanılan ajanlardır. Luteinizan hormon releasing hormon (LHRH) ve human menopozal gonadotropin (hMG) de tercih edilebilen ajanlar arasındadır. İT’de önerilen ilaç dozları hCG için, 4 hafta süreyle 10 kilogramın altındaki çocuklara 1000 IU, 10-20 kilogram arasındaki çocuklara 1500 IU ve 20 kilogramın üzerindeki çocuklara 2500 IU şeklinde toplam 4000-10000 IU’dur. GnRH nazal sprey şeklinde kullanılmakta olup 4 hafta boyunca günde 1,2 mg olarak ve günde üç doz halinde uygulanmaktadır.

Testisin aşağı indirilmesi amaçlanan çalışmalardan bir hormonal tedavi meta-analizinde, LHRH başarısı (%21), HCG başarısından (%19) daha üstün bulunmuş, her ikisinin de plasebodan (%4) daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Daha düşük yerleşimli testislerde cevap daha iyi ve retraktıl testislerde başarı oranı %100 bulunmuştur. Bilateral inmemiş testisler, hormonal tedaviden daha iyi istifade ederler. Bu tedavi sonucunda başarıyla inmiş testislerin %10-25’i tekrar yukarı çıkabileceğinden izlem önemlidir.

Hormonal tedavi, şüpheli olgularda retraktıl testis tanısını teyid etmede çok yararlı olup, gereksiz cerrahiye önlemek için bu endikasyonla kullanılabilir.

Zivkovic ve arkadaşları, yalnızca orşiopeksi yaptıkları ve sadece hormonoterapi verdikleri iki grubu karşılaştırmış ve LHRH ve /veya hCG’nin tek taraflı İT’lerde karşı taraf normal testisin germ hücre yapısı ve anormal histolojisi üzerine etkilerini araştırmıştır. Sonuç olarak hormonoterapinin karşı taraf normal lokalizasyondaki testisin histopatolojisini olumlu etkilediği ve bu esnada germ hücrelerine zarar verilmediği gösterilmiştir. Buna karşın, 4 İskandinav ülkesindeki klinisyenlerin İsveç’te yapmış oldukları ve sonuçlarını 2007 yılında “Nordic Consensus on Treatment of Undescended Testis” adıyla sundukları ortak bir çalışmada (İsveç, Norveç, Danimarka ve Finlandiya) hormonal tedavilerin başarı oranını %20’den daha düşük olduğu belirtilmekte ve ayrıca uzun dönemde spermatogenez üzerindeki olası olumsuz etkilerinden ötürü hormonoterapiden uzak durmak gerektiği vurgulanmaktadır. Önerileri, bu vakalara 6-12. ay arasında cerrahi müdahale uygulanması yönündedir.

Fertilite potansiyelini korumaya yönelik yapılan çalışmaların en önemli limitasyonu uzun dönemde germ hücrelerinin durumunun bilinmemesidir. Orşiopeksi öncesi veya sonrasında GnRH verildiği takdirde fertilite indeksinin histolojik olarak düzeldiği gözlenmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği Çocuk Ürolojisi paneli (EAU Guidelines on Pediatric Urology) hormonal tedaviyi sadece bilateral inmemiş testisli olgularda ve

GnRH ile önermektedir (Kanıt düzeyi 4C).

### **b. Cerrahi Tedavi:**

İnmemiş testisin cerrahi tedavisi, spontan inış ihtimalinin kalmadığı, testisin germ hücrelerinin de yüksek intraabdominal ısıdan henüz etkilenmediği 6 ay-1 yıl arasındaki dönemde yapılmalıdır. Yüksek yerleşimli intraabdominal testislerin ise, ilk 6 ay içinde opere edilmesinde anatomik ve teknik avantajlar vardır.

İki yaşından sonra orşiopeksi yapıma kararı, o testisin kişiye sağlayacağı yarara dayalı olarak verilmelidir. Özellikle 10 yaşından sonra tespit edilen tek taraflı bir inguinal veya abdominal testis için orşiektomi tavsiye edilir. Bazı otörler, malignite riski nedeniyle, hangi yaşta olursa olsun, tek taraflı intraabdominal testislerin çıkarılmasını savunurlar. Öte yandan, 32 yaşından itibaren, orşiektominin cerrahi ve anestetik riski, testiküler kanser riskinden fazla olacağından ameliyat önerilmez.

Standart inguinal eksplorasyon ve orşiopeksinin temel prensipleri:

- Testisin izole ve mobilize edilmesi
- Eşlik eden inguinal herninin onarılması
- Spermatik kordun mobilizasyonu
- Testisin skrotum içine fiksasyonudur.

#### 1. Palpabl testiste cerrahi tedavi:

Inguinal cilt kıvrımı üzerinden küçük bir insizyonla yapılacak inguinal orşiopeksidir. Hemen daima outpatient cerrahi olarak gerçekleştirilir. Başarı oranı %90’ın üzerindedir.

#### 2. Nonpalpabl testiste cerrahi tedavi:

Teknik olarak daha zor ve başarısı daha düşüktür. Alternatifler şöyle sıralanabilir:

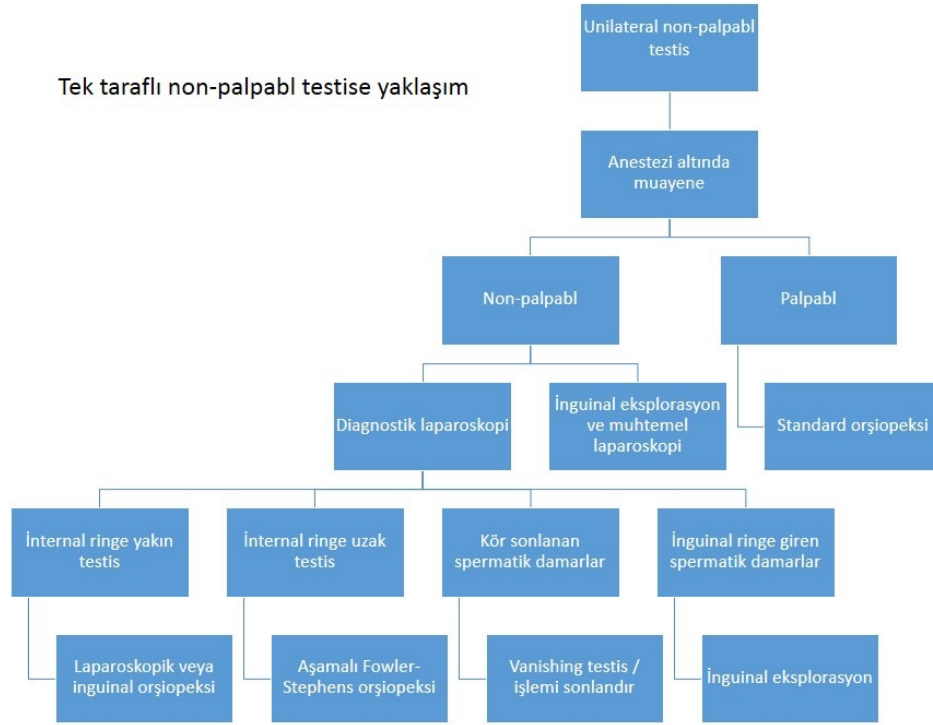
##### a) Terapötik laparoskopi:

- Orşiektomi
- Fowler-Stephens orşiopeksinin birinci seansı
- Primer orşiopeksi

##### b) Açık cerrahi:

- Orşiektomi
- Fowler-Stephens orşiopeksi
  1. Tek aşamalı
  2. İki aşamalı
- İki aşamalı klasik orşiopeksi
- Mikrovasküler ototransplantasyon

Tek taraflı non-palpabl inmemiş testise yaklaşım şekil 2’de gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Tek taraflı non-palpabl testise yaklaşım

Cerrahi tedavinin teknik başarısıyla ilgili bir literatür meta-analizinde alınan sonuçlar şöyledir:

1. Preoperatif testis pozisyonuna göre:
  - Abdominal testis %74
  - Peeping testis %82
  - Kanaliküler testis %87
  - Preskrotal testis %92
2. Uygulanan prosedüre göre:
  - İnguinal girişim %89
  - Transabdominal girişim %81
  - Tek aşamalı Fowler-Stephens %67
  - İki aşamalı Fowler-Stephens %73
  - Mikrovasküler ototransplantasyon %84

Cerrahi olarak çıkarılan yahut başından beri yok olan bir testis yerine, skrotuma testis protezi yerleştirilebilir. Daha emniyetli protez materyallerinin geliştirilmesiyle, gelecekte bu opsiyonun kullanımı daha da artacaktır.

### İnmemiş testis ve fertilitte

İnmemiş testisli hastalarda fertilitteyi etkileyen germ hücre kaybı, maturasyon bozukluğu ve fibrozis gibi birçok faktör vardır. Tedavi edilmiş iki taraflı inmemiş

testis öyküsü olanlarda daha düşük fertilitte oranları olmasına karşın yardımcı üreme yöntemlerinin de kullanılması ile birlikte benzer babalık oranlarının olduğu bilinmektedir. Tedavisiz kalan olguların %100'ünde oligospermi, %75'inde azospermi bulunur.

### KAYNAKLAR

1. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*, 2008. 31: 1.36.
2. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*, 1993. 92: 44.
3. Engeler DS, Hösli PO, John H, Bannwart F, Sulser T, Amin MB, et al. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology*, 2000. 56: 144.
4. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T, et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*, 1986. 314: 466.
5. Zivkovic D, Bica DG, Hadziselimovic F. Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Urol* 2006;2:468-72.
6. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Hagen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638- 43.
7. Tekgul S, Doğan HS, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, Stein R, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology 2017.
8. Hadziselimovic, F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*, 2001. 358: 1156.

9. Walsh TJ, Dall'era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol*, 2007. 178: 1440.
10. Radmayr C, Oswald J, Schwentner C, Neururer R, Peschel R, Bartsch G. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol*, 2003. 170: 2409.

# Cinsel Gelişim Bozuklukları

Hasan Anıl KURT, Ahmet Reşit ERSAY

## TANIM VE TERMINOLOJİ

Anormal cinsel gelişim bozukluğuna neden olan moleküler genetik etkenlerin belirlenmesindeki gelişmeler ile etik durumlar ve hasta ile ebeveynlerin empati düzeylerinin artışı sonucunda sınıflandırmada yeniden gözden geçirme için itici bir neden oluşturmuştur. Daha önceki tanımlar ve terminoloji hasta, ebeveyn için küçük düşürücü ve hekim için kafa karıştırıcı bulunmuştur. Cinsel gelişim bozukluğu (DSD, disorders of sex development) tanımı kromozomal, anatomik veya gonadal seksüel yapısı atipik olan konjenital durumlar için önerilmiş yeni bir terimdir. Yeni sınıflandırma Tablo 1’de özetlenmiştir.

Geleneksel olarak psikososyal gelişim 3 komponent içermektedir; 1: Cinsel kimlik; kişinin kendini erkek ya da kadın olarak tanımlamasıdır. 2:Cinsel rol (cinsiyete özgü tipik davranış) ve psikolojik özellikleri tanımlar. Toplumda cinsellik dimorfiktir (oyuncak seçimi ve fiziksel saldırganlık gibi). 3:Cinsel eğilim; erotik ilginin yönelimini belirler (homoseksüel, biseksüel, heteroseksüel) ve davranış, fantezi veya cazibeyi içerir. Psikosek-

süel gelişim androjen maruziyeti, seks kromozom genleri, beyin yapısı, sosyal şartlar ve aile içi dinamikler gibi faktörlerden etkilenir.

Cinsiyetten memnuniyetsizlik atanan cinsel kimlikten mutsuzluk anlamına gelir. Cinsel memnuniyetsizliğin nedenleri seksüel gelişim bozukluğu olmayan bireylerin arasında bile tam anlaşılammıştır. Cinsel memnuniyetsizlik prenatal androjen seviyesi düşüklüğüne ve aile ortamına (örneğin, ebeveyn psikopatolojileri, karşı cinse yönelim davranışı konusunda yıldırma) bağlansa da bu faktörlerin etken olduğu kesin değildir. Cinsiyetten memnuniyetsizlik seksüel gelişim bozukluğu olanlarda normal popülasyondan daha sıktır. Fakat bunu karyotip, prenatal androjen maruziyeti, virilizasyon ve atanan cinsel kimliğe göre öngörmek zordur. Prenatal androjen maruziyeti; anne ilgisi ve seksüel oryantasyon gibi diğer psikososyal karakteristiklerle ilişkilidir. Konjenital adrenal hiperplazili kızlardan (CAH) doz bağımlı etki ile daha çok virilizasyon olan ve daha çok mutasyonlu olanlar erkek oyuncakları ile daha fazla oynarlar. Prenatal androjen maruziyeti ayrıca anne ilgisi ve seksüel oryantasyon gibi psikolojik özellikler ile ilgilidir. Seksüel gelişim bozukluğu olan bireylerde eşcinsel eğilim (yetiştirme cinsiyetine göre) veya güçlü çapraz seks ilişkisi yanlış atanmış cinsiyet göstergesi değildir. Psikososyal gelişimin bireylerdeki varyasyonlarını anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ama sonuçlar zamanlama, androjen maruziyet tipi, reseptör duyarlılığı ve sosyal ortamdan etkilenebilir.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda beyin ve davranış üzerine seks kromozomlarının belirgin etkisi vardır. Bununla birlikte komplet androjen insensitivite sendromlu (CAIS) hastalarda Y kromozomunun davranış rolü üzerindeki etkisi tam gösterilememiştir.

**Tablo 1.** Yeni Sınıflandırma

Önceki	Önerilen
Intersex	DSD
Male pseudohermaphrodite, XY erkeğin yetersiz virilizasyonu; XY erkeğin maskülenizasyonu	46 XY DSD
Female pseudohermaphrodite, XX kadının aşırı virilizasyonu, XX kadının maskülenizasyonu,	46 XX DSD
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male veya XX sex reversal	46 XX testicular DSD
XY sex reversal	46 XY komplet gonadal disgenezi

## GENEL KAVRAMLAR

**Tablo 2.** Optimal bir değerlendirme için dikkat edilmesi gereken unsurlar

- Yeni doğanda cinsiyet ataması işlemi uzman değerlendirme-si öncesi önlenmelidir.
- Değerlendirme ve uzun dönem tedavi tecrübeli bir multidisipliner merkezde yapılmalıdır.
- Tüm bireyler cinsel kimliklendirilmelidir.
- Aile ve hasta ile açık iletişim yapılmalıdır.
- Hasta ve aile endişeleri göz önüne alınmalıdır.

Cinsel gelişim bozukluğu olan bireyler iyi motive edilmiş, fonksiyonel bir toplum üyesi olabilirler. Cinsel gelişim bozukluğu bir utanç unsuru değildir.

Sağlık ekibi, aile ile birlikte en iyi sonuca ulaşmak için çalışır. Sağlık ekibi öncelikli olarak ebeveynlere aile ve yakınları ile hangi bilgileri paylaşacaklarını belirtmelidir. Ebeveynler seksüel gelişim bozukluğu hakkında bilgilendirilmelidir.

## MULTİDİSİPLİNER EKİP

Çekirdek ekip içerisinde genetik uzmanı, neonatoloji uzmanı, pediatrist, cerrahi ve/veya üroloji uzmanı, etik uzmanı ve sosyal hizmet uzmanı olmalıdır. Ayrıca bu grup içerisindeki tüm çalışanlar cinsel gelişim bozukluğu konusunda deneyimli olmalıdır. Aile ile sürekli iletişim önemlidir. Ekip herhangi bir öneri yapmadan önce cinsiyet tayini ve tedavi seçenekleri ile ilgili klinik yönetim için bir plan geliştirilmelidir. İdeal olarak aile ile görüşmeler uygun iletişim becerileri olan bir profesyoneller tarafından yapılmalıdır. Geçici bakım hem pediatrik hem de erişkinlerde deneyimi olan uzmanlardan oluşan multidisipliner bir çalışma ile organize edilmelidir. Destek grupları da cinsel gelişim bozukluğu olan hastalara ve ailelere bakım sunumunda önemli bir role sahip olabilirler.

## KLİNİK DEĞERLENDİRME

**Tablo 3.** Yenidoğanda cinsel gelişim bozukluğu düşündürülen bulgular

- Belirgin şüpheli genital görünüm (ambiguous genitale)
- Büyük klitoris, posterior labial füzyon, inguinal veya labial kitle ile birlikte olan kadın genital yapı
- Mikropenis, non palpabl testis, izole perineal hipospadias ve inmemiş testis ile birlikte olan belirgin hipospadias
- Aile hikayesi varlığı
- Genital ve karyotipik uyumsuzluk

**Tablo 4.** Geç başvuran olgularda cinsel gelişim bozukluğu düşündürülen bulgular

- Ayrım yapılamayan genital görünüm
- Kadında inguinal herni
- Tamamlanmayan puberte
- Primer amenore
- Erkek meme gelişimi
- Erkek gross hematüri ile birlikte görülebilir.

## Seksüel gelişim bozukluğu düşünülen hastanın değerlendirilmesi:

- **Hikaye**
  - ebeveyn akrabalığı
  - geçmiş genital anomalili çocuk
  - geçmiş neonatal ölüm
  - diğer aile fertlerinde primer amenore veya infertilite
  - annenin androjen maruziyeti
  - büyüme geriliği, kusma, neonatal diyare
- **Fizik muayene**
  - genital bölge veya areolar bölgede pigmentasyon
  - hipospadias veya urogenital sinus
  - fallus boyutu
  - palpabl ve/veya simetrik gonadlar
  - kan basıncı
- **Tetkik**
  - karyotip analizi
  - idrar tetkiki
  - adrenal streoidler
  - kan tetkiki
  - 17 hidroksiprogesteron,
  - elektrolitler,
  - LH,
  - FSH,
  - testesteron,
  - kortisol
  - ACTH
  - ultrasonografi
  - genitogram
  - hCG stimülasyon testi
  - androjen biding çalışmaları
  - endoskopi

## Herhangi bir şüphe durumunda ilk yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

- karyotip analizi
- plasma 17 hidroksiprogesteron düzeyi
- plasma elektrolitleri
- ultrasonografi (müllerian kanal varlığı?)

Bu ilk basamak testleri özellikle konjenital adrenal hiperplazi varlığı veya ekartasyonu için yapılmalıdır.

## TANISAL DEĞERLENDİRME

Cinsel gelişim bozukluğunun genetik temelini anlamasıyla önemli bir ilerleme kaydedilmiş olsa da henüz spesifik moleküler tanı yaklaşık %20 cinsel gelişim bozukluğu olan olguda açıklanmıştır.<sup>46</sup> XX virilize hastaların önemli kısmı konjenital adrenal hiperplazili hastalardır. Ayrıca 46 XY cinsel gelişim bozukluğu olan çocukların sadece yarısı kesin tanıya ulaşabilir. Tanı için diagnostik algoritmalar vardır fakat tek ya da kesin şekilde önerilebilen bir algoritma yoktur.

**Tablo 5.** Yeni doğanda ilk basamak testleri

- Karyotip analizi
- İdrar tetkiki
- Kan tetkiki
  - 17 hidroksiprogesteron
  - elektrolitler
  - LH
  - FSH
  - testesteron
  - kortizol
  - anti müllerian hormon
- Ultrasonografi (abdomino-pelvik)

Tüm bu testler yaklaşık olarak 48 saat içinde sonuçlanacaktır. Bunlardan başka tanı için ileri araştırmalar gerekebilir. Bunlar testiküler ve adrenal steroid sentezini değerlendirmek için yapılan hCG ve ACTH testleri, idrar steroid analizi, gonadal görüntüleme ve biyopsi içerir. (hCG stimülasyon testi;<sup>46</sup> XY DSD ana sendromlarında leydig hücre potansiyelini belirlemede özellikle yardımcıdır.) Bazı gen analizleri gelişmiş laboratuvarlarda yapılır ancak mevcut moleküler tanı; maliyet, erişilebilirlik ve kalite kontrolü gibi sorunlar vardır.

Daha fazla klinik değerlendirme gerektiren ve bir uzman tarafından soruşturma için dikkat edilmesi gereken şüpheli DSD olan bebekler; izole perineal hi-

pospadias, izole mikropenis, izole klitoromegali, ailesel hipospadiasın herhangi bir biçimde olanı ve birde dış maskülinizasyon puanı ( EMS) 11'in altında olanlar ile genital anomalileri bir arada olanları içermelidir (Şekil 1). Bu tek taraflı inguinal testis ile izole glandüler veya midpenil hipospadiaslı erkek çocukların gereksiz detaylı araştırmalarını önlemede yardımcı olacaktır. Etkilenen vakaların yaklaşık % 25'inde, DSD karmaşık durumun bir parçasıdır.

## CİNSİYET TAYİNİ

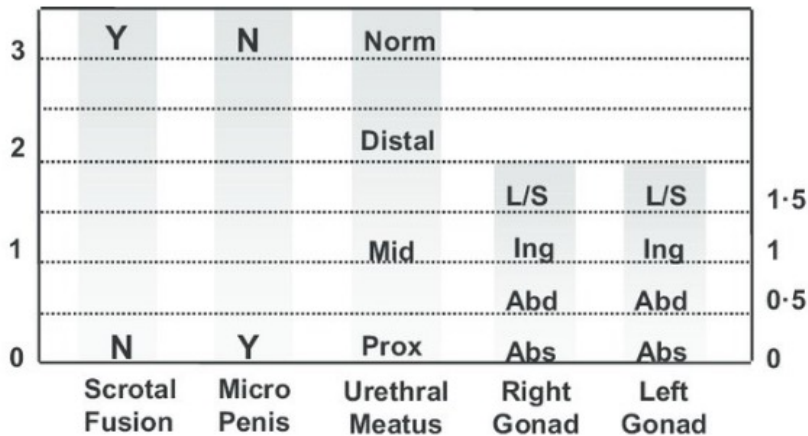
Cinsiyet tayini komplike bir konudur ve kesin tanı konulduktan sonra karar verilmelidir.

**Tablo 6.** Karar verme esnasında dikkate alınan hususlar

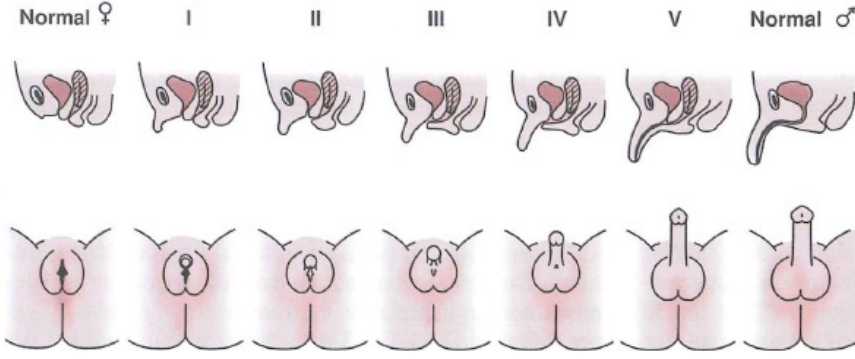
- tanı konulma yaşı
- fertilitite potansiyeli
- penis boyu
- fonksiyonel vagina varlığı
- endokrin fonksiyonlar
- malignite potansiyeli
- antenatal androjen maruziyeti
- genel görünüm
- psikososyal iyilik hali

## YENİDOĞANLARDA CİNSİYET ATAMA

Bebeklik döneminde kadın olarak tanımlanan 46 XX konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastalarının %90'ından fazlası ve tüm 46 XY komplet androjen duyarsızlık sendromlu (CAIS) hastaların tamamının cinsel kimlikleri kadın olarak tanımlanır. Kanıtlar 46 XX KAH'lı ve belirgin virilize hastaların kadın olarak atanmasını önerir. Bebeklikte kadın olarak atanan 5-alfa redüktaz eksikliği olan hastaların yaklaşık %60'ı



**Şekil 1.** Dış maskülinizasyon puan hesabı (EMS)



Şekil 2. Prader klasifikasyonu

pubertede virilize olur ve erkek olarak yaşar. Tanısı bebeklikte konulan 5-alfa redüktaz ve muhtemel 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz bozukluklarında cinsiyet atamasında kanıt sağlanması için; çoğunlukta bulunan erkek cinsiyet kombinasyonu ve potansiyel fertilitate (5-alfa redüktaz bozukluğunda dokümanite edilebilir ama 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde bilinmemektedir.) göz önüne alınmalıdır. PAIS, (parsiyel androjen insensitivite sendromu), androjen biyosentez defektli ve inkomplet gonadal disgenezisli hastaların %25'inde ister erkek ister kadın olarak yetiştirilsinler cinsiyetten memnuniyetsizlik vardır. Eldeki veriler mikropenisli hastaların erkek olarak yetiştirilmesini destekler. Erkek veya kadın olarak yetiştirilmeleri dikkate alındığında her iki durumda da eşit memnuniyetsizlik vardır; ancak erkek olarak yetiştirilen hastaların cerrahi müdahaleye ihtiyacı olmayabilir ve fertilitate ihtimalleri vardır. Ovotestiküler cinsel gelişim bozukluğu olan hastalarda yetiştirilme kararı; fertilitate, gonadal farklılaşma ile genital organların yeniden yapılandırılabilme olasılıkları göz önüne alınarak seçilmelidir. Mikst gonadal disgenezi durumunda göz önüne alınması gereken faktörler; prenatal androjen maruziyeti, ergenlik dönemi ve sonrasında testiküler fonksiyon, fallik gelişim ve gonadal lokalizasyondur. Kloakal ekstrofilisi olan ve kadın olarak yetiştirilen bireylerin cinsel kimliklerinden memnuniyetleri farklılık gösterebilir fakat %65'ten fazlası kadın olarak yaşar.

Tablo 7. Pediatrik Ürolojinin Rolü

- **Tanışal Rolü**
  - Klinik Muayene
  - Ultrason
  - Genital Muayene
  - Sistoskopi
  - Tanışal Laparoskopi
- **Tedavi Edici Rolü**
  - Cerrahi Erkekleştirme
  - Cerrahi Kızlaştırma
  - Gonadların Çıkarılması

Bazı yazarlar tarafından genel interseks durumlarında da kullanılan, KAH'lı dişi hastalarda eksternal genitalyanın maskülenizasyon derecelerini gösteren Prader klasifikasyonu (Prader A. Die Häufigkeit der kongenitalen androgenitalen Syndroms. Helv Pediatr Acta 1958;13:426'dan alınmıştır).

## CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi planlanmadan önce cerrah öncelikle çocukluk çağından ergenliğe kadar sürececek bir takım cerrahi prosedürlerin sorumluluğunu almalıdır. Cerrahi girişimleri bu alanda deneyimli rekonstruktif cerrahlar yapabilir.

Cerrahi sadece şiddetli virilizasyon olgularında düşünülmesi (Prader III, IV ve V) ve eğer uygunsa, ortak ürogenital sinüs varlığında uygulanmalıdır. Klitoral cerrahi ile orgazmik fonksiyon ve erektil duygulanım bozulabileceğinden; cerrahi prosedür, erektil fonksiyonların ve klitoris innervasyonunun anatomik olarak korunmasına dayanacak şekilde planlanmalıdır. Kesinlikle kozmetik görünüm yerine fonksiyonel sonuçlara daha çok önem verilmelidir. Hayatın ilk bir yılında kozmetik nedenlerle uygulanan ameliyatların ailesel stresi azalttığına ayrıca çocuk ve aile arasındaki bağlılığı kuvvetlendirdiğine yönelik genel inanişin aksine bu inanişi destekleyen sistematik kanıt yoktur.

Vagina ve üretranın erken ayrılmasına dair şu anda yeterli veri yoktur. Erken rekonstrüksiyon için gerekçe American Academy of Pediatrics (APP) önerilerine dayanmaktadır; bebeklik döneminde östrojenin doku üzerine etkileri ve fallop tüpleri aracılığı ile üriner trakt ile periton arası bağlantıdan oluşabilecek potansiyel bir komplikasyondan kaçınmak için uygulanmaktadır.

Cerrahi rekonstrüksiyon ergenlik esnasında tekrar gerekecektir. Vajinal dilatasyon puberteden önce yapılabilir. Cerrah; ürogenital sinus bozukluklarını düzeltebilmek için bir dizi ameliyat tekniğine hakim olmalıdır. Eksik veya yetersiz vagina; hastanın psikolojik olarak motive olduğu ergenlik döneminde vaginoplastiyi gerektirir. Hiçbir teknik, tek başına evrensel olarak başarılı olmamıştır. Tüm vaginoplasti tekniklerinin spesifik avantaj ve dezavantajları vardır (dermal ve gastrointestinal vaginoplastiler). Cinsel gelişim bozukluğu ile ilişkili hipospadias varlığında kordun düzeltilmesi, üretral rekonstrüksiyon

ve akılcı testesteron kullanılması gibi standart teknikler kabul edilir. Eğer başarılı cinsiyet kimliklendirmesi bu prosedüre bağlı ise; yetişkinlikte yapılan falloplastinin önemi ve kompleksliği danışmanlık döneminin başlangıcında hesaba katılmalıdır. Hastalara penil rekonstrüksiyon hakkında gerçekçi olmayan beklentiler verilmemelidir. Asemptomatik utrikulus ve müllerian kalıntıları gibi uyumsuz yapılar gelecekte semptomları nedeniyle cerrahi müdahale gerektirecek olsa bile proflaktik olarak çıkartılmalarına gerek yoktur. Ergenlikte başarılı bir nefalloplasti geçirmiş erkek için penil protez takılabilir ancak yüksek morbiditesi vardır. CAIS (Komplet androjen insensitivite sendromu) ve PAIS'li kadın olarak büyütülen hastaların testisi ergenlikte malignite riskini önlemek için alınabilir. Östrojen replasman tedavisinin varlığı, testislerin erken zamanda cerrahi müdahale ile çıkarılmasına izin verir. Östrojen replasman tedavisi aynı zamanda testis varlığına bağlı herni, psikolojik problemler ve malignite riskini de etkilemiş olur. CAIS'li hastalarda rapor edilen en erken malignite 14 yaşında olduğu için ebeveynlerin operasyonu erişkin yaşa kadar ertelenmesi konusunda iknaları kolaydır. Kadın olarak büyütülen MGD'li (miks gonadal disgenezi) hastalarda streak gonad ergenlikte laparoskopik olarak çıkartılabilir. Bilateral gonadektomi; bilateral streak gonadlı, gonadal disgenezi ve Y kromozomlu kadınlarda erken yaşlarda uygulanabilir. Androjen biyosentez defektli, kadın olarak büyütülmüş hastalarda gonadektomi puberteden önce uygulanabilir. Gonadal disgenetik hastalarda skrotal testis malignite riski taşır. Kesin öneri pubertede testis biyopsisi ile karsinoma in situ veya indifferansiye intratubuler germ hücre belirtisi aranmasıdır. Eğer sonuç pozitif ise tedavi edici düşük doz lokal radyoterapi öncesi sperm depolanması yapılmalıdır.

Cinsel gelişim bozukluğunun cerrahi tedavisinde doğurganlık sonucunu kolaylaştıracak seçenekler düşünülmelidir. Asemptomatik utriculuslu hastalarda vas deferensin devamlılığını korumak için laparoskopik olarak çıkartılması düşünülebilir. Bilateral ovotestisli hastaların fonksiyonel over dokusundan dolayı fertilitte potansiyelleri vardır. Ovarian ve testiküler doku ayrımı teknik olarak zordur ve eğer mümkünse erken yaşlarda yapılmalıdır.

## SEKS STERÖİD TEDAVİSİ

Disgenetik gonadlı hastalarda hipogonadizm yaygındır. Hastalarda seks steroidleri sentezinde defekt ve androjen direnci vardır. Pubertenin başlama zamanı değişebilir. Normal pubertal maturasyonun hormonal induksiyonu; psikososyal gelişim için psikososyal destek ile beraber; sekonder seks karakterlerinin gelişimini, pubertal büyüme hamlesini ve optimal kemik mine-

ral birikimini stimüle eder. Bu durumda kullanım için intramuskuler testesteron, oral testesteron, transdermal testesteron preparatları mevcuttur. PAIS'li hastalar suprafizyolojik dozda testesterona ihtiyaç duyabilirler.

Hipogonadizimli bayan hastalar östrojen desteği alabilirler. Böylece puberte ve mens döngüsü sağlanmış olur. Ayrıca progestin de sıklıkla kullanılır. Bir progestin preparatı 1-2 yıl östrojen kullanımı sonrası veya vajinal kanama sonrası eklenebilir.

## PSİKOSOSYAL TEDAVİ

Cinsel gelişim bozukluğu uzmanı; ruh sağlığı personeli tarafından sağlanan psikososyal bakım pozitif adaptasyonu teşvik etmek amacıyla ekibin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Bu uzman tedavi ekibine cinsel kimliklendirme, cerrahi zamanlama ve hormon tedavisi için gerekli yardımı sağlar. Çocuk cinsel kimliği değerlendirmek için yeterince geliştirilince, cinsiyet değiştirme ile ilgili tartışmalara dahil edilmelidir. Cinsel kimlik gelişimi 3 yaşından önce başlar. Fakat en erken başlama yaşı net değildir. Cinsel kimlik empoze edilmesi için 18 aylık dönemin üst sınır olduğu genellemesi kabul edilir. Tekrar kimliklendirme tartışmalarında çocuklukta cinsel memnuniyetsizliğin azaldığı hatırlanmalıdır ve bu karşı cins davranışı ile aynı anlamda değildir. Atipik cinsel rol seksüel gelişim bozukluğu olan çocuklarda normal popülasyona göre daha siktir. Fakat bu durum cinsel yeniden kimliklendirme için bir endikasyon değildir. Önemli cinsel rahatsızlık belirten çocuk ve adolesanlarda kapsamlı psikososyal değerlendirme ve duygularını eğitilmiş bir klinisyen ile tespit etme ihtiyacı vardır. Eğer amaç devam eden cinsiyeti değiştirmek ise hasta desteklenmelidir.

Karyotip, gonadal durum ve gelecekteki fertilitte umutları hakkındaki olaylar ile ilgili açıklama sürecinde işbirliği ve esnek bir bireysel temelli yaklaşım gerekir. Planlanma; ilk tanı anından itibaren ebeveynler ile yapılmalıdır. Çocuklar için sağlık eğitimi ve danışmanlık bilişsel ve psikolojik gelişimi değiştiren aşamalı ve sofistike bir süreçtir.

Yaşam kalitesi cinselliğin biyolojik göstergelerine bakılmaksızın açık olma, randevulaşma, etkilenme, evlenme ve çocuk büyütme kapsar. En sık karşılaşılan problem seksüel isteksizlik ve uyarılabilmede azalmadır. Bunlar libido azlığı olarak yanlış yorumlanabilir. Bazı hastalar samimi ilişkilerden kaçınırlar. Reddedilme korkularının gidermek ve bir ilişki yaşanmasının teşvik edilmesi gerekir. Odak sadece cinsel fonksiyon ve aktivite üzerinde değil kişiler arası ilişkide olmalıdır.

Tekrarlayan genital muayene, özellikle fotoğraflama, utandırıcı olabilir. Medikal fotoğraflama kayıt tut-



ma için gereklidir ancak eğer mümkün ise hasta anestezi altında iken yapılmalıdır.

Medikal müdahaleler ve seksüel deneyim olmaması post travmatik stres bozukluğunu tetikleyebilir ve uzmana sevk gerektirebilir.

## SONUÇ

Seksüel gelişim bozukluğu CAH, CAIS, PAIS, androjen biyosentez defektleri, gonadal disgenezi sendromları ve mikropenisi kapsar. Seksüel gelişim bozukluğunda uzun dönem sonuçlar eksternal ve internal genital fenotip, seksüel fonksiyon ve fertilizasyonu içeren fiziksel sağlık, sosyal ve psikososyal denge, akıl sağlığı, yaşam kalitesi ve sosyal paylaşımı içerir. Seksüel gelişim bozukluğu olan bireylerde ek sağlık sorunları vardır. Bunlar diğer malformasyonlar, gelişimsel gecikme ve mental gerilik, büyüme ve gelişme geriliği, libido ve vücut imajı ile ilgili kavramların istenmeyen etkisi ile ilgili olabilir.

## CERRAHİ MÜDAHALE SONUÇLARI

Bazı çalışmalar erken cerrahide tatminkar sonuçlar göstermektedir. Bununla birlikte klitoroplasti; azalmış klitoral doku, cinsel duyarlılık kaybı ve kozmetik konularla ilgili sorunları içerir. Vaginoplasti teknikleri; potansiyel skar oluşumu riski taşıdığından tekrarlayan cerrahi müdahale gerektirebilir. Yeni vagina yapılması için uygulanan cerrahi, neoplazi riski de taşır. Vaginoplasti ile

**Tablo 8.** Gonadal Tümör Riski

<b>En yüksek risk</b>	gonodal disgenezi PAIS + intra abdominal gonad varlığında.
<b>En düşük risk</b>	ovotestisli hastalarda görülür. (<5%)

**Tablo 9.** Taniya Göre Germ Hücreli Malignite Riski

Risk Grubu	Anomali	Malignite riski,%	Öneri	Hasta,n	Çalışma,n
<b>Yüksek</b>	GDa (+Y)b intra abd	15-35	Gonadektomi	12	>350
	PAIS nonscrotal	50	Gonadektomi	2	24
	Frasier	60	Gonadektomi	1	15
	Denys-Drash (+Y)	40	Gonadektomi	1	5
<b>Orta</b>	Turner (+Y)	12	Gonadektomi	11	43
	17beta-hydroxysteroid	28	Dikkatli gözlem	2	7
	GD (+Y) b skrotal	Bilinmiyor	Biyopsi ve RT?	0	0
	PAIS skrotal gonad	Bilinmiyor	Biyopsi ve RT?	0	0
<b>Düşük</b>	CAIS	2	Biyopsi ve RT?	2	55
	Ovotesticular DSD	3	Testiküler dok çıkarma?	3	426
	Turner (-Y)	1	Hiçbiri	11	557
<b>Risksiz (?)</b>	5-alfaRD2	0	Belirsiz	1	3
	Leydig cell hypoplasia	0	Belirsiz	1	2

oluşacak riskler; üretra ve vaginanın yüksek veya düşük yerleşimli olmasına göre farklılık gösterir. Uzun dönem sonuçların analizi cerrahi teknik ve teşhis kategorisinin karışıklığı nedeniyle belirsizdir. CAIS'li bazı kadınlarda vagina uzatılması için cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Bir fallus ile maskülenize erkeklerde sonuç; hipospadias derecesi ve erektil doku miktarına bağlıdır. Dişi genitoplasti; erkek genitoplastisinin aksine daha az cerrahi müdahale gerektirir ve daha az ürolojik problem içerir. Cinsel fonksiyon ve yaşam kalitesine dair uzun süreli veriler büyük değişkenlik göstermektedir. Erken cerrahinin geç cerrahiye veya farklı tekniklerin birbirine üstünlüğünü gösteren kontrollü çalışmalar yoktur.

## GONADAL TÜMÖR RİSKİ

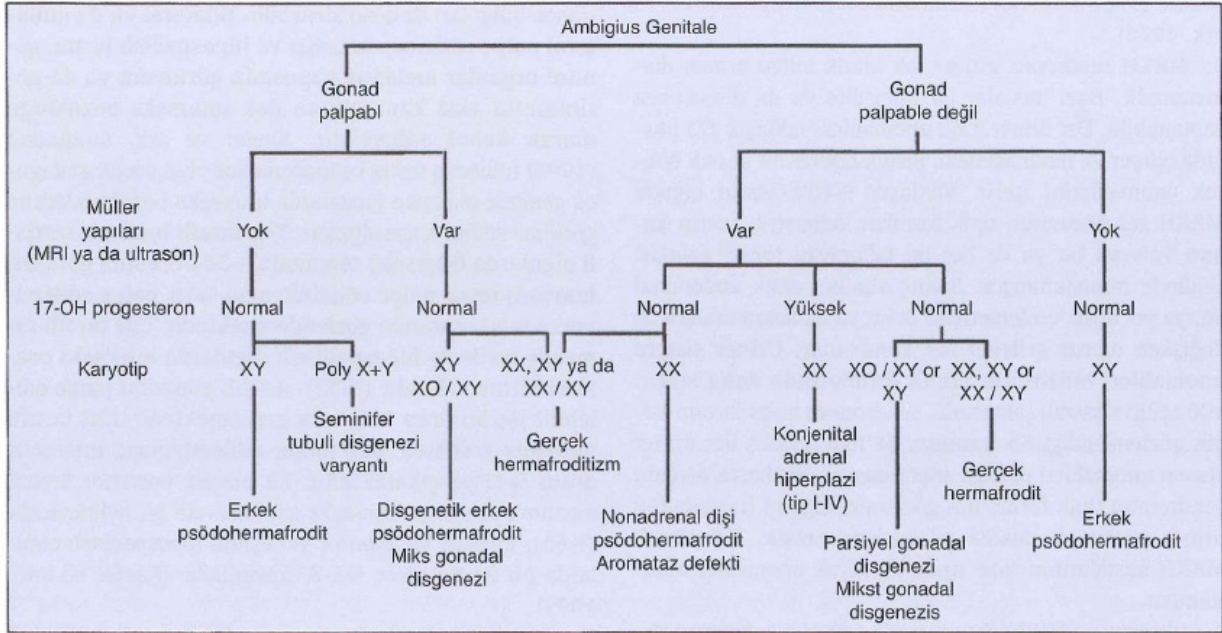
Yayınlanan raporların yorumlanması; normal hücre olgunlaşmasının gecikmesi ve belirsiz terminoloji nedeniyle zorlaşmaktadır.

## KÜLTÜREL VE SOSYAL FAKTÖRLER

5-alfa redüktaz eksikliğinde; sosyal ve kültürel faktörlerin yanında hormonal faktörler de cinsel rol üzerinde etki sahibidir. Cinsel rolde değişim; farklı toplumlarda farklı oranlarda görülmektedir. Sosyal faktörler de cinsel rolün değişiminde önemli etken olabilir. Bazı toplumlarda kadın infertilitesi evliliği engeller, istihdam beklentilerini etkiler ve ekonomik bağımlılık yaratır. Dini ve felsefi görüşler, annenin medikal bir problem ile doğan çocuğa nasıl tepki vereceğini etkileyebilir. Yoksulluk ve cehalet sağlık hizmetlerine ulaşımı olumsuz etkilerken; kadercilik ve yazgıcılık duyguları konjenital anomali ve genetik durumlar karşısında önemli bir etkiye sahip olmaktadır.

**Tablo 10.** Eksternal Genitalerin Antropometrik Ölçümleri

Cinsiyet	Popülasyon	Yaş	Penis uzunluğu ortalama gergin (cm)	Penis genişliği ortalama (cm)	Testis volümü ortalama (cm)
M	ABD	30 hft (GA)	2.5 ± 0.4		
M	ABD	miad doğum	3.5 ± 0.4	1.1 ± 0.1	0.52
M	Japonya	doğum-14 yıl	2.9 ± 0.4 (8.3 ± 0.8)		
M	Avustralya	24-36 hft (GA)	2.27 ± 0.16		
M	Çin	doğum	3.1 ± 0.3	1.07 ± 0.09	
M	Hindistan	doğum	3.6 ± 0.4	1.14 ± 0.07	
M	Kuzey amer.	doğum	3.4 ± 0.3	1.13 ± 0.08	
M	Avrupa	10 yaş	6.4 ± 0.4		0.95-1.2
M	Avrupa	erişkin	13.3 ± 1.6		16.5-1.8
			Ortalama klitoral uzunluk (mm)	Ortalama klitoral genişlik (mm)	Ortalama perine uzunluğu (mm)
F	ABD	miad doğum	4.0 ± 1.24	3.32 ± 0.78	
F	ABD	yetişkin nullipar	15.4 ± 4.3		
F	İngiltere	yetişkin	19.1 ± 8.7	5.5 ± 1.7	31.3 ± 8.5



Ambiguous genitelyaya sahip yeni doğanda gonadların palpe edilebilirliği, müllerian yapıların varlığı ya da yokluğu, 17 hidroksi progesteron konsantrasyonu ve karyotip temel alınarak yapılan diagnostik algoritma (Grumbach MM, Conte FH. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1401'den düzenlenmiştir).

## Cinsel gelişim bozukluklarının tedavisinde kanıt ve önerilerin özeti

Kanıt Özeti	KD
Cerrahinin zamanlaması durumun ciddiyetine ve kararlaştırılan cinsiyete bağlı olacaktır.	4
Erkeklerde cerrahi düzeltme temel olarak hipospadias tamiri ve orşiopeksiden oluşmaktadır, dolayısıyla zamanlamasının ayarlanmasında hipospadis ve orşiopeksi için önerilen tavsiyeler izlenmelidir.(6 ay-2 yaş arası)	2

Öneriler	ÖD
Cinsiyet gelişim bozukluklarını (DSD) multidisipliner bir takımla tedavi edilmelidir	A
Neonatoloji, pediatrik endokrinoloji, pediatrik üroloji, çocuk psikoloğunun olduğu ve yetişkinler için tedavi yapan bir kliniğe geçişin sağlanabileceği bir merkez önerilmelidir.	A
46XX KAH'lı bir kızda, tuz kaybı olacağından ambiguous genitale'li bir neonatalde tedavi geciktirilmemelidir.	A
Cinsiyet belirlenmesi mümkün olan en kısa sürede yapılmalı ve bu süreçte en son bilgiler göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşılmalıdır.	B
Ciddi anomalisi olan kızlarda cerrahi tedavi geciktirilmemelidir.	B
Daha az ciddi vakalarda, ailelerle görüşülerek, daha çok konservatif yaklaşımlar önerilmelidir.	B
Erkek çocuklarda, hipospadias tamiri ve orşiopeksideki öneriler doğrultusunda tedavi uygulanmalıdır.	A

## KAYNAKLAR

- J. Frader, P. Alderson, A. Asch *et al.* Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158 (2004), pp. 426–429
- P.T. Cohen-Kettenis. Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav*, 34 (2005), pp. 399–410
- K.J. Zucker. Intersexuality and gender identity differentiation. *Annu Rev Sex Res*, 10 (1999), pp. 1–69
- C.C.C. Cohen-Bendahan, C. van de Beek, S.A. Berenbaum. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev*, 29 (2005), pp. 353–384
- H.F. Meyer-Bahlburg. Gender and sexuality in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30 (2001), pp. 155–17
- R.W. Goy, F.B. Bercovitch, M.C. McBair. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. *Horm Behav*, 22 (1988), pp. 552–571
- K. Wallen. Nature needs nurture: The interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in rhesus monkeys. *Horm Behav*, 30 (1996), pp. 364–378
- G.J. De Vries, E.F. Rissman, R.B. Simerly *et al.* A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci*, 22 (2002), pp. 9005–9014
- D.H. Skuse, R.S. James, D.V.M. Bishop *et al.* Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 387 (1997), pp. 705–708
- M. Hines, F. Ahmed, I.A. Hughes. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav*, 32 (2003), pp. 93–101
- P.A. Lee. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 17 (2004), pp. 133–140
- S. Cashman, P. Reidy, K. Cody, C. Lemay. Developing and measuring progress toward collaborative, integrated, interdisciplinary health teams. *J Interprof Care*, 18 (2004), pp. 183–196
- G. Warne. Support groups for CAH and AIS. *The Endocrinologist*, 13 (2003), pp. 175–178
- European Association of Urology (EAU) - *Guidelines*
- S.F. Ahmed, A. Cheng, L. Dovey *et al.* Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 658–665
- Y. Morel, R. Rey, C. Teinturier *et al.* Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr*, 161 (2002), pp. 49–59
- P.E. Clayton, W.L. Miller, S.E. Oberfield, E.M. Ritzen, P.W. Speisser, ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensusstatement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res*, 58 (2002), pp. 188–195
- M. Nicolino, N. Bendelac, N. Jay, M.G. Forest, M. David. Clinical and biological assessments of the undervirilized male. *BJU Int*, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 20–25
- B.B. Mendonca, M. Inacio, E.M.F. Costa *et al.* Male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort. *The Endocrinologist*, 13 (2003), pp. 202–204
- C.J. Migeon, A.B. Wisniewski, J.P. Gearhart *et al.* Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics*, 110 (2002), p. e31
- H.F. Meyer-Bahlburg. Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav*, 34 (2005), pp. 423–438
- R.C. Rink, M.C. Adams. Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol*, 16 (1998), pp. 212–218
- N.S. Crouch, C.L. Minto, L.M. Laio, C.R. Woodhouse, S.M. Creighton. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study. *BJU Int*, 93 (2004), pp. 135–138
- H.F. Meyer-Bahlburg, C.J. Migeon, G.D. Berkovitz, J.P. Gearhart, C. Dolezal, A.B. Wisniewski. Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. *J Urol*, 171 (2004), pp. 1615–1619
- American Academy of Pediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia. *Pediatrics*, 97 (1996), pp. 590–594
- P.D. Mouriquand, P.Y. Mure. Current concepts in hypospadiology. *BJU Int*, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 26–34
- C. Bettocchi, D.J. Ralph, J.P. Pryor. Pedicled phalloplasty in females with gender dysphoria. *BJU Int*, 95 (2005), pp. 120–124
- M.M. Grumbach, I.A. Hughes, F.A. Conte. Disorders of sex differentiation. P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (10th ed.), Saunders (2003), pp. 842–1002
- W.G. Hurt, J.N. Bodurtha, J.B. McCall, M.M. Ali. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 161 (1989), pp. 530–531

30. M. Rorth, E. Rajpert-De Meyts, L. Andersson *et al.* Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol*, 205 (Suppl.) (2000), pp. 166–186
31. G.L. Warne, S. Grover, J.D. Zajac. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol*, 4 (2005), pp. 19–29
32. W. Weidemann, B. Peters, G. Romalo, K.D. Spidler, H.U. Scweikert. Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid binding domain of the androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (2000), pp. 1173–1181
33. C.L. Martin, D.N. Ruble, J. Szkrybalo. Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull*, 128 (2002), pp. 903–933
34. J. Money. Sex errors of the body and related syndromes: a guide to counselling children, adolescents, and their families. (2nd ed.) Paul H Brookes Publishing Co, Baltimore, MD (1994)
35. R. Basson, S. Leiblum, L. Brotto *et al.* Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynecol*, 24 (2003), pp. 221–229
36. S. Creighton, J. Alderson, S. Brown, C.L. Minto. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. *BJU Int*, 89 (2002), pp. 67–71
37. R.J. Ursano, C. Bell, S. Eth *et al.* Work Group on ASD and PTSD; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guidelines for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 161 (Suppl. 11) (2004), pp. 3–31
38. U. Kuhnle, M. Bullinger. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int*, 12 (1997), pp. 511–515
39. S.M. Creighton. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. *BJU Int*, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 44–46
40. E. Steiner, F. Woernie. Carcinoma of the neovagina: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 84 (2002), pp. 171–175
41. A.B. Wisniewski, C.J. Migeon, H.F. Meyer-Bahlburg *et al.* Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 2664–2669
42. F. Honecker, H. Stoop, R.R. de Krijger, Y.F. Chris Lau, C. Boke-meyer, L.H. Looijenga. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol*, 203 (2004), pp. 849–857
43. M. Cools, F. Honecker, H. Stoop *et al.* Maturation delay of germ cells in trisomy 21 fetuses results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol*, 37 (2006), pp. 101–111
44. P. Ramani, C.K. Yeung, S.S. Habeebu. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adults with intersex. *Am J Surg Pathol*, 17 (1993), pp. 1124–1133
45. G.L. Warne, V. Bhatia. Intersex, East and West. S. Sytsma (Ed.), *Ethics and intersex*, Springer (2006), pp. 183–205
46. Campbell - Walsh Üroloji, 4 Cilt 10. Baskı Alan J. Wein ISBN 9789752775312
47. EAU\_guidelines\_2021, pediatric urology, 3.16 disorders of sex development



# Doğumsal Hidrosel ve Herni

Yekta BIÇAK, Mehmet Mazhar UTANGAÇ

## TANIM

Hidrosel ve inguinal herni, bireyleri etkileyebilen yaygın durumlar olup özellikle pediatrik popülasyonda sık görülmektedirler. İnguinal kanal boyunca skrotuma iniş sırasında testislerle birlikte prosesus vajinalis (PV) adı verilen bir periton uzantısı bulunmaktadır. Testislerin inişinden sonra sağlıklı bebeklerde PV kapanması ve lümensiz bir fibröz kord haline gelmesi beklenmektedir. PV'in distal kısmı, testisleri örten tunika vajinalis olarak kalmaktadır. PV kapanmadığında buna patent prosesus vajinalis (PPV) denmektedir. PPV yenidoğanlarda çok daha yüksek olmasına karşın yetişkinlerin yaklaşık %20'sinde mevcuttur. PV'in patent olarak kalması hakkında birçok teori bulunmaktadır. PPV dokusunda normal peritonda bulunmayan düz kas hücreleri tespit edilmiştir ve bu hücrelerin miktarının açıklığın derecesiyle ilişkili olarak herni keselerinde, hidrosel keselerinden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hidrosel, PV içerisinde sıvı birikimini ifade etmekte ve inguinal bölgede veya skrotumda bir şişliğe neden olan patoloji olarak tanımlanmaktadır. Hidroseller genellikle idiyo-patik olarak sınıflandırılmaktadır ancak travma, testiküler torsiyon, orşit, kanser, epididimit, filariyazis veya tüberküloz gibi çeşitli faktörlere sekonder de olabilmektedir. Öte yandan, inguinal herni karın içeriğinin inguinal kanal aracılığıyla fitiklaşması olarak tanımlanmaktadır. Pediatrik hastalarda, inguinal herni ve konjenital hidrosel sıklıkla cerrahi müdahale gerektiren yaygın durumlardır.

Hidrosel ve herni benzer nedenlere sahip olup sıklıkla birlikte bulunabilmektedir. Hidrosel ile inguinal herni arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. PPV geniş çaplıysa ve omentum, barsak, over veya diğer intraabdominal yapıların inguinal kanal veya skrotuma geçişine izin veriyorsa, herni oluşmaktadır.

Bir çalışma, hidrosellerin üçte birinin inguinal herni ile birlikte olduğunu saptamıştır. Ayrıca, bir hidrosel varlığı inguinal herni ile ilişkili olabilmektedir ve bu durumlar arasındaki klinik sürekliliği vurgulamaktadır. Ayrıca, inguinal hernilerin embriyolojik ve anatomik özellikleri, çocuklarda herni, hidrosel ve inmemiş testislerle ilgili cerrahi işlemler üzerinde doğrudan klinik etkiler yaratmaktadır. Çalışmalar ayrıca, pediatrik hastalarda inguinal herni, hidrosel ve inmemiş testislerin Processus vaginalis'indeki düz kas hücrelerinin özelliklerini incelemiş ve bu durumlar ile processus vaginalis'in devamlılığı arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. PPV çapının yalnızca sıvı geçişine izin verecek kadar küçük olduğu durumda oluşan hidrosele abdominal kavite ile bağlantısı devam eden kominikan hidrosel oluşmaktadır. PPV nadiren çok küçük olmakta ve hidrosel kesesine giren sıvı batın içine geri dönemez. Bu durumda 'Abdominoskrotal Hidrosel' adı verilen büyük bir hidrosel oluşabilmektedir. Kızlar hatalarda 'Nuck Kanalı Hidroseli' denen inguinal kanal boyunca oluşan hidroseller de mevcuttur. PV'nin testis üst kısmından kapanmış fakat PPV aracılığı ile abdomenden dolduğu hidrosele ise 'Kord Hidroseli' denilmektedir. 'Non kominikan hidrosel' ise epididimit, minör travma, varikosel ameliyatı sonrası, testiküler kitleler, testis torsiyonu ve nadiren kominikan hidrosel cerrahisi (%1-5) sonrası oluşabilmektedir.

## TANI

Hidrosel ve inguinal herni teşhisleri, klinik değerlendirme (öykü ve fizik muayene) ve görüntüleme çalışmalarının kombinasyonuna dayanmaktadır. Hidrosel varlığında, öyküde ailenin skrotum ve kasık bölgesinde genellikle intermittan bir şişlikten bahsedilmesi beklenmektedir. Sabah uykudan uyanınca şişlik az veya

yoktur. Gün içerisinde aktivite ve yer çekimi dolayısıyla artmaktadır. Fizik muayenede inguinal bölgede veya skrotumda ağrısız şişlik ortaya çıkarabilmektedir. Bu şişlik ışık geçirgenliği ile aydınlatıldığında (transiluminasyon) belirginleşmektedir. Muayene çocuk hem yatar pozisyondayken hem de ayaktaiken yapılmalıdır. Ağrı nadiren de olsa olabilmektedir. Hafif seviyede bir ağrı kesenin olduğu sırada gerginliğine bağlı oluşabilmekteyken ciddi ağrılar, enfekte hidrozel veya strangüle herniyi akla getirmelidir. Ancak, teşhisi doğrulamak ve diğer durumlardan ayırt etmek için genellikle ultrasonografi (USG) ile destek amaçlı görüntüleme kullanılmaktadır. USG, skrotumda sıvı birikimini doğru bir şekilde görselleştirebilmektedir ve hidrozel teşhisine yardımcı olabilmektedir.

Öte yandan, inguinal herni teşhisi de genellikle klinik muayene ile başlamaktadır; kasıkta görülen fitik veya şişlik, yatarken kaybolabilmekte ancak öksürme veya zorlanma sırasında tekrar belirebilir. Klinik muayene sırasında abdomene uygulanacak baskı ile herni tetiklenebilir. Fitiklaşmış kesenin hekim eliyle redükte olup olmaması değerlendirmeye tabii tutulmalıdır. Redüksiyon gelişmemesi durumunda sedatizan ajanlarla beraber tekrar redüksiyon denenmeli ve strangülasyon tanısı konursa acil cerrahi uygulanmalıdır. Skrotumda barsak seslerinin alınması da akla inguinal herniyi getirmelidir. Klinik muayene önemlidir ancak teşhisi doğrulamak ve herni kesesinin içeriğini değerlendirmek için USG ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme çalışmaları sıkça kullanılmaktadır. Ultrason, inguinal herni ile hidrozel gibi diğer durumlar arasında ayırım yapmada özellikle yararlıdır. BT taramaları, herni içeriği hakkında detaylı bilgi sağlayabilmektedir.

Tek taraflı kasık fitiği varlığında diğer tarafta herni veya PPV olasılığı konusu tartışmalıdır. <2 ay olan küçük bebeklerde karşı tarafta PPV oranı %63'e kadar çıkabilmektedir ve bu oran yaş ilerledikçe düşmektedir. Teşhis zor veya atipik olduğunda, laparoskopi, ultrasonografi ve BT taramaları gibi ek görüntüleme yöntemleri, cerrahi müdahale öncesinde inguinal hernilerin doğru teşhisinde yardımcı olabilir. Cerrahi sırasında batına gaz verilip karşı tarafta krepitasyon bulgusunun aranması (Goldstein testi) veya patolojik bölgeden PPV'ye girilerek laparoskopik teşhis konulması mümkündür.

## TEDAVİ

Herninin eşlik etmediği hidrosellerde; çocuk hastalarda spontan gerileme görülebildiğinden takip önerilmektedir. Bebek 1-2 yaşını doldurana kadar takip önerilmektedir. Kominikan hidrozelin testise zarar verdiğine dair

net kanıtlar bulunmamaktadır ve bu tip hidrosellerde takip esastır. Takipte kapanması beklenen PV sonrası durum non kominikan hidrozele dönüşür ve sıvı çoğu zaman kendiliğinden emilmektedir. Bu sürenin yaklaşık 1 yıl olduğu ön görülmektedir. Herni, hidrozele eşlik ediyorsa veya altta bir testiküler patoloji eşlik ediyorsa cerrahi endikedir ve mümkünse erken alınmalıdır.

Hidrozel için standart tedavi, genellikle bir ön kesi ile yapılan açık cerrahi yaklaşım yoluyla hidrozel kesesinin tamamen çıkarılmasını içermektedir. Bu işlem, sıvı dolu kesenin çıkarılmasını ve hidrozelin altında yatan nedenin tedavi edilmesini amaçlamaktadır (Chihara et al., 2019; Cimador et al., 2010). Pediatrik hidrozel cerrahisinde ise inguinal kesi ile PPV bağlanmakta ve distal güdük açık bırakılmaktadır. Kord hidrozelinde ise kistik kitle eksize edilmekte veya açılmaktadır. Çocuklarda hidrozelin aspire edilmesi veya sklerozan bir ajan enjeksiyonu yapılması kontrendike olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun peritonite yol açabileceği bilinmektedir. Antibiyotik ve inflamasyon azaltıcı tedavileri, minör travma, orşiepididimit veya testis torsiyonu gibi durumlarda faydalı olduğu bilinen ek tedavilerdir. Sekonder non kominikan hidrozelde; erişkin tedavilerindeki gibi skrotal yaklaşım (Jaboulay veya Lord teknikleri) kullanılmaktadır.

Büyük ve belirgin herniler spontan olarak kapanmamaktadır ve inkarserasyon riski taşımaktadır. Özellikle küçük matür doğmamış bebeklerde bu risk daha yüksektir; prematürelere ilk 6 ayda bu riski %60 civarında olarak tanımlanmaktadır ve erken cerrahi gerektirmektedir. Kız çocuklarında sepsis gelişmemekle beraber fallop tüpü ve overin inkarserasyonu daha yaygındır. Omentumun inkarserasyonu, kronik karın ağrısına neden olabilmektedir. Fıtığın redüksiyonu önemli bir ilk basamak tedavi olup herni bölgesinin uç kısmına bir elle sürekli ve yavaş basınç uygulanırken diğer elle fitik boyunun kanala yönlendirilmesi önerilmektedir. Perforasyon, İnkarsero hernilerde redüksiyon sonrası da görülebilen bir durumdur bu nedenle redüksiyon sonrası çocuk hastanın peritonit açısından yakın izlenmesi önerilmektedir. Redükte edilemeyen hernilerde strangülasyon belirtileri varsa acil cerrahi gereklidir. <2000 gr prematüre bebeklerin yoğun bakım takipleri sonrası taburcu edilmeden önce ameliyat edilmeleri önerilmektedir. Term bebeklerde ise cerrahi, mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Hidrozel ve herni cerrahisinde operatif komplikasyon oranının %1.7-8 arasında olduğu belirtilmektedir. Laparoskopi, pediatrik herni ve hidrozel cerrahisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Laparoskopik teknikte, herni kesesi çıkarılmadan boyun kısmından sütüre edilmektedir. Laparoskopik operasyonların bilinen en büyük avanta-

ji, karşı taraf inguinal halkasının görülebilmesi ve orada saptanacak bir patolojinin de onarımının mümkün olmasıdır. Ancak açık cerrahiye göre nüks oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. İnkarisere herni cerrahisini takiben testis atrofisi oranı üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Rakamlar değişkenlik gösterse de ortalama olarak %12'lere kadar yükselebilen bir insidans söz konusudur. Bu duruma sebep olarak, tedavi öncesi herniye olan bağırsağın baskısı ile testislerin dolaşımının bozulması veya tedavi amaçlı uygulanan cerrahi sırasında oluşabilen vasküler hasarlar gösterilmektedir. Bundan başka görülebilen komplikasyonlar arasında; yara enfeksiyonu, hematoma, nüks, sekonder kriptorşidizm ve hiperestezi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Tanyel FC. Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. *Turk J Pediatr.* 2004;46 Suppl:18-27.
2. Sudiatmika, D. and Jayaningrum, I. (2021). Right funicular hydrocele accompanied by in adverted lateral inguinal hernia finding in geriatric male patient during operation: a case report. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 9(3), 899. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20210899>
3. Prabakaran, S. and Thilagam, K. (2018). Persistent processus vaginalis presenting as hydrocele and hernia. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 5(5), 1819. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20183513>
4. Alam, M., Khatun, M., Amin, M., & Aryal, A. (2023). Evaluation of clinico-epidemiological profile & associated risk factors in pediatric inguinal hernia. *Asian Journal of Medicine and Health*, 21(7), 37-42. <https://doi.org/10.9734/ajmah/2023/v21i7828>
5. Verma, D. (2017). Laparoscopic herniotomy – a single centre study of 150 cases. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 5(5), 181. <https://doi.org/10.11648/j.ajcm.20170505.15>
6. Sarkar, S., Panja, S., & Kumar, S. (2016). Hydrocele of the canal of nuck (female hydrocele): a rare differential for inguino-labial swelling. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/16710.7284>
7. Krishnan, N. (2024). A comparative study of smooth muscle cell characteristics and myofibroblasts in processus vaginalis of pediatric inguinal hernia, hydrocele and undescended testis. *BMC Urology*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01449-0>
8. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. *Campbell's Urology*, 9. Basm, 127. Bölüm, Editörler: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Saunders, Filedelfiya, 2007.
9. Massaro, G., Sglavo, G., Cavallaro, A., Pastore, G., Nappi, C., & Carlo, C. (2013). Ultrasound prenatal diagnosis of inguinal scrotal hernia and contralateral hydrocele. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2013, 1-4. <https://doi.org/10.1155/2013/764579>
10. Khadim, B. (2024). Hydrocele of the canal of nuck: a rare differential diagnosis for an inguinal hernia. *Journal of Ultrasonography*, 24(96). <https://doi.org/10.15557/jou.2024.0007>
11. Long, B. and Aseervatham, R. (2022). Incidental finding of a rare ureteroinguinal hernia: general surgeons take heed!. *International Surgery Journal*, 9(4), 863. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20220736>
12. Kassis, R., Dubois, J., Berremila, S., Baccot, S., Boueil-Bourlier, A., & Tiffet, O. (2014). A rare variant of inguinal hernia: cryptorchid testis at the age of 50 years. etiopathogenicity, prognosis and management. *International Journal of Surgery Case Reports*, 5(7), 416-418. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.03.015>
13. Ozawa, H., Hara, A., Hayashi, K., Kaneko, Y., Kikuchi, H., Fujisaki, H., ... & Nakagawa, M. (2023). Two cases of interparietal inguinal hernias undergoing laparoscopic treatment: a case series. *Journal of Surgical Case Reports*, 2023(2). <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad051>
14. Ortenberg J, Collins S, Roth CC. Pediatric hydrocele and hernia surgery. 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/1015147-overview>
15. Salemis, N. S. and Nisotakis, K. (2011). Testicular atrophy secondary to a large long standing incarcerated inguinal hernia. *Clinics and Practice*, 1(3), e68. <https://doi.org/10.4081/cp.2011.e68>
16. Lodha, M., Badkur, M., Garg, P., Puranik, A., Chaudhary, R., Rodha, M., ... & Prakash, S. (2020). Does laparoscopic hernia repair affect the vascularity of testis?. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(5), 2465. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_203\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_203_20)





# Çocuklarda İşeme Bozuklukları

Mevlüt KELEŞ, Aygül KÖSEOĞLU KURT, Mesrur Selçuk SILAY

## GİRİŞ, TERMİNOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ

İşeme problemleri çocukların psikososyal gelişimini olumsuz etkileyebilen, sosyal uyum, okul başarısı gibi pek çok konuda olumsuzluklara yol açabilen durumlardır. Çocuklarda işeme problemlerinin anlaşılabilmesinde Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında (EAU/ESPU) yer alan sınıflandırma yol göstericidir. Bu sınıflandırmaya göre çocuklarda işeme problemleri kabaca “nörojenik ve non-nörojenik işeme disfonksiyonu” olarak ikiye ayrılmaktadır. Non-nörojenik işeme disfonksiyonları ise “gündüz alt üriner sistem problemleri” (day-time lower urinary tract conditions) ve “gece alt ıslatma” (nocturnal enuresis) olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu sınıflama işeme problemi olan çocukların ilk değerlendirmesinde ayırıcı tanı için son derece yol göstericidir.

Anlaşılabacağı üzere Non-nörojenik işeme disfonksiyonu tanımlaması dinamik değişikliklere uğramış, bu klinik tablo için güncel literatürde yeni bir tanımlama önerilmiştir. International Children’s Continence Society (ICCS) son güncellemesinde “gündüz alt üriner sistem problemleri” (day-time lower urinary tract conditions) olarak yeniden tanımlamada bulunmuş ve yukarıda da değinildiği gibi Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında da bu şekliyle yer almıştır. Yazımızda ise non-nörojenik işeme disfonksiyonu (NNİD) ve gündüz alt üriner sistem problemleri (GAÜSP) tanımları eşanlamlı ve birbirlerinin yerine kullanılmıştır.

Çocuklar sosyal kabul gören yer ve zamanda, normal mesane depolama ve boşaltım fonksiyonlarını yaklaşık olarak 3-4 yaşlarında gerçekleştirebilir hale gelirler. Bu nedenle 4 yaşına kadar işeme şikayetleri ve normalden sapmalar fizyolojik kabul edilebilir. Bu yaştan sonra çocukları işeme problemleri ile hekime getiren şikayet-

lerin geneli alt üriner sistem (AÜS) problemleri olarak adlandırılabilir. Alt üriner sistem problemleri; düşük idrar akım hızı ve kalibrasyonu, idrara sıkışıklık hissi, idrar akımında duraksama, idrar yolu enfeksiyonları, sık idrara gitme ve 4 yaşını geçen çocuklar için gündüz idrar kaçırmaya olarak sıralanabilir. Gündüz semptomları olmayan sadece gece idrar kaçıran çocuklar yukarıda da bahsedildiği gibi ayrı bir sınıflamaya dahildir ve enürezis kısmında detaylıca anlatılacaktır.

Çocuk ürolojisi poliklinik başvurularının en önde gelen nedenlerinden olan GAÜSP prevalansının %1-20 oranında geniş bir aralıkta gözlenmektedir. Bu durumun nedeni farklı çalışmalarda farklı tanımlamalar ve kriterlerdir. Son yıllarda ise bu konudaki farkındalığın artması ve özelleşmiş sağlık kuruluşlarına ulaşımın artmasından dolayı prevalans artışı söz konusudur.

Alt üriner sistem problemleri işeme fazı, dolun fazı veya farklı şiddetlerde her iki faz kaynaklı olabilmektedir. Bu yüzden aşırı aktif mesaneden disfonksiyonel işemeye kadar geniş bir spektrum ve farklı şiddetteki semptomlar AÜS semptomlarını tanımlamaktadır. Bu semptomlara disfonksiyonel bağırsak boşaltımı da eklenirse mesane ve bağırsak disfonksiyonu (MBD) olarak tanımlanacaktır. Tüm NNİD/GAÜSP hastalarında bağırsak fonksiyonları da sorgulanmalıdır. Bağırsak disfonksiyonu değerlendirmesinde fizik muayene, direkt grafiler ve gaita skalaları (Ör. Bristol Kaka Skalası) fayda sağlayabilir.

Dolum fazı problemlerinde farklı şiddetlerde mesane aşırı aktivitesinden mesane aktivite azalmasına kadar değişebilen geniş spektrumda semptomlar izlenebilmektedir:

- Mesane aşırı aktivitesi 5-7 yaşlarda daha sık olmakla birlikte en yaygın patolojidir ve sık işeme, sıkışma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırmaya semptomları ile karakterizedir. Mesane aşırı aktivite-

sinde mesane içi basınç yüksekliğinden kaynaklı veziko-üreteral reflü (VÜR) ve tekrarlayıcı idrar yolu enfeksiyonları (İYE) gözlenebilmektedir. İdrar tutma manevraları da (bacak çaprazlama, çömelme vb.) bu çocuklarda sıklıkla izlenmektedir. Bu hasta grubunda ayrıca kabızlık yaygındır ve sorgulanması gereklidir.

- Mesane aktivite azalması olan çocuklarda işeme, kalan rezidü idrar ve minimal mesane basıncı ile gerçekleşmektedir. Başlıca semptomları ise işeme-ye başlamakta güçlük, kabızlık ve idrar kaçırma olarak sıralanabilir. Mesane aşırı aktivitesi olan hasta grubundan farklı olarak bu hasta grubunda taşma tarzında idrar kaçırma (overflow inkontinans) gözlenmektedir. Tekrarlayıcı İYE ise her iki grupta da ortak bulgu olarak karşımıza çıkar.

İşeme fazı problemlerinin başında ise sfinkterik mekanizmaların ve pelvik taban kaslarının yeterli düzeyde gevşeyememesi gelmektedir. İşeme sırasında gevşemesi gereken sfinkterik ve/veya pelvik taban kaslarında beklenen aksine aktivite atakları ile olmakta akım hızında artışlar ve azalışlar gözlenmektedir. Bu artan ve azalan akımlar sırasında işeme kesintiye uğrarsa seyrek ve eksik işeme ile sonuçlanacak detrusör kasılmaları oluşacak ve üroflowmetride intermitant (bölünmüş) işeme paterni gözlenecektir (Şekil 1). Kesintiye uğramaz ise artan ve azalan ancak hiç durmayan akım paterni (staccato işeme paterni) oluşacaktır (Şekil 1). Bu durum rezidü idrar ve artmış mesane içi basıncı ile seyrederek disfonksiyonel işeme olarak adlandırılır. Bu hasta grubunda disfonksiyonel işeme, sık İYE ve kabızlık sıklıkla gözlenmektedir. İşeme disfonksiyonu yaşayan hastalarda sfinkter basıncını aşmaya çalışan ve yüksek basınçlarda seyreden mesaneden dolayı VÜR de gözlenebilmektedir. Daha ileri aşamalarda çıkım direncine karşı yüksek basınçla işemeyi sürdürmeye çalışan mesanede dekompanasyon gelişmekte, ileride detaylandırılacak disfonksiyonel işemenin ileri safhaları olan “Tembel Mesane Sendromu” ve “Non-Nörojenik Nörojen Mesane/Hinman Sendromu” gibi üst üriner sistemin de etkilendiği, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen ciddi klinik tab-

lolar gelişebilmektedir. Disfonksiyonel işeme söz konusu olduğunda nedene yönelik tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Disfonksiyonel işemeden kaynaklı İYE ve/veya VÜR tanısı alan çocuklarda disfonksiyonel işeme etkin şekilde tedavi edilirse İYE ataklarında dramatik azalma ve VÜR’de spontan düzelme gözlenebilir.

Mesane aşırı aktivitesinden mesanenin hiç çalışmasına kadar değişen bu geniş spektrumdaki hastalıkta bazı semptomların daha ön planda olduğu daha özelleşmiş tanılar hak eden bozukluklar da mevcuttur.

### Aşırı aktif mesane sendromu (Sıkışma sendromu)

En sık görülen non-nörojenik işeme disfonksiyonudur. Mesane aşırı aktivitesi, düşük mesane kapasitesi ve çocuklarda tutma manevraları ile karakterizedir. Bu hastalarda işeme paterni korunmuştur ve rezidü idrar kalması beklenmez.

### Fonksiyonel üriner inkontinans

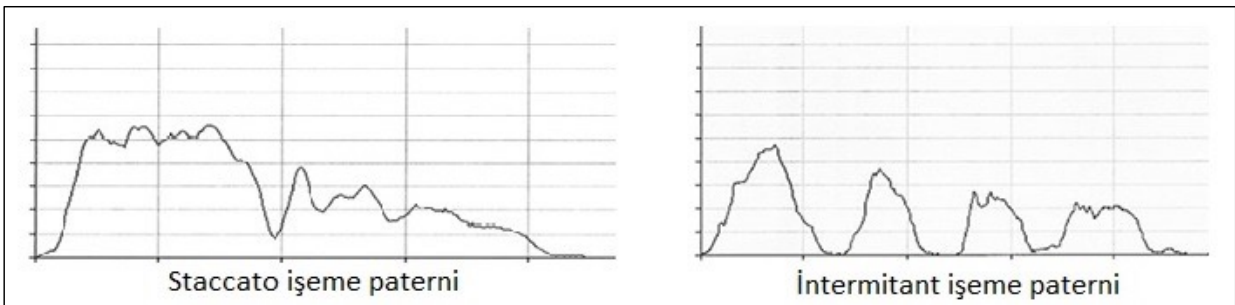
Normal anatomiye sahip çocuklarda mesaneye yansıyan artmış abdominal basıncın sfinkter mekanizmalarının basıncını yenmesi ile oluşmaktadır. Asıl patolojinin sfinkter yetmezliği olduğu düşünülmektedir.

### Gülme (giggle) inkontinans

Tamamen kız çocuklarında görülen gülme sırasında mesanenin aniden ve tamamen boşalması durumudur. Zaman içerisinde spontan düzelir. Ancak düzelmediği durumlarda medikal tedavi veya pelvik taban rehabilitasyonu gerekebilir.

### Disfonksiyonel işeme

Mesane ve sfinkter arasındaki uyumsuzluğa dayanan işeme fazı problemlerinin başında gelir. Farklı şiddetlerde semptomlar gözlenebilir ve farklı üroflowmetrik işeme paternlerine yol açabilir (Şekil 1). Disfonksiyonel işemede işeme paterni (şekillerde görüldüğü gibi) bozulmuştur ve rezidü idrar vardır.



Şekil 1. Üroflowmetrik çalışmada staccato ve intermitant (aralıklı) işeme paternleri şematik gösterimi



**Resim 1.** Vajinal işeme tedavisinde klozete ters oturma pozisyonu

### Tembel mesane sendromu

Uzun aralıklı işemelerin neden olduğu, mesane genişlemesi ve mesane fonksiyonlarında ilerleyici azalmayla seyreden disfonksiyonel işemenin ileri formu olarak kabul görmektedir. Çok seyrek işeme vardır ve işeme her zaman abdominal basınç yardımıyla (Valsalva manevrası) yapılır. Taşma tipi inkontinans yaygındır.

### Hinman sendromu

Disfonksiyonel işemenin en ileri formudur. İşeme mekanizmaların tam ve genellikle geri dönüşsüz kaybı ile karakterizedir. Non-nörojenik nörojen mesane olarak da adlandırılmaktadır. Ürodinami dolun sırasında inhibe edilmemiş detrüör aktivitesi, düşük kapasiteli ve kompliyanslı mesane, yüksek dolun basınçları, yüksek işeme sonrası rezidü ve işeme sırasında anormal pelvik taban kas aktivitesi ile karakterizedir. Üst üriner sistem genellikle etkilenmiş hatta ileri olgularda böbrek yetmezliği gelişmiş olabilir. Tanı için medulla spinalis taranmalı ve nörojenik bir faktör olmadığı gösterilmektedir.

### İşeme sonrası damlatma (Vajinal işeme)

İnkontinans işemeden hemen sonra izlenir ve işeme sırasında vajene kaçan idrarın ayağa kalkınca akmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Genellikle obez kız çocuklarda karşılaşılan bir klinik tablodur. Genellikle zararsızdır ve yaşla birlikte spontan düzelme göstermektedir. Ancak düzelme sağlanana kadar hayat kalitesinin korunması için klozete ters oturarak işeme önerilir (Resim 1).

## TANISAL DEĞERLENDİRME

Gündüz alt üriner sistem problemleri olan hastalarda ilk değerlendirme ayrıntılı bir anamnez ve işeme öy-

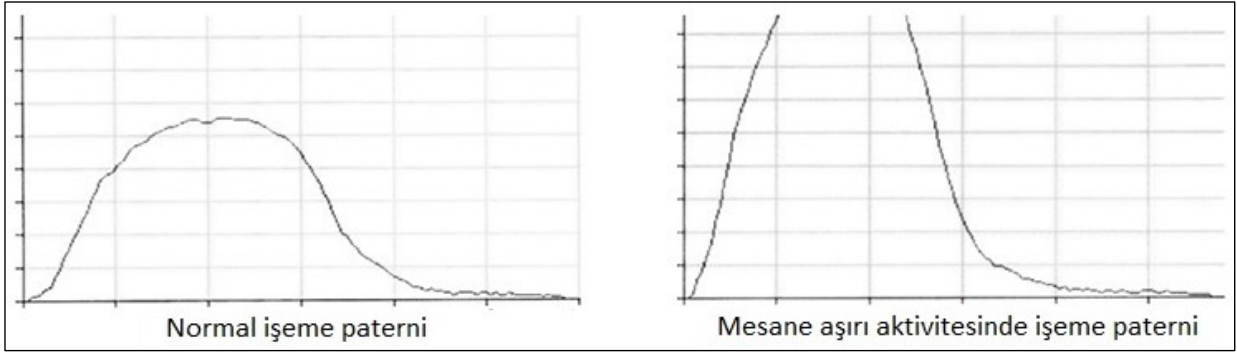
küsü ile başlamalıdır. İşeme öyküsünün ise bu konuda yapılandırılmış sorgulama formları ve/veya en az 2 günlük işeme günlüğü ile alınması önerilmektedir.

Ayrıca işeme öyküsü yanında defekasyon alışkanlıkları (kabızlık, ishal, iç çamaşırına gaita bulaşı vb.) da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Mesane için iritan içecek (kola, limon, portakal suyu, kafeinli içecekler vb.) alımı ve idrar tutma manevraları (bacakları çapraz yapma, çömelme vb.) da detaylıca sorgulanmalıdır. Bu çocuklarda rutin ürolojik muayene yanında dış genital muayenesi (erkek çocuklarda meatus açıklığı, kız çocuklarda labial açıklık) de mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca myelomeningosel açısından lumbo-sakral bölge değerlendirilmeli ve pigmente nevüs, kıllanma, lipom, gluteal yarıklarda asimetri ve dermal sinüs bulguları varlığında ileri tetkik önerilmelidir. Özetle, işeme problemi ile çocuk ürolojisi veya üroloji polikliniğinde değerlendirilen çocuğun fizik muayenesi batın muayenesi, kostovertebral açı hassasiyeti yanı sıra tam bir genital muayene ve sakral muayeneyi de içermelidir. Bulgular tam idrar tetkiki, idrar kültürü, üroflowmetri ve rezidü tayini ile desteklenerek hastanın idrar yolu enfeksiyonu, işeme paterni ve patolojinin ciddiyeti hakkında bilgi edinmek mümkün olacaktır.

Çocuklarda üst üriner sistemde dilatasyon veya anatomik bir malformasyonu her zaman anamnez ve fizik muayene ile tespit etmek mümkün olmayabilir. Bu nedenle bu hasta grubunda ilk değerlendirmede üriner sistem ultrasonu klinisyene değerli bilgiler sağlar. Üriner sistemin konjenital patolojileri, üst üriner sistem dilatasyonu, mesane duvar kalınlığında artış veya mesane içi yer kaplayan lezyonlar ultrason ile tespit edilebilir ve tedavi yaklaşımını tamamen değiştirebilir.

Üroflowmetri ve rezidü tayini sonuçları yüksek oranda ürodinamik bulgular ile uyumlu olduğundan ürodinami veya video ürodinami gibi invaziv tanı tetkikleri ilk değerlendirmede önerilmemektedir. Bu invaziv tekniklerden önce üroflowmetriye entegre edilmiş EMG ölçümleri ile (pubik veya perineal bölgelere yerleştirilen yüzeyel elektrotlar yardımıyla) işeme dinamiklerine dair çok değerli veriler elde edilebilmektedir. Çoğu çocuk hastada üroflowmetri, EMG ve rezidü idrar tayini bizi doğru tanıya ulaştırabilmektedir. Ancak, işeme problemlerinde nörolojik patoloji düşünülen, mevcut tedaviye yanıtız, üst üriner sistemde skar şüphesi veya bir cerrahi planlama söz konusu ise ürodinami veya video ürodinami mutlaka gündeme gelmelidir.

Üroflowmetrik bulgular patolojinin kökeni hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır. Hızlı ve keskin bir pik ve hemen sonrasında azalan akım grafiğinde (tepe



Şekil 2. Mesane aşırı aktivitesinde işeme paterni şematik gösterimi

tipi akım eğrisi) daha ön planda mesane aşırı aktivitesi düşünülmelidir (Şekil 2). Bunun aksine pik yapamayan ve sürekli belli bir seviyede uzun süren akım grafiğinde (plato patern) ise mesane çıkım obstrüksiyonları ön planda akla gelmelidir (Şekil 3).

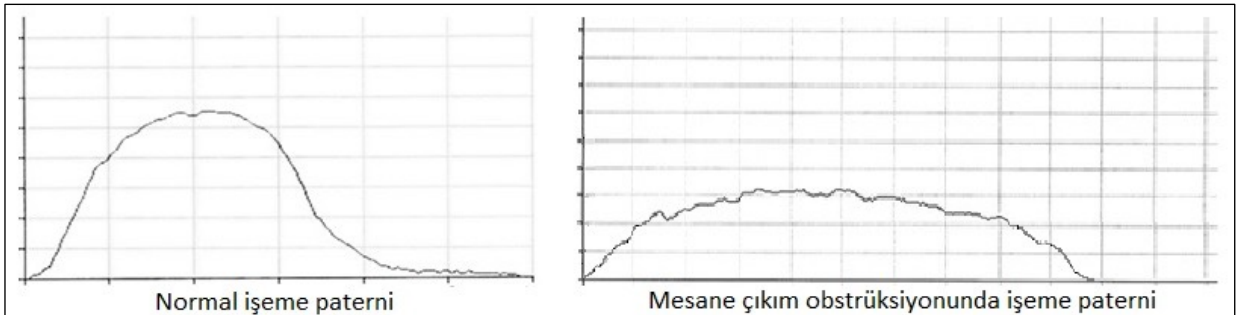
Bunun yanında üroflowmetri fonksiyonel mesane kapasitesi hakkında da bilgi verecektir. İşenen hacim ve rezidü tayini birlikte değerlendirildiğinde mesane çalışması ve kapasitesi hakkında bilgi edinmek mümkün olacaktır. Çocukların mesane kapasitesi yaşı ile değişim gösterdiğinden dolayı her yaş için ayrı tahmini mesane kapasitesi hesaplanmalı ve hasta bulguları ile kıyaslanarak patoloji tespiti yapılabilir. Çocuklarda tahmini mesane kapasitesi hesaplamasında birkaç formül mevcuttur. Çok küçük infantlarda mesane kapasitesi (mL)= $38+2.5 \times \text{Yaş (ay)}$  formülü ile; daha büyük çocuklarda mesane kapasitesi (mL)=[yaş (yıl)+2]X30 veya mesane kapasitesi (mL)= $30 + [\text{Yaş (yıl)} \times 30]$  formülleriyle hesaplanabilir.

Lumbo-sakral muayenesinde şüpheli bulgular rastlanan çocuklarda spina bifida ve medulla spinalis patolojileri (kalın filum terminale, intradural lipom ve gergin kord sendromu vb.) akılda bulundurulmalı ve klinik şüphe halinde lumbo-sakral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istenmelidir.

## TEDAVİ YÖNETİMİ

Üroterapi, medikal veya cerrahi tedavilerin dışında kalan fiziksel, davranışsal ve bilişsel terapilerin tamamı için kullanılan bir terim olarak karşımıza çıkmaktadır. Disfonksiyonel işeme problemlerinde ilk basamak yaklaşımı oluşturmakta ve tek veya kombinasyon tedavileri ile birlikte uygulanabilmektedir. İşeme eyleminin fizyolojisi ve davranışsal ve bilişsel anlamda doğal mesane fonksiyonu ile anormal mesane fonksiyonları hakkında hem çocuğa hem de aileye bilgi verilir. İşeme rejimleri (belli saat aralıklarla işeme) önerilerek varsa İYE ve kabızlık tedavi edilir. Üroterapi ile işeme sırasında sfinkter ve pelvik taban kaslarında tam gevşeme ve mesanenin tam boşaltılması amaçlanır. Başarılı bir üroterapi için öneriler ve uygulamalar aşağıda sıralanmıştır:

- Normal işeme eyleminin nasıl olduğu ve nasıl olmaması gerektiği konusunda bilgi vermek ve bilinen yanlışları düzeltmek
- Düzenli işeme aralıkları, doğru işeme pozisyonu, pelvik taban farkındalığını artırmaya yönelik eğitimler ve tutma manevralarından kaçınma eğitimleri
- Sıvı alımı ile ilgili yaşam tarzı değişiklikleri ve kabızlıktan kaçınma



Şekil 3. Mesane çıkım obstrüksiyonunda işeme paterninin şematik gösterimi

- Sık aralıklarla mesane günlükleri kullanarak semptomların ve işeme alışkanlıklarının kaydı
- Çocukla ilgilenen kişi tarafından yapılan dikkatli gözlem ve destek

Gündüz alt üriner sistem problemleri ile gelen çocuklarda tedavi sırasında tekrarlayan kabızlık ve/veya İYE tedavi edilmeli ve önlenmelidir. MBD durumunda ise bağırsak disfonksiyonunun başarılı bir şekilde yönetilmesinden sonra mesane disfonksiyonu kısmen veya tamamen ortadan kalkabileceğinden, öncelik bağırsak disfonksiyonunun tedavisine verilmelidir. Tedavi başarısı semptomlarda iyileşme ve mesane boşaltımının sağlanması olarak kabul edilmekte ve üroterapi ile yüksek oranda başarı elde edilebilmektedir.

Gündüz alt üriner sistem problemleri yaşayan çocuklarda mesane aktivitesi azalmış veya artmış olabileceği için tedavi yaklaşımı da hastaya ve semptomu özel olarak seçilmelidir. Tedavi sürecine hasta ve ailesi de dahil edilmeli ve kişiselleştirilmiş bir tedavi mümkünse ilgili branşların da dahil olduğu bir multidisipliner yaklaşımla planlanmalıdır.

Pelvik taban farkındalığını artırmak adına geri bildirimli pelvik taban rehabilitasyonu uygulamaları da önerilmektedir. Anüs etrafına yerleştirilen elektrodlar ve hasta tarafından aktif izleme üroflowmetri uygulanır. İşeme performansı ve pelvik tabanın gevşeme durumundan işeme sırasında geri bildirim olarak yeterli gevşeme ve normal işeme eylemine ulaşmak amaçlanmaktadır.

Nöromodülasyon ise bir başka girişimsel olmayan destekleyici tedavi olarak karşımıza çıkmakta ve mesane aşırı aktivitesi olan hastalarda kullanım yeri bulunmaktadır. Deri üzerine yerleştirilen plaklar ile sinir uyarılarını hedefleyen bu yöntemde özellikle sakral dermatomlardaki TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) uygulamalarının mesane aşırı aktivitesindeki semptomlarda iyileşme sağladığı bilinmektedir.

Mesane aşırı aktivitesi ile gelen gündüz işeme problemleri olan çocuklarda antimuskarinik tedavi temel dayanağı oluşturmaktadır. Oksibutin hidroklorür ise çocukluk döneminde en sık kullanılan antimuskariniktir. Standart olarak tedaviye 0,1 mg/kg olarak başlanır ve tedavi yanıtızlığına göre 0,4 mg/kg dozlarına kadar çıkılabilir. Oksibutin yarılanma ömrü kısa olması nedeniyle günde 3 kez alınması önerilir ve tedaviye en az 6 ay süre ile devam edilir. Ağız kuruluğu, ciltte kızarıklık, sıcak basması ve kabızlık başlıca yan etkileri olarak görülmekte ve doz kısıtlaması ile gerileyebilmektedir. Günümüzde oksibutin dışındaki antikolinergiklerin kullanımına dair de birkaç randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yayınlanmıştır. Bu RKÇ'lardan tolterodin'in

değerlendirildiği çalışmada tolteradin güvenilir bulunmuş ancak etkin bulunmamıştır. Propiverin hem güvenilir hem de etkin bulunmuş, solifenasin tedavide etkin olmakla birlikte ciddi kabızlık ve elektrokardiyogram değişiklikleri gibi yan etkiler nedeni ile güvenilir görülmemiştir. Günümüzde oksibutin ve propiverin çocuklarda kullanımı onaylanmış moleküllerken diğer antimuskariniklerin çocuklarda kullanımı etkinlik ve yan etkiler açısından netlik kazanmadığından ilk basamak tedavide önerilmemektedir.

Mesane çıkım obstrüksiyonu olan çocuklarda alfa bloker tedavisi tartışmalı ve araştırmaların sürdüğü bir konu olması sebebi ile yüksek öneri düzeyine sahip değildir. Ancak alfuzosin ve doksazosin (6 ay süreli 0.5-2 mg/gün) tedavisinin çocuklarda iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Botulinum toksin A mesane içerisine cerrahi olarak enjekte edilebilmekte ve tedaviye dirençli hastalarda kendine kullanım yeri bulmaktadır. Halen net bir doz ve enjeksiyon sayısı bilinmemekle birlikte 5-12 IU/kg, maksimum 300 IU olarak mesanede 10-30 farklı noktaya uygulanabilmektedir. Doz bağımlı olarak işeme sonrası rezidü artışı ve/veya temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı olabilmektedir.

Kronik enfeksiyonlar ve tekrarlayıcı İYE mesane aşırı aktivitesine neden olabilmektedir. Bu durum da tedaviyi olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle gündüz işeme problemi yaşayan çocuklarda kronik enfeksiyonlar ve tekrarlayan İYE mevcutsa tedavi edilmelidir. Uygun tedavinin yanı sıra gereğinde nüks enfeksiyonların da önüne geçecek tedbirler alınmalıdır. Bu çocuklarda tedavi uyumunu arttırmak ve enfeksiyon oluşum ihtimalini azaltmak amacıyla profilaksi uygulanabilir. Bu amaçla 2 mg/kg/gün nitrofurantoin, 10 mg/kg/gün amoksisilin veya 2 mg/kg/gün trimetoprim sülfometaksazol tercih edilebilir.

Mesane boşalımı ileri düzeyde bozulmuş ve/veya üst üriner sistemin ilerleyici genişlemesi izlenen hastalarda mesane basıncını düşük tutmak gerekmektedir. Düşük basınçlı işemeyi sağlamak amacıyla düzenli mesane boşaltımı mesane kas kasılma gücünü ve dolayısıyla da mesane boşaltım fonksiyonlarını düzeltir. Bu nedenle bu hasta grubunda kendinden jelli temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) tedavisi mutlaka önerilmelidir.

Mevcut tedavilerin hiçbirinden fayda görmeyen çocuklarda cerrahi seçenekler akla gelecektir. Düşük kompliyansı olan mesanelerde yukarıda bahsi geçen tedavilerin tamamına karşı yanıtız kalınması durumunda yüksek kapasiteli ve düşük basınçlı bir mesane elde etmek için mesane augmentasyonu önerilebilir. Üretral temiz aralıklı kateterizasyon için hasta ve aile tarafından yeterli bakım ve isteğinin olmadığı durumlar-

da mesane boşaltımını kolaylaştırmak için abdominal (mitrofanoff) stoma yapılması gerekebilmektedir.

Tüm bu tedavilere rağmen çocukluk döneminde gündüz alt üriner sistem problemleri yaşayan hastalar erişkinlik döneminde aynı veya farklı alt üriner sistem bozuklukları açısından risk altında olacaktır. Bu nedenle bu hasta grubunda gerek hekimi anlayabilecek yaşta çocuklar gerekse ebeveynler klinik durumun mahiyeti ve sürecin seyrine dair aydınlatılmalıdır.

## PEDİATRİK POPÜLASYONDA PELVİK TABAN KAS REHABİLİTASYONU

Üroloji, nefroloji, gastroentoloji, genel cerrahi, gelişimsel pediatri, fizik tedavi ve rehabilitasyon, psikiyatri ve psikoloji gibi birden fazla disiplin GAÜSP sahip çocukların değerlendirilmesinde ve tedavisinde rol oynamaktadır. Dolayısıyla multidisipliner ekibin içerisinde yer alan pelvik taban fizyoterapistleri uyguladıkları pelvik taban rehabilitasyonu ile GAÜSP'nin tedavisinde oldukça önemli bir yere sahiptirler.

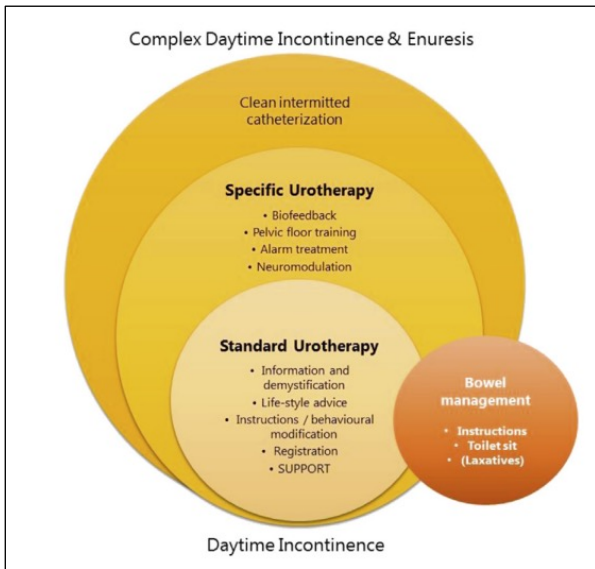
Standart üroterapinin tek başına yeterli olmadığı durumlarda spesifik üroterapi yaklaşımları içerisinde yer alan fizyoterapi uygulamalarına ihtiyaç duyulabilmektedir (Şekil 4). Fizyoterapi ve rehabilitasyonun diğer tüm alanlarındaki gibi uygulama ve tedavi protokolünün çizilmesi için mutlaka öncelikli olarak detaylı

değerlendirme yapılmalıdır. Değerlendirmenin sonucuna göre çocuğun semptomları ve ihtiyaçları göz önüne alınarak yaşına, sosyal yaşantısına, kişisel ve çevresel özelliklerine uygun bireysel bir tedavi planlanması yapılmalıdır.

Pelvik taban fizyoterapistinin değerlendirmeleri arasında detaylı hikaye alımı, fizik muayene, nörolojik değerlendirme, solunum paterninin değerlendirilmesi, postür değerlendirmesi, mesane ve bağırsak günlükleri, enürezis günlüğü, üroflowmetri, pelvik taban kas fonksiyonu ve kuvvetinin ölçümü, kore stabilizasyonu değerlendirilmesi, ailenin ve çocuğun yaşam kalitesinin değerlendirilmesi yer almaktadır.

Literatürde çocuklardaki pelvik taban kaslarının fonksiyonu hakkındaki bilgiler henüz net değildir ancak yaşla birlikte postüral, sensörimotor ve kas-iskelet sistemindeki gelişimsel değişikliklerin hem solunum hem de pelvik diyafram mekanizmalarında gelişim gösterdiği ve bunun da yetişkinlerde olduğu gibi hem postüral hem de kontinans mekanizmalarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu anlamda pelvik taban rehabilitasyonu tekniklerindeki temel hedef çocuğun pelvik taban kaslarını kontrol edebilme becerisi yani farkındalığı arttırarak kasılma ve gevşeme mekanizmalarının öğretilmesidir. Böylece olası bir dışkılama zorluğunun önüne geçilmesi, işlevsiz mesane boşaltımının tedavi edilmesi ve kontinans yeteneğinin kazanması amaçlanmaktadır.

Literatürde pediatrik pelvik taban rehabilitasyonu hakkında çeşitli uygulamalar yer almakla birlikte tarihsel açıdan ilk uygulamalar geleneksel farmakolojik tedaviye dirençli mesane-sfinkter dissinerjisi olan çocuklar üzerindeki geri bildirim (biofeedback) uygulamaları ile başlamıştır. İlerleyen yıllarda bilgi birikimlerinin artmasıyla beraber pelvik taban rehabilitasyonu uygulamalarına biofeedback eşlikli kas eğitiminin yanı sıra fizyoterapistlerce uygulanan manuel terapi, diyafram solunum eğitimi, elektroterapi teknikleri (TENS, fonksiyonel elektrik stimülasyonu, enterferansiyel akım, perkütan tibial sinir uygulaması), proprioseptif egzersizler, kore stabilizasyon egzersizleri, aerobik egzersizler, klinik yoga ve pilates uygulamaları ve sanal gerçeklik eğitimi de eklenmiştir. Son yıllarda çocuklarda görülen GAÜSP tedavisinde birden fazla uygulamanın yer aldığı kombine pelvik taban rehabilitasyonu ile klasik biofeedback uygulamalarının karşılaştırıldığı çalışmalar artmıştır. Özellikle disfonksiyonel işeme veya MBD tanısı alan çocuklarda solunum egzersizleri ve kore stabilizasyon egzersizleri ile zenginleştirilmiş rehabilitasyon programlarının klasik biofeedback tedavilerinden daha etkili olabileceği bildirilmektedir.



**Resim 2.** Standart ve spesifik üroterapi hakkında pratik kılavuz 1. Nieuwhof-Leppink, A. J., Hussong, J., Chase, J., Larsson, J., Renson, C., Ho-ebeke, P., ... & von Gontard, A. (2021). Definitions, indications and practice of urotherapy in children and adolescents:-A standardization document of the International Children's Continence Society (ICCS). *Journal of Pediatric Urology*, 17(2), 172-181.

Literatürde pelvik taban rehabilitasyonu hakkında net bir tedavi protokolünün bulunmamasıyla birlikte uygulanacak olan tekniklerin seçimi kapsamlı bir değerlendirme sonrasında belirlenmeli ve sürecin yönetimi multidisipliner bir ekiple yapılmalıdır. GA-ÜSP tedavisinde hasta seçimi, uygulamaların seçimi ve protokollerin oluşabilmesi için ileriye dönük RKÇ'lerin sayısının artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Radmayr C, Bogaert G, Burgu B et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. EAU Guideline, 2022.
- Austin PF, Bauer SB, Bower W et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2016 Apr;35(4):471-81. doi: 10.1002/nau.22751. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25772695.
- Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, van Gool JD, Wyndaele JJ. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(5):354-62. doi: 10.1080/003655902320783863. PMID: 12487740.
- Hellström AL, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr*. 1990 Mar;149(6):434-7. doi: 10.1007/BF02009667. PMID: 2332015.
- Söderstrom U, Hoelcke M, Alenius L, Söderling AC, Hjern A. Urinary and faecal incontinence: a population-based study. *Acta Paediatr*. 2004 Mar;93(3):386-9. doi: 10.1080/08035250310021109. PMID: 15124844.
- Bloom DA, Seeley WW, Ritchey ML, McGuire EJ. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *J Urol*. 1993 May;149(5):1087-90. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36304-8. Erratum in: *J Urol* 1993 Dec;150(6):1924. PMID: 8483218.
- Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. *J Pediatr*. 2000 Dec;137(6):814-8. doi: 10.1067/mpd.2000.109196. PMID: 11113838.
- Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Apr;27(4):597-603. doi: 10.1007/s00467-011-2028-1. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21969094.
- Borch L, Hagstroem S, Bower WF, Siggaard Rittig C, Rittig S. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr*. 2013 May;102(5):e215-20. doi: 10.1111/apa.12158. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23368903.
- Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso C, Bonfim J, Barroso U Jr. Constipation in children with isolated overactive bladders. *J Pediatr Urol*. 2013 Dec;9(6 Pt A):945-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.01.013. Epub 2013 Feb 23. PMID: 23462384.
- Hjalmas K, Hoebeke PB, de Paep H. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. *Eur Urol*. 2000 Nov;38(5):655-65. doi: 10.1159/000020351. PMID: 11096254.
- Chen JJ, Pugach J, West D, Naseer S, Steinhart GF. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. *Urology*. 2003 Feb;61(2):442-6; discussion 446-7. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02275-6. PMID: 12597964.
- Arikan N, Soygür T, Selçuki M, Erden I, Göğüş O. Role of magnetic resonance imaging in children with voiding dysfunction: retrospective analysis of 81 patients. *Urology*. 1999 Jul;54(1):157-60; discussion 160-1. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00183-1. PMID: 10414745.
- Soygür T, Arikan N, Tokatli Z, Karaboga R. The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU Int*. 2004 Apr;93(6):841-3. doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04734.x. PMID: 15050002.
- Parekh DJ, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd. The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. *J Urol*. 2001 Jan;165(1):215-8. doi: 10.1097/00005392-200101000-00061. PMID: 11125409.
- Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, et al. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2416-9. PMID: 11696801.
- Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, et al. Can alpha-blocker therapy be an alternative to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? A prospective study. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 2):1612-5; discussion 1615. doi: 10.1097/01.ju.0000179241.99381.5e. PMID: 16148665.
- Névés T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):314-24. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00305-3. PMID: 16753432.
- Bower WF, Christie D, DeGennaro M, et al. The transition of young adults with lifelong urological needs from pediatric to adult services: An international children's continence society position statement. *Neurourol Urodyn*. 2017 Mar;36(3):811-819. doi: 10.1002/nau.23039. Epub 2016 May 13. PMID: 27177245.
- Holmdahl, G., Hanson, E., Hanson, M., Hellstrom, A.-L., Hjalmas, K., & Sillen, U. (1996). Four-Hour Voiding Observation in Healthy Infants. *Journal of Urology*, 156(5), 1809-1812. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65543-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65543-5) (Original work published November 1, 1996)
- Estimating bladder capacity in children Koff, Stephen A. *Urology*, Volume 21, Issue 3, 248
- Hjälmås K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1988;114:20-7. PMID: 3201164.
- Nijman, R.J., et al. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. *J Urol*, 2005.173: 1334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758796>
- Marschall-Kehrel, D., et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol*, 2009. 55: 729. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502028>
- Newgreen, D., et al. Long-Term Safety and Efficacy of Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder. *J Urol*, 2017. 198: 928. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506854>
- Nieuwhof-Leppink, A. J., Hussong, J., Chase, J., Larsson, J., Renson, C., Hoebeke, P., ... & von Gontard, A. (2021). Definitions, indications and practice of urotherapy in children and adolescents: A standardization document of the International Children's Continence Society (ICCS). *Journal of Pediatric Urology*, 17(2), 172-181.
- Tekgul, S., Stein, R., Bogaert, G., Undre, S., Nijman, R. J., Quaedackers, J., ... & Dogan, H. S. (2020). EAU-ESPU guidelines recommendations for daytime lower urinary tract conditions in children. *European journal of pediatrics*, 179, 1069-1077.
- Ladi-Seyedian, S. S., Sharifi-Rad, L., Nabavizadeh, B., & Kjabafzadeh, A. M. (2019). Traditional biofeedback vs. pelvic floor



- physical therapy—is one clearly superior?. *Current urology reports*, 20, 1-9.
29. Wennergren, H., & Öberg, B. (1995). Pelvic floor exercises for children: a method of treating dysfunctional voiding. *British journal of urology*, 76, 9-15.
  30. Zivkovic, V., Lazovic, M., Vlajkovic, M., Slavkovic, A., Dimitrijevic, L., Stankovic, I., & Vacic, N. (2012). Diaphragmatic breathing exercises and pelvic floor retraining in children with dysfunctional voiding. *Eur J Phys Rehabil Med*, 48(3), 413-21.

# Çocukluk Çağında Üriner Sistem Enfeksiyonları

Muhammet GÜZELSOY, Oğuzhan AKPINAR

Günümüzde çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları pediatriinin ve pediatrik cerrahinin tekelinde kalmış görünmektedir. Oldukça uzak kaldığımız bu konu, 2024 EAU guidelineine temelinde ve güncel bilgilerden yararlanılarak yazıldı.

## EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlardandır. Ondokuz yaş altında İYE prevalansı %7,8 dir. Yaş ilerledikçe erkek çocuklarda insidans azalırken kız çocuklarda artış görülür. En sık görülen etken E. coli dir. Son zamanlarda E. coli harici organizmalar daha sık görülmeye başlanmıştır. İYE'nin çoğunluğu bakterilerin retrograd yayılımından kaynaklanır. Veziköüretal reflü ve obstrüksiyon gibi yapısal anomaliler İYE duyarlılığını artırmaktadır. Ateşli sünnetsiz erkek bebeklerde İYE prevalansı, sünnetli erkek bebeklere göre dört ila sekiz kat daha yüksektir. Ancak daha yüksek riske rağmen sünnetsiz erkeklerin çoğunda İYE gelişmez. Bir İYE'yi önlemek için 111 sünnetin gerekli olduğu göz önüne alınınca sünnet kararının aileye bırakılması mantıklı bir çözümdür. Ergen kızlar için önemli bir risk faktörü ise cinsel ilişkidir. Yapılan çalışmalar mesane ve bağırsak disfonksiyonu (BBD), veziköüretal reflü (VUR) ve obezitenin tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili risk faktörlerinden olduğu gösterilmiştir. Tedavide gecikme olursa bu risk faktörleri renal skara neden olur. Yenidoğan döneminde çoğunluğu hastane kaynaklı meydana gelen İYE'de %12,4 oranında bakteriyemi görülür.

## İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Sınıflandırma Sistemleri

Üriner sistem enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılan çeşitli sınıflandırma sistemleri vardır. EAU kıla-

vuzuna göre İYE yerine, şiddetine, epizoda, semptomlarına ve komplikasyon faktörlerine göre sınıflandırılır. Akut tedavi için bu sınıflandırmadan yararlanılır.

- Yerine Göre Sınıflandırma: Alt idrar yolu** (sistit) ve **üst idrar yolu** enfeksiyonu (piyelonefrit) olarak sınıflandırılır
- Şiddete Göre Sınıflandırma: Hafif şiddetli** (*uyum seviyesi iyi, hafif ateş vardır, sıvı alabilir ve oral ilaç kullanabilir*) ve **şiddetli** (*ateş 39°C'nin üzerinde, hastalık hissi, sürekli kusma ve orta veya şiddetli dehidrasyon görülür*) olarak ikiye ayrılır
- Epizoda Göre Sınıflandırma: İlk ve tekrarlayan** İYE olarak ayrılır  
**Tekrarlayan** enfeksiyon, **çözümlememiş** ve **sürekli** enfeksiyon olarak ikiye ayrılır. **Çözümlememiş** enfeksiyonda ya yetersiz tedavi vardır veya verilen antibiyotik idrarda yeterli konsantrasyona ulaşamamaktadır (zayıf böbrek konsantrasyonu veya gastrointestinal malabsorpsiyon nedeniyle). **Sürekli** enfeksiyonda genelde idrar yolunda ortadan kaldırılamayan kalıcı bir enfeksiyon kaynağı mevcuttur.
- Semptomlara göre sınıflandırma:** Semptomlar tipik veya atipik olabilir. Yaşamın erken evrelerinde küçük çocuklarda İYE'nin tek belirtisi ateş olabilir. Kötü kokulu idrar, İYE'nin spesifik bir belirtisidir. İştahsızlık, büyüme geriliği, letarji, huzursuzluk, periferik dolaşım yetmezliği, apne, nöbet, metabolik asidoz, kusma veya ishal gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Septik şok alışılmadık bir durumdur. Yaşamın ikinci yılından sonra İYE'nun semptom ve bulguları daha spesifiktir.
- Komplike Edici Faktörlere Göre Sınıflandırma: Komplike olmayan** (*hastada ek bir patoloji yoktur*) ve **Komplike İYE** (*mekanik veya fonksiyonel patoloji vardır*) olarak ikiye ayrılır.

## TANI

**Tıbbi Geçmiş:** Tıbbi geçmişte ilk veya ikincil enfeksiyon olup olmadığı, idrar yolu malformasyonlarının varlığı, önceki ameliyatları, aile geçmişi, kabızlık ve alt idrar yolu semptomları sorgulanır.

**Klinik Belirtiler ve Semptomlar:** Yukarıda bahsedilen yaşa göre spesifik ve nonspesifik belirti ve bulgular sorgulanır.

**Fizik Muayene:** Genel vücut muayenesi yanında genital organlar (fimosis, labiyal yapışıklık, vulvit, epididimo-orşit vd) muayene edilir; vücut ağırlığı ve ateş ölçülür.

**İdrar Örneği Alımı, Analizi ve Kültürü:** İdrar örneği, herhangi bir antimikrobiyal ajan uygulanmadan önce alınmalıdır. (Tablo 1)

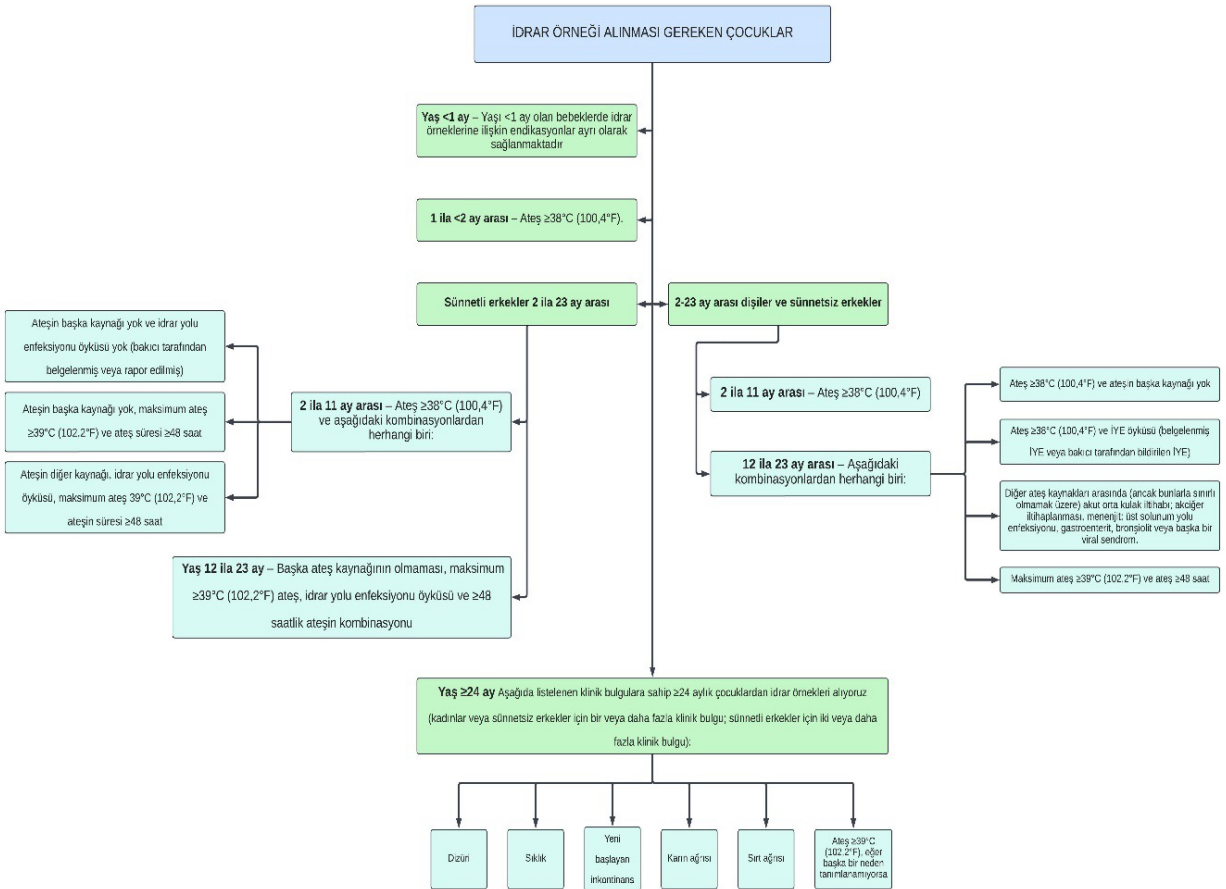
**İdrar Örneği Alma:** Yenidoğanlar, bebekler ve tuvalet eğitimi almamış çocuklarda, idrar almak için farklı kontaminasyon oranları ve invazivlik düzeylerine sahip dört ana yöntem vardır: (Şekil 1)

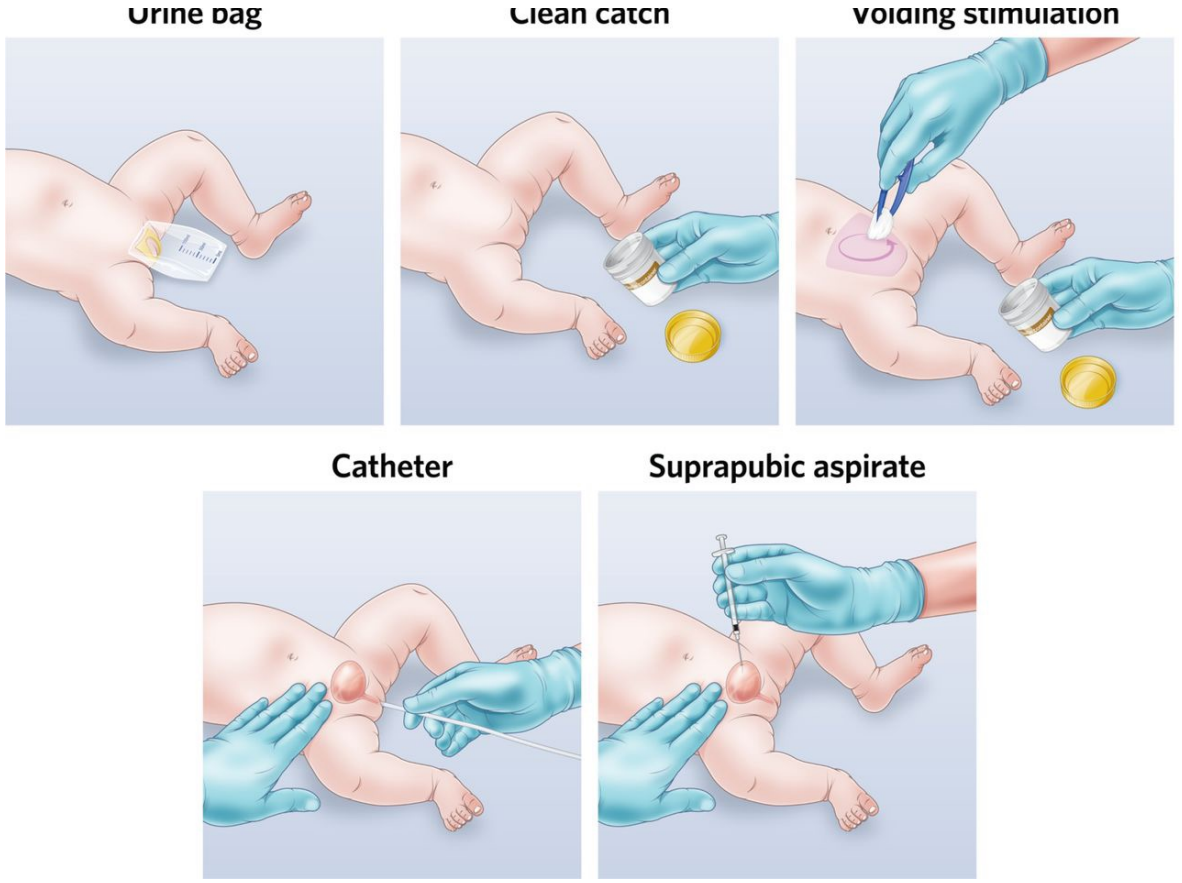
- 1) **Temizlenmiş genital bölgeye yapıştırılan plastik torba:** Günlük pratikte sık kullanılır, kontaminasyon oranları %50-60 civarındadır.
- 2) **Temiz İdrar Toplama (Clean-catch uriner (CCU)):** Suprapubik aspirasyon ile elde edilen idrar kültürü sonuçları ile bu yöntem arasında iyi bir korelasyon olduğu görülmektedir.
- 3) **Transüretal Mesane Kateterizasyonu:** Bebeklerde ve tuvalet eğitimi almamış çocuklarda idrar örneği almanın en hızlı ve güvenli yöntemidir.
- 4) **Suprapubik Mesane Aspirasyonu (SPA):** Alınan idrarın kontaminasyon riskini minimuma indiren en hassas fakat en invaziv yöntemdir.

Daha büyük, tuvalet eğitimi almış ve komutla idrar yapabilen çocuklarda **spontan işeme** denir. Orta akım idrar örneği tanısal amaç için tatmin edicidir.

**Dipstick Testleri:** Bu testler hızlı sonuç verir. **En sık kullanılan belirteçler** piyüriyi tespit eden **nitrit ve lökosit esterazdır**. Nitrit testinde temel nokta bakteri-

**Tablo 1.** İdrar örneği alınması önerilen hastalar





Şekil 1. Yenidoğan ve idrar kontrolü olmayan bebeklerde idrar toplama yöntemleri

lerin diyet nitratlarını nitrite dönüştürmesidir. Nitrit testinin özgüllüğü yaklaşık %98, duyarlılığı ise %53'tür. Lökosit esteraz testindeki temel nokta ise lökositlerdeki lökosit esteraz mevcudiyetidir. Testin özgüllüğü yaklaşık %78, duyarlılığı ise %83'tür.

**Mikroskopi:** Bakteriüri ve piyüriyi tespit etmek için mikroskopi yapılmalıdır. Santrifüjlenmiş idrarda yüksek büyütme alanı başına  $\geq 5$  lökositin veya santrifüjlenmemiş idrarda hemositometre ile tespit edilen  $\geq 10$  lökositin varlığı, piyüri için altın standarttır. Mikroskopik inceleme diğer laboratuvar testlerine göre daha yüksek doğruluğa sahiptir. Ancak piyüri, İYE tanısı için tek başına yeterli değildir.

**Akış görüntüleme analiz teknolojisi:** Kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Santrifüj edilmemiş idrar örneklerindeki partikülleri sınıflandırır. İYE tanısında %97 duyarlılık ve %91 spesifiteye sahiptir.

**İdrar kültürü:** Kantitatif idrar kültürü, İYE tanısı için altın standarttır. Alınan numune gecikmeden incelenmelidir. Zira bakteri sayısı her 30 dakikada iki katına

çıkılmaktadır. Önemli bir İYE'yi neyin temsil ettiği belirsizdir. CCU, orta akım ve kateterizasyon ile alınan idrar kültürlerinde  $10^3 - 10^4$  cfu/mL pozitif olarak kabul edilebilir. Suprapubik aspirasyon ile elde edilen idrar kültüründe herhangi bir sayı önemli olarak kabul edilmelidir.

## GÖRÜNTÜLEME

**1.Ultrason(USG):** Noninvazivdir, güvenlidir, radyasyon içermez. Böbreğin boyutunu, konumunu, parankim ekojenitesini, üreterlerin duplikasyon ve dilatasyonunun varlığını, obstrüktif üropatiyi ve mesanenin yapısal anormalliğini tanımlayabilir. Ateşli idrar yolu enfeksiyonu olan bebeklerde obstrüksiyonu dışlamak için 24 saat içinde USG önerilir. Bu hastaların %1-2'sinde acil eylem gerektiren patoloji mevcut olabilir. Perirenal abse veya piyonefrozü tespit edebilir. Ultrasonun duyarlılığı yüksek grade VUR'da 0.59 ve özgüllüğü 0.79 olarak bulunmuştur. Çocuklarda işeme sonrası kalan idrar (PVR) ölçülmelidir. Yüksek PVR idrar yolu enfeksiyonunun tekrarlayacağını öngörür.

**2. Radyonüklid tarama/MRI:** Piyelonefrit veya parankimal hasarı için Dimercaptosüksinik asit (DMSA) klirensindeki değişiklikler belirleyici olabilir. Ayrıca DMSA ile orta-şiddetli vezikoureteral reflü hastası çocukları tespit edilebilir. DMSA taraması perfüzyon defektleri ateşli İYE'nun akut fazında (dört ila altı haftaya kadar) piyelonefriti gösterebilir. Renal skarlar ise üç ila altı ay sonra tespit edilebilir. DMSA taramasının VUR tespit etme duyarlılığı 0.75 ve özgüllüğü 0.48 dir. Akut piyelonefriti doğru şekilde teşhis eden ve geç dönem böbrek skarlarını tespit eden difüzyon ağırlıklı MRI DMSA'ya alternatif olabilir; böylece radyasyon maruziyetinden korunulabilir.

**3. Voiding sistoüretrografisi/ürosonografi (VCUG):** VUR'u dışlamak veya doğrulamak için en uygun yöntemdir. Yüksek dereceli VUR'un teşhis edilmesi önemlidir çünkü bu, renal skar oluşumu için önemli bir risktir.

**Teşhis:** Klinik semptomlar ve fizik muayene bulgularına istinaden İYE düşünülen veya şüphelenilen hastada teşhis için laboratuvar desteği gerekmektedir. Bazı kurumların kriterleri farklıdır. Örneğin Avrupa Üroloji Derneği (EAU) / Avrupa Pediatrik Üroloji Derneği (ESPU) yönergelerine göre, kateterize edilmiş bir örnekten 10.000 veya hatta 1.000 cfu/ml üropatojen üremesi veya suprapubik aspirasyon örneğinden herhangi bir sayıda üropatojen üremesi İYE teşhisi için yeterlidir. EAU güncel kılavuzu İYE hastasına yaklaşımı standartize etmiştir (Tablo 2 ve 3). İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukların bakteriyostatik/bakterisidal antimikrobiyal ajan alması durumunda veya tam ureter obstrüksiyonunda idrar

kültürünün negatif olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

**Ayırıcı Tanı:** Asemptomatik bakteriyüri çocukların yaklaşık %1'inde görülür ve kızlar çoğunluktadır. Diğer ayırıcı tanılar arasında viral enfeksiyon, aşılama sonrası ateş, üriner taşları, vajinal yabancı cisim, orşit, cinsel yolla bulaşan bir hastalığa ikincil uretrit, Kawasaki hastalığı, apandisit, A grubu streptokok enfeksiyonu ve ergenlik çağındaki kadınlarda pelvik enfeksiyon yer alır.

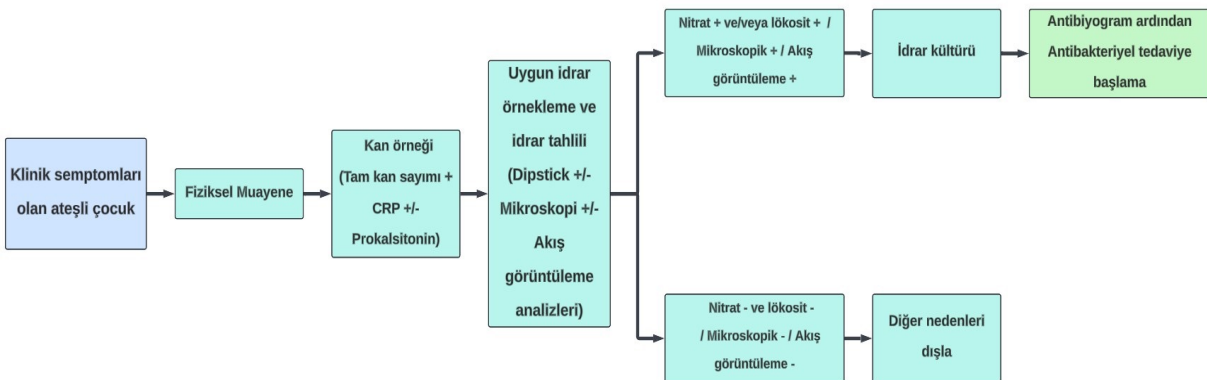
**Komplikasyonlar:** Komplikasyonlar arasında bakteriyemi ve sepsis, febril konvülsiyon, böbrek yetmezliği, renal skar ve hipertansiyon korkulan sonuçlardır. Yüksek dereceli VUR'da tekrarlayan ateşli İYE'ler böbrekte skar oluşumuna neden olur. Tekrarlayan ateşli İYE böbrek skarı riskini yükseltir. İlk İYE'den sonra böbrek skarı insidansı %2,8, ikinci enfeksiyondan sonra %25,7 ve üç veya daha fazla ateşli İYE'den sonra %28,6'dır. Akut İYE sonrası renal skarı olan çocuklar, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği belirtileri açısından uzun vadeli takip edilmelidir. Böbrek apsesi, pyonefroz, amfizematöz piyelonefrit ve ksantogranüloamatöz piyelonefrit gibi komplikasyonlar antibiyotik sonrası dönemde nadirdir.

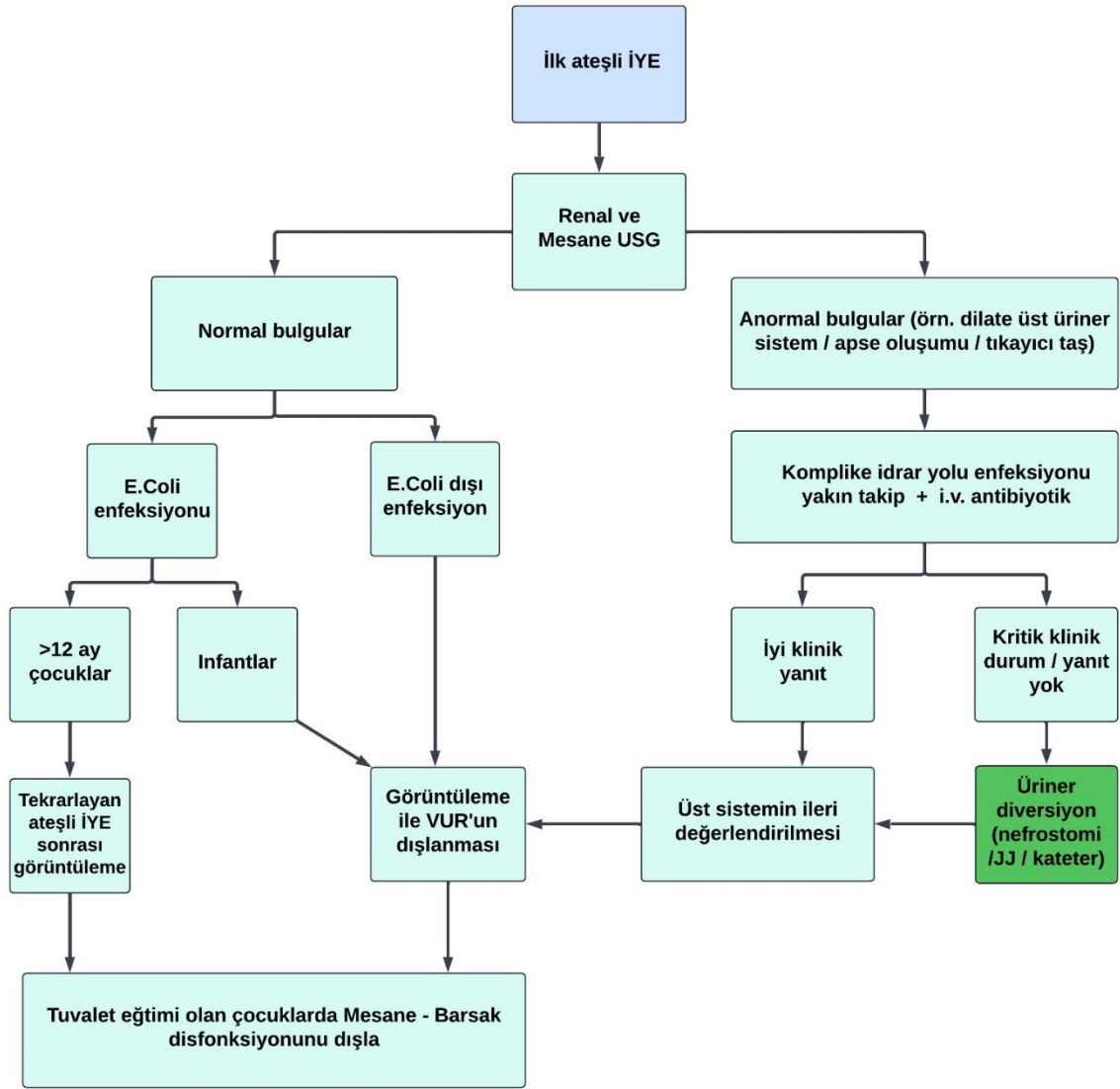
**Prognoz:** Vezikoureteral reflü ve renal skar yoksa İYE geçiren çocukların prognozu genellikle iyidir. Bunun dışındaki çocukların yakın takibi önem arz etmektedir.

## TEDAVİ

**Antibakteriyel tedavinin uygulanma yolu:** Oral ve parenteral tedavi arasındaki seçim, hastanın yaşı, ürosepsis şüphesi, hastalığın ciddiyeti, sıvı, gıda ve oral ilaç

**Tablo 2.** EAU guidelinee aşağıdaki güncellenmiş teşhis stratejisini önermektedir. (EAU 2024 guidelinee alınmıştır)



**Tablo 3.** EAU kılavuzuna göre ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonu için tanı stratejisi (EAU 2024 guideline alınmıştır)

İYE = idrar yolu enfeksiyonu; VUR = veziköüretal reflü; iv = intravenöz

alamama, kusma, ishal, uyumsuzluk ve komplike piyelonefrit gibi faktörlere dayanmalıdır. Ürosepsis ve ciddi piyelonefrit insidansının artması nedeniyle, yenidoğanlar ve iki aydan küçük bebekler için parenteral antibiyotik tedavisi önerilmektedir.

**Tedavi süresi:** İdrar yolu enfeksiyonunun zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmesi, tedavinin geciktirilmemesi enfeksiyonun yayılmasını ve renal skar oluşumunu önleyebilir. İdrar yolu enfeksiyonunun optimal tedavi süresi tartışmalıdır. Kısa süreli tedavinin (bir ila üç gün) sonuçları kötüdür. Ancak, basit sistitte üç ila beş gün antibiyotik tedavisi yeterli olacaktır. Küçük bebeklerde kısa süreli parenteral tedavi ve peşine erken

dönemde oral antibiyotik düşünülebilir. Ateşli İYE olan yenidoğanlar ve küçük bebeklerde bakteriyemi olup olmamasına bağlı olarak intravenöz tedavinin süresi değişebilir. Akut piyelonefritli olan çocuklarda kısa süreli intravenöz antibiyotik tedavileri (4 güne kadar) sonrasında uygulanan oral tedavi, daha uzun süreli intravenöz tedavi (7-14 gün) kadar etkili olmaktadır. Çocukluk çağı akut piyelonefrit tedavisi için en güncel kılavuzlar hayati riski olmayan ve/veya oral antibiyotikleri tolere edemeyen çocuklar dışında, 2 aydan büyük çocukların tedavisinde oral antibiyotiklerin kullanılmasını önermektedir. Altın standart bir ampirik antibiyotik tedavisi yoktur; direnç modelleri ülkeler arasında farklılık gösterdiği için başlangıç tedavisini daha iyi belir-

lemek için yerel direnç modellerini bilmek önemlidir; antibiyotik daha sonra antibiyogram sonuçlarına göre değiştirilebilir. Ayaktan tedavi seçeneği tercih edildiğinde, iyi doku penetrasyonuna sahip geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlanmalı ve tedavi süresince uygun gözetim ve gerekirse tıbbi denetim sağlanmalıdır. Kültürde tanımlanan patojene uygun olarak başlangıçta intravenöz ve ardından oral terapi ile toplam üç haftalık bir tedavi rejimi önerilebilir. Çocuklarda ateşli İYE tedavisinin 48-72 saatten fazla geciktirilmesi, renal skar riskinde artışa sebep olur.

**Antimikrobiyal ajanlar:** Üropatojenik *E. coli*'nin antibiyotik direnç prevalansı farklı ülkeler arasında büyük ölçüde değişiklik gösterir. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı (OECD) dışındaki ülkelerde, yüksek antibiyotik direnç paternleri yaygın olarak görülmektedir. Üçüncü nesil bir sefalosporin kullanımının Enterococcus'u kapsamayacağını ve genişlemiş spektrumlu beta-laktam dirençlerinin ortaya çıktığını bilmek klinisyen açısından önemlidir. Çocuklarda  $\beta$ -laktamaz üreten enterobakteriler (ESBL) tarafından neden olunan İYE vakalarının oranı yaklaşık %14'tür. OECD ülkelerinde ampisilin için %53, trimetoprim için %24, ko-amoksiklav için %8, siproksin için %2 ve nitrofurantoin için %1 olarak belirlenen antibiyotik direnç prevalansları bulunmaktadır. Yerel direnç paternlerinin bilinmesi kritik öneme sahiptir çünkü bu paternler ülkeden ülkeye ve hatta hastaneden hastaneye değişebilir. Antibiyotik tedavi seçimini yönlendirmede yerel protokoller ve web tabanlı öneriler etkili olabilir. Ayrıca, hastanın önceki idrar kültür sonuçları da bu süreçte göz önünde bulundurulmalıdır. Günlük antibiyotik dozu, çocuğun yaşı, ağırlığı ile böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına bağlıdır.

**Sürekli antibiyotik profilaksisi(CAP):** Kemoprofilaksi, çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarını önlemek için sıkça kullanılmaktadır. Ancak antibakteriyel profilaksinin kullanımına ilişkin kanıtlar net değildir. Antibiyotik profilaksisi ile tekrarlayan semptomatik İYE sayısında azalma olur, ancak artan mikrobiyal direnç ile karşılaşılır. Mesane ve bağırsak disfonksiyonu ve VUR olan çocuklarda, antibiyotik profilaksisi ile tekrarlayan İYE'unda azalma görülür. Semptomatik veya ateşli İYE olan 1.427 çocuğu kapsayan 7 randomize, kontrollü çalışmanın analizinde antibiyotik profilaksisinin renal skarlaşmanın önlenmesinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. VUR durumu için de benzer bir durum söz konusudur; RIVUR çalışması, I-IV derece VUR bulunan 2-72 aylık 607 çocuğu içeren en büyük, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli araştırmay-

dı. Bu çalışma, profilaksinin tekrar eden İYE riskini %50 azalttığını gösterdi, ancak antimikrobiyal direnç artışı pahasına renal skarların ve bunların sonuçları olan hipertansiyon ile böbrek yetmezliği oluşumunu azaltmadığını ortaya koydu. Üstelik, III veya IV derece VUR olan ve AÜSD (Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu) bulunmayan hastalarda profilaksinin faydası önemsizdi. Bu yüzden CAP kullanılacağı zaman yararları ve riskleri çocuk/ebeveynlere anlatılmalıdır. Sürekli antibiyotik profilaksisi kullanımı genelde günlük antibiyotiklerin normal terapötik dozun dörtte biri ile yarısı arasında reçete edilmesinden oluşmaktadır. Trimetoprim-sülfametoksazol, amoksisilin ve nitrofurantoin en sık kullanılan CAP ajanlarıdır. Bunun yanında idrar yolu anormalliklerinin varlığına bakılmaksızın sık kullanılan CAP ajanlarıdır. Bunun yanında idrar yolu anormalliklerinin varlığına bakılmaksızın sık kullanılan CAP ajanlarıdır. Bunun yanında idrar yolu anormalliklerinin varlığına bakılmaksızın sık kullanılan CAP ajanlarıdır. Bunun yanında idrar yolu anormalliklerinin varlığına bakılmaksızın sık kullanılan CAP ajanlarıdır.

### Diyet takviyeleri

Kızılçık suyu, özellikle yüksek proantosiyanidin konsantrasyonlarıyla İYE insidansını azaltmada bazı umut verici sonuçlar göstermektedir. Probiyotiklere ilişkin sonuçlar biraz daha çelişkilidir. İlgi çeken diğer takviyeler arasında, A vitamini, E vitamini ve çinko kullanımından bahsedilebilir.

**Prepisyum:** Varlığında tedavi( steroid krem kullanımı) ile idrar yolu enfeksiyonu riskinde azalma gösterilmiştir. Sirkümsizyon, yenidoğanda ek patoloji (antenatal hidronefroz, posterior üretral valv) yoksa rutin olarak önerilmemektedir.

**Mesane ve barsak disfonksiyonu:** Mesane ve barsak disfonksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ile başvuran her çocuk için değerlendirilmesi gereken önemli bir risk faktörüdür. Kabızlık, mesane işlev bozukluğuna yol açarak İYE riskini artırabilir.

### Üriner sistem enfeksiyonlarının izlenmesi

Başarılı bir tedavi sonucunda idrar genellikle 24 saat içerisinde steril hale gelir ve lökositürinin normale dönmesi genellikle üç ile dört gün sürer. Ateşin normale dönmesi, vakaların %90'ında tedavi başlangıcından 24-48 saat sonra beklenir. Ateşin uzaması ve iyileşme belirtilerinin gözlenmemesi durumunda, tedaviye dirençli üropatojenlerin varlığı, doğuştan üropati veya akut idrar tıkanıklığı ihtimalleri değerlendirilmelidir. Bu durumlarda ultrason tekrarı ile üriner sistemin incelenmesi önerilir. Nötrofil, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek serum C-reaktif proteini ve idrar

sedimentindeki beyaz kan hücresi döküntüleri akut piyelonefriti düşündürür. Ancak bu testlerin özgüllüğü düşüktür. Yüksek serum prokalsitonin düzeylerinin çocuklarda akut piyelonefritle ilişkili olduğu görülmüştür. Ateşli İYE geçiren hastaların serum elektrolitleri ve kan hücresi sayımları takip edilmelidir.

**Çözüm:** Çocuklarda İYE'nin yönetimi zor olabilir çünkü küçük çocuklarda semptomlar belirsiz ve spesifik olmayabilir. **Yüksek şüphe esastır.** Ateşle başvuran 2 yaş altı her çocukta İYE düşünülmelidir. Bir yandan aşırı teşhis, gereksiz ve potansiyel olarak invaziv testlere, gereksiz tedaviye ve antibiyotiklere karşı bakteriyel direncin ortaya çıkmasına neden olabilir. Öte yandan, yetersiz tanı ve gecikmiş tedavi, hastalığın tekrarlamasına ve hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine yol açabilecek böbrek skarlaşması riskine neden olabilir. Bu nedenle zamanında ve doğru tanı ve uygun tedavi önemlidir.

## KAYNAKLAR

- Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017 Nov;37(4):273-279.
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Apr;27(4):302-308.
- Ladomenou F, Bitsori M, Galanakis E. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatr*. 2015 Jul;104(7):e324-9.
- Morello W, La Scola L, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 2016 Aug;31(8):1253-1265.
- Alberici I, Bayazit AK, Drozd D et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr*. 2015 Jun;174(6):783-790.
- Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Microbiol Spectr*. 2016 Oct;4(5)
- Blank S, Brady M, Buerk E et al. Male circumcision. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e756-85.
- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005 Aug;90(8):853-858.
- Lo DS, Shieh HH, Barreira ER, Ragazzi SL, Gilio AE. High Frequency of Staphylococcus Saprophyticus Urinary Tract Infections Among Female Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):1023-1025..
- Shaikh N, Hoberman A, Keren R et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1):e20152982
- Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, Tsentidis C, Haliotis FA, Stefanidis CJ. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr*. 2017 Jan;106(1):149-154..
- Magin EC, García-García JJ, Sert SZ, Giralt AG, Cubells CL. Efficacy of short-term intravenous antibiotic in neonates with urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care*. 2007 Feb;23(2):83-86.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):546-558.
- Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2-18.
- Kauffman JD, Danielson PD, Chandler NM. Risk factors and associated morbidity of urinary tract infections in pediatric surgical patients: A NSQIP pediatric analysis. *J Pediatr Surg*. 2020 Apr;55(4):715-720.
- Roberts KB, Downs SM, Finnell SM, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER et al. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6):e20163026.
- Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):240-250.
- Broeren M, Nowacki R, Halbertsma F, Arents N, Zegers S. Urine flow cytometry is an adequate screening tool for urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*. 2019 Mar;178(3):363-368.
- Robinson JL, Le Saux N. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Sep;14(9):809-816..
- Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2005 Apr 5;5(1):4.
- Shaikh N, Hoberman A, Mattoo T. K. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis. 2024 UpToDate: Waltham, MA, USA.
- Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 5;7(7):CD010657..
- Chang SJ, Tsai LP, Hsu CK, Yang SS. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jul;30(7):1131-1137.
- Shaikh N, Mattoo TK, Keren R et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr*. 2016 Sep 1;170(9):848-854.
- Clark CJ, Kennedy WA, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol Clin North Am*. 2010 May;37(2):229-241.
- Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017 May;139(5):e20163145.
- C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, (Vice-chair), A. Bujons et al. Guidelines on paediatric urology. European Association of Urology;2024.p.38-46.
- Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 15;352:i939.





# Çocukluk Çağında Üriner Sistem Taş Hastalığı

Toygar ÖZLÜTURHANLAR, Tuncer BAHÇECİ, İzzet KOÇAK

Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı insidansı ve buna bağlı olarak tanı ve tedavi maliyetleri dünya genelinde artmaktadır. Erişkin dönemdeki taş hastalığından etiyojisi, klinik özellikleri ve tedavi protokolleri açısından farklılıklar göstermektedir. En önemli farklılık hayatın ilk yıllarında taş hastalığına neden olabilecek anatomik sorunların ve sonraki dönemlerde öne geçerek yaşam boyu tedavi zorunluluğu olan metabolik sorunların çocuklarda yüksek oranda saptanabilmesidir. Burada ana amaç, genetik ve çevresel risk faktörlerini belirlemek, taş gelişimini önlemek ve minimal invaziv tedavilerle hastayı ve finansal yükü rahatlatmak, yakın takip ile taşsızlık halini mümkün olduğunca korumaktır. Bu nedenlerle taş hastalığı saptanan her çocuk ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri ile tedavi edilmelidir.

## EPİDEMİYOLOJİ ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Çocuklarda üriner sistem taş hastalığının prevalansını üriner sistemde yerleşimi ve kimyasal yapısını, genetik ve çevresel risk faktörleri, coğrafi bölge, sosyoekonomik durum ve diyet gibi birçok faktör etkilemektedir. Taşların görülme sıklığı ve nitelikleri geniş bir coğrafi çeşitlilik gösterir; Türkiye, Pakistan ve bazı Güney Asya, Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde endemiktir. Son çalışmalarda batı dünyasında da pediatrik taş hastalığı insidansının arttığı görülmüştür. İlk yaşlarda erkeklerde, adolesanda kız çocuklarda daha sık görülmektedir.

Çocuklarda taşların çoğunluğu (>%70) kalsiyum oksalat'tan oluşur. Küçük çocuklarda ise enfeksiyon taşları daha sık gözlenir. Çocukluk çağı taş hastalığında nüks 5 yıl içerisinde %35-50 olarak bildirilmiştir. Taşların nüks riski ve cinsiyet arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Taş görülme şekli doğum ağırlığına sahip prematürelere nefrokalsinozis, çocuk ve adolesanlarda üst üriner sistem taşları ve az gelişmiş coğrafyalarda endemik mesane taşları olarak karşımıza çıkar.

Üriner sistemde taş metabolik, anatomik ve inflamatuvar nedenler ile oluşabilir. Beslenme alışkanlıkları da taş oluşumunu güçlü bir şekilde etkiler. Taş hastalığının patofizyolojisinde günümüzde en çok kabul edilen varsayım, idrar kalsiyum, oksalat, ürik asit ve sistin moleküllerinin süpersatürasyonuna bağlı olarak geliştiği yönündedir. Ayrıca kristalizasyonu engelleyen taş inhibitörlerinin (sitrat, magnezyum pirofosfat, tamm-horsfall protein, üropontin, makromoleküller ve glikozaminoglikanların) idrardaki satürasyonunun azalması da taş oluşumuna yol açabilir.

## RİSK FAKTÖRLERİ

Çocukluk çağını taş hastalığında en önemli risk faktörü metabolik problemlerdir. Hipositratüri ve hiperkalsiüri en yaygın metabolik anormalliklerdir. Metabolik sorunlara sekonder idrar metabolitlerindeki ve idrar pH'sindeki değişimler sonucunda taş oluşabilir. Metabolik sorunların tanısı yenidoğan veya süt çocuğu döneminde tıbbi müdahale gerektiren nedenlerle (oksalozis veya nefrokalsinozis gibi) veya taş etiyojisi araştırılması sırasında koyulur.

Taş gelişimindeki diğer risk faktörü idrar yolu enfeksiyonlarıdır. İdrar yolu enfeksiyonu üriner sisteme ait konjenital anomalilere bağlı olarak da gelişebilir. Aynı zamanda konjenital obstrüktif anomaliler (üretropelvik bileşke darlığı gibi), üriner staza bağlı olarak enfeksiyon olmaksızın da taş oluşumuna neden olabilir. İdrar çıkışının azalmasına sebep olan klinik tablolar (yetersiz sıvı alımı, dehidratasyon, ateşli hastalık)

idrardaki solitlerinin artışına ve çözünmeyen kristallerin oluşumuna sebep olarak taş oluşturabilirler.

Beslenme alışkanlıkları da taş oluşumunu güçlü bir şekilde etkiler. Yetersiz sıvı alımı ve diyetle alınan sodyum miktarının artması idrarda kalsiyum atılımında artışa neden olarak taş oluşumuna sebep olur. Yüksek proteinli diyet idrarda ürik asit, oksalat ve kalsiyum miktarını artırır ve idrar pH'sinin düşmesiyle ürik asit ve kalsiyum oksalat çökmesine neden olur. Aynı zamanda fazla protein alımıyla birlikte sitratın idrardaki seviyesi azalmaktadır.

Ayrıca malnütrisyona sebebiyle gelişmekte olan ülkelerde mesanede taşları da görülebilmektedir. Hayvansal protein ve fosfor tüketiminin az olması ve vitamin A eksikliği ile ilişkilidir. Taşlar genellikle amonyum asit ürat ve ürik asitten oluşur. Gelişmiş ülkelerde ise konjenital spinal kord anomalisi olan veya spinal kord travması geçirmiş olan çocuklarda mesane taşı saptanmaktadır. Mesane ögmentasyonu da mesane taşı oluşumu için risk faktörüdür ve %15'e varan risk taşımaktadır. Üriner staz, bakteriyel kolonizasyon, mukus retansiyonu ve yabancı cisimler mesanede struvit taşı oluşumuna neden olur.

Yenidoğan döneminde ise yoğun bakım öyküsü, prematürite ve düşük doğum ağırlığı risk faktörleridir. Nefrotoksik ilaçlar, diüretik kullanımı yine bu dönem için risk oluşturabilir. İlerleyen yaşlarda kronik bağırsak hastalıkları intestinal oksalat emiliminin artması nedeniyle risk faktörü olarak karşımıza çıkabilir. Çocukluk çağında antibiyotiklerin (başlıca sefalosporin, geniş spektrumlu penisillin, nitrofurantoin, sülfanomid) ve antikonvülzanların kullanımının da taş oluşumu için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

## ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM TAŞLARININ SINIFLANDIRILMASI

### Kalsiyum taşları

Kalsiyum taşları genel olarak kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfattan meydana gelir. Kalsiyumun (hiperkalsiuri) ve oksalatın (hiperokzaluri) supersatürasyonu, sitrat (hipositratüri) veya magnezyum (hipomagnezemi) gibi inhibitörlerin azalmış konsantrasyonu çocuklarda kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

**Hiperkalsiüri:** Hiperkalsiüri çocuklarda ve erişkinlerde üriner sistem taş oluşumu ile ilişkili en sık karşılaşılan sorundur. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına bakılması tanı koydurucudur. 60 kg altında bir çocukta

4 mg/kg/günden fazla kalsiyum atılımının olması (0.1 mmol/kg/gün) hiperkalsiüri olarak tanımlanır. 3 aydan daha küçük infantlarda ise normal kalsiyum atılımının üst sınırı 5 mg/kg/gün (0.125 mmol/kg/gün) olarak kabul edilmektedir.

Hiperkalsiüri idiyopatik veya sekonder olarak iki sınıfa ayrılabilir. İdiyopatik hiperkalsiüri'de hiperkalsemiye yol açacak hiçbir klinik, laboratuvar ve radyolojik sebep yoktur. Yüksek sodyum klorür alımı olan hastalarda üriner kalsiyum artabilir. Hiperkalsemik (sekonder) hiperkalsiüri'de ise artmış idrar kalsiyumu ve yüksek serum kalsiyum seviyesi artmış kemik rezorpsiyonuna (hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, immobilizasyon, asidoz, metastatik hastalık) veya artmış gastrointestinal emilime (vitamin D hipervitaminozu) bağlı olabilir.

Hiperkalsiüri taramasında idrar kalsiyumunun kreatinine oranı kullanılabilir. Çocuklarda normal kalsiyum/kreatinin oranı 0.2'dir. Yenidoğan ve infantların daha büyük çocuklara göre yüksek kalsiyum ve kreatinin atılımı vardır. Takipte oranlar normal ise, hiperkalsiüri için ek tetkik gerekmemektedir. Eğer tekrarlanan testlerde yüksek oran devam eder ise, 24 saatlik idrar toplanmalı ve kalsiyum atılımı hesaplanmalıdır. Ek olarak serum bikarbonat, kreatinin, alkalin fosfat, kalsiyum, fosfor, magnezyum, pH ve paratiroid hormon ölçümleri yapılır.

Tedavide ilk adım her zaman sıvı alımını teşvik etmek ve idrar akışını arttırmaktır. Günde yaklaşık 50ml/kg idrar çıkartacak şekilde bol sıvı alınmalıdır. Çocukların diyetinde sodyum kısıtlanması ile birlikte günlük ihtiyaçları karşılayacak kadar kalsiyum alımı sağlanmalıdır.

İdiyopatik hiperkalsiüri tedavisinde hidroklorotiyazid ve diğer tiazid grubu diüretikler kullanılabilir. Başlangıç dozları 0.5-1 mg/kg/gün'dür. Tiazid grubu diüretiklerin uzun süreli kullanımında özellikle üçüncü aydan sonra, hipokalsiürik etkide azalma görülebilmektedir. Ayrıca hipokalemi, hipositratüri, hiperürisemi ve hipomagnezemiye sebep olabilir. Bu nedenle düzenli olarak takip edilmesi önerilir. Tedaviye dirençli hiperkalsiüride veya sitrat düzeylerinin düşük olduğunda sitrat tedavisi önerilebilir.

**Hiperokzalüri:** Okzalatin karaciğerde sentezlenirken sadece %10-15'i diyetle alınmaktadır. Çocuklar ortalama 50 mg (0.57 mmol)/1.73 m<sup>2</sup>/günden daha az oksalat ekskrete ederler, bununla birlikte infantlarda bu miktar yaklaşık 4 kat daha fazladır. Hiperokzalüri fazla miktarda tüketim, enterik hiperabsorpsiyon (kısa barsak sendromu) veya metabolik bir bozukluk nedeniyle olabilmektedir.

Primer hiperoksalüri otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır ve okzalat metabolizmasında rol oynayan iki karaciğer enziminden birinin eksikliği sebebiyle olabilmektedir. Böbreklerde artmış kalsiyum oksalat kristalleri idrar ve böbrekte süpersatüre olarak taş oluşumuna ve böbrek yetersizliğine sebep olabilir. Ayrıca diğer dokularda da okzalat birikimi olabilir (okzalozis). Tanı, laboratuvar bulguları ve klinik semptomlar ile konur. Kesin tanı için karaciğer biyopsisi yapılarak enzim aktivitelerinin ölçümü gereklidir.

Sekonder hiperoksalüri formları, inflamatuvar bağırsak sendromu, pankreatit ve kısa bağırsak sendromunda oksalatın aşırı emilimine bağlı olabilir. Ancak çoğunlukla çocuklarda 'hafif' (idiyopatik) hiperoksalüri vardır. Hiperoksalüri tedavisi, yüksek idrar akışının teşvik edilmesi, diyet oksalatının kısıtlanması ve düzenli kalsiyum alımından oluşur. Piridoksin, özellikle primer hiperoksalüride idrar seviyelerini düşürmede yararlı olabilir. Sitrat uygulaması inhibitör idrar aktivitesini artırır.

**Hipositratüri:** Sitrat bir taş oluşum inhibitörüdür. Etkisini direkt kalsiyuma bağlanarak ya da kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini ve agregasyonunu engelleyerek gösterir. Bu sebeple idrarda düşük sitrat düzeyleri kalsiyum taşı hastalığının önemli bir nedenidir. Yetişkinlerde hipositratüri, 320 mg / gün'den (1.5 mmol / gün) daha az idrar sitrat atılımıdır; bu değer vücut kitlesine bağlı olarak çocuklar için düzenlenir. Hipositratüri metabolik asidoz (distal renal tübüler asidoz) veya ishal sendromları (hipokalemi) ile birlikte ortaya çıkabilir. Yüksek protein alımı, düşük alkali diyetler ve aşırı tuz tüketimi üriner sitrat atılımını azaltan faktörlerdir. Kalsiyum taşı hastalığı olan çocuklarda hipositratüri varlığı %30 ile %60 arasında değişmektedir. İdrar kalsiyum/sitrat oranları, tekrarlayan kalsiyum taşı oluşturan çocuklarda tek sefer taş oluşanlara göre daha yüksektir.

Hipositratüri, iki bölünmüş dozda verilen 1 mEq / kg'lık bir başlangıç dozunda potasyum sitrat ile tedavi edilir. Potasyum sitratın yan etkileri çok nadirdir ve çoğu spesifik olmayan gastrointestinal şikayetlerdir. Ancak potasyum sitrat, hiperkalemik ve kronik böbrek yetmezliği durumlarında dikkatle kullanılmalıdır.

### Ürik asit taşları:

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Çocukların %4-8'inde idrar taşlarından sorumludur. Günlük 10 mg/kg/gün'den (0.6 mmol/kg/gün) fazla ürik asit çıkışı ile tanımlanan hiperürikozüri çocuklarda ürik asit taş oluşumunun ana nedenidir. Ürik asidin

çözünürlüğü asidik idrarda (özellikle pH <5.8) güçlü bir şekilde azalır ve üriner sistemde çökerek ürik asit taşı oluşur. Hiperürikozürinin ailesel veya idiyopatik formunda, serum ürik asidi genellikle normal değerdedir. Ancak ürik asidin aşırı üretimiyle ilişkili patolojilerde (myeloproliferatif hastalıklar, hücre yıkımı ile ilişkili patolojiler gibi) hiperürisemi de görülür. Hiperürikozüri yüksek pürin ve protein alımıyla da ilişkilidir. Hiperürikozüri erişkinlerde kalsiyum oksalat taşı oluşumu için bir risk faktörü olmasına rağmen, çocuklarda bu durum önemli bir risk faktörü gibi görünmemektedir. Ürik asit taşları nonopaktır, tanı ve tedavi planlamasında Ultrasonografi (Usg) ve/veya düşük doz kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemesi gereklidir.

İdrarın alkalileştirilmesi, ürik asit taşlarının tedavisi ve önlenmesinde ana basamaktır. Sitrat preparatları alkalileştirici ajanlar olarak kullanılabilir. İdrar pH'ını 6 ila 6,5 arasında tutmak, ürik asit taşlarını önlemek için gereklidir. Dirençli hiperürikozüri ve hiperürisemi olan hastalarda, taş nüksleri veya miyeloproliferatif hastalıklarda veya konservatif tedavinin başarısız olduğu hastalarda allopurinol (10 mg/kg) kullanılabilir.

### Sistin taşları

Çocuklarda tüm idrar taşlarının %2-6'sını oluşturur. Sistinüri inkomplet otozomal resesif bir hastalıktır ve renal tübüllerin sistin, ornitin, lizin ve arjinin geri emilim bozukluğu ile karakterizedir. Bu dört amino asitten sadece sistin idrarda zayıf çözünürlüğe sahiptir, bu sebepten idrarda atılımı arttığında sistin taşları oluşabilir. Sistin çözünürlüğü pH'a bağlıdır ve presipitasyonu idrar pH'ının 7'nin altında olduğu durumlarda oluşur. Hiperkalsiüri, hipositratüri ve hiperürikozüri sistinüriye eşlik ederek birden çok komponentten oluşan taşların oluşmasına neden olabilir. Sistin taşının semi-opak yapısı nedeni ile direkt grafilerde görüntülenmesi, sert yapısı nedeni ile parçalanması güçtür. Sistinürik hastalar kliniğe daha büyük taşlarla başvururlar, nüks ve cerrahi risk daha yüksek oranda görülür.

Sistin taşlarının medikal tedavisinde, idrar akışının yükseltilmesi ve idrar pH'ını 7.0'ın üzerinde (tercihen 7.5'in) tutmak için potasyum sitrat gibi alkalileştirici ajanlar kullanılır. Başarısızlık durumunda  $\alpha$ -merkaptopropionil glisin veya D-penisillamin kullanılabilir.

### Enfeksiyon taşları (struvit taşları)

Enfeksiyona bağlı taşlar, çocuklarda idrar taşlarının yaklaşık %5'ini oluşturur. Ancak insidans küçük yaş-

larda ve endemik olmayan bölgelerde %10'un üzerine çıkabilir. Üriner sistemdeki obstrüksiyon veya anatomik/işlevsel anomali vb durumlar riski artırarak üreaz enzimi üretebilen bakteri (Proteus, Klebsiella ve Psödomonas) enfeksiyonuna yol açabilir. Üreaz, üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürür ve idrarı alkalileştirir. Alkali ortamda struvit (magnezyum amonyum fosfat) ve kalsiyum fosfat apatitin süpersatürasyonu meydana gelir ve böylece enfeksiyon taşı oluşur.

## TAŞ HASTALARINDA TANISAL DEĞERLENDİRME

Hastaların başvuru şekli genellikle yaşa göre değişiklik gösterir. Çok küçük çocuklarda nonspesifik semptomlar (huzursuzluk, kusma vb.) ile başvuru gözlenirken, büyük çocuklar genellikle yan ağrısı ve hematüri ile başvururlar. Çocuklarda makroskopik hematüriden daha sık olarak mikroskopik hematüri gözlenir. Bazı durumlarda üriner sistem enfeksiyonları vb. sebeplerle yapılan görüntülemeler neticesinde taşlar saptanabilir.

### Görüntüleme

Genel olarak, Usg non-invaziv oluşu sebebiyle çocuklarda ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmalıdır. Üriner Usg, böbrekteki ve mesanedeki taşları tanımlamak için çok etkilidir. Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ile radyo-opak taşlar tanımlanabilirken, non-opak veya semi-opak taşların değerlendirilmesinde yetersiz kalabilir. Üriner sistemdeki taşları (özellikle ureter taşları için) tanımlamada en duyarlı yöntem kontrastsız BT taramasıdır. %97 duyarlılık ve %96 özgüllük ile güvenli ve hızlıdır. Yüksek tanısal doğruluğuna rağmen, potansiyel radyasyon tehlikeleri nedeniyle, Usg ve/veya DÜSG ile tanı alamayan vakalar için kullanılması düşünülmelidir. Yeterli görüntü kalitesi ile radyasyon dozunu azaltmak amacıyla düşük doz protokolleri de geliştirilmiştir. İntravenöz piyelografi çocuklarda nadiren kullanılır.

### Metabolik değerlendirme:

Çocuklarda predispozan faktörlerin yüksek insidansı ve yüksek taş nüks oranları nedeniyle, taşı olan her çocuğa tam bir metabolik değerlendirme gereklidir. Sınırlı bir idrar metabolik değerlendirme ile (24 saatlik idrarda kalsiyum, sitrat okzalat ve idrar volümü) metabolik anomalilerin büyük çoğunluğuna tanı koyulabilmektedir

### Genel olarak hasta değerlendirmesinde bakılması gerekenler (Şekil 1):

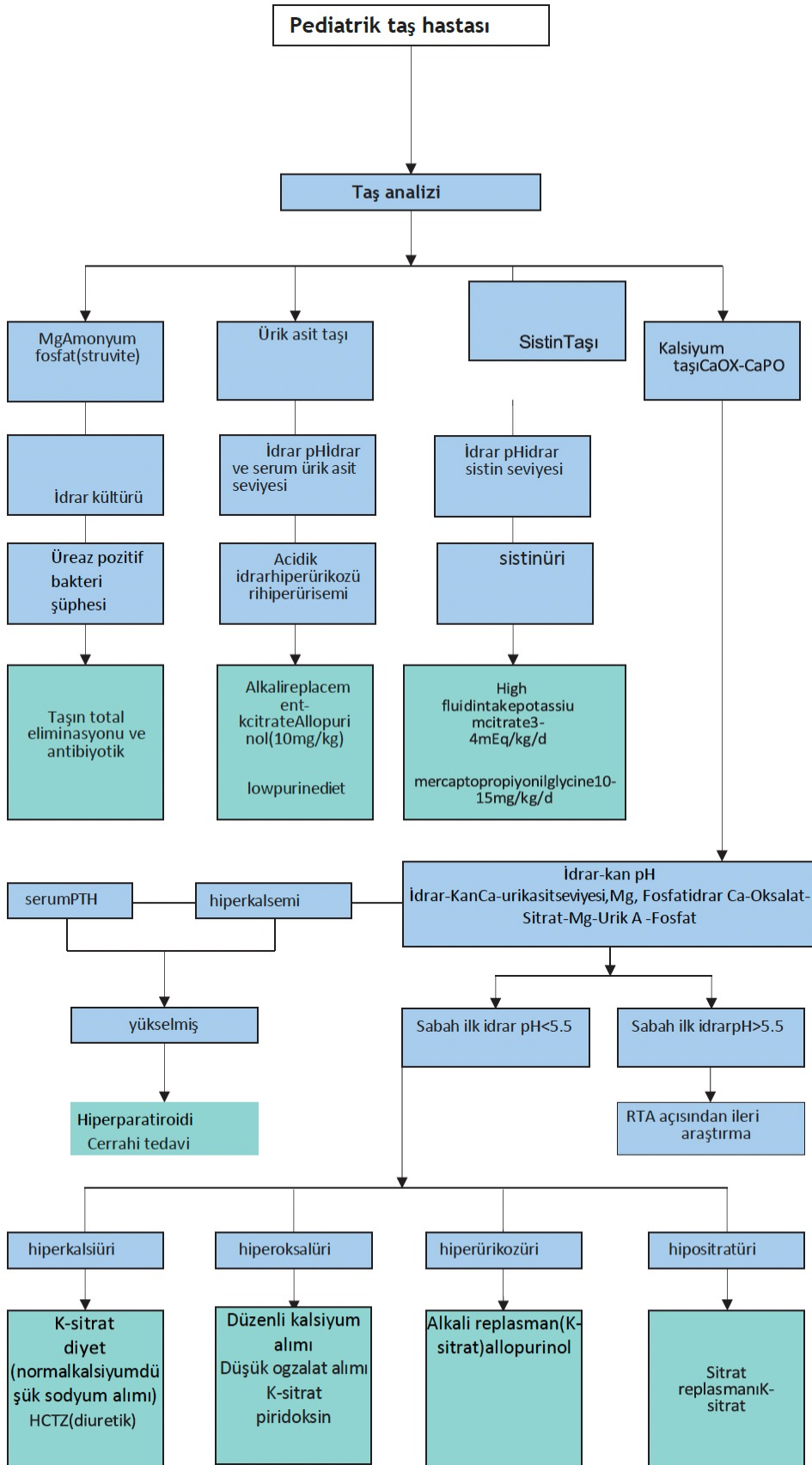
- Aile ve hastanın metabolik hastalık öyküsü ve diyet alışkanlıkları değerlendirilmelidir.
- Taş bileşiminin analizi yapılmalı, metabolik değerlendirme spesifik taş tipine göre şekillendirilmelidir.
- Serum elektrolitleri, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, ürik asit, total protein, karbonat, albumin ve hiperkalsemi mevcut ise paratiroid hormonu bakılmalıdır.
- Spot idrar analizi ve idrar kültürü, idrar kalsiyum/kreatinin oranı bakılmalıdır.
- 24 saatlik idrarda kalsiyum, fosfor, magnezyum, okzalat, ürik asit, sitrat, protein ve kreatinin klirensi değerlendirilmelidir.
- Sistinüri şüphesi varsa (sodyum-nitroprussid testi pozitifliği, idrarda hexagonal sistin kristali varlığı veya önceki sistin taşı hikayesi olması) 24 saatlik idrarda sistin analizi yapılmalıdır.

## TAŞ HASTALIĞI YÖNETİMİ

Çocuklarda taş hastalarının yaklaşık %9 ila %23'ü bir yaşın altındadır. Araştırmalarda mikrolitiazis (<3 mm) saptanan infantların %85'inde bir yıllık takipten sonra spontan düzelmeye görülmüştür. Bu yaş grubunda, büyük çocuklardan farklı olarak kalsiyum oksalat taşlarından ziyade amonyum urat taşları daha yaygındır. İnfantil ürolitiazisde çoğunlukla gözlem birincil seçenek iken, taş semptomatik hale gelirse veya boyutta bir artış varsa, müdahale düşünülebilir. Tüm tedavi yöntemleri, bebeklerde başarı oranları ile uygulanabilir.

Metabolik anomali saptanması durumunda uygulanacak spesifik tedaviye ek olarak, tüm taş hastalarında yeterli sıvı alımı ve tuzun diyetinde uygun dozda kısıtlanması rutin olarak uygulanmalıdır. Tedavi prosedürü seçiminde taş sayısı, şekli, konumu, taş kompozisyonu ve üriner sistemin anatomisi rol oynar. Asemptomatik, küçük boyutlu (<4-5 mm) taşlarda takip başlangıç yönetimi şeklindedir. Düşebilecek taş boyutu ve önerilen takip suresi açısından konsensus sağlanamamıştır ancak yapılan bir çalışmada taşın 6.7 mm üstünde olması ve hematüri varlığı spontan pasaj sağlanması için negatif belirteçler olarak belirtilmiştir.

Yetişkinlerde  $\alpha$ -blokerler ile medikal ekspulsif tedavinin (MET) faydaları ortaya konmuştur. Fakat çocuklardaki çalışmalarda farklı görüşler vardır. Birkaç çalışmanın metaanalizine göre, MET kullanılmasıyla ureter taşlarında spontan pasaj ihtimalini artmaktadır. Ayrıca düşük yan etki profili gözlenmiştir. Taş boyutu



**Şekil 1.** Çocuklarda üriner sistem taş hastalığında metabolik analiz için algoritma (EAU Pedriatrik Üroloji Guideline - Sınırlı Güncelleme Nisan 2024)

ve üreter duvar kalınlığının MET başarısı için önemlidir. Hasta yaşı, VKİ, taş yoğunluğu ve hidronefroz derecesinin bu açıdan öngörülmesi değeri yoktur. Silodosin, Tamsulosin ve Doksazosin çocuklarda MET için kullanılabilen  $\alpha$ -blokerlerdir.

Güncel pratikte teknolojinin gelişimiyle birlikte çoğu çocukta taşlar ekstrakorporal şok dalga litotripsi (ESWL), Retrograd intrarenal cerrahi (RIRS) veya Perkütan nefrolitotomi (PCNL) ile tedavi edilebilmektedir. Tüm taşların çıkarılması için çaba sarf edilmelidir; çünkü postoperatif dönemde rezidü fragmanların spontan pasaj oranı sadece %20-25'tir. Taşın ve hastanın özelliklerine bağlı olarak tedavi modalitesi seçilmelidir.

## ESWL

İki cm'den küçük böbrek taşlarında cerrahiye göre düşük morbidite ve komorbiditeye sahip olması, erişkinlere oranla daha yüksek başarıya sahip olması nedeniyle kılavuzlarda ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Genel olarak 10 yaşın altındaki hasta grubuna genel veya disosiyatif anestezi gerekirken, daha büyük ve ko-opere olan çocuklarda intravenöz sedasyon yapılması yeterli olur. Ultrason ve dijital floroskopi kullanılması, sınırlı bölgede işlemin yapılmasıyla radyasyon dozu düşürülebilir. Yeni jenerasyon cihazların daraltılmış odaklama alanı ve azaltılmış enerjisi sayesinde tedavi genel anestezi olmaksızın az komorbiditeyle uygulanabilir. Stent konulması taşsızlık oranlarını etkilemez. Ancak stentsiz hastalarda komplikasyon oranları daha yüksek ve hastane yatış süreleri daha uzundur. Soliter böbrekte ESWL tedavisi öncesi stent yerleştirilmesi gerekliliği güncel kılavuzlarda vurgulanmaktadır. Çocuklarda kontrastsız BT'de ölçülen Hounsfield ünitesinin 600-1.000'den düşük olduğu taşlarda ESWL başarısı daha yüksektir. Steril idrar kültürleri olan çocuklarda antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Konumu ne olursa olsun, taş boyutunun artması, taşsızlık oranını azaltıp yeniden tedavi oranını artırır. Taşsızlık oranı <1 cm, 1-2 cm, > 2 cm olan hastalarda sırasıyla yaklaşık %90, %80, %60 ve %80 olarak bildirilmiştir. Yine taş boyutu arttıkça ESWL seans sayısı artış gösterecektir. Taşın yerleşiminin taşsızlık oranına etkisi ile ilişkili farklı görüşler vardır. Renal pelvis ve üreter proksimal taşlarında ESWL ile taşsızlık oranları %90'a varabilmektedir. İzole alt kaliks taşlarında bu oran %50-60 olduğu görülmüştür. Ancak çocuklarda üreter taşlarının odaklanması zordur, özellikle distal üreter taşlarında başarı oranı düşüktür. Hastanede kısa kalış süresi, düşük komplikasyon (renal kolik, geçici hidronefroz) oranları, gününbirlik tedavi ve ekonomik olması

ESWL'nin avantajlarıdır.

## PCNL

Gelişen teknoloji ve enstrümanlarla çocuklarda PCNL güvenle uygulanabilmektedir. Küçük kalibreli aletlerle mini (14-24 F), ultra-mini (11-13F), super-mini (10-14F) ve mikro (<5F) PCNL geliştirilmesi ile yüksek başarı (>%90), daha düşük komplikasyon oranları sağlanmıştır. Çocuklar ve erişkinlerde preoperatif değerlendirme, endikasyon ve cerrahi teknikler benzerdir. Literatürde çocuklarda supin pozisyonunda da güvenle PCNL yapılabildiğini bildiren yayınlar mevcuttur. PCNL çoğunlukla monoterapi olarak kullanılmaktadır. Tek seans sonrası taşsızlık oranları %86,9 ile %98,5 arasında değişmektedir. Bu oranlar ek tedaviler ile (second-look PCNL, ESWL veya URS) daha da yükselmektedir. Staghorn (geyik boynuzu) taşlarda bile tek seans PCNL sonrası taşsızlık oranları %89'a varmaktadır. Ayrıca postop kısa hastanede kalış süresi ve daha az invaziv oluşu ile açık cerrahiden daha ön plana çıkmaktadır.

Çocuklarda PCNL'nin en sık bildirilen komplikasyonu kanamadır ve transfüzyon ihtiyacı %10'dan azdır. Ayrıca postoperatif ateş veya enfeksiyon ve nefrostomi bölgesinden persistan idrar kaçağı görülebilir. Erişkin olgularda deneyimle birlikte, çocuklarda da tubeless (tüpsüz) PNL uygulanmaya başlanmıştır. Yine taş erişiminin sağlanması için Üsg kullanımı popülerlik kazanmaktadır. Üsg eşliğinde mini-PNL yapılan 60 çocuğun verilerinin açıklandığı güncel bir çalışmada tam taşsızlık oranları 1.günde %95.7, 1.ayda ise %97.1 olarak saptanmıştır. Postoperatif ağrı yönetimi için yapılan çalışmalarda, interkostal sinir bloğunun veya erekteör spinae bloğunun pediatrik hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.

## URS - RIRS

İlerleyen teknolojiyle beraber üreterorenoskoplarda (semirigid, fleksibl), taş kırıcılar (pnömotik, lazer) ve yardımcı enstrümanlarda (basket kataterler) yaşanan gelişmeler sonucunda üreter taşı, renal kaliks ve pelvis taşlarının tedavisinde URS önemli bir yer tutmaktadır. İşlem erişkinlere benzer teknikler ile uygulanmaktadır. Direkt görüş ile ilerlenmesi ve kılavuz tel kullanımı işlemin mutlaka uygulanması gereken basamaklarıdır. Üreterovezikal bileşkenin balon dilatasyonu ve üreteral stentleme tartışmalıdır. Genel olarak, üreteral dilatasyon sadece seçilmiş vakalarda (ikinci bir kılavuz tel kullanılmasına veya 4.5F ultra-thin üreterorenoskop-

lara rağmen geçilemeyen üreteral darlıklarda) önerilmektedir.

Ultrasonik, pnömatik ve lazer litotripsi dahil olmak üzere farklı litotripsi tekniklerinin tümü etkindir ve çocuklar için güvenlidir. Lazer litotriptörler, ince çapları nedeniyle hem üreter taşlarında hem de fleksibl URS vakalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çocuklarda üreter taşı için yarı rijit üreteroskopi ile %90 taşsızlık oranı sağlanabilir. Ameliyat süresi, yaş, deneyim, orifis dilatasyonu, stentleme ve taş yükü komplikasyon açısından anlamlı olmakla birlikte ameliyat süresi en önemli bağımsız parametredir. Güncel olarak Usg eşliğinde URS uygulamaları çocuklarda radyasyondan kaçınmada önem kazanmaktadır.

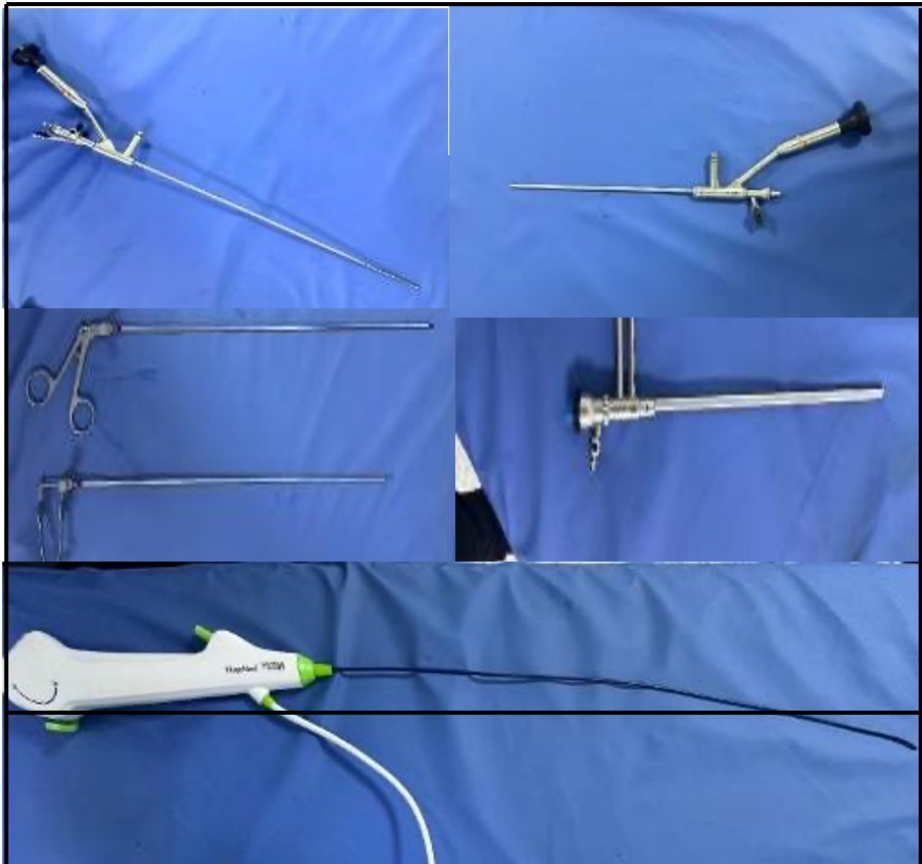
Fleksibl URS proksimal üreter ve böbrekte yerleşen taşlar için daha uygun tedavi yöntemidir. Fleksibl URS'de üreterovezikal bileşkede veya üreter trasesinde olabilecek darlıklar nedeni ile taş veya kalisiyel sisteme ulaşamadığı durumlarda üretere stent yerleştirilerek pasif dilatasyon ile işlemin bir sonraki seansa bırakılması önerilir. Fleksibl URS'nin başarı oranları %60-%100 arasında değişmektedir ve komplikasyon oranları ihmal edilebilir düzeydedir.

RIRS monoterapi son yıllarda çocuklarda başarı ile uygulanabilmektedir. RIRS 10-20 mm boyutunda taşlarda Mini-PCNL ile benzer taşsızlık ve komplikasyon oranına sahiptir. Ancak 20 mm üzerindeki taşlarda Mini-PCNL'ye göre taşsızlık oranının düşük olduğu bildirilmiştir.

URS sırasında karşılaşılabilecek en önemli komplikasyon üreteral yaralanmalardır. Özellikle üreter duvarına impakte olan taşlarda kullanılan enstrümanlar yaralanmaya sebebiyet verebilir. Komplikasyonlardan sakınmak için ilk basamak guidewire'in işlem öncesi üretere yerleştirilmesi ve kullanılan ekipman çapının hastaya uygun olarak seçilmesidir (**resimler**).

## AÇIK VEYA LAPAROSKOPİK TAŞ CERRAHİSİ

Çocuklardaki üriner taşların çoğu ESWL ve endoskopik teknikler ile yönetilebilir. Büyük taşları veya konjenital obstrükte sistemleri olanlarda, endoskopik prosedürler için pozisyon verilemeyen ağır ortopedik deformiteler varlığında nadiren de olsa açık cerrahi uygulanabilir. Deneyimli merkezlerde başarısız endoskopik girişim-



**Resimler.** Çocuklarda kullanılan bazı nefroskop, semirijit ve fleksibl URS ile forsepsler



ler, kompleks böbrek anatomisi (ektopik böbrek veya retrorenal kolon), eşlik eden ureteropelvik bileşke obstrüksiyonu veya kaliksiyel divertikülü, megaüreter veya büyük impakte taş varlığında laparoskopik yaklaşım açık cerrahiye alternatif olarak uygulanabilir. Bununla birlikte bu yöntemlerle ilgili deneyim ve çalışmalar sınırlı olduğundan kılavuzlarca rutin önerilen yöntemler değildir.

Çocuklarda mesane taşları genellikle endoskopik yöntemlerle tedavi edilebilir. 30 mm'den küçük mesane taşları için transüretal sistolitotripsi veya perkütan sistolitotripsi kullanımında %95'ten fazla başarı oranlarıyla başarı ve komplikasyon oranları benzerdir. Açık cerrahi büyük mesane taşları veya anatomik problemler nedeniyle oluşan mesane taşlarında kullanılabilir.

Sonuç olarak çocuklardaki üriner sistem taş hastalığında semptomların daha az spesifik olduğu, anatomik ve metabolik anomalilerin çoğunlukla eşlik edebileceği, çocukların kendi başlarına taştan kurtulma oranları düşük iken erişkindeki tüm tedavi modalitelerinin uygulanabileceğini, ancak tam taşsızlık elde edilse bile metabolik değerlendirme ve yakın izlemin önemli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- Hoppe B, Leumann E, Milliner DS. Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood In: Geary D, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology, 1th ed. Philadelphia, Elsevier & Saunders, 2008: 499-525.
- Zu'bi, F, Sidler M, Harvey E, Lopes RI, et al. Stone growth patterns and risk for surgery among children presenting with hypercalciuria, hypocitraturia and cystinuria as underlying metabolic causes of urolithiasis. J Pediatr Urol, 2017. 13: 357.
- Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis. Pediatr Nephrol 2010; 25: 403-413.
- Porowski T, Kirejczyk JK, Konstantynowicz J, et al. Correspondence between Ca<sup>2+</sup> and calciuria, citrate level and pH of urine in pediatric urolithiasis. Pediatr Nephrol 2013; 28: 1079-1084.
- Saygili, S.K., Kırılı EA, Taşdemir E, et al. Natural history of patients with infantile nephrolithiasis: what are the predictors of surgical intervention? Pediatr Nephrol, 2021. 36: 939.
- Tasian GE, Kabarriti AE, Kalmus A, Furth SL. Kidney Stone Recurrence among Children and Adolescents. J Urol, 2017. 197(1): 246-252.
- Kirejczyk, J.K, Porowski T, Filonowicz. An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children. J Pediatr Urol, 2014. 10: 130-135.
- Celiksoy MH, Yilmaz A, Aydoğan G, Kiyak A. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. Urology 2015 apr; 85 (4). 909-913
- Zafar, M.N, Ayub S, Tanwri H, Naqvi SAA, Rizvi SAH. Composition of urinary calculi in infants: a report from an endemic country. Urolithiasis, 2018. 46: 445
- Straub, M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol, 2005. 23: 309-323.
- Carmen Tong CM, Ellison JS, Tasian GE. Pediatric stone disease: Current trends and future directions. Urol Clin North Am. 2023 Aug;50(3):463-475.
- Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. EUA/ESPU guidelines on Paediatric Urology. Urinary Stone Disease 2020: 70-78.
- Güzel R, Yıldırım Ü, Sarıca K. Contemporary minimal invasive surgical management of stones in children. Asian J Urol. 2023 Jul;10(3):239-245.
- Hernandez JD, Ellison JS, Lendway TS. Current trend, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. JAMA Pediatric 2015;169:961-964
- Önal B, Kırılı EA. Pediatric stone disease. Current management and future concepts. Turk Arch Pediatr 2021 Mar; 56 (2): 99-107.
- Schneck FX, Ost MC Surgical Management of Pediatric Stone Disease In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peter CA. Campbell-Wash Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier & Saunders, 2017:3102-3120.
- Bartosh, S.M. Medical management of pediatric stone disease. Urol Clin North Am, 2004. 31(3): 575-581.
- Marra G, Taroni F, Berrettini A, et al. Pediatric Nephrolithiasis: A systemic approach from diagnosis to treatment. J Nephrol 2019; 32: 199-210.

# Çocuk Çağı Ürolojik Kanserleri

Ali Emre FAKİR, Alper BİTKİN, Selçuk ŞAHİN

Çocukluk çağı malign tümörler tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Böbrek, mesane, prostat, testis ve adrenal tümörler gibi ürolojik maligniteler yetişkinlerde sık görülmesine rağmen çocuklarda nispeten daha nadir görülmektedir. Bu tümörlerin pediatrik yaşta doğal seyri ve tedavisi yetişkinlerden farklıdır. Tanı, tedavi ve takip protokollerindeki gelişmelere paralel olarak çocuklarda ürolojik tümörlerin klinik değerlendirme ve tedavisinde her yıl ilerlemeler kaydedilmektedir. Son yıllarda çocukluk çağı kanser mortalitesi %50'nin altına düşmüştür. Kanser tedavisinin yan etkileri tedaviden aylar veya yıllar sonra devam edebileceğinden veya gelişebileceğinden, pediatrik ürolojik tümörler yakın izlem gerektirir. Bu bölümde çocukluk çağında en sık görülen ürolojik malignitelerden Wilms' tümörü, nöroblastoma, rabdomyosarkoma ve testis tümörlerinden bahsedilecektir.

## WILMS' TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOMA)

### Epidemiyoloji

Wilms' tümörü çocuklarda en sık görülen primer böbrek tümörü olup, çocukluk çağı kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. Hastaların %75'ten fazlası 1-5 yıl arasında tanı almaktadır. Cerrahi ve anestezi prosedürlerinin ilerlemesi, kemoterapi ve radyoterapideki gelişmelere bağlı olarak 5 yıllık sağ kalım oranları %90'ın üzerindedir. Wilms' tümörü insidansı bölgelere ve etnik kökene göre farklılıklar göstermektedir. Afro-Amerikan çocuklarda insidans en yüksek iken, Asya kökenli çocuklar en düşük insidansa sahiptirler. Wilms' tümürlü hastaların çoğunda soliter böbrek tümörü bulunmaktadır. Hastaların %5-13'ünde bilateral böbrek tümörü, %10'unda ise tek böbrekte multifokal tümör vardır. Wilms' tümörü sporadik bir tümör olmasına

rağmen bazı sendromların da bir parçası olabilmektedir. Bu sendromlar; WAGR sendromu (Wilms' tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, zeka geriliği), Denys-Drash sendromu (nefropati, ilerleyici renal yetmezlik, erkek psödohermafroditizm, Wilms' tümörü), Beckwith-Wiedemann sendromu (makrozomi, visseromegali, makroglossi, hemihipertrofi, omfalosel, pankreas büyümesi, Wilms' tümörü), Sotos sendromu, Perlman sendromu, Trisomy 18 (Edward sendromu), Frasier sendromu, Bloom sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve Simpson-Golabi-Behmel sendromudur. Ailesel olgular Wilms' tümürlü hastaların %1-2'sinde görülür ve yatkınlık sendromları ile ilişkisi yoktur.

### Etiyoloji

Wilms' tümörünün nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, tübül ve glomerüllerin oluştuğu metanefrik blastemin anormal gelişimine bağlı oluştuğu düşünülmektedir. Wilms' tümörü gelişiminde 11p13 (WT1) ve 11p15 (WT2) p53, FWT1 ve FWT2 genlerindeki mutasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Wilms' tümörü ile ilişkili diğer genler arasında TP53 ve MYNC bulunur. TP53 ile 1p, 1q, 11p15 ve 16q kromozomlarında heterozigotluk kaybı daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

### Histopatoloji

Wilms' tümörleri genellikle iyi sınırlıdır ve sahip olduğu psödokapsülle böbrekten keskin bir şekilde ayrılmış soliter, yuvarlak, multinodüler kitleler şeklinde görülebilirler. Wilms' tümörü histolojik olarak kabaca iyi histolojili ve kötü histolojili olarak ikiye ayrılır

İyi histoloji: Hastaların %90'ında genellikle iyi prognoza sahip bu histoloji bulunmaktadır. Wilms' tümörünün klasik histolojik özellikleri, blastemal, epitel-

yal ve stromal hücreleri içerir. En karakteristik patern, bu üç komponentin olduğu trifazik paternidir. Bununla birlikte, bifazik ve monofazik paternler de mevcuttur.

Blastemal hücreler (undiferansiyasyon hücreler) en farklılaşmamış, agresif ve invaziv bileşendir. İleri evrede bulunur ancak kemoterapiye cevap verir. Epitelyal hücreleri (glomerül ve tübüller) baskın olanlar genellikle düşük agresif tümörlerdir. Ancak sıklıkla kemoterapiye zayıf yanıt verirler. Stromal hücreler düz kas, yağ hücreleri, iskelet kası, yağ dokusu, kıkırdak, kemik, ganglion hücreleri ve heterolog stromal diferansiyasyon ile nöroglial dokuyu içerebilir.

İyi histolojili hastalarda bile 1p ve 16q lokuslarında heterozigotluk kaybı kötü prognoza neden olmaktadır. Bu nedenle Wilms' tümör dokusu mevcut olduğunda 1p ve 16q delesyonları için sitogenetik kontrol yapılmalıdır. Kötü Histoloji: Bu grup yüksek derecelerde anaplazi gösteren tümörlerdir. Anaplazi, komşu hücrelerden daha büyük ve düzensiz mitotik aktivitelere sahip hiperkromatik, pleomorfik çekirdekler olarak tanımlanır. İyi histolojili tümörlerle karşılaştırıldığında daha kötü bir prognoz ve sağ kalım ile ilişkilidir. Anaplazi görülmesi kemoterapiye yanıtın kötü olacağını gösterir.

## Klinik

Wilms' tümörü genellikle çocukların çoğunda asemptomatik karın kitlesi olarak ortaya çıkar. En sık görü-

len semptom karın ağrısıdır (%30-40). Bunu sırasıyla hipertansiyon (%25) ve hematüri (%12-25) takip eder. Nadiren ateş, anemi, hematüri, varikosel ve akciğer metastazı varlığında respiratuar bulgular görülebilir. Fizik muayenede aniridi, hemihipertrofi ve genitoüriner anomaliler gibi Wilms' tümörü sendromları ile ilişkili bulguları da değerlendirmek gerekir.

## Tanı ve Görüntüleme

Laboratuvar değerlendirmesi; anemi araştırılması için tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan biyokimyası, koagülasyon parametreleri, idrar analizini içermelidir. Ayrıca 1p ve 16q delesyonu aramak için sitogenetik çalışmalar yapılabilir.

Wilms' tümörü tanısında yapılacak ilk görüntüleme yöntemi, radyasyon riski olmaması ve sedasyon gerektirmemesi sebebiyle renal ultrasonografidir (USG). USG tümörün boyutunu, çevre doku ile ilişkisini, karşı taraf böbreği ve karaciğeri değerlendirir. Doppler USG kullanımı renal vena veya inferior vena kavaya tümör yayılımını gösterebilir.

Renal kitlenin yapısını ve yayılımını daha iyi değerlendirmek için USG'den sonra abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) önerilir. Abdominal BT ve MR'ın Wilms' tümörünün ilk değerlendirmesinde eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Kitlenin pelvise uzanımı varsa pelvik BT veya MR da yapılabilir.

**Tablo 1.** NWTSG/COG ve SIOP Çalışma Gruplarına Göre Wilms Tümör Evrelemesi

	NWTSG/COG	SIOP
<b>Evre 1</b>	Böbreğe sınırlı ve tamamen rezeke edilmiş tümör. Böbrek kapsülü sağlam, renal sinüse yayılım yok, cerrahi sınırlar intakttır.	Böbreğe sınırlı ve tamamen rezeke edilmiş tümör. Pelvik sistemi tutmamış, invaziv tümör. Renal sinüs damarlarına uzanım yok, cerrahi sınırlar intakttır.
<b>Evre 2</b>	Kapsülün dışına uzanım var ancak tamamen rezeke edilmiş tümör. Cerrahi sınırlar intakttır. Renal sinüs yayılımı, ekstrarenal damarlarda tümör varlığı mevcut.  Not: Tümör biyopsisi de dahil olmak üzere flankla sınırlı rüptür artık evre 3'e dahil edilmiştir.	Kapsülün dışına uzanım var ancak tamamen rezeke edilmiş tümör, renal sinüs yayılımı, komşu organlar veya vena kavaya infiltrasyon var, cerrahi sınırlar intakttır.
<b>Evre 3</b>	Tamamen rezeke edilememiş tümör. Lenf nodu tutulumu, pozitif cerrahi sınır, tümör ekimi ve peritoneal implantasyonlar veya preoperatif kemoterapi uygulanmış, Hematojen olmayan batına sınırlı tümör.  Not: Vena kava içindeki primer tümörün torasik vena kava ve kalbe yayılması, karın dışında olsa bile Evre 4 yerine Evre 3 olarak kabul edilir.	Tamamen rezeke edilememiş abdomenle sınırlı tümör. Lenf nodu tutulumu, pozitif cerrahi sınır, tümör ekimi ve peritoneal penetrasyon / implantasyonlar var. Damarlar veya üreter sınırında tümör trombüsü mevcut, preoperatif kemoterapi uygulanmış.
<b>Evre 4</b>	Akciğer, karaciğer, kemik veya beyine hematojen metastaz veya bölgesel olmayan lenf tutulumu	Akciğer, karaciğer, kemik veya beyine hematojen metastaz, abdomen / pelvis dışı lenf nodu metastazı
<b>Evre 5</b>	Bilateral tümör varlığı	Bilateral tümör varlığı

COG: Children's Oncology Group, NWTSG: National Wilms Tumor Study) SIOP: Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique

Abdominal ve pelvisin BT veya MR görüntülemesinde kontrast tutulumu, tümör hacmi, tümör rüptürü kanıtı, tümör trombusunun renal vena veya inferior vena kavaya yayılımı mutlaka değerlendirilmelidir.

En yaygın metastaz bölgesi akciğerlerdir. Bu nedenle toraks BT önerilir. Abdomen için BT ve MR eşdeğer iken, akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde toraks BT, toraks MR'dan daha üstündür.

## Evreleme

Wilms' tümörü tanı ve tedavi protokollerine yön veren başlıca 2 çalışma grubu vardır. COG (Children's Oncology Group)/ NWTs (National Wilms Tumor Study) ve SIOP (Société Internationaled'Oncologie Pédiatrique). Bu çalışma grupları 2 farklı evrelendirme sistemi geliştirmiştir. NWTs/ COG evrelendirme sistemi ve SIOP evrelendirme sistemi (Tablo-1). NWTs/COG evrelendirme sistemine göre kemoterapiden önce cerrahi uygulanmaktadır. SIOP evrelendirme sisteminde ise cerrahi öncesi kemoterapi uygulanmaktadır.

## Tedavi

Wilms' tümörlerinin tedavisi çocuk üroloğu, çocuk cerrahı, pediatrik radyasyon onkoloğu ve pediatrik medikal onkoloğun yer aldığı multidisipliner bir ekip tarafından, tümör evresi ve histolojisine göre uyarlanır. Kemoterapi, cerrahi ve bazen radyoterapinin bir kombinasyonunu içerir.

Wilms' tümörü tedavisinde iki grubun tedavi yaklaşımı farklıdır. NWTSG/COG çalışma grubunun yaklaşımına göre tek taraflı Wilms' tümöründe ilk tedavi olarak cerrahi rezeksiyon önerilir. Çünkü neoadjuvan kemoterapi sonrası evreleme eksikliği, benign bir hastalığın kemoterapi ile tedavisi veya uygun olmayan bir kemoterapi protokolü ile farklı bir malign tümörün tedavisine başlanması, tedavi esnasından tümörün büyümesi ve rüptürü gibi durumlar görülebilir. Ameliyat öncesi kemoterapi sadece tümör trombusu hepatik ven seviyesinin üzerine çıkan, çevre dokulara invazyonu olan büyük tümörlerde, bilateral tümörlerde, yaygın metastatik hastalıkta ve nefrektomi yapılırken tümör ekilme veya eksik rezeksiyon riski olan durumlarda önerilmektedir.

SIOP çalışma grubu ise tümör boyutunu küçültmesi ve intraoperatif kanama riskini azaltması, ayrıca fibröz bir psödokapsül oluşumuna yol açarak kitlenin cerrahi olarak çıkarılmasını kolaylaştırıp bu sayede ameliyat sırasında ekilme riskini azaltması nedeniyle ilk tedavi yaklaşımı olarak kemoterapiyi önermektedir. Sadece 6 ayıktan küçük çocuklarda konjenital mezoblastik nef-

roma, daha sık görüldüğü ve tedavisi için kemoterapi gerektirmediği için kemoterapi öncesi cerrahi önerilmektedir. Farklı stratejilere rağmen her iki grubun tedavisinin sağ kalım başarısı %90'ın üzerindedir.

**Cerrahi:** Tek taraflı bir Wilms' tümörü için mevcut standart cerrahi prosedür; ipsilateral lenf nodu örneklemesi ile transperitoneal radikal nefroureterektomidir. Yeterli evreleme için tüm vakalarda perihiler ve periaortik veya perikaval lenf nodu örnekleri alınmalıdır.

Nefron koruyucu cerrahi SIOP-UMB-RELLA protokolünde, küçük tümör hacmi (<300 ml) olan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda gerekli böbrek fonksiyonu beklentisini içeren belirli koşullar altında, sendromik olmayan tek taraflı Wilms tümörleri için önerilmektedir.

**Kemoterapi:** Adjuvan kemoterapi, evre 1 hastalığı olan 2 yaşından küçük çocuklar, <550 g hacmi olan ve iyi histolojiye sahip tümörler hariç, nefrektomi sonrası tüm tümör evreleri için önerilir. Her iki protokolde de kemoterapi, iyi histolojili evre 1 ve 2 tümörler için vinkristin ve aktinomisin D bazlıdır.

COG protokolüne göre iyi histolojiye sahip evre 3-4 tümörlerde vinkristin, aktinomisin D ve doksorubisin kullanılır. Anaplazili veya yüksek riskli tümörü olan evre 2,3 ve 4 hastalarda siklofosamid, ifosfamid, karboplatin ve etoposid kemoterapisine ek olarak radyasyon tedavisinin verilmesi önerilmektedir.

SIOP-UMBRELLA protokolüne göre evre 2-3 orta riskli Wilms' tümörleri olan hastalarda tedavi seçimi doksorubisin içermeyen 27 haftalık vinkristin ve aktinomisin D'den oluşur. Büyük hacimli ( $\geq 500$  ml) evre 2-3 non-stromal, non-epitelyal tümörü olan hastaların postoperatif tedavisine ise doksorubisin dahil edilmektedir.

Wilms' tümürlü hastaların yaklaşık %17'si tanı anında metastatiktir. En sık metastaz bölgesi akciğerlerdir. Her iki çalışma grubu bu evrede vinkristin, aktinomisin D ve doksorubisin rejimini önermektedir.

Evre 5 hastalık (bilateral tümörler) %5-7 oranında görülmektedir. Bu hastaları WAGR, Denys-Drash ve Beckwith-Wiedemann sendromları açısından değerlendirmek gerekmektedir. Benzer şekilde, erken başlangıçlı, multifokal ve tekrarlayan tümörleri olan çocuklarda da bu durum düşünülmelidir.

Bilateral Wilms' tümürlü hastalara hem COG hem de SIOP protokollerinde 6 ila 12 hafta boyunca vinkristin, aktinomisin D ve doksorubisin ile neoadjuvan kemoterapi ve ardından nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir.

**Radyoterapi:** Evre 3 hastalar veya anaplastik histolojisi olan hastalar COG protokolüne göre lokal ışınlama alırlar. Evre 3 orta riskli tümörler için lenf düğümü

tutulumu alanına takviye dozu, SIOP-UMBRELLA protokolünden çıkarılmıştır.

Tüm abdomen radyoterapisi, ameliyat öncesi veya ameliyat sırasında tümör rüptürü veya makroskopik periton birikintileri olan (görüntüleme veya ameliyat sırasında görülebilir) orta riskli veya yüksek riskli histolojiye sahip tümörler için endikedir.

Postoperatif 10. haftaya kadar tam yanıt vermeyen akciğer metastazları için pulmoner radyoterapi uygulanır. Akciğerde hastalık nüksü olan hastalarda ikinci basamak tedavi ile elde edilen kötü sonuç göz önüne alındığında, histolojiden bağımsız olarak birinci basamak tedavi sırasında akciğer ışınlanması almayan hastalar için tüm akciğer ışınlanması önerilir.

## Prognoz

Genel 5 yıllık sağ kalım oranlarını %90'ın üzerindedir. Ancak tümör evresi, histolojisi, boyutu ve yaşa bağlı olarak sağ kalım oranları değişmektedir. 2 yaşından küçük, evre 1, iyi histolojiye sahip, <550 gr ağırlığındaki tümörlerde 5 yıllık genel sağ kalım oranı %98'in üzerindedir. Diffüz anaplazisi olan evre 2, 3 ve 4 olgularda sırasıyla 4 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %83, %65 ve %33'tür.

## Takip

Wilms' tümörlü hastalar hem tümör rekürrensi hem de tedaviye bağlı komplikasyonlar (böbrek yetmezliği, kardiyovasküler toksisite, sekonder malignite) açısından yakın takip edilmelidir. Tedavi sonrası ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda 1 ve daha sonra 2 yılda bir görüntüleme yapılmalıdır.

## NÖROBLASTOM

### Epidemiyoloji

Nöroblastom çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Lösemi ve beyin tümörlerinden sonra çocukluk çağının üçüncü en sık görülen neoplastik hastalığıdır. İnsidansı 15 yaşından küçük çocuklarda yılda 1 milyonda yaklaşık 10,54 vakadır. Hastaların %90'ı tanı anında 5 yaşından küçüktür ve tanı anındaki medyan yaş 19 aydır. Yaşamın ilk yılında nöroblastomun spontan gerilemesi yaygın görülmesine rağmen 15 yaşından küçük çocuklarda kansere bağlı ölümlerin %12'sinden sorumludur. İnsidansı siyah ırkta, beyaz ırka göre hafif düşüktür. Ancak Afrika-Amerikalı çocuklarda yüksek riskli hastalık görülme olasılığı daha fazladır.

## Etiyopatogenez

Nöroblastomlar primordiyal nöral krest hücrelerinden köken alırlar. Sempatik sinir sisteminin bulunduğu herhangi bir yerden oluşma riski vardır. En sık görüldüğü lokalizasyon adrenal bez (%40) olup, bunu abdomen (%25), toraks (%15), boyun (%5) ve pelvik sempatik gangliyonlar (%5) izler. Etiyolojisinde maternal-fetal faktörler ve genetik faktörler bulunmaktadır. Gebelikte opioid grubu analjezik kullanımı, gestasyonel yaş, gestasyonel diyabet, folat eksikliği, toksinler ve enfeksiyonlar suçlanan etkenlerdir.

Nöroblastomların büyük çoğunluğu sporadik olup, olguların %1-2'sinde aile hikayesi mevcuttur. Ailesel olgularda tanı yaşı daha küçüktür (ortalama 9 ay) ve %20'sinde bilateral adrenal veya multifokal primer nöroblastom mevcuttur. Ailesel nöroblastomda, en sık ALK geninde mutasyon (%75) vardır. Nadiren de PHOX2B geninde mutasyon izlenmektedir. Tümör DNA'sında oluşan hiperdiploidi, olguların önemli bir kısmında olup, olumlu bir prognostik göstergedir. MYCN gen amplifikasyonu ise olumsuz prognoz göstergesidir.

1p, 11q ve 14q kromozomlarında lokalize delesyonlar hastaların yaklaşık yarısında tespit edilmiştir. 1p kromozomal delesyon en sık görülen tip olup, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Nöroblastomlar, potansiyelleri değişken, diferensiyasyon derecesi farklı, matür ganglionöromadan daha az matür ganglionöroblastoma ve immatür nöroblastomaya kadar hücrel kümelenmelerin olduğu heterojen bir tümör grubudur.

Nöroblastomlu çocuklar, tanı anında klinik faktörler ve biyolojik belirteçlere göre alt gruplara ayrılırlar:

### Düşük riskli veya orta riskli nöroblastom hastaları:

Düşük riskli veya orta riskli olarak sınıflandırılan hastalar, %95'i aşan sağ kalım oranları ile olumlu bir prognoza sahiptir. Düşük riskli ve orta riskli nöroblastomlar genellikle 18 aydan küçük çocuklarda görülür. Bu tümörler genellikle tüm kromozom kazanımlarına sahiptir ve flow sitometrisi ile incelendiğinde hiperdiploiddir.

### Yüksek riskli nöroblastom hastaları:

Uzun süreli sağ kalım oranı %50'den az olan yüksek riskli nöroblastomlu hastalarda prognoz daha kötüdür. Yüksek riskli nöroblastom genellikle 18 aydan büyük çocuklarda görülür, sıklıkla kemiğe metastatiktir ve bu tümörlerde genellikle segmental kromozom anormallikleri (kazançlar veya kayıplar) ve/veya MYCN gen

amplifikasyonu saptanır. Flow sitometri ölçümü diploide veya tetraploide yakındır.

## Klinik

Nöroblastomun en sık görülen belirti ve semptomlarına, tümör kitlesi ve metastazları neden olur. Abdominal kitle nöroblastomun en yaygın bulgusudur. Proptozis ve periorbital ekimoz (retrobulber metastaza bağlı, yüksek riskli hastalarda), abdominal distansiyon (masif karaciğer metastazına bağlı), kemik ağrısı (metastaza bağlı), pansitopeni (kemik iliği metastazı ile ilişkili), ateş, hipertansiyon ve anemi (metastazı olmayan hastalarda da bulunabilir), paralizi (nöral foramen invazyonu ve ekstradural olarak spinal kord basısına bağlı), sulu diyare (vazoaktif intestinal peptid salınımı nedeniyle, diyare nöroblastomun ilk semptomudur), Horner Sendromu (Stellat ganglion kaynaklı nöroblastoma bağlı gelişir. Miyozis, pitozis ve anhidroz ile karakterizedir), Opsoklonus/ Myoklonus Sendromu, serebellar ataksi veya opsoklonus/myoklonus dahil paraneoplastik nörolojik bulgular nöroblastomlu çocuklarda nadir görülür. Opsoklonus/myoklonus sendromu, psikomotor gerilik dahil, yaygın ve kalıcı nörolojik ve kognitif bozukluklarla ilişkilidir. Subkutan deri nodülleri (infantlarda nöroblastomun subkutan metastazına bağlı üzerindeki deride mavimsi bir renk değişikliği oluşur) gibi belirti ve bulgular saptanabilir. Adolesanlarda nöroblastomun klinik görünümü, çocuklardaki klinik prezantasyona benzer. Bunun tek istisnası, adolesanlarda kemik iliği tutulumunun daha az görülmesi ve akciğer ya da beyin gibi olağandışı bölgelerde metastaz sıklığının daha yüksek olmasıdır.

## Tanı

Nöroblastom vücutta birçok yerde gelişebildiği için diğer kitlelerden ayırıcı tanısının yapılması önem arz etmektedir. Nöroblastom tanısında idrar katekolamin metabolitleri; vanilmandelik asit (VMA) ve homovalinik asit (HVA) seviyelerinin ölçülmesi tanı ve tedavinin izlenmesinde önemlidir. İdrarın aksine serum katekolaminleri olağan dışı durumlar dışında nöroblastom tanısında rutin olarak kullanılmaz. Evre 4 hastalarda; serum nöron spesifik enolaz, serum ferritin ve serum LDH değerleri yükselmiştir.

Primer tümör kitlesinin görüntülenmesi genellikle kontrastlı BT veya kontrastlı MR ile gerçekleştirilir. Omurilik kompresyonunu tehdit edebilecek paraspinal tümörler MR kullanılarak görüntülenmektedir. Metastazları kan akımı ve lenfatikler yoluyla olur. Çocukta en yaygın metastaz bölgeleri kafatası ve uzun kemikler,

bölgesel lenf nodları, karaciğer ve akciğerlerdir. Tümör boyutunu, vasküler invazyonu (vena cava gibi), lokal tümör yayılımını ve uzak metastazları tanımlamak için BT kullanılır. Akciğer metastazlarını değerlendirmek için toraks BT, iskelet metastazlarını değerlendirmek için kemik sintigrafisi yapılabilir. Metastatik lezyonlar sıklıkla uzun kemikler ve kafatasında olur. İyot 131 metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi hem birincil tümör hem de metastaz bölgeleri için nöroblastomun standart tanısal değerlendirmesinin kritik bir parçasıdır. MIBG sintigrafisi, tedaviye yanıtı değerlendirmek için de önemlidir. Nöroblastom vakalarının yaklaşık %90'ı MIBG tutar; florin F 18-fludeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları, MIBG uygun olmayan hastalarda hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için kullanılabilir.

Tümör dokusu, risk gruplarının belirlenmesi ve güncel Çocuk Onkoloji Grubu (COG) klinik çalışmalarına göre tedavi planlaması ve biyolojik veri elde etmek için gereklidir. Uluslararası Nöroblastoma Patolojik Sınıflamasını (INPC) belirlemek için doku biyopsisi mutlak gereklidir.

Uluslararası anlaşma ile belirlenen nöroblastom tanısı için minimum kriter, tanının aşağıdakilerden birine dayanması gerektiğidir:

- Işık mikroskobu ile tümör dokusundan yapılan kesin bir patolojik tanı (immünohistoloji veya elektron mikroskobu olsun veya olmasın).

- Kesin olmayan tümör hücreleri (örn. sinsitya veya immünohistolojik olarak pozitif hücre kümeleri) içeren kemik iliği aspiratı veya trepan biyopsisi ve idrar katekolamin metabolitlerinin artan düzeylerinin kombinasyonu.

## Evreleme

Nöroblastom için iki tane hücresel sınıflama sistemi bulunmaktadır:

### Uluslararası Nöroblastom Patolojik Sınıflama (INPC)

**Sistemi:** Tedavi öncesi alınan tümör örneklerinde aşağıdaki morfolojik özelliklerin değerlendirilmesini içerir;

- Schwannian stroma miktarı
- Nöroblastik maturasyon derecesi
- Nöroblastik hücrelerin mitoz-karyoreksis indeksi

Bu histolojik parametreler ve hastanın yaşına göre, prognoz olumlu veya olumsuz olduğu belirlenir. INPC sistemine göre nöroblastik tümörlerin prognostik değerlendirilmesi Shimada Sistemi ile yapılır. INPC sistemine göre MYCN gen amplifikasyonu olan

nöroblastomların çoğu olumsuz histolojiye sahipken, yaklaşık %7'si olumlu histolojidedir.

**Uluslararası Nöroblastom Risk Grup (INRG) Sınıflama Sistemi:** Aşağıdaki histolojik faktörler INPC (Shimada sistemi) sistemine dahil edilmiştir:

- Tanı kategorisi
- Diferansiyasyon derecesi
- Mitoz /karyoreksis indeksi (MKI)

**Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflamasına göre Nöroblastik Tümörlerin Prognostik Değerlendirmesi (Shimada Sistemi):**

**İyi Seyirli Tümörler;**

- <1,5 yaş kötü diferensiyasyon veya diferensiyasyon nöroblastom ve düşük veya orta MKI tümörü
- 1,5-5 yaş diferensiyasyon ve düşük MKI tümörü
- Ganglionöroblastoma, intermiks, ganglionöroma

**Kötü Seyirli Tümörler;**

- <1,5 yaş andiferensiyasyon tümör ve yüksek MKI tümörü

- 1,5-5 yaş andiferensiyasyon veya kötü diferensiyasyon tümör ve orta veya yüksek MKI tümörü
- ≥5 yaş tüm tümörler
- Nodüler ganglionöroblastoma

**Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS)**

Nöroblastom evrelemede, daha önce kullanılan Evans ve Pediatrik Onkoloji Grup (POG) evreleme sistemlerinin kesin özelliklerinin kombine edildiği INSS kullanılır.

**Tedavi**

Nöroblastomun tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kullanılır. Tedavi yönetimi için hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır:

**Düşük Riskli (Evre 1-2-4S) Nöroblastom Tedavi Seçenekleri**

**Ameliyat sonrası gözlem:** Cerrahi olarak tamamen çıkarılabilen tümörlerdeki tedavi seçeneğidir.

**Tablo 2.** Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS)

Evre	Tanım
<b>Evre 1</b>	Tümör köken aldığı yapılar sınırlıdır. Mikroskopik rezidü hastalık olup olmamasına bakılmaksızın, tam makroskopik eksizyon yapılmış lokalize tümör; mikroskopik ipsilateral negatif lenf nodları (primer tümöre yapışık ve çıkarılmış pozitif lenf nodları olabilir)
<b>Evre 2</b>	Tümör köken aldığı organın ötesinde uzanım göstermektedir, ancak orta hattı geçmemiştir. Ipsilateral lenf nodları tutulmuş olabilir
<b>Evre 2a</b>	Tam olmayan makroskopik eksizyon yapılan lokalize tümör. Mikroskopik tümör varlığı, ipsilateral, yapışıklık göstermeyen negatif lenf nodları varlığı
<b>Evre 2b</b>	Tam makroskopik eksizyon yapılmış yapılmadığına bakılmaksızın ipsilateral yapışıklık göstermeyen pozitif lenf nodları olan lokalize tümör. Kontralateral büyümüş lenf nodları mikroskopik olarak negatif olmalıdır
<b>Evre 3</b>	Tümör orta hattın ötesinde uzanım göstermektedir. Bölgesel lenf nodları tutulmuş olabilir. Bölgesel lenf nodu tutulumu olup olmadığına bakılmaksızın orta hattı geçmiş, rezeke edilemeyen tek taraflı infiltrat tümör varlığı veya kontralateral bölgesel lenf nodu tutulumu ile birlikte tek taraflı lokalize tümör varlığı veya bilateral ekstanzyon gösteren, infiltratif (rezeke edilemeyen) veya lenf nodu tutulumu olan orta hat tümör varlığı. (Kolumna vertebralis orta hat olarak tanımlanmaktadır. Karşı tarafa geçen tümörler infiltratif olarak kabul edilir)
<b>Evre 4</b>	İskeletal organları, yumuşak dokuları ve uzak lenf nodu gruplarını tutmuş uzak hastalık varlığı. Uzak lenf nodları, kemik, kemik iliği, karaciğer, deri ve/veya diğer organlara yayılım gösteren herhangi bir primer tümör varlığı (Evre 4S olarak tanımlananlar dışında)
<b>Evre 4S</b>	1 yaşından küçük infantlarda, karaciğer, deri veya kemik iliğinden birini veya birkaçını tutmuş ve buralara sınırlı, Evre 1 veya 2 hastalar, 12 aydan küçük infantlarda deri, karaciğer ve/veya kemik iliğine sınırlı yayılım gösteren evre 1, 2A veya 2B lokalize primer tümör varlığı. Kemik iliği tutulumu minimal olmalıdır (Kemik biyopsisi veya kemik iliği aspirasyonunda malign hücreler %10'dan daha az olmalıdır). Daha fazla kemik iliği tutulumu evre 4 hastalık olarak kabul edilir. MIBG taraması yapılmışsa, kemik iliğinde hastalık negatif olmalıdır.

MIBG = metaiodobenzylguanidine

**Cerrahi ile birlikte veya cerrahi olmadan kemoterapi:** Semptomatik hastalık veya cerrahi sonrası rezeke edilemeyen progresif hastalık durumunda, spinal kord kompresyonu veya solunum sıkıntısı oluşturan hepatik infiltrasyonlu evre 4S hastalık gibi semptomatik olan düşük riskli hastalarda uygulanır. Kemoterapi karboplatin, siklofosfamid, doksorubisin ve etoposidten oluşur.

**Biyopsi yapmadan gözlem:** Küçük adrenal tümörlü perinatal nöroblastom için uygulanır. Tanısal biyopsi olmaksızın görünür nöroblastomun gözlemlenmesiyle ilgili COG deneyimi sınırlıdır ve araştırılmaktadır.

**Radyasyon tedavisi:** Sadece acil tedavi durumunda uygulanır.

İlk 6 ayda saptanan perinatal adrenal nöroblastomlu hastaların spontan regresyon oranları yüksek olduğu için herhangi bir tedavi yapılmadan takip edilebilir.

### Orta Riskli (Evre 2, 3, 4 /MYCN amp. (-) / iyi histolojik grup/4S + kötü histolojik grup) Nöroblastom Tedavi Seçenekleri

**Cerrahi ile birlikte veya cerrahi olmadan kemoterapi:** Orta riskli hastalar cerrahi ve 4-8 siklus neoadjuvan kemoterapi (karboplatin, siklofosfamid, doxorubisin ve etoposid) ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

**Cerrahi ve gözlem:** İnfantlarda uygulanabilir. Evre 3 veya 4 asemptomatik hastaların tümünde kemoterapi uygulaması tartışmalıdır.

**Radyasyon tedavisi:** Sadece acil durumlarda önerilmektedir. Semptomatik, hayatı veya organı tehdit eden kemoterapi ve/veya cerrahiye hızlı yeterli cevap veremeyen tümör ve/veya progresif hastalık durumlarında verilebilir.

### Yüksek Riskli (Evre 2, 3, 4, 4S/ MYCN amp. +/-, DNA ploidi +/-, kötü histolojik grup) Nöroblastom Tedavi Seçenekleri

Bir kemoterapi rejimi, cerrahi, miyeloablatif tedavi ve kök hücre nakli, radyasyon tedavisi ve interlökin-2 (IL-2)/granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ile birlikte izotretinoin ve dinutuksimab tedavi seçenekleridir.

Yüksek riskli hastalığı olan hastaların tedavisi genellikle aşağıdaki üç aşamaya ayrılır:

**İndüksiyon:** Kemoterapi ve cerrahi rezeksiyonu içerir. Sisplatin, etoposid ve vinkristin, siklofosfamid, doxorubisin ile birbirini izleyen sikluslar uygulanır. Kemoterapiye cevap alındıktan sonra primer tümörün rezeksiyonu yapılır.

**Konsolidasyon:** Miyeloablatif tedavi ve kök hücre naklini içermektedir. Karboplatin/etoposid/melfalan veya busulfan/melfalan uygulaması sonrası kök hücre nakli yapılır. İki veya üç ardışık miyeloablatif kemoterapi siklusunun ve kök hücre naklinin yüksek riskli nöroblastom hastaları için uygun olduğu gösterilmiştir.

**Konsolidasyon sonrası:** Primer tümörün bulunduğu bölgeye, rezidüel metastatik bölgelerine radyasyon tedavisi, immünoterapi ve retinoid tedavisini içermektedir.

### Evre 4S Tedavisi

Evre 4S hastaların çoğunda tedaviye ihtiyaç yoktur. Ancak hepatomegali ve organ tutulumu olan, kötü biyolojik özellikli semptomatik hastalar düşük veya orta doz kemoterapi ile tedavi edilir.

### Prognoz

Son 30 yılda 5 yıllık nöroblastom sağ kalımı 1 yaş altında %86'dan %95'e, 1-14 yaş arasında %34'ten %68'e çıkmıştır. Ancak nöroblastomlu hastaların yaklaşık %70'i tanı anında metastatiktir.

Nöroblastomlu hastaların prognozunu etkileyen tanı yaşı, tümörün evresi, histolojisi, moleküler ve sitogenetik özellikleri gibi birçok faktör vardır. Metastaz, hastanın sağ kalımını etkileyen en önemli parametredir. Tanı anındaki yaş ve evre nöroblastom için en güçlü klinik prognostik faktörlerdir. Evre 1 ve 2 hastalığı olan hastalarda %80 sağ kalım oranı vardır. İnfantlar en iyi prognoza sahiptir. Evre 4S; <1 yaş, rezeke olan evre 1-2 nöroblastomlu ve karaciğer, deri ve kemik iliği ile sınırlı metastazı olan olgularda genel sağ kalım %85'in altındadır. Bu evre infantlardaki tümör hücrelerinin spontan regresyon ihtimali vardır. Ayrıca yenidoğanlarda adrenal yerleşimli nöroblastomlarda genellikle tedaviye ihtiyaç olmaz. Ama daha büyük çocuklarda adrenal bez tutulumu kötü prognoza işaret eder. Evre 1,2 ve 4S tümörlerde LDH ve ferritin değerlerinin prognostik bir önemi yoktur. Evre 4 hastalarda; serum nöron spesifik enolaz, ferritin ve idrarda dopamin seviyelerinin yükselmesi, MYCN amplifikasyonu ve 1p delesyonu olması kötü sonuçlarla ilişkilidir.



## RABDOMİYOSARKOM

### Epidemiyoloji

Çocukluk çağı rabdomiyosarkomu (RMS), mezenkimal kökenli yumuşak dokunun malign bir tümörüdür. En sık görülen yumuşak doku sarkomudur ve çizgili iskelet kasını oluşturan embriyonal mezenkimden köken alır. 0-14 yaş arası çocuklarda kanser vakalarının yaklaşık %3,5'ini ve 15-19 yaş arası adolesanlarda ve genç yetişkinlerde vakaların %2'sini oluşturur. İnsidans 1 milyon çocukta 4,5'tir. Bu olguların %50'si yaşamın ilk on yılında görülür. Erkek hastalarda embriyonal tümör insidansı daha yüksektir ve siyah hastalarda alveolar tümör insidansı biraz daha yüksektir.

### Etiyopatogenez

RMS, çoğu olguda sporadik olarak ortaya çıkar, herhangi bir predispozan faktör veya risk faktörü tanımlanmamıştır.

Li-Fraumeni kanser duyarlılık sendromu (germline TP53 mutasyonları ile), DICER1 sendromu, Nörofibromatoz tip I, Costello sendromu (germline HRAS mutasyonlu), Beckwith-Wiedemann sendromu (daha çok Wilms tümörü ve hepatoblastoma ile ilişkilidir), Noonan sendromu, yüksek doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa göre büyük beden, artan embriyonal rabdomiyosarkom insidansı ile ilişkilidir.

RMS, baş ve boyun bölgesi (parameningeal) (yaklaşık %25), genitoüriner sistem (yaklaşık %31), ekstremiteler (yaklaşık %13), daha az yaygın olarak göğüs duvarı, perineal/anal bölge ve retroperiton ve safra yolları dahil olmak üzere abdomende bulunur. Genitoüriner sistemde, çoğunlukla paratestiküler bölge, mesane, prostat, böbrek, vulva, vajen ve uterus tutulur. Mesane RMS'si trigon bölgesine yerleşme eğilimindedir.

RMS; embriyonel, alveolar ve pleomorfik olarak üç histopatolojik alt tipte sınıflandırılır:

**Embriyonel RMS:** Botyroid paterni içeren embriyonel alt tip, çocuklarda en sık gözlenen alt tiptir ve çocukluk çağı rabdomiyosarkomlarının yaklaşık %60-70'ini oluşturur. Tedaviye en iyi yanıt veren ve en yüksek sağ kalım beklenen alt tiptir ve 5 yıllık sağ kalımı %82'dir. Embriyonel histolojiye sahip tümörler, herhangi bir birincil bölgede ortaya çıkabilmelerine rağmen, tipik olarak baş ve boyun bölgesinde veya genitoüriner sistemde ortaya çıkar. Botyroid alt tipi, RMS olgularının yaklaşık %10'unda görülür. Vajina, mesane, nazofarinks ve safra yollarında mukozal yüzeyden kabarık

şekilde gözlenirken, işsi hücreli alt tip RMS en sık paratestiküler alanda görülür. Anaplazi, embriyonel rabdomiyosarkom vakalarının %13'ünde gözlenmiştir ve varlığı, orta riskli hastalığı olan hastalarda klinik sonucu olumsuz etkileyebilir.

**Alveolar RMS:** Rabdomiyosarkomlu çocukların yaklaşık %30'unda alveolar alt tip bulunur ve 5 yıllık sağ kalım %65'tir. Adolesanlarda ve ekstremiteler, gövde ve perine/ perianal bölgeyi tutan primer bölgeleri olan hastalarda bu alt tipin artan bir sıklığı kaydedilmiştir.

**Pleomorfik (Anaplastik) RMS:** Çocuklarda en az görülen tip olup prognozu en kötü olan gruptur. Olguların %1'den azında görülür.

### Klinik

RMS'nin klinik bulguları, tümörün bulunduğu yere göre değişir. Genitoüriner RMS'de, üriner sistem obstrüksiyonu, obstrüktif işeme semptomları, sık tuvalete çıkma, inkontinans, kabızlık, hematüri ve abdominal kitle ana semptomlardır. "Sarcomabotroides" kız çocuklarda üretradan prolabe olabilir. Vajinal kaynaklı RMS olgularında vajinal kanama veya introital kitle olabilir. Paratestiküler kaynaklı RMS ağrısız skrotal kitle ile olarak karşımıza çıkar.

### Tanı

Şüpheli bir tümör kitlesinden biyopsi alınmadan önce, kitlenin görüntüleme çalışmaları ve temel laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır.

Primer kitlenin ve retroperitonun görüntülenmesi MR veya BT ile yapılmalıdır. En sık metastaz bölgesi olan akciğerin toraks BT ile değerlendirilmesi gerekir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan metastaz taraması için Fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılabilir. Genellikle tüm vücut kemik sintigrafisi, kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi de evreleme için gerekmektedir.

Paratestiküler RMS'nin testis germ hücreli tümörlerinden ayrımının yapılabilmesi için serum  $\beta$  human koryonik gonadotropin (HCG) ve  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) seviyeleri ölçülmelidir.

Tanının konması için lezyondan biyopsi alınması zorunludur. Children's Oncology Group (COG), transüretal yolla yeterli örnekleme yapılamıyorsa pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme ile eş zamanlı transvezikal açık biyopsi yapılmasını önermektedir.

## Evreleme

Evreleme için hem COG ve hem de SIOP, TNM sistemi kullanılır.

Tedavi öncesi TNM evrelendirmesinde hastalar tümör lokalizasyonuna göre ikiye ayrılmaktadır. İyi prognostik tümör lokalizasyonları paratestiküler, vulvar-vajinal ve uterin yerleşimlidir. Kötü prognostik lokalizasyonda ise prostat/mesane yer almaktadır.

RMS'li çocuk ve adolesanların prognozu, tümörün evresi, hastanın yaşı, tümörün köken aldığı yer, tümörün boyutu, histopatolojik alt tipi, rezeke edilebilir olup olmaması, metastaz varlığı, metastaz yerlerinin veya tutulan dokuların sayısı, bölgesel lenf nodu tutulumu ve radyoterapiye cevabı ile ilişkilidir. Tümör evresine göre sağ kalım oranları sırasıyla; Evre 1 %86, Evre 2 %80 ve Evre 3 %68'dir.

## Tedavi

Rabdomiyosarkomlu tüm çocuklar, lokal tümör kontrolünü en üst düzeye çıkarmak için cerrahi, radyoterapi veya her iki modalite ile birlikte sistemik kemoterapi ile multimodalite tedavisi gerektirir. Cerrahi rezeksiyon, şekil bozukluğu, önemli bir fonksiyonel bozukluk veya organ disfonksiyonuna neden olmayacaksa kemoterapiden önce yapılır. Bu mümkün değilse, sadece bir başlangıç biyopsisi yapılır. Mesane/prostat RMS hastalarının büyük çoğunluğu endoskopik yöntemler ile tamamen çıkarılamamaktadır. Bu organ koruyucu yaklaşım için zorluk oluşturmaktadır. Kemoterapi rejimi olarak vinkristin, daktinomisin, siklofosamid veya ifosfamid kullanılmaktadır. Son yıllarda kombine tedavi ile 5 yıllık sağ kalım oranı, 15 yaşından küçük çocuklarda %53'ten %67'ye ve 15-19 yaş arası adolesanlarda %30'dan %51'e yükselmiştir.

## PEDIATRİK TESTİS TÜMÖRLERİ

### Epidemioloji

Testis tümörleri, tüm pediatrik solid tümörlerin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Prepubertal erkek çocuklarda

testis tümörleri, ergen ve yetişkin erkeklerdeki testis tümörlerinden birkaç açıdan farklılık gösterir; daha düşük insidansa sahiptirler, iyi huyludurlar, farklı histolojik dağılıma sahiptirler (teratomlar ve yolk sac tümörleri daha sıktır ve germ hücreli tümörler daha az yaygındır) ve daha az yaygındırlar. 15 yaşın altındaki çocuklarda insidansın en yüksek Asya (milyonda 4,2) ve Güney Amerika'da (milyonda 5) ve en düşük Avrupa (milyonda 2,1) ve Kuzey Amerika'da (milyonda 2,5) olduğu gösterilmiştir. Prepubertal erkek çocuklarda testis tümörleri en sık iki yaş civarında görülür. Çocukluk çağı testis tümörlerin %60-75'i iyi huyludur.

### Etiyoloji

Testis kanseri etiyojisi tam aydınlatılamamış olmasına rağmen birkaç faktörün etiyojiden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Erişkin hastalarda karsinojenik ajanlara erken ve uzamış maruziyetin testis tümörü ile ilişkili olduğu gösterilse de bu faktörler prepubertal erkek çocuklarda ispatlanamamıştır. Germ hücreli tümörlerin gelişiminde en önemli etkenlerden biri inmemiş testistir. Testis tümörlerinin yaklaşık %10'u inmemiş testis ile ilişkilidir. İnmemiş testisli hastaların testis tümörüne yakalanma riski normal popülasyona göre 4 kat artmıştır ve orşiopeksi yapılması bu riski ortadan kaldırmamaktadır. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalarda gonadal tümörlerin insidansında artış beklenmektedir. Hipovirilasyon ve gonadal disgenезili hastalar bu açıdan en riskli hasta grubudur. Gonadoblastom bu hasta grubunda sık görülür. Gonadoblastom, germ hücreli ve stromal hücreli tümör türlerini içerir ve neredeyse yalnızca cinsel farklılaşma bozuklukları ortamında ortaya çıkar. Germ hücreli tümörlerde 1p delesyonu, 6q kromozomu kaybı, 2., 3., 11., 13. ve 18. kromozomlarda kayıp saptanmıştır. Çocuklarda intratübüler neoplazi (TIN) pratikte yoktur.

### Klinik

Testis tümörlerinin yaklaşık %90'ından fazlasında ilk klinik bulgusu ağrısız skrotal kitledir. Travma, ağrı

**Tablo 3.** Rabdomiyosarkom için TNM Evreleme Sistemi

T1	Köken aldığı organa sınırlı tümör (İnvaziv olmayan)
a	En büyük boyutu ≤ 5 cm tümör
b	En büyük boyutu >5 cm tümör
T2	Çevre dokuya uzanım gösteren ve/veya fiksasyon gösteren tümör (İnvaziv)
a	En büyük boyutu ≤5 cm tümör
b	En büyük boyutu >5 cm tümör
N0	Klinik olarak bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Klinik olarak bölgesel lenf nodu tutulumu var
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

veya fitik öyküsü nadirdir. %15-50 oranında hidrosel bulunabilir. Puberte prekoks (örneğin, erken penis ve prepubik saç büyümesi) ile yüksek testosteron ve düşük gonadotropin düzeyleri olan erkek çocuklarda, bir Leydig hücre tümörü akılda bulundurulmalıdır. Skrotal kitle ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı olarak paratestiküler tümörler de düşünülmelidir. Bunlar intratestiküler tümörlere kıyasla daha az yaygındır. Paratestiküler tümörler arasında, leiomyom, fibroma, lipom, hemanjiyom, kistik lenfanjiyom ve lipoblastom gibi iyi huylu tümörler bulunabileceği gibi mükemmel prognozlu paratestiküler rabdomiyosarkom gibi malign tümörler ve yüksek nüks oranına sahip nadir melanotik nöroektodermal bebeklik tümörü de bulunabilir.

## Tanı

Teşhisi doğrulamak için yüksek çözünürlüklü USG incelemesi (7.5 – 12.5 MHz), tercihen doppler USG gereklidir. Tanı oranı %100'e yakındır. MR, ultrasonografide belirgin olmayan küçük fonksiyone Leydig hücreli tümörlerin tanısında yardımcı olabilir.

Çocukluk çağı testis tümörlerinin değerlendirmesi ve takibinde tümör belirteçleri önemli bir role sahiptir. İnsan koryonik gonadotropini ( $\beta$ -hCG), koryokarsinom, embriyonal karsinom veya seminomdan türetilir. Ancak bu tümörler puberte öncesi erkeklerde oldukça nadirdir ve bu nedenle  $\beta$ -hCG puberte öncesi erkeklerde yararlı değildir.

Alfa-fetoprotein seviyelerinin ilk bir yaşta fizyolojik olarak yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Çünkü AFP sentezi doğum sonrası devam etmektedir. Yolk sac tümörlerinin %90'ından fazlası tarafından üretilir. Yolk sac tümörler kadar olmasa da teratomlar da AFP üretebilir. AFP mutlaka cerrahi işlem öncesi ölçülmelidir. AFP'nin biyolojik yarı ömrü yaklaşık 5 gündür ve orşiektomi sonrası rezidü veya nüks hastalığı değerlendirmede önemlidir. Ameliyat öncesi evreleme acil değildir. Altı aydan küçük çocuklarda veya AFP yüksekliği olması halinde, abdominopelvik BT ve toraks BT ile metastaz araştırması yapılmalıdır.

## Histopatoloji

Prepubertal testis tümörleri, genellikle germ hücreli ve gonadal stromal kökenlidir. Germ hücreli tümörleri; yolk sak tümörü, teratom ve epidermoid kist oluşturur. Gonadal stromal tümörleri; juvenil granüloza hücreli tümör, Leydig hücre tümörü, sertoli hücre tümörü ve karışık veya farklılaşmamış tümörler oluşturur. Gonadoblastomlar ise hem germ hücre hem de stromal elemanlar içerir.

**Teratom**, prepubertal çocuklarda en sık görülen intratestiküler tümör olup (yaklaşık %40), genellikle iyi huyludur. Ortalama 13 aylık (0-18 ay) yaşta ortaya çıkarlar. Sadece adolesan ve erişkinlerde malign tümörler olarak kabul edilmelidir. Histolojik olarak, üç ilkel embriyolojik germ hücre katmanının (ektoderm, mezoderm ve endoderm) bir kombinasyonundan oluşabilirler. Mikroskopik olarak çoğu matür iken immatür teratomlar da görülebilir. Organ koruyucu cerrahiden sonra literatürde sadece bir nüks bildirilmiştir.

**Yolk sac tümörleri**, prepubertal malign germ hücreli tümörlerdir ve erkek çocuklarda prepubertal tümörlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Histolojik olarak çoğunlukla katı, sarı-gri tümörlerdir. Tanıda iki tümör katmanı tarafından sarılmış santral damara sahip Schiller-Duval cisimcikleri patognomoniktir. Genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. Tümörlerin %80-85'e kadarı organa sınırlıdır (Evre 1). Tümör genellikle hematojen olarak akciğere metastaz yapar. Evre 1 hastalığı olanların %20'sinde 2 yıl içinde metastaz gelişebilir. Evre 1 hastalığı olan hastalarda (abdominal MR ve toraks BT taramasında metastatik hastalık yok ve yaşa göre normal AFP değerleri normal) 2-3 ayda bir AFP ve ilk 2-3 yıl için abdominal MR önerilir.

**Epidermoid kistler** ektodermal kökenlidir ve iyi diferansiyeli teratomlarla ilişkili olup iyi huyludur. Organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır.

**Juvenil granüloza hücreli tümörler**, yenidoğan döneminde en sık rastlanılan testis kitlesi sebebidir. İyi sınırlıdır ve tipik bir sarı-ten rengi görünümü sahiptirler. Organ koruyucu cerrahiden sonra nüks bildirilmemiştir.

**Leydig hücreli tümörler**, yüksek testosteron ve düşük gonadotropin seviyeleri ile puberte prekoks saptanan erkek çocuklarda düşünülmelidir. Histopatolojik olarak lipofuskin pigmente sahip çubuk şeklinde kristal benzeri 3-20  $\mu$ m çaplı yapılar olan Reinke kristalleri leydig hücreli tümöre özgü olup %40 hastada saptanabilir. Çocuklarda malign leydig hücreli tümörler bildirilmemiştir ve organ koruyucu cerrahiden sonra nüks bildirilmemiştir.

**Sertoli hücreli tümörler**, genellikle yaşamın ilk yılında görülür. Bu yaş grubunda, büyük hücreli kalsifiye sertoli hücreli tümörler en sık görülen tipidir. Carney veya Peutz-Jeghers sendromu gibi karmaşık displastik sendromları olan hastalarda ortaya çıkabilirler. İyi huyludur ve organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır.

## Tedavi

Çocukluk çağı testis tümörü çoğunlukla iyi huylu olduğundan organ koruyucu cerrahi yapılmalıdır. Testis

tümörü şüphesi varsa mutlaka intraoperatif frozen kesit yapılmalıdır. Orşiektomi ancak ameliyat öncesi USG'de normal testiküler parankim saptanamıyorsa ve/veya 12 aylıktan büyük bir erkek çocukta AFP > 100 ng/mL ise, yolk sac tümörü şüphesi yüksekse düşünülebilir. Cerrahi işlem inguinal yaklaşımla yapılmalıdır. Ayrıca, organ koruyucu cerrahi yapıldığında damarların klempelenmesi daha iyi bir görüş avantajına sahiptir. Ancak literatürde damarların klempelenmesi ile tümörün yayılmasının önlenmesine dair bir kanıt yoktur.

## Takip

Testis koruyucu cerrahi veya orşiektomi sonrası nüks sık gözlenmediğinden takip aralığı ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır. İlk yıl için 3-6 ayda bir skrotal ultrason yapılması uygun olup, malign tümörü olan hastalarda ilk yıldan sonra düzenli takip yapılmalıdır. Leydig hücreli tümörü olan hastaların takibi endokrinolojik incelemeleri de kapsamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bitkin A. Güncel Üroloji 3.Baskı. Pediatrik Ürolojik Tümörler; 2022.p.785-800.
2. Stephen WL, Hussain S, Patrick BM. Wilms Tumor In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Feb 14.
3. Lopes RI, Lorenzo A. Recent advances in the management of Wilms' tumor. *F1000Res*. 2017;6:670.
4. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017 Dec;14(12):743-752
5. Frank B, Daniel M G, Clarke A et al. WilmsTumor (Nephroblastoma). NCCN Guidelines Version 1.2021
6. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. National Cancer Institute: PDQ® Neuroblastoma Treatment. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/> Published online: June 4, 2021
7. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* ;27:298-303. 2009.
8. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et al.Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):3008-17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
9. Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol* 2009;27:5182-5188.
10. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®)-National Library of Medicine – PubMed Health, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65802/>Published online: December 7, 2020.
11. C. Radmayr, G. Bogaert, H.S. Dogan, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology.2021.
12. Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol*.2006;176(3):875-81.
13. Joshua LP, Lindsay F, James FA. Pediatric Germ Cell Tumors: A Developmental Perspective. *Adv Urol*. 2018 Feb4;2018:9059382. doi: 10.1155/2018/9059382. eCollection 2018.



# Çocukluk Çağında Ürogenital Sistem Travmaları

Ercan ÖĞREDEN, Doğan Sabri TOK, Ural OĞUZ

## GİRİŞ

Travma, çocukluk çağında mortalite ve morbiditenin önde gelen sebebidir. Travma programı olan hastanelere başvuran çocuklarda üriner sistem %10 oranında etkilenir. Etiyolojiden %98 künt batın travmaları, %10 oranında penetran travmalar ve çok az oranda iatrojenik faktörler sorumludur. Çocuklarda künt travmalar, spor yaralanmaları, motorlu taşıt kazalarında ani decelerasyon yaralanmaları ya da flank bölgesine doğrudan gelen darbeler ile gerçekleşir. Künt batın travmalarında; yetersiz perinefrik yağ dokusu, zayıf abdominal duvar, daha esnek göğüs ve diafragma, esnek kot yapısı ve yüksek konjenital anomali insidansı nedeniyle en sık böbrekler etkilenir. Genitoüriner yaralanmalar nadiren de olsa hayatı tehdit edebilir ancak ağır klinik tabloyla seyredenlerde %90 çoklu organ yaralanmaları ve çoklu kemik fraktürleri mevcuttur. Travma nedeniyle acile başvuran hastalar acil travma ekibi tarafından ilk müdahalesi ve görüntülemesi yapıldıktan sonra pediatrik üroloğa konsülte edilmektedir. Bu da hem görüntüleme tekniğinde hem de tanı aşamasında bazı sorunlara neden olmaktadır. Günümüzde multidisipliner travma ekibinde pediatrik, acil uzmanı, çocuk cerrahı, pediatrik ürolog ve diğer uzmanların olması mortalite ve morbiditenin önlenmesinde önemlidir.

## TRAVMALI HASTAYA YAKLAŞIM

Hastanın ilk değerlendirmesinde travmanın araç içi ya da dışı olup olmadığı hastadan ya da refakatçisinden öğrenmek olası organ yaralanmasını ve sonuçlarını ön görmede değerli bilgi verir. Fizik muayenede şiddetli flank ağrı ya da ekimoz, batında distansiyon, alt kotlarda kırıklar ciddi renal yaralanmanın bir göstergesidir. Ayrıca ateşli silah yaralanmalarında kurşunun giriş ve

çıkış deliklerinin belirlenmesi olası renal yaralanma hakkında bilgi verir. Hastanın tansiyon, nabız ve hematokrit değerleri bazal değerler olarak ilk muayenede mutlaka bakılmalıdır. Taşikardi ve hipotansiyon önemli miktarda kan kaybının bir göstergesidir ancak sempatik tonus çocuklarda bu durumu uzun süre gizleyebilir. Batın muayenesine genital ve rektal muayene eklenmeli, üretral yaralanmanın bir bulgusu olarak perineal ekimoz, hematoma ve üretroraji değerlendirilmelidir. Mikroskopik ya da makroskopik hematüri renal travmanın bir göstergesidir ancak normal idrar testi ciddi renal travmayı dışlamaz.

## RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Hastanın hemodinamiği göz önünde bulundurularak radyolojik yöntemin belirlenmesi, travmanın yönetimi açısından önemlidir. Üriner sistemin tam olarak görüntülenmesi doğru evreleme ve tedavi yönetimine katkı sağlar. Görüntüleme endikasyonlarında makroskopik hematüri, diğer organlarda yaralanma belirtisi, 11. ve 12. kot fraktürü, mikroskopik hematüri ve şok yer alır (**Tablo-1**).

**Tablo 1.** Genitoüriner travmalı çocuk hastada radyolojik görüntüleme endikasyonları

Stabil künt travmalı hastalarda
• Gross hematüri
• Mikroskopik hematüri ile birlikte sistolik kan basıncının < 90 mm/Hg
• Ciddi deselerasyon kazaları
• Yanlara önemli darbe
• Kot kırığı
• Flank ekimozu
Penetran yaralanma
• Karın, flank ve alt göğüste delici kesici yara izleri

Morey AF, et al. Urotrauma AUA Guideline. J Urol. 2021;205(1):30-35.

## FAST (FOCUSED ASSESSMENT WITH SONOGRAPHY FOR TRAUMA) ULTRASONOGRAFİ

Transdücer üzerine yerleştirilmiş bir prob, ekran ve kontrol panelinden oluşan bu cihaz; ucuz, radyasyona neden olmaması ve ulaşım kolaylığı nedeniyle görüntüleme ilk tercih edilen yöntemdir. Ultrasonografi (USG), spesifitesi yüksek (%95-100) sensitivitesi düşük (%22-96) ancak kullanıcı bağımlıdır. FAST; 24 saat boyunca fizik muayene ile birlikte USG'nin kombine edilmesidir. Normal FAST; normal fizik muayene ve normal USG'yi tanımlamaktadır. 2004 yılında prospektif bir çalışmada; USG ile tomografiyi karşılaştıran stabil 19 hastanın sadece 2'sini (%11) yanlış değerlendirmiştir. Yine 2015 yılında yapılan renkli dopler USG ile 38 hastanın 35'inde doğru tanı konmuş, üç hastanın ise klinik önemsiz renal yaralanma olduğu saptanmıştır. Ultrasonografinin duyarlılığının yüksek olması, radyasyon maruziyetinin olmaması ve fizik muayene ile kombine edilmesi hemodinamik stabil çocuklarda ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir.

## BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Trifazik Bilgisayarlı Tomografi (Prekontrast, kontrast ve postkontrast) (BT), genitouriner travma tanısında ve renal parankim hasarının derecelendirilmesinde

en sensitif görüntüleme yöntemidir. Çocuklarda radyasyon maruziyetini sınırlamak veya önerilen görüntüleme yöntemleri hakkında bilgi eksikliği nedeniyle genellikle tek faz kontrast BT taraması yapılır. Ancak toplayıcı sistem yaralanmalarını, multipl yaralanmaları ve toplayıcı sistem hasarının yerini belirlemede sınırlıdır. Hastaların büyük kısmı izlem grubunda olduğundan geç kontrastlı BT ile toplayıcı sistem travmalarını tanımlamak mümkündür. EAU pediatrik travma klavuzu ürogenital travma tanısında tek faz BT taramasının yeterli olduğunu, şüpheli toplayıcı sistem hasarında ise geç faz BT'yi önermektedir (Tablo-2) (Resim-1).

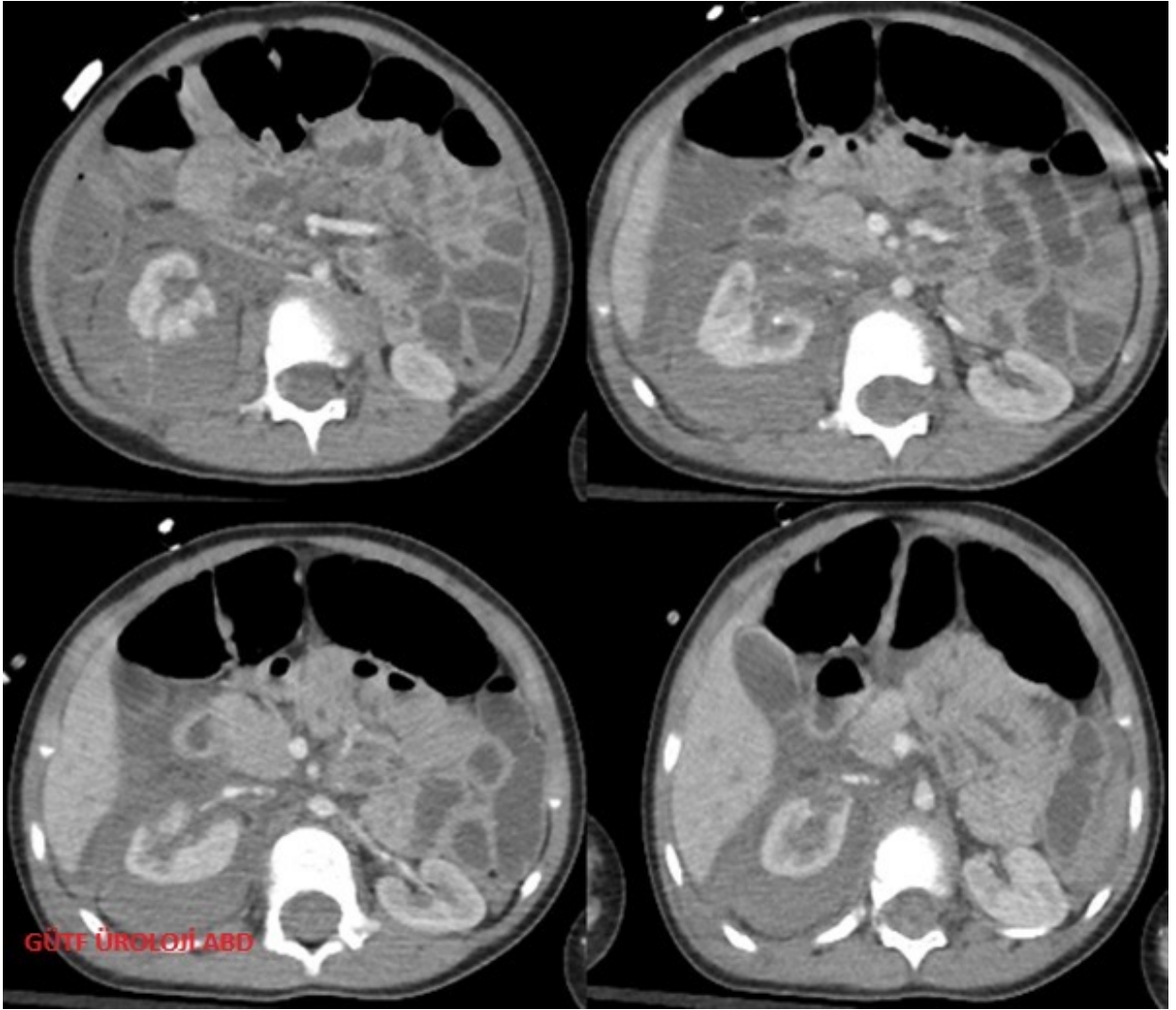
## RENAL TRAVMANIN DERECELENDİRMESİ VE SINIFLANDIRMA

### AAST Derecelendirme sistemi

Amerikan Travma Cerrahisi Derneği (AAST) tarafından ilk kez 1989 yılında renal yaralanma skalasını yayımlamış ve 2011 yılında revizyon yapmıştır. Son revizyonda; multipl parankim laserasyonunu derece 4, ana renal arter/ven laserasyonu veya avulsiyonu ya da trombozunu derece 5, renal pelvis laserasyonu ya da UPJ avulsiyonunu derece 4 olarak revize etmiştir. Derece 1-3 renal travmalar, düşük riskli renal yaralanmalar, derece 4-5 renal travmalar ise yüksek riskli renal yaralanmalar olarak sınıflandırılmıştır (Tablo-3).

**Tablo 2.** Amerikan Travma Cerrahisi Derneği'nin böbrek hasarı skalasına göre sınıflandırılmış böbrek hasarı derecelendirmesi

Derece	Hasar tipi	Tanımlama
1	Hematom ve/veya kontizyon	Lazerasyon olmaksızın subkapsüler hematom ve/veya parankimal kontizyon
2	Hematom Lazerasyon	Gerato fasyası ile sınırlı perirenal hematom Üriner ekstravazasyon olmadan ≤ 1 cm renal parankimal lazerasyon
3	Lazerasyon Vasküler	Toplayıcı sistem rüptürü veya idrar ekstravazasyonu olmadan > 1 cm parankimal lazerasyon Gerota fasyası ile sınırlı renal vasküler yaralanma veya aktif kanamanın mevcut olduğu herhangi bir yaralanma
4	Lazerasyon Vasküler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Üriner ekstravazasyonla birlikte üriner toplayıcı sisteme uzanan parankimal lazerasyon</li> <li>• Renal pelvis laserasyonu ve/veya komplet üreteropelvik rüptür</li> <li>• Segmental renal ven veya arter yaralanması</li> <li>• Gerota fasyasının ötesinde retroperitoneum veya peritona aktif kanama</li> <li>• Aktif kanama olmaksızın damar trombozuna bağlı segmental veya tam böbrek enfarktüsü</li> </ul>
5	Lazerasyon Vasküler	Tanımlanabilir parankimal böbrek anatomisinin kaybıyla birlikte parçalanmış böbrek <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ana renal arter veya renal ven yırtılması veya hilusun kopması</li> <li>• Aktif kanaması olan devaskülarize böbrek</li> </ul>



**Resim 1.** 3 yaş erkek hasta, araç içi künt travma, hastanın sağ böbreğinde grade IV parankimal lazerasyon.

### Üst Üriner Sistem Travmaları

Çocuk üriner sisteminde travma nedeniyle en sık etkilenen organlar böbreklerdir. Künt abdominal travma böbrekleri %10-%20 oranında etkilerken, karaciğer, pankreas, dalak ve kolon etkilenen diğer organlardır.

**Tablo 3.** Derece 4-5 renal yaralanmada cerrahi müdahale için yüksek risk kriterleri

> 2.2 cm büyük perirenal hematom
Vasküler contrast madde ekstravazasyonu
Medial renal lazerasyon
> %25 renal parankim kaybı
Kontrast maddenin medial ekstravazasyonu
İdrar ekstravazasyonu ile birlikte üreterde contrast madde izlenmemesi

Long JA, et al. High-grade renal injury: non-operative management of urinary extravasation and prediction of long-term outcomes. *BJU Int.* 2013;111(4): 249-5.

Avrupa kaynaklı çalışmalarda renal travmalardan %95 oranında künt travmalar, Amerika kaynaklı çalışmalarda ise penetran travmalar ön plandadır.

### Künt Renal Travma

Travma programı olan çocuk hastanelerine %10 genitoüriner sistem travması nedeniyle başvuru olmuştur. Bu travmaların %98 oranında künt travmalar sorumlu tutulmuştur. Genitoüriner yaralanmalarda en sık etkilenen organ böbrek (%70) iken mesane perforasyonu %7, erkek üretral yaralanma %2 ve vaginal lazerasyon %8 izlenir. Tanımlanan en sık yaralanma mekanizmaları, düşmeler, motorlu taşıt kazaları, bisiklet kazaları ve spor kazalarıdır. Cinsiyet olarak erkek çocuklarda renal travma daha yaygındır (%77.2) ve düşük dereceli yaralanmalar daha sıktır. Hareketliliğin arttığı



ergen gruplarında künt üriner sistem yaralanmaları daha sık izlenir. ABD Ulusal Travma Veri Bankasından yapılan bir incelemede yaklaşık %25 hastanın 19 yaşından daha küçük hastalardan oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu hastaların %79'u düşük riskli renal yaralanmadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 14 iken, %6 hasta 5 yaşından daha küçük ve bunların %1'i 1 yaşından küçük hastaydı. Hastaların %20 si derece 4 renal travmalıydı. Künt renal travma nedeniyle acile başvuran hastalara %4-36 oranında konjenital malforme böbrek tanısı konmuştur. Bu malforme yapılar çift toplayıcı sistem, fizyon anomalisi, hidronefroz, megaüreter, üreteropelvik bileşke darlığı en sık izlenen anomalilerdir ancak travmayı artırdığı yönündeki görüşler tartışmalıdır. Tümöral lezyonlar böbrek rezistansını azaltarak yüksek riskli renal yaralanma ile sonuçlanır. İzole renal yaralanmalar nadir izlenir ve çoklu organ yaralanmaları ile birlikte dir. Künt renal travmaya en sık eşlik eden organ karaciğer %22, dalak %19, sürrenal bez %7, pankreas ve %4 oranında intestinal yapılardır. Hematüri, renal yaralanmanın en belirgin bulgusudur. Mikroskopik hematüri (her büyük büyütme alanında  $\geq 4$  eritrosit bulunması) künt renal travmalı çocukların tamamında olmasa da çoğunda izlenir. Üreteropelvik bileşke kopması, pedikül yaralanmaları ve segmental arter trombozunda ise hematüri tabloya eşlik etmeyebilir. Künt renal travmalı 68 çocuk hastanın retrospektif analizinde %20 hastada hematüri saptanmamıştır. Ancak daha yüksek dereceli yaralanmalar makroskopik hematüri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda pediatrik künt böbrek travması olgularının sadece %56-88'inde makroskopik hematüri bildirilmektedir. Önemli derecede mikroskopik hematüri (her büyük büyütmede  $>50$  eritrosit bulunması) ya da makroskopik hematüri yoksa renal hasar olasılığı düşüktür. Bu nedenle, künt travmalı hastalarda, mikroskopik hematüri ve ilişkili diğer organ yaralanması olmayanlarda ciddi böbrek yaralanma olasılığı düşük olduğundan ileri radyolojik görüntüleme önerilmemektedir. Acilde tanı almış hastalarda en sık derece 1-3 renal yaralanma tanısı konmaktadır.

## TEDAVİ

Modern travma yönetimi multidisipliner yaklaşımla çocuk doktorları, acil tıp uzmanları, cerrahlar, ürologlar ve diğer uzmanlık alanlarının bir araya gelmesini gerektirir. Çocuk renal yaralanmaların tedavisinde geçmişte agresif bir yaklaşım söz konusu iken günümüzde daha çok konservatif tedaviler ön plana çıkmıştır. EAU pediatrik üroloji klavuzları derece 1-3 ve hemodinamik stabil derece 4-5 renal yaralanmalarda

konservatif tedaviyi önermektedir. Yapılan çalışmalarda konservatif tedavinin başarısı %99, komplikasyon oranları ve nefrektomi ( $<1\%$ ) gereksinimi düşüktür. Jacobs ve ark. 419 derece 4-5 renal travmalı hastalarda, konservatif tedavinin nefrektomi oranlarını %11 oranında azalttığını vurgulamışlardır. Başka bir çalışmada yüksek dereceli renal travmada konservatif tedavinin renal fonksiyonları %95 koruduğunu bildirmişlerdir. Konservatif tedavi, yatak istirahati, vital bulguların sık değerlendirilmesi, ağrı kontrolü ve intravenöz sıvı tedavisini içermektedir. Yatak istirahatinin süresi net değildir ancak düzelmiş makroskopik hematürinin baz alınmasına vurgu yapılmıştır. Dalton ve ark. hastanede 5-7 gün, evde 10-14 gün istirahat önerirken, Amerikan Pediatrik Cerrahi Derneği klavuzunda solid organ yaralanma derecesine ek 1 gün istirahat önermiştir. İlk mobilizasyon, travmanın 4. gününde önerilmektedir. Spor aktivitesi düşük dereceli yaralanmalarda 6. haftadan sonra, yüksek dereceli renal yaralanmalardan sonra daha uzun süre de izin verilebilir. Rutin olarak idrar sondası takılması ve antibiyotik profilaksisine gerek olmadığı görülmektedir. Hasta ilk taramadan sonraki 4-24 saat ile 48-72 saat arasında USG ile olası komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir. Klinik olarak stabil olmayan, resüsitasyona yanıt vermeyen veya sadece geçici yanıt veren hastalarda acil cerrahi müdahale yapılmalıdır. Stabil ancak kanamaya devam eden ya da sonradan başlayan kanamalarda anjio-embolizasyon tercih edilmelidir. Anjio-embolizasyon, derece 3-4 yaralanmalarda %92, derece 5 yaralanmalarda %76 başarılı olmuştur. Hematom ya da ürinom durumunda erken üreteral stent ya da perkütanöz nefrostomi kanamayı ya da ürinomun gerilemesinde faydasızdır ve sadece semptomatik hastalarda önerilmelidir. Ameliyat için mutlak endikasyonlar hemodinamik instabilite ile genişleyen veya sınırlanmamış pulsatil hematom, göreceli endikasyonlar masif ürinom ve  $>20\%$  böbrek dokusu kaybıdır. Açık cerrahide renorafı, parsiyel nefrektomi ve basit nefrektomi seçenekler arasındadır. Derece 4 renal yaralanmada nefrektomi insidansı %3 iken derece 5'te %11'dir ancak bilateral yaralanmalarda ya da tek böbrekli hastalarda onarım denenmelidir. Böbrek yaralanmalarının erken komplikasyonları arasında inatçı kanama, enfeksiyon, perinefrik apse, sepsis, üriner fistül, idrar ekstrevasyonu ve ürinom yer alır. Düşük dereceli renal yaralanmalarda komplikasyonlar daha az izlenirken yüksek dereceli renal yaralanmalarda daha fazladır. Böbrek fonksiyonları; derece 1-3 yaralanmalarda %90 korunurken derece 5 travmada daha düşüktür. Geç dönemde hipertansiyon, derece 4 renal yaralanmalarda %10, derece 5 yaralanmalarda ise %50 gelişir.

## PENETRAN RENAL YARALANMALAR

Penetran yaralanmalar; daha çok düşük sosyokültürel bölgelerde izlenmektedir. Penetran yaralanmaların çoğu ateşli silah yaralanması ve delici kesici alet yaralanmaları şeklinde meydana gelmektedir. Hemodinamik stabil hastalarda batın, flank ve göğüs alt bölgesinde gerçekleşen yaralanmalarda olası üriner sistem yaralanması açısından radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Hemodinamik stabil olmayan hastalarda veya diğer organ yaralanması nedeniyle laparotomi yapılmışsa retroperiton ve ureterler incelenmelidir.

## RENAL VASKÜLER YARALANMALAR

İzole renal vasküler yaralanmalar oldukça nadirdir ve çoklu organ yaralanmaları ile birlikteliği daha sıktır. Künt abdominal travma renal vasküler gerilme kuvveti ile birlikte komplet avülsiyona, intramural parsiyel/ komplet hematoma ya da intramural yırtıklar ile komplet obstrüksiyona neden olur. Künt abdominal travma sonrasında renal arter yaralanma insidansı %0,1 olarak rapor edilmiştir. Hemodinamik insitabil hastada ve soliter böbrek ya da bilateral vasküler hasarda vasküler onarım yapılmalıdır. Renal oklizyon ya da intima yırtığında infarkt bulguları yoksa izlem en iyi seçenektir, aksi durumda renal arter revaskülarizasyon cerrahisi (anjyoplasti ya da endovasküler koil) ya da nefrektomi uygulanmalıdır.

## ÜRETER YARALANMALARI

Künt abdominal travmalarda ureter yaralanmaları; küçük boyut, mobil özelliği ve proksimalde vertebral kolon ile spinal kaslar, distalde ise pelvik kemikler tarafından iyi korunduğu için nadirdir ve insidansı <%1'dir. AAST'ye göre ureter yaralanmaları beş derece altında sınıflandırmıştır (**Tablo-4**). Üreter yaralanmalarının etyolojisinde penetran travmalar ön planda olsa da ani

**Tablo 4.** Amerikan Travma Cerrahisi Derneği ureter yaralanması skalası

Derece	Üreter yaralanması
I	Kontizyon veya hematoma
II	Ureter çapının < %50 lazerasyon
III	Üreter çapının > %50 lazerasyon
IV	Devaskülarize < 2 cm lazerasyon
V	Devaskülarize > 2 cm lazerasyon

Moore EE, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. J Trauma. 1992; 29(12): 1664-6.

deselerasyon tipi künt travmalarda da izlenir. İlk BT taramalarında perirenal çizgilenmeler ya da hematoma ve hafif sıvı dansitesi olası ureter yaralanması için şüpheli durumu yansıtır. Kesin tanı BT ürografi ile konur ve kontrast madde ekstravazasyonu tanı için yeterlidir. Şüpheli durum devam ediyorsa retrograd piyelografi tercih edilecek en sensitif tanı yöntemidir. Düşük dereceli ureteral yaralanmaların tedavisinde DJ stent yeterlidir ancak işlem başarısız olmuşsa nefrostomi kateteri seçilebilecek diğer bir prosedürdür. Yüksek dereceli ureter yaralanmalarında primer uretero-üretostomi ya da ureteral re-implantasyon iyi bir seçenektir.

## ALT ÜRİNER SİSTEM TRAVMALARI

### Mesane yaralanmaları

Mesane, çocuklarda abdominal travmalardan en sık etkilenen ikinci organdır. Çocuklarda mesanenin, pelvik ringin üzerinde süperpoze olması, zayıf abdominal kas yapısı ve yastık görevi gören yağ dokusunun yetersiz gelişimi travmalara daha açık hale getirir. Mesane ve uretra travmalarının en sık nedeni yüksek enerjili künt travmalardır (%80). Mesane rüptürüne %57 pelvik fraktür eşlik eder. Mesane rüptürünün klinik semptomları arasında batın distansiyonu, idrar retansiyonu, suprapubik hassasiyet ve makroskopik hematurü yer alır. Tanı üretral sondadan verilen kontrast maddenin standart radyografik görüntüleme ya da aksiyel BT ile konur. Mesane yaralanması; mesane mukozası ve mesane duvarı ile sınırlı ekstravazasyona izin vermeyen kontizyon ile intraperitoneal/ekstraperitoneal ekstravazasyona neden olan rüptür olarak sınıflandırılır. Çocuklarda intraperitoneal rüptür en sık mesane kubbesinde izlenir. Ekstraperitoneal rüptür mesane alt yarısında ve daha çok pelvik fraktür ile birliktedir. Tipik sistografik görüntüsü pelvisle sınırlı ekstravazasyon ve alev paternidir. İntraperitoneal rüptürün tedavisi, eksplorasyon ve primer tamirdir. Mesaneye suprapubik kateter yerleştirilebilir ancak tek başına üretral kateter daha etkilidir. Hem intraperitoneal hem de ekstraperitoneal mesane rüptüründe sistografide ekstravazasyon izlenmiyorsa yedi on gün kateterizasyon yeterlidir.

### Üretra yaralanmaları

Erkek çocuklarda üretral yaralanmalar çoğunlukla künt travmalar sonrasında gelişir. Üretral yaralanmanın en belirgin özelliği üretro-üretro ile eş zamanlı perineal hematoma ve idrar yapamamadır. Erkek hastalarda prostatın pelvis dışına mobilize olup olmadığını değerlendirmek için rektal muayene zorunludur. Üret-

ral yaralanma; anterior (bulber ve penil), ve posterior (prostatik veya membranöz) olarak sınıflandırılır. Pediatrik üretra travmasında önerilen tanı yöntemi retrograd üretrogravidir. Rektal muayenede prostat ve pelvis normal ise ve travma sonrası miksiyon olmuşsa üretral ince bir kateter mesaneye yerleştirilebilir. Ancak üretral travmalı hasta multiorgan yaralanması nedeniyle eksplorasyon yapılmışsa suprapubik kateter ile idrar drenajı sağlanmalıdır. Anterior üretra yaralanması varsa üretralji ve kanama kontrolü için transüretral kateterizasyon iyi bir seçim olacaktır. Anterior üretral onarım erken dönemde yapılmalı ve küçük yırtıklar basit onarım, komplet üretral rüptürde re-anastomoz cerrahisi ile iyi sonuçlar elde edilir. Posterior üretral yaralanmalarda geç dönem üretroplasti ile idrar kontinansı (%90), korunmuş erektil fonksiyon (%67) ve üretral striktürü önlemede daha etkilidir.

### Çocuklarda Genital Travmalar

Çocuklarda genital travma insidansı, çocukluk çağı travmalarının %0.4-8'ni oluşturur. Künt travmalar cerrahi müdahale gerektiren hastalarda en sık etyolojik sebeptir. Motorlu taşıt kazaları, yüksekten düşmeler, bisiklet kazaları, spor ve oyuncakla ilişkili kazalar ve istismar diğer sebeplerdir. Çocukluk çağı genital travmaların çoğunu, cerrahi tedaviye gereksinim göstermeyen minör travmalar oluşturur. Ciltle ilişkili yaralanmalarda cilt eksizyonu ve primer tamir yeterlidir. Penil şaft ya da glans amputasyonunda mikrovasküler reanastomoz ile iyi kozmetik sonuçlar elde edilir. Skrotal yaralanmalar; tunika vajinalise kadar uzanan lezyonlardan testisi de içine alan daha komplike yaralanmalarla ilişkilidir. Ultrasonografi, tunika albuginea bütünlüğünün bozulması, hematosel ve dopler kan akımının kaybı ile testis rüptürü tanısını kor. Tunika vajinalise içine almayan skrotal laserasyonlarda primer tamir ile iyi sonuçlar alınır. Tunika vaginalise uzanan laserasyonlar ya da testis rüptürünü düşündüren radyolojik bulgular varsa explore edilerek debridman ve primer tamir yapılmalıdır.

Kız çocuklarında vaginal yaralanmalar çoğunlukla ata biner tarzda travma sonrasında gelişir ve insidansı %80'dir. Künt travmalar genellikle perianal, himen veya vajinal travmaya neden olmaz. Penetran travmalar ise daha az izlenir ve %5 insidansa sahiptir. Penetran vaginal yaralanmaların etyolojisi detaylı sorgulanmalı ve istismar suçuna dair şüpheler giderilmelidir. Penetran yaralanmalarda iç vajen ve himen ile birlikte komşu organ yaralanmaları da tabloya eşlik eder. Özellikle himen yaralanması tek başına seksüel istismarla kuvvetle ilişkilidir.

### KAYNAKLAR

1. McAninch JW, Carroll PR, Klosterman PW, Dixon CM, Greenblatt MN. Renal reconstruction after injury. *J Urol.* 1991;145(5):932-7.
2. McAleer IM, Kaplan GW. Pediatric genitourinary trauma. *Urol Clin North Am.* 1995;22(1):177-88.
3. McAleer IM, Kaplan GW, Scherz HC, Packer MG, Lynch FP. Genitourinary trauma in the pediatric patient. *Urology.* 1993;42(5):563-7.
4. Ishida Y, Tyroch A H, Emami N, McLean SF. Characteristics and Management of Blunt Renal Injury in Children. *J Emerg Trauma Shock.* 2017;10(3):140-145.
5. Gerstenbluth RE, Spirnak JP, Elder JS. Sports participation and high grade renal injuries in children. *J Urol.* 2002;168(6):2575-8.
6. Kurtz MP, Eswara JR, Vetter JM, Nelson CP, Brandes SB. Blunt Abdominal Trauma from Motor Vehicle Collisions from 2007 to 2011: Renal Injury Probability and Severity in Children versus Adults. *J Urol.* 2017;906-910.
7. Chopra P, Vil DSt, Yazbeck S. Blunt renal trauma-blessing in disguise? *J Pediatr Surg.* 2002;37(5):779-82.
8. Brown SL, Elder JS, Spirnak JP. Are pediatric patients more susceptible to major renal injury from blunt trauma? A comparative study. *J Urol.* 1998;160(1):138-40.
9. Heyns CF. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. *BJU Int.* 2004;93(8):1165-70.
10. Buckley JC, McAninch JW. Pediatric renal injuries: management guidelines from a 25-year experience. *J Urol.* 2004;172(2):687-90.
11. Buckley JC, McAninch JW. The diagnosis, management, and outcomes of pediatric renal injuries. *Urol Clin North Am.* 2006;33(1):33-40.
12. Margenthaler JA, Weber TR, et al. Blunt renal trauma in children: experience with conservative management at a pediatric trauma center. *JTrauma.* 2002; 52(5):928-32.
13. Nance ML, Lutz N, Carr MC, Canning DA, Stafford PW. Blunt renal injuries in children can be managed nonoperatively: outcome in a consecutive series of patients. *J Trauma.* 2004;57(3):474-8.
14. Alsikafi NF, Rosenstein DI. Staging, evaluation, and nonoperative management of renal injuries. *Urol Clin North Am.* 2006;33(1):13-9.
15. Quinlan DM, Gearhart JP. Blunt renal trauma in childhood. Features indicating severe injury. *Br J Urol.* 1990;66(5):526-31.
16. Buckley JC, McAninch JW. Pediatric renal injuries: management guidelines from a 25-year experience. *J Urol.* 2004;172(2):687-90.
17. Bartley JM, Santucci RA. Computed tomography findings in patients with pediatric blunt renal trauma in whom expectant (nonoperative) management failed. *Urology.* 2012;80(6):1338-43.
18. Bernard JJ. Renal trauma: evaluation, management, and return to play. *Curr Sports Med Rep.* 2009;8(2):98-103.
19. Morey AF, Broghammer JA, Hollowell CMP, et al. Urotrauma Guideline 2020: AUA Guideline. *J Urol.* 2021;205(1):30-35.
20. Stengel D, Rademacher G, Ekkernkamp A, et al. Emergency ultrasound-based algorithms for diagnosing blunt abdominal trauma. 2015;2015(9):CD004446.
21. Bent C, Iyngkaran T, Power N, Matson M, et al. Urological injuries following trauma. *Clin Radiol.* 2008;63(12):1361-71.
22. Nural MS, Yardan T, Güven H, et al. Diagnostic value of ultrasonography in the evaluation of blunt abdominal trauma. *Diagn Interv Radiol.* 2005;11(1):41-4.
23. Jang T, Sineff S, Naunheim R, Aubin C. Residents should not independently perform focused abdominal sonography for trauma after 10 training examinations. *J Ultrasound Med.* 2004;23(6):793-7.

24. Tsui A, Lazarus J, Sebastian van As AB. Non-operative management of renal trauma in very young children: experiences from a dedicated South African paediatric trauma unit. *Injury*. 2012;43(9):1476-81.
25. Taş F, Ceran C, Atalar MH, et al. The efficacy of ultrasonography in hemodynamically stable children with blunt abdominal trauma: a prospective comparison with computed tomography. *Eur J Radiol*. 2004;51(1):91-6.
26. Amerstorfer EE, Haberlik A, Riccabona M. Imaging assessment of renal injuries in children and adolescents: CT or ultrasound? *J Pediatr Surg*. 2015;50(3):448-55.
27. Chien LC, Vakil M, Nguyen J, et al. The American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale 2018 update for computed tomography-based grading of renal trauma: a primer for the emergency radiologist. *Emerg Radiol*. 2020;27(1):63-73.
28. Fuchs ME, Beecroft N, Dajusta DG, McLeod DJ. Is Delayed Phase Computed Tomography Imaging Necessary After Blunt Renal Trauma in Children? *Urology*. 2018;113:187-191.
29. Hardee MJ, Lowrance W, Stevens MH, et al. Process improvement in trauma: compliance with recommended imaging evaluation in the diagnosis of high-grade renal injuries. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(2):558-62.
30. Kozar RA, Crandall M, Shanmuganathan K, et al. Organ injury scaling 2018 update: Spleen, liver, and kidney. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(6):1119-1122.
31. Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, et al. Organ injury scaling. III: Chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder, and urethra. *J Trauma*. 1992;33(3):337-9.
32. Buckley JC, McAninch JW. Revision of current American Association for the Surgery of Trauma Renal Injury grading system. *J Trauma*. 2011;70(1):35-7.
33. Grimsby GM, Voelzke B, Hotaling J, et al. Demographics of pediatric renal trauma. *J Urol*. 2014;192(5):1498-502.
34. Okur MH, Arslan S, Aydogdu B, et al. Management of high-grade renal injury in children. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(1):99-104.
35. Wilden GM, Velmahos GC, Joseph DAK, et al. Successful non-operative management of the most severe blunt renal injuries: a multicenter study of the research consortium of New England Centers for Trauma. *JAMA Surg*. 2013;148(10):924-31.
36. Petrone P, Perez-Calvo J, Brathwaite CEM, Islam S, Joseph D'AK. Traumatic kidney injuries: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020;74:13-21.
37. Dangle PP, Fuller TW, Gaines B. Evolving Mechanisms of Injury and Management of Pediatric Blunt Renal Trauma--20 Years of Experience. *Urology*. 2016;90:159-63.
38. Kurtz MP, Eswara JR, Vetter JM, Nelson CP, Brandes SB. Blunt Abdominal Trauma from Motor Vehicle Collisions from 2007 to 2011: Renal Injury Probability and Severity in Children versus Adults. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 2):906-910.
39. Chiron P, Hornez E, Boddaert G, et al. Grade IV renal trauma management. A revision of the AAST renal injury grading scale is mandatory. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(2):237-41.
40. Onen A, Kaya M, Cigdem MK, et al. Blunt renal trauma in children with previously undiagnosed pre-existing renal lesions and guidelines for effective initial management of kidney injury. *BJU Int*. 2002;89(9):936-41.
41. Al-Qudah HS, Santucci RA. Complications of renal trauma. *Urol Clin North Am*. 2006;33(1):41-53.
42. Dahlstrom K, Dunoski B, Zerlin JM. Blunt renal trauma in children with pre-existing renal abnormalities. *Pediatr Radiol*. 2015;45(1):118-23.
43. Cass AS. Renal trauma in multiple-injured child. *Urology*. 1983;21(5):487-92.
44. Nguyen MM, Das S. Pediatric renal trauma. *Urology*. 2002;59(5):762-6.
45. Serafetinides E, Kitrey ND, Djakovic N, et al. Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2015;67(5):930-6.
46. Wong KY, Jeeneea R, Healey A, et al. Management of paediatric high-grade blunt renal trauma: a 10-year single-centre UK experience. *BJU Int*. 2018;121(6):923-927.
47. Morey AF, Bruce JE, McAninch JW. Efficacy of radiographic imaging in pediatric blunt renal trauma. *J Urol*. 1996;156(6):2014-8.
48. Brown SL, Haas C, Dinchman KH, Elder JS, Spirnak JP. Radiologic evaluation of pediatric blunt renal trauma in patients with microscopic hematuria. *World J Surg*. 2001;25(12):1557-60.
49. Abou-Jaoude WA, Sugarman JM, Fallat ME, Casale AJ. Indicators of genitourinary tract injury or anomaly in cases of pediatric blunt trauma. *J Pediatr Surg*. 1996; 31(1):86-9.
50. Taylor GA, Eichelberger MR, Potter BM. Hematuria. A marker of abdominal injury in children after blunt trauma. *Ann Surg*. 1988;208(6):688-93.
51. Thirayan V, Kong VY, Elsabagh A, et al. High-grade renal trauma in children and adolescents can be successfully managed non-operatively. *SAfrjSurg*. 2023;61(1):56-60.
52. LeeVan E, Zmora O, Cazzulino F, et al. Management of pediatric blunt renal trauma: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;80(3):519-28.
53. Hagedorn JC, Fox N, Ellison JS, et al. European Association of Urology guidelines on paediatric urology; 2024. Available at: <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>.
54. Jacobs MA, Hotaling JM, Mueller BA, et al. Conservative management vs early surgery for high grade pediatric renal trauma do nephrectomy rates differ? *J Urol*. 2012;187(5):1817-22.
55. Umbreit EC, Routh JC, Husmann DA. Nonoperative management of nonvascular grade IV blunt renal trauma in children: meta-analysis and systematic review. *Urology*. 2009;74(3):579-82.
56. Dalton BGA, Dehmer JJ, Shah SR. Blunt Renal Trauma. *J Pediatr Intensive Care*. 2015;4(1):16-20.
57. Stylianos S. Evidence-based guidelines for resource utilization in children with isolated spleen or liver injury. *J Pediatr Surg*. 2000;35(2):164-9.
58. Gaither TW, Awad MA, Leva NV, et al. Missed Opportunities to Decrease Radiation Exposure in Children with Renal Trauma. *J Urol*. 2018;199(2):552-7.
59. Chebbi A, Peyronnet B, Giwerc A, et al. Observation vs. early drainage for grade IV blunt renal trauma: a multicenter study. *World J Urol*. 2021;39(3):963-9.
60. Radmayr C, Oswald J, Müller E, Höltl L, Bartsch G. Blunt renal trauma in children: 26 years clinical experience in an alpine region. *Eur Urol*. 2002;42(3):297-300.
61. Coccolini F, Moore EE, Kluger Y, et al. Kidney and uro-trauma: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg*. 2019;14:54.
62. Keller MS, Coln CE, Garza JJ, et al. Functional outcome of non-operatively managed renal injuries in children. *J Trauma*. 2004;57(1):108-10.
63. Armstrong LB, Mooney DP. Pediatric renal injury: which injury grades warrant close follow-up. *Pediatr Surg Int*. 2018; 34(11):1183-87.
64. Jawas A, Abu-Zidan FM. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. *Int J Surg*. 2008;6(4):317-22.
65. Morey AF. Re: radiological treatment of renal artery occlusion after blunt abdominal trauma in a pediatric patient: is it never too late? *J Urol*. 2012;187(2):552-3.
66. Jahangiri Y, Ashwell Z, Farsad K. Percutaneous renal artery revascularization after prolonged ischemia secondary to blunt trauma: pooled cohort analysis. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23(5):371-8.
67. Bryk DJ, Zhao LC. Guideline of guidelines: a review of urological trauma guidelines. *BJU Int*. 2016;117(2):226-34.

68. Ortega SJ, Netto FS, Hamilton P, Chu P, Tien HC. CT scanning for diagnosing blunt ureteral and ureteropelvic junction injuries. *BMC Urol.* 2008;8:3.
69. Gnech M, Uitert A, Kennedy U, et al. European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines on Paediatric Urology: Summary of the 2024 Updates. *Eur Urol.* 2024;S0302-2838(24)02252-8.
70. Mulligan JM, Cagiannos I, Collins JP, Millward SF. Ureteropelvic junction disruption secondary to blunt trauma: excretory phase imaging (delayed films) should help prevent a missed diagnosis. *J Urol.* 1998;159(1):67-70.
71. Fernandez AF, Ruiz SS, Martinez IG, et al. Blunt traumatic rupture of the high right ureter, repaired with appendix interposition. *Urol Int.* 1994;53(2):97-8.
72. Deibert CM, Glassberg KI, Spencer BA. Repair of pediatric bladder rupture improves survival: results from the National Trauma Data Bank. *J Pediatr Surg.* 2012;47(9):1677-81.
73. Sivit CJ, Cutting JP, Eichelberger MR. CT diagnosis and localization of rupture of the bladder in children with blunt abdominal trauma: significance of contrast material extravasation in the pelvis. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164(5):1243-6.
74. Volpe MA, Pachter EM, Scalea TM, Macchia RJ, Mydlo JH. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? *J Urol.* 1999;161(4):1103-5.
75. Richardson JR, Leadbetter GW. Non-operative treatment of the ruptured bladder. *J Urol.* 1975;114(2):213-6.
76. Koraitim MM. Posttraumatic posterior urethral strictures in children: a 20-year experience. *J Urol.* 1997;157(2):641-5.
77. Baradaran N, McAninch JW, Copp HL, et al. Long-term follow-up of urethral reconstruction for blunt urethral injury at a young age: urinary and sexual quality of life outcomes. *J Pediatr Urol.* 2019;15(3):224.e1-224.e6.
78. El-Bahnasawy MS, El-Sherbiny MT. Paediatric penile trauma. *BJU Int.* 2002;90(1):92-6.
79. Tarman GJ, Kaplan GW, Lerman SL, McAleer IM, Losasso BE. Lower genitourinary injury and pelvic fractures in pediatric patients. *Urology.* 2002;59(1):123-6.
80. Pogorelić Z, Mustapić K, Jukić M, et al. Management of acute scrotum in children: a 25-year single center experience on 558 pediatric patients. *Can J Urol.* 2016;23(6):8594-01.
81. Spitzer RF, Kives S, Caccia N, et al. Retrospective review of unintentional female genital trauma at a pediatric referral center. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24(12):831-5.

**KISIM 4**

# **ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR**



# Böbrek ve Mesanenin Spesifik Olmayan Enfeksiyonları

Erdem KOÇ, Öner ODABAŞ

## 1. TANIMLAMALAR VE TERMİNOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) her yaşta erkek ve kadını etkileyen, ortaya çıkışları ve sekelleri önemli ölçüde farklılık gösteren ve toplumda yaygın olarak görülen, antibiyotik reçete edilmesinin en sık nedenlerinden biridir.

İYE, genellikle bakteriüri ve piyüri ile ilişkilidir. Bakteri invazyonuna karşı üroepitelyumun inflamatuvar bir yanıtıdır.

**Bakteriüri:** İdrarda bakteri bulunması durumudur. Asemptomatik ya da semptomatik olabilir. Kontaminasyon şüphesi yoksa, kolonizasyon ve enfeksiyonun kesin göstergesidir.

**Piyüri:** İdrarda lökosit bulunması durumudur. Genelde bakteriüriye eşlik eder ve üroepitelyumun inflamatuvar yanıtının sonucudur. Bakteriüri görülmeden piyüri görülmesine steril piyüri denir ve genelde tüberküloz, ürolitiazis ve malignite varlığında görülür. Piyüri olmadan görülen bakteriüri ise genelde kontaminasyon veya bakteriyel kolonizasyonun sonucu gelişir.

Güncel tanımında İYE, idrar yolunun anatomik ve fonksiyonel durumu ve konakçının sağlığı açısından, komplike İYE ve komplike olmayan İYE şeklinde ikiye ayrılmaktadır.

Komplike olmayan İYE, anatomik ve fonksiyonel olarak normal idrar yolu olan bir bireydeki enfeksiyonu tanımlar. Genellikle spesifik olarak idrar yolunun herhangi bir kısmında obstrüksiyon bulunmadığı anlamına gelir. Bu hastaların çoğunluğu izole veya tekrarlayan bakteriyel sistit veya akut piyelonefriti olan kadınlardır. Enfeksiyona neden olan patojenler genellikle kısa süreli oral antimikrobiyal tedavi ile eradike edilir.

Komplike İYE, bakteriyel enfeksiyon oluşma ihtimalini artıran ve İYE tedavisinin etkinliğini azaltan faktörlerle ilişkilidir. İdrar yolu yapısal veya işlevsel ola-

rak anormaldir, konakçı risk altındadır ve/veya bakterilerin virülansı veya antimikrobiyal direnci artmıştır.

Fonksiyonel anormallikler açısından sıklıkla karşılaşılan durumlar, böbreğin konsantrasyon yeteneğini azaltan renal hastalıklar ve mesane boşaltılmasını engelleyen işeme disfonksiyonudur. Tübülointerstisyel kompartmanı etkileyen böbrek hastalıklarının temel örnekleri arasında post-obstrüktif nefropati, orak hücreli nefropati, lityum nefropatisi, kronik tübülointerstisyel nefrit ve medüller kistik böbrek hastalığı gibi kalıtsal hastalıklar yer alır.

Anatomik anormallikler arasında rezidüel idrarda artışa neden olan prostat büyümesi veya kalikslerde, üretrada veya mesanede görülen divertiküller sayılabilir. Mesane çıkım obstrüksiyonu, nörojenik mesane ve detrüsrör aktivitesinde azalma da fonksiyonel anormalliklere zemin hazırlamaktadır. Komplike enfeksiyonlara sıklıkla çoklu ilaç direnci olan bakteriler neden olur.

**Çözülmemiş enfeksiyon:** Antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen ve benzer direnç profiline sahip aynı organizma olduğu belgelenen enfeksiyondur.

**Re-enfeksiyon:** İlk enfeksiyon tedavi edildikten sonra farklı bir ajanla gelişen enfeksiyondur.

**Profilaktik antibiyotik tedavisi:** Enfeksiyonun ve özellikle re-enfeksiyonun gelişimini önlemek için kullanılan tedavidir. Ayrıca cerrahi öncesi gerekli durumlarda da uygulanır.

**Antimikrobiyal supresyon:** Ortadan kaldırılmayan kalıcı bakteriyel odağın genişlemesinin engellenmeye çalışılmasıdır.

**Nazokomiyal/hastane kaynaklı enfeksiyon:** Hospitalize edilmiş hastalarda görülen enfeksiyonlardır.

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

En sık görülen bakteriyel enfeksiyon olan İYE, yaşamın ilk 3 ayı hariç kadınlarda erkeklerden sık görülmekte-



dir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda erkeklere oranla 40 kata kadar artmakta olan İYE sıklığı, 65 yaş üstünde 1.5 kata kadar düşmektedir.

İYE ile ilgili şikayetler Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınların acil servis başvurularının en sık nedenidir.

Kadınların yaklaşık %30'u 24 yaşına kadar antimikrobiyal tedavi gerektiren semptomatik bir idrar yolu enfeksiyonu geçirmektedir. Kadınların neredeyse yarısı ise yaşamları boyunca en az bir kez İYE geçirmektedir. Ek olarak, 18 yaşın üzerindeki kadınların %11'i yılda bir kez İYE geçirmektedir.

Kateterle ilişkili İYE, en sık görülen hastane enfeksiyonu olup, nazokomiyal İYE'lerin %80'inden fazlasını oluşturur.

İYE görülme sıklığı; spinal kord hasarı, diyabetes mellitus (DM), multipl skleroz, organ nakli alıcıları ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalarda ve hamilelikte artmaktadır.

### 3. PATOGENEZ

Üropatojenlerin üriner sistemi enfekte etmesi, mikroorganizmaların virülans faktörleri ve inokülasyonu ile konak savunma sisteminin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Bu bileşenler ayrıca enfeksiyonun şiddetini ve enfeksiyona bağlı oluşacak doku hasarını da belirler. Üropatojenler asendan, hematojen, lenfatik veya direkt temas yoluyla yayılabilirler.

#### 3.1. Asendan Yol

Üriner sistem enfeksiyonlarına en sık sebep olan bulaş yoludur. Bakteriler normalde üretrada bulunabilmekle birlikte, üretrovezikal bileşkenin proksimali sterildir. Üretradan mesane ve daha proksimale ilerleyen patojenler enfeksiyonlara neden olurlar.

Cinsiyete ve yaşa göre İYE insidansının farklılık göstermesi, üriner yolun anatomik ve fizyolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Kadınlarda üretranın kısa olması, periüretal kolonizasyon sebebiyle seksüel aktif çağda artmış asendan İYE'ye yol açmaktadır. Kadınlarda intestinal bakterilerin perine ve vajende kolonize olabilmesi de özellikle seksüel aktif çağda İYE riskini artırmaktadır.

Postmenopozal dönemde ise östrojen eksikliği nedeniyle vajen florasının değişmesi sonucu, koruyucu özelliği bulunan laktobasillerin yerine koliform bakterilerin ve diğer patojenlerin geçmesi nedeniyle İYE sıklığı artmaktadır.

Piyelonefrit tablosunda bakterilerin retrograd şekilde mesane, ureter ve renal pelvis yolunu izleyerek

böbreğe ulaştığı ve renal papillalardaki toplayıcı kanallar vasıtasıyla parankime ilerlediği ortaya konmuştur. Özellikle veziköüretal reflü (VUR) varlığında artan intrarenal basınç enfeksiyon sıklığında artışa yol açmaktadır.

#### 3.2. Hematojen Yol

Hematojen yolla üriner enfeksiyon nadiren oluşmaktadır. Bununla birlikte enfeksiyon görülen hastalar genellikle immünsuprese hastalar ya da yenidoğanlardır. Özellikle böbrek ve prostatta hematojen yayılım sonrası enfeksiyon görülebilmektedir. Hematojen yolla enfeksiyona en sık sebep olan mikroorganizmalar Staphylococcus Aureus, Micobacterium Tuberculosis, Candida spp. ve Salmonella spp.'dir. Hem renal parankim enfeksiyonlarına hem de renal veya perirenal apselere yol açabilmektedirler.

#### 3.3. Lenfatik Yol

Üriner sistem enfeksiyonlarının oluşumunda lenfatik yayılım çok nadir görülmektedir. Patojenlerin kolorektal ya da periüretal lenfatikler yoluyla taşınması sonucu görülürler.

#### 3.4. Direkt Yayılım

Komşu organlardan kaynaklanan bu yol özellikle retroperitoneal ve pelvik apselerde, pelvik inflamatuvar hastalıkta, şiddetli barsak hastalıklarında ve gastrointestinal fistüllerde görülmektedir.

## 4. ÜRİNER PATOJENLER

Çoğu İYE'ye genellikle bağırsak florasından kaynaklanan fakültatif anaeroblar neden olur. S. epidermidis ve C. albicans gibi üropatojenler vajina veya perine florasından kaynaklanmaktadır.

E. coli, İYE'lerin açık ara en yaygın nedenidir ve toplumdan edinilen enfeksiyonların %85'ini, hastane kaynaklı enfeksiyonların ise %50'sini oluşturur.

Proteus ve Klebsiella gibi gram negatif Enterobacteriaceae'lar ve gram pozitif Enterococcus faecalis ve Staphylococcus saprophyticus, toplumdan edinilmiş enfeksiyonların geri kalanlarından sorumludur.

Nozokomiyal enfeksiyonlara E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, P. aeruginosa, Providencia, E. faecalis ve Staphylococcus epidermidis neden olur.

Kronik İYE semptomları olan ancak standart idrar kültürlerinde üreme olmayan kadınların idrarında U.

urealyticum ve *M. hominis* saptanabilir; semptomatik iyileşme için bu organizmaları hedef alan antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Yoğun bakım ünitesinde İYE gelişen neredeyse tüm hastaların kalıcı üriner kateterleri olduğu ve en sık görülen patojenler arasında *E. coli*, *P. aeruginosa*, Enterokoklar ve *C. albicans* bulunduğu görülmüştür. Tür dağılımı ve direnç modelleri, sağlık kuruluşları ve bölge arasında önemli ölçüde farklılık gösterir.

Enfekte edici organizmaların prevalansı hasta yaşından etkilenmektedir. Örneğin, *S. saprophyticus*'un genç, cinsel aktif kadınlardaki semptomatik İYE'lerin yaklaşık %10'undan sorumlu olduğu kabul edilirken, erkeklerde ve yaşlı bireylerde nadiren enfeksiyona neden olmaktadır.

Ayrıca mantarlar (en sık candida, çok daha az aspergillus), adenovirüsler, mikoplazmalar, Gardnerella vaginalis ve *N. gonorea* da İYE'ye yol açan patojenler arasındadır.

## 5. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Normal şartlar altında bakteriler üroepitelyuma tutunup enfeksiyon oluşturmazlar. Üroepitelyuma tutunabilmeleri için adezinlere sahip olmaları gerekir. Bu adezin yapıları fimbriyal ya da afimbriyal yapıda olabilmektedir.

Katater ve yabancı cisimlerde enfeksiyonlarından ise oluşturduğu biyofilm tabakası ile *S. Epidermidis* özellikle sorumludur.

İYE oluşturan *E. coli* suşlarının çoğu ihtiyacı olan demiri sağlamak ve kullanmak için hemolizin üretir. Hemolizin sayesinde hem polimorfonükleer hücreler, monositer hücreler ve fibroblastlar gibi fagositik ve inflamatuvar hücreler üzerinde toksik etki gösterir hem de ihtiyaç duyduğu demiri eritrositlerden sağlar.

İnvazyon yapabilen bakterilerin kapsüller K antijeni ise bu mikroorganizmaları nötrofillerin fagositozundan korur.

Bakteri duvar yapısında bulunan lipopolisakkaritler bakterinin serumun bakterisidal aktivitesine karşı korunmasına neden olmaktadır.

## 6. KONAK SAVUNMA MEKANİZMALARI

Enfeksiyonun önlenmesi için üriner stazdan kaçınılması öncelikli önem taşımaktadır. Obstrüksiyon normal idrar akışını inhibe ederek mesane ve böbreğin savunma mekanizmasında bozulmaya neden olur.

İdrarın kendi özelliklerinden olan yüksek osmolaritesi, yüksek üre ve organik asit konsantrasyonu ve

düşük pH'sı bakterisidal etkiye yardımcı olur. İdrarda yer alan glikoproteinler de (Tamm-Horsfall vb.) bakterilerin adezyonunu engellemekte görev alır.

Üroepitelyum normalde bakteriyel invazyona dirençlidir; ancak bakteri invazyonu durumunda enfeksiyonu sınırlayabilmek için inflamatuvar mediatörler salgılar.

Kadınlarda vajenin normal florasında yer alan laktobasiller İYE oluşturan patojenlere karşı koruyucudur.

Erkeklerde ise yoğun çinko içerikli prostatik sıvı bakterilere karşı koruyucu etkilidir.

Mesane mukozasını kaplayan glukozaminoglikan tabakası bakteri adezyonunu önlemektedir.

## 7. RİSK FAKTÖRLERİ

### 7.1. Obstrüksiyon

Obstrüksiyon sonucu gelişen üriner staz hem konağın savunma mekanizmalarını bozmakta hem de mikroorganizmaların adezyonuna ve kolonizasyonuna katkı sağlamaktadır. Bu şekilde oluşan enfeksiyonların daha ağır seyretmesi sık görülmektedir ve hematojen yayılımla enfeksiyon gelişim riskini de artırmaktadır.

### 7.2. Veziköüretal Reflü (VUR)

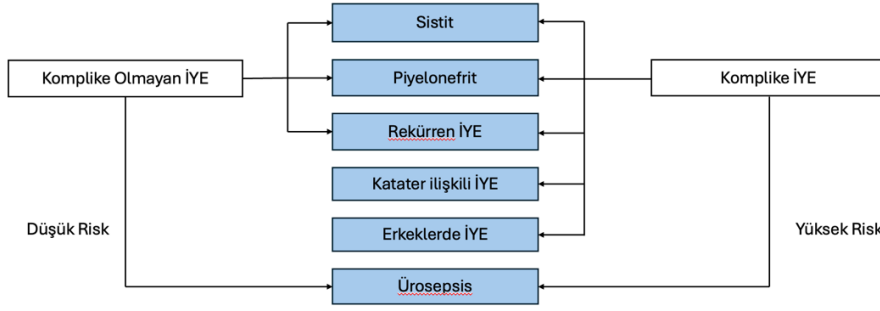
Yüksek dereceli VUR olan ve sık İYE geçiren çocuklarda gelişen renal skar sonucu böbrek yetmezliği oluşmaktadır. Enfeksiyon renal skarın temel sebebi iken erişkinlerde beraberinde staz yoksa VUR tek başına renal fonksiyon kaybı oluşturmamaktadır.

### 7.3. Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabetik hastalarda asemptomatik bakteriüri ve İYE sıklığı artmıştır. Özellikle kadınlarda sıklık artmışken erkeklerde değişken sonuçlar elde eden çalışmalar mevcuttur. Papiller nekrozlu hastaların 1/2'si, perinefrik apseli hastaların 1/3'ü diyabetiktir. İYE sıklığının yanı sıra hastalık şiddeti de artmaktadır.

Diyabetli hastalarda asemptomatik bakteriüri ve semptomatik idrar yolu enfeksiyonu için sık sık antibiyotik kullanımı, dirençli patojenlerin (ESBL-pozitif Enterobacteriaceae, Karbapenem'e dirençli Enterobacteriaceae ve Vankomisin'e dirençli enterokoklar) görülme sıklığının artmasına neden olur.

Diyabetik hastalarda mesanenin boşaltılmasını bozan nörolojik komplikasyonlar ve renal vasküler hasarlar enfeksiyon sıklığından sorumlu tutulurken, glikozürinin enfeksiyona yatkınlığı artırdığı halen tartışmalıdır.



**Şekil 1.** Komplike ve Komplike olmayan İYE sınıflaması (Alıntıdır: EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzları, 2024).

## 7.4. HIV

HIV pozitif hastalarda İYE sıklığı yaklaşık 5 kat artmıştır. Ayrıca rekürrens sıklığı ve tedavi direnci de artmıştır.

## 7.5. Ürolitiazis

Üriner sistem taşlarının oluşturduğu obstrüksiyon ve mukoza zedelenmesi İYE sıklığını artırmaktadır.

## 7.6. Yaşlılık

Yaşlı kişilerde asemptomatik bakteriüri, özellikle de kadınlarda %20'ye çıkmaktadır. Hijyen problemleri, nörojenik ve obstrüktif mesane patolojileri ve ek morbiditeler nedeniyle İYE sıklığı da artmaktadır.

## 7.7. Gebelik

Gebelerde asemptomatik bakteriüri insidansı %7'ye kadar çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen gebelerin 1/3'ünde piyelonefrit gelişmektedir. Bu durumdan ise hormonal değişiklikler ve gebeliğe bağlı renal değişiklikler sorumlu tutulmaktadır.

Ayrıca menopoz, nefrokalsinozis, yetersiz sıvı alımı (dehidratasyon), üretra darlığı, nörojenik mesane, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, ürolojik girişimler, renal transplantasyon, hiperfosfatemi, fazla miktarda analjeziğe maruz kalma, gaita ve idrar inkontinansı ve gut gibi durumlarda da İYE riski artmıştır.

## 8. SINIFLAMA

Mevcut İYE kılavuzları, birtakım modifikasyonlarla birlikte sıklıkla komplike olmayan ve komplike İYE kavramını kullanmaktadır (Resim 1). 2011 yılında EAU Üroloji Bölümü, İYE'nin kliniğine, İYE'nin anatomik seviyesine, enfeksiyonun ciddiyetine, risk faktörlerinin sınıflandırılmasına ve uygun antimikrobiyal tedavinin mevcudiyetine dayanan ORENUC sınıflandırma sistemini önermiştir.

## 9. TANI

### 9.1. İdrar Analizleri

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı tam idrar tahlilinde (TİT) görülen patolojinin idrar kültürü ile doğrulanması sonucu koyulmaktadır.

**Tablo 1.** Üriner sistem enfeksiyonları klasifikasyonu (Alıntıdır: EAU Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzu, 2024).

Komplike Olmayan İYE	Akut, sporadik veya tekrarlayan alt (komplike olmayan sistit) ve/veya üst (komplike olmayan piyelonefrit) İYE, idrar yolunda bilinen ilgili anatomik ve fonksiyonel anormallikleri veya komorbiditeleri olmayan hamile olmayan kadınlarla sınırlıdır.
Komplike İYE	Komplike olmayan olarak tanımlanmayan tüm İYE'ler. Daha dar anlamda komplike bir seyir gösterme ihtimali olan hastadaki İYE'ler; tüm erkekler, hamile kadınlar, idrar yolunda ilgili anatomik veya fonksiyonel anormallikleri olan hastalar, kalıcı üriner kateterler, böbrek hastalıkları ve/veya diğer eşlik eden bağışıklık sistemi baskılayıcı hastalıkları olan hastalar (DM, vb.).
Tekrarlayan İYE	Komplike olmayan ve/veya komplike olan; son 6 ayda en az 2 kez İYE veya yılda 3 kez İYE nüks etmesidir.
Kataterle ilişkili İYE	Kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, mevcut üriner sistem kateterizasyonu olan veya son 48 saat içinde kateteri olan bir kişide meydana gelen İYE'lerdir.
Ürosepsis	Ürosepsis, üriner sistem ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır.

### İdrar Örneği Nasıl Alınmalı?

Sünnetli erkeklerde örnek alınmadan önce penis başı % 2' lik kastil sabunlu mendille temizlenmelidir. Sünnetsiz olanlar için, numune alınmadan önce sünnet derisi geri çekilmeli ve penis başı mendille temizlenmelidir. Orta akım idrar örneği steril bir kaptan toplanarak elde edilmelidir.

Kadın hastalar ise labium minusları ayırarak peri-üretal alanı % 2'lik kastil sabunlu mendille önden arkaya yıkayıp temizlemeleri ve ardından orta akım idrar örneği almalıdırlar.

Hastada kalıcı Foley kateter varsa ve idrar yolu enfeksiyonu şüphesi varsa, kateter çıkarılmalı ve steril koşullar altında yeni bir kateter yerleştirilerek örnek alınmalıdır. Örnek kesinlikle idrar torbalarından alınmamalıdır.

30 dakika süre boyunca idrar örneği oda sıcaklığında bozulmadan kalabilir. Eğer hemen laboratuvarda işlenmeyecekse idrar örneği +4 °C' de saklanmalıdır. Çünkü beklemiş idrar örneğinde bakteri kolonizasyonu ve pH değişiklikleri nedeniyle hücre lizisi meydana gelir.

### 9.1.2 Tam İdrar Tahlili (TİT)

İYE araştırmasında ilk basamak TİT'tir. İdrar örneğinin santrifüj sonrası sedimentinin mikroskopik incelemesinde her sahada 3 ve daha çok lökosit görülmesi piyüri olarak tanımlanır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzunda ise enfeksiyon için en az 10 lökosit görülmesi gerektiği belirtilmiştir. Burada unutulması gereken daha önce belirttiğimiz steril piyüriye sebep olan patolojilerdir.

Gram negatif bakterilerin çoğu nitratları nitrite indirgediğinden idrarda nitrit pozitifliği enfeksiyon için oldukça spesifiktir. Ayrıca lökosit yıkım ürünü olan lökosit esteraz varlığı da oldukça değerli bir bulgudur.

### 9.1.3 İdrar Kültürü

Uygun idrar örneği farklı agarlara ekilerek 37 °C'de en az 24 saat inkübe edilerek yapılır. Sonucun klinik olarak anlamlılığı, hastanın cinsiyeti, idrarın toplama yöntemi ve bakterinin tipine göre değişebilir. Suprapubik aspirasyonda tek bir gram (-) bakteri ya da 10<sup>3</sup> koloni gram (+) bakteri anlamlı iken kateterle alınan idrar örneğinde anlamlı sonuç genelde 10<sup>4</sup> kabul edilir. Normal örneklerde ise erkekte 10<sup>4</sup> anlamlı iken kadınlarda 10<sup>5</sup> koloni bulunmalıdır. Semptomu olmayan kişilerde birden çok bakteri tipinin üremesi kontaminasyon lehine değerlendirilir.

## 9.2. Görüntüleme Yöntemleri

Üriner sistem vakalarının çoğunda görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmaz. Tedavi altında semptomları devam eden ya da artan, komplikasyon bulguları gösteren, kliniğin bozulduğu, atipik bulgularla başvuran, tekrarlayan enfeksiyonları bulunan hastalarda görüntülemeye gerek duyulur. Ayrıca piyelonefrite obstrüksiyonun eşlik ettiğinden şüphelenilen durumlarda, ürolitiazis öyküsü varlığında, renal papiller nekrozu akla getiren durumlarda, genitoüriner cerrahi öyküsü varsa, KBY hastalarında, polikistik böbrek varlığında, tüberküloz öyküsü bulunanlarda, atipik mikroorganizma üremesi varlığı gibi durumlarda görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

En sık kullanılan yöntemler direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ve ultrasonografi (USG)'dir. Gerekli olgularda intravenöz pyelografi (İVP), voiding sistoüretrografi (VCUG), retrograd sistoüretrografi (RSUG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve hatta manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Bunlara hastalıklarda ayrı ayrı değineceğiz.

## 10. BÖBREĞİN NONSPESİFİK ENFEKSİYONLARI

### 10.1. Akut Piyelonefrit

Akut piyelonefrit renal parankim ve pelvisin inflamasyonu olup tanı klinik olarak konulur ve genelde yüksek ateş lomber hassasiyet ve piyüriden oluşan klasik tirad saptanır.

#### 10.1.1. Etiyoloji

En sık oluşum mekanizması asendan yolla alt üriner sistemden gelişmesidir. Etken olarak gram (-) bakteriler büyük kısmını oluşturur. E. coli yaklaşık %80'inden sorumludur. Ayrıca Klebsiella, Pseudomonas, Serratia, Citrobakter, Proteus, Enterobakterler diğer etkenlerdir. Hematojen yolla gelişen %15'lik grubun oluşumundan genelde Streptokoklar ve S. aureus sorumludur.

Hastaların immün sistemini etkileyen patolojiler (DM, HIV, vb.), VUR, üriner inkontinans, reproduktif çağıdaki cinsel aktif kadınlar, aile bireylerinde İYE öyküsü ve hastada İYE öyküsü piyelonefrit riskini artırmaktadır.

#### 10.1.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar genelde yüksek ateş, lomber ağrı ve alt üriner sistem semptomları ile başvurur. Dizüri, pollaküri, ani

idrara sıkışma ve inkontinans sıklıkla görülür. Hastaların kostovertebral açı hassasiyetleri vardır ve bazen abdominal distansiyon ve bulantı, kusma görülebilir.

Laboratuvar bulgularında genelde TİT'te piyürinin yanı sıra hematüri ve proteinüri de saptanabilir. Tam kan sayımında nötrofil hakimiyetinde hücrelerin oluşturduğu lökositöz saptanır. Ayrıca enfeksiyona bağlı eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif protein (CRP) düzeyinde artış görülür. Böbrek fonksiyon testleri (BFT) genelde normal sınırlardadır. Tedavi öncesi idrar ve hastanın ateşli döneminde ise kan kültürleri alınmalıdır. İdrar kültürleri genellikle pozitifdir ancak hastaların yaklaşık %20'sinde  $10^5$  CFU/mL'nin altında kolonizasyon vardır, bu nedenle idrarın Gram boyaması negatif sonuçlar verebilmektedir. Kadınlardaki komplike olmayan piyelonefrit vakalarının yaklaşık %25'inde kan kültürleri pozitifdir ve çoğunluğu idrar kültürüne benzerdir ve tedaviye ilişkin kararları etkilemez. Bu nedenle kadınlarda komplike olmayan piyelonefritin değerlendirilmesinde rutin olarak kan kültürü alınmamalıdır. Ancak sistemik toksisitesi olan, hastaneye yatması gereken veya gebelik gibi risk faktörleri bulunan kadın ve erkeklerde kan kültürü yapılmalıdır.

### 10.1.3. Radyolojik Görüntüleme

Akut piyelonefrite eşlik eden üriner obstrüksiyon şüphesi varsa USG oldukça önemlidir, ayrıca renal parankim ekojenitesi hakkında da bilgi verir. Tanı kesinleştirilemediyse veya hastanın kliniği tedaviye rağmen düzelmüyor ya da bozuluyorsa BT çekilebilir. Böbrekte ödeme bağlı büyüme, arteriyollere bası nedeniyle kanlanma azalması ve bu bölgelerde kama bulgusu görülmesi renal apselerin saptanmasında yüksek doğruluk oranına sahiptir. Radyonükleer incelemeler de kanlanma durumunu iyi gösteren tetkiklerdir. MRG sık kullanılmamakla birlikte enfeksiyona bağlı T2'de intensite artışı tipiktir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda da MRG ve USG fetüse zarar vermediği için özellikle gebelerde önerilen görüntüleme yöntemleridir. İVP artık pek uygulanmayan bir yöntem olmakla beraber hem fonksiyon hem de anatomi hakkında bilgi verebilir.

### 10.1.4. Ayırıcı Tanı

Hastaların bir kısmında abdominal distansiyon ve yaygın hassasiyet nedeniyle ayırıcı tanıda akut batın tablosunu bile taklit edebilen pek çok hastalık göz önüne alınmalıdır. Akut pankreatit, akut apandisit, divertikülit, akut kolesistit gibi abdominal patolojilerin yanında bazal pnömoni gibi akciğer problemleri ve kadınlarda

pelvik inflamatuvar hastalıklar da ayırıcı tanıda yer almaktadır.

### 10.1.5. Tedavi

Akut piyelonefrite tedavi kliniğe göre uygulanır. Akut piyelonefrite bağlı ürosepsis oranlarının yüksekliği nedeniyle hastaların yaklaşık %20-30'u hospitalize edilmektedir. Hastalara antibiyotik tedavisinin yanında oral/iv hidrasyon uygulanmalıdır.

Florokinolonlar ve sefalosporinler, komplike olmayan piyelonefritin oral ampirik tedavisi için önerilebilecek tek antimikrobiyal ajanlardır. Bununla birlikte, oral sefalosporinler, iv sefalosporinlerden önemli ölçüde daha düşük kan ve idrar konsantrasyonlarına ulaşır. Florokinolon hipersensitivitesi veya bilinen direnç durumunda, diğer kabul edilebilir seçenekler arasında trimetoprim-sülfametoksazol (160/800 mg) veya üropatojenin duyarlı olduğu biliniyorsa oral beta-laktamlar bulunur.

Komplike olmayan piyelonefrit için iv antimikrobiyal rejimler; florokinolon, aminoglikozit (ampisilinli veya ampisilinsiz) veya geniş spektrumlu bir sefalosporin veya penisilini içerebilir.

Karbapenemler ve yeni geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar, yalnızca çoklu ilaç direnci olan organizmaların varlığını gösteren erken kültür sonuçları olan hastalarda düşünülmelidir. Bu ajanlar arasındaki seçim, lokal direnç paternlerine dayanmalı ve ilaç duyarlılık sonuçlarına göre optimize edilmelidir.

Parenteral tedaviler için tedavi süresi genelde 1 hafta iken oral tedavilerde bu süre yaklaşık 2 haftadır.

## 10.2. Kronik Piyelonefrit

Böbrekte skar dokusu oluşumu, atrofi ve kronik böbrek yetmezliğine neden olan tekrarlayan enfeksiyonlar kronik piyelonefrit olarak tanımlanır. Tanı radyolojik ve asıl olarak patolojik yöntemle konulur.

### 10.2.1. Etiyoloji

En sık sebebi herhangi bir sebeple sık tekrarlayan akut piyelonefritlerdir. Bu nedenle etiyojisi akut piyelonefritle aynı olmakla birlikte genelde DM, ürolitiazis, obstrüksiyon, VUR gibi predispozan faktörler bulunur.

### 10.2.2. Semptomlar ve Bulgular

Kronik piyelonefritli hastalar genelde asemptomatiktir. Komplikasyonlara bağlı gelişen semptomlar nedeniyle başvururlar ve insidental olarak saptanırlar. Bulgular; böbrek yetmezliği, hipertansiyon, poliüri, halsizlik,

anemi, görme bozuklukları ve baş ağrısı gibi komplikasyon kaynaklı bulgulardır. Nadiren enfeksiyon atakları ile prezente olurlar.

Piyüri ve proteinüri görülebilir. İdrar kültüründe aktif enfeksiyon dönemlerinde üreme saptanabilir. Genelde renal kortikal ve medüller defekte bağlı olarak su ve sodyum kaybı yaşanmaktadır. Ayrıca kreatinin klirensi azalmış kan kreatinin düzeyi artmıştır ve serum kreatinin düzeyinin yüksekliği hastalığın şiddetiyle orantılıdır.

### 10.2.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de böbrekte küçülme, kaliksiyel yapılarda lokal genişleme ve küntleşme gibi deformasyonlar ve böbreğin etkilenen bölgelerinde ekojenite artışı saptanır.

İVP'de etkilenen böbrek küçük görülür. Kaliksiyel deformiteler ve skar bölgelerinde kortikal incelemeler saptanır. Etkilenen böbreğin konsantrasyon yeteneği azalmış, eskresyon süresi uzamış olarak görülür. BT'de yine böbreğin boyutlarında azalma, kalikslerde bozulmalar ve skar alanları saptanır. Böbrek dokusundaki skarı en iyi gösterecek tetkik ise radyonükleer inceleme olan DMSA'dır.

### 10.2.4. Ayırıcı Tanı

Kronik piyelonefrit nadiren analjezik nefropatisi, üriner tüberküloz, böbrek kitleleri ile karışabilir. Bu durumda BT en değerli ayırıcı tanı yöntemidir.

### 10.2.5. Tedavi

Kronik piyelonefritin standart bir tedavi şeması yoktur. Hastalığın oluşturduğu komplikasyonlar ve hastalığa zemin hazırlayan faktörler tespit edilerek medikal ve cerrahi tedavileri planlanır.

Akut ve/veya tekrarlayan bir enfeksiyon hali varsa antibiyotik tedavisi, obstrüksiyona yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojilerin cerrahi tedavisi, özellikle çocuklarda VUR varlığında profilaktik antibiyotik tedavisi, daha nadiren de kontrol altına alınamayan hipertansiyon ve atrofik taşlı böbrek varlığında nefrektomi tedavi seçenekleri arasındadır.

## 10.3. Ksantogranüloamatöz Piyelonefrit

Kronik bakteriyel enfeksiyonlar sonucu böbrekte lokal ya da yaygın süpüratif ve granüloamatöz inflamasyonla karakterize hastalıktır. Böbrekler genelde hidronefrotik ve obstrüktif yapıdadır.

### 10.3.1. Etiyoloji

Genelde obstrüksiyona sekonder sık İYE sonrası görülür. En sık etkenler E. coli ve Proteus'tur. Ayrıca daha nadir olarak Klebsiella, S. aureus, Pseudomonas ve Enterobakterler de etiyojide bulunur. Kadınlarda erkekler göre yaklaşık 3-4 kat fazla görülür. Etiyojide mikroorganizmanın kesin tanısı etkilenen renal dokunun kültürüyle konulabilir. Diyabetik, immüsuprese ve obez hastalarda sıklığı artmıştır.

### 10.3.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar ateş, yan ağrısı ve daha nadiren eşlik eden alt üriner sistem semptomlarıyla başvurur. Genelde muayenede parankim hasarına sekonder gelişen psödötümör yapısı ele gelir. İdrar tahlilinde piyüri ve proteinüri genelde görülebilir. Kültürde üreme %50-70 civarında saptanır. Hastaların BFT'sinde nadiren bozulma olurken yaklaşık %50'sinde karaciğer fonksiyon testleri bozulur.

Köpüksü yapıdaki yağ moleküllerini içeren makrofajların oluşturduğu ksantomlar hastalık için tipik olmakla birlikte, lezyonların sert, sarımtırak kitleler halindeki makroskopisi renal hücreli karsinomla karışabilmektedir.

### 10.3.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de genelde böbrek büyümüş, kitleye bağlı asimetrik yapıda, heterojen dokulu ve kortikomedüller bileşke ayırımı net yapılamayacak halde görülür. BT tanıda en güvenilir radyolojik tetkiktir. Genelde taş izlenir. Lezyonların periferi kontrastlanırken santralleri kontrast tutmaz ve pü içerir. İnflamasyon çevre dokuya yayılırsa perinefrik yağ dokusu ve gerato fasyası kalınlaşır. MRG de BT'ye yakın etkinlikte olmakla birlikte kullanımını BT kadar yaygın değildir. İVP'de böbreğin hidronefrotik ve büyük görünmesinin yanı sıra genelde taş ya da dolma defekti görülür.

### 10.3.4. Tedavi

Tedavi genel olarak antibiyotik baskısı altında parsiyel ya da total nefrektomidir. Genelde total nefrektomi gerekmekte ise de antibiyotik ve perkütan drenaj tedavisi uygulanmış olan seçilmiş vakalar bildirilmiştir. Tedavi başarısızlığı kütanöz ya da gastrointestinal fistül gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığı için dikkatli olunmalıdır.

## 10.4. Renal Apse

Böbrek dokusunda likefaksiyon sonrası bu bölgelerde gelişen sekestrasyon sonrası oluşan patolojilerdir. Oldukça yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla seyredeler.

### 10.4.1. Etiyoloji

Çoğunlukla hematojen yolla yayılan gram (+) ve asendan yolla gelen gram (-) bakteriler oluşturur. DM varlığında, intravenöz ilaç bağımlılarında, diyaliz tedavisi alan hastalarda sıklığı fazladır. En sık patojen E. coli ve Proteus'tur. Kortikal apseler daha ziyade hematojen yolla yayılan gram (+) bakterilerden kaynaklanırken, kortikomedüller alandaki apseler asendan yolla gelen gram (-) bakterilerin oluşturduğu patolojilerdir.

### 10.4.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar genelde ateş, yan ağrısı, titreme, bulantı, kusma ve dizüri şikayetleriyle başvurur. İdrar tahlilinde piyüri sık olmakla beraber yaklaşık 1/4'ünde normaldir. Ayrıca idrar kültüründe üreme oranı en fazla %30-35 dolaylarındadır. Tam kan sayımında genelde lökositoz saptanır. Klinik apsenin büyüklüğü ve herhangi bir yere drene olup olmamasına göre çok fazla değişiklik gösterebilmektedir.

### 10.4.3. Radyolojik Görüntüleme

DÜSG'de böbrek gölgesi büyüktür, psoas kası silinmiştir ve değişik tarzda opasiteler bulunabilir. USG'de genelde düşük dansiteli kistik kitleler şeklinde görülürler. BT tanıda en yararlı tetkiktir. Böbrek büyümüştür ve içinde sıvı dansitesinde, kalın çeperli ve çepeçevre kontrast tutan kitleler halinde apseler izlenir.

### 10.4.4. Tedavi

Tedavide ilk seçenek antibiyotik tedavidir ve geniş spektrumlu olmalıdır. Genellikle 3 cm altındaki tek apselerde uygulanan bu tedavi bunun dışında kalan asıl büyük grup için yeterli değildir. Bu durumda tedaviye perkütan drenajla devam edilmeli ve gelen mayinin kültür sonucuna göre antibiyotik başlanmalıdır. Perkütan drenaj sağlanamıyorsa açık cerrahi drenaj ve antibiyotikli solüsyonla yıkama uygulanabilir. Açık cerrahide renal parankim hasarı lokalize ise parsiyel, yaygın ise total nefrektomi yapmak gerekir.

## 10.5. Perirenal Apse

Perinefrik alanda süperatif enfeksiyon sonucu pürülan materyal birikmesi durumudur.

### 10.5.1. Etiyoloji

Perinefrik apseler genelde renal kortikal ve kortikomedüller apselerin perinefrik alana fistülize olması sonucu gelişirler. Bu nedenle renal apselerle aynı olarak etiyolojide hematojen yolla yayılan gram (+) ve asendan yolla yayılan gram (-) bakteriler rol alır.

Ayrıca daha nadir olarak pankreatit, divertikülit, apandisit ve kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalık da perinefrik apseye yol açabilmektedir.

### 10.5.2. Semptomlar ve Bulgular

Belirtileri apsenin boyutuna ve yerine göre oldukça değişiklik gösteren perinefrik apselerde hasta genelde ateş, titreme, yan ağrısı, halsizlik gibi yakınmalarla başvurur. Ayrıca apsenin bulunduğu bölgede kızarıklık şişlik ve şiddetli hassasiyet dahi bulunabilir. Apse böbrek parankimi ile gerato fasyası arasında geliştiğinden TİT normal olabilir. İdrar kültüründe üreme oranları da çok yüksek değildir. Tam kan sayımında lökositoz, CRP ve sedimentasyon hızı genellikle artmıştır.

### 10.5.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de böbrek çevresinde anekoik yoğun sıvı dansitesi içeren kistik yapı görülür. BT en iyi tanı yöntemidir; apsenin yeri, boyutu ve çevreyle olan ilişkisi hakkında çok iyi bilgi verir.

### 10.5.4. Tedavi

Perinefrik apsede tedavi planı asıl olarak antibiyotik tedavisi altında apse drenajından oluşmaktadır. Genelde kültürlerde üreme olmadığından geniş spektrumlu bir ampirik tedavi eşliğinde perkütan drenaj uygulanır. Eğer perkütan drenaj başarılı olmazsa açık drenaj, parsiyel veya total nefrektomi uygulanabilir. Drenaj mayisinden kültür yapılmalı ve antibiyogram doğrultusunda uygun antibiyotik verilmelidir. Uzun süren drenaj mevcutsa sklerozan ajanlar kullanılabilir. Apsenin tekrarlamaması için dikkatli takip altına alınmalı, altta yatan anatomik veya fizyolojik predispozan faktörler de medikal ya da cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Mortalite oranları %20'leri bulmaktadır.

## 10.6. Amfizematöz Piyelonefrit

Renal veya perirenal dokuda gaz oluşumuyla karakterize nekrotizan bir enfeksiyondur.

### 10.6.1. Etiyoloji

Hastaların neredeyse %90'ının DM'li kişiler oluşturur. En sık etken E. coli, K. pneumoniae ve E. cloacae'dir. Üriner staz ve taş hastalarında risk artmıştır.

### 10.6.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar ateş, yan ağrısı, dizüri, pnömatri ve bulantı, kusma ile başvururlar. Nadiren BFT bozulur. İdrar kültüründe üreme sıklıkla görülür.

### 10.6.3. Radyolojik Görüntüleme

DÜŞG'de etkilenen böbreğin konturlarını kaplayan gaz tipiktir. USG'de büyük böbrek ve çevresini ve bazen toplayıcı sistemi dolduran hava saptanabilir. BT en iyi tanı yöntemidir.

### 10.6.4. Tedavi

Amfizematöz piyelonefritte tedavide ilk basamak hidrasyon, parenteral antibiyotik ve hasta diyabetikse kan şekeri regülasyonudur. Bu tedavilere ek olarak drenaj yapılması iyileşmeyi hem artırmakta hem de hızlandırmaktadır. Gerekli durumlarda nefrektomi de uygulanabilmektedir. BFT bozukluğu, gaz miktarının fazla olması, trombosit düşüklüğü ve yoğun koleksiyon varlığı gibi kötü prognostik faktörleri bulunan bu hastalıkta mortalite oranları %50'lere çıkabilmektedir.

## 11. MESANENİN NONSPESİFİK ENFEKSİYONLARI

### 11.1. Komplike Olmayan Sistit

Ürolojide karşılaşılan enfeksiyonların büyük çoğunluğu akut komplikasyonsuz sistittir. Çoğu zaman bu enfeksiyonlar ürolog haricinde pratisyen hekimler tarafından tedavi edilir. Komplike olmayan sistit vakalarının çoğu kadınlarda görülür. Her yıl kadınların yaklaşık %10'u İYE geçirdiğini bildirmektedir ve tüm kadınların %50'sinden fazlası yaşamları boyunca bu tür en az bir enfeksiyona yakalanmaktadır. Komplike olmayan sistit ergenlik öncesi kızlarda ara sıra ortaya çıkar; ancak geç ergenlik döneminde ve yaşamın ikinci ve dördüncü dekatlarında görülme sıklığı büyük ölçüde artar. 20 ila 40 yaş arasındaki kadınların %25-30'unda geçirilmiş İYE öyküsü vardır. Çok daha az yaygın olmasına rağmen, genç erkeklerde idrar yollarının yapısal veya fonksiyonel anormallikleri olmaksızın da akut sistit görülebilir.

Risk faktörleri yeni bir cinsel partner, idrar yolu enfeksiyonu geçmişi olan bir anne, çocukluk döneminde İYE geçirmiş olması, cinsel ilişki ve spermisid kullanımını içerir. Seks partnerlerinin bağırsak ve idrar florasında aynı E. coli'nin gösterilmesi, üropatojenlerin cinsel yolla bulaştığını düşündürmektedir.

E. coli genç kadınlarda akut sistit vakalarının %75-90'ına neden olan organizmadır. Derinin komensal bir organizması olan S. saprophyticus, genç kadınlarda akut sistitin ikinci en yaygın nedenidir ve bu enfeksiyonların %10-20'sini oluşturur. Daha az sıklıkla dahil olan diğer organizmalar arasında Klebsiella, Proteus ve Enterococcus türleri bulunur. Erkeklerde E. coli ve diğer Enterobacteriaceae en sık tanımlanan organizmalardır.

### 11.1.1 Semptomlar ve Bulgular

Hastalar dizüri, pollaküri, noktüri, ani idrara sıkışma, rezidü idrar hissi ve ani idrara sıkışma, suprapubik ağrı, bel ağrısı ve hematüri gibi şikayetlerle başvurur. Sistit, mesane mukozasının yüzeysel bir enfeksiyonudur; bu nedenle ateş, titreme ve diğer sistemik belirtiler genellikle mevcut değildir.

Her ne kadar birçok hasta kötü kokulu veya bulanık idrardan şikayet ederek İYE için tedavi talebinde bulursa da yapılan çalışmalar bu semptomların özellikle de spesifik İYE semptomlarının yokluğunda, İYE varlığının güvenilir göstergesi olmadığına işaret etmektedir. Hastalarda bu semptomların biri veya her ikisi de mevcut ancak daha önce bahsedilen klasik semptomlardan hiçbiri yoksa, yoğun bir şekilde sıvı almaları ve daha sonra yeniden değerlendirilmeleri açısından teşvik edilmelidir.

Sistit tanısı bazen zor olabilir çünkü birçok hasta başlangıçta diğer alt üriner sistem patolojileriyle ilişkili pollaküri, ani idrara sıkışma hissi veya idrar kaçırma gibi semptomlardan şikayetçidir. Genel olarak, dizürinin akut başlangıcı ve başlangıçtaki işeme semptomlarındaki ani değişiklik, akut komplikasyonsuz sistit tanısı konulması açısından önemlidir.

İdrar tahlilinde bakteriüri, hematüri ve piyüri görülür. Tam kan sayımı ve kan biyokimyası genelde normaldir. Atipik semptomları olan, akut piyelonefrit şüphesi olan, uygun antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ve gebelerde idrar kültürü alınması önerilir.

### 11.1.2 Tedavi

Kültür sonucunda saptanan antibiyograma göre antibiyotik tedavisi temel yaklaşımdır. Bununla birlikte özellikle kadın hastalarda komplike olmayan sistitte kültür yapılmadan antibiyotik tedavisi de verilebilir. Tek doz fosfomisin trometamol bu durumlarda sık kullanılmaktadır. En sık kullanılan diğer antibiyotikler trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin'dir. Tedavi süresi 5 gündür. Semptomlara yönelik bol sıvı alımı,



analjezik, sıcak su torbası, oturma banyosu ve inkontinans varsa antikolinergikler faydalı olabilmektedir.

Aminopenisilinler, dünya çapındaki yüksek E. coli direnci nedeniyle artık ampirik tedavi için uygun değildir. Ampisilin/sülbaktam veya amoksisilin/klavulanik asit, oral sefalosporinler ve bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyon halindeki aminopenisilinler, ekolojik yan etkiler nedeniyle ampirik tedavi için önerilmemekle birlikte seçilmiş vakalarda kullanılabilir.

Avrupa Komisyonu 11.03.2019'da florokinolonların etkisizleştirici ve potansiyel olarak uzun süreli yan etkileri nedeniyle kullanımına ilişkin katı düzenleyici koşullar uygulamaya koymuştur. Komplike olmayan sistitte, florokinolon yalnızca yaygın olarak önerilen diğer antibakteriyel ajanların kullanılmasının uygun olmadığı düşünüldüğünde kullanılmalıdır.

### 11.1.2.1 Gebelikte Sistit

Gebelikte sistit tedavisi için kısa süreli antimikrobiyal tedavi düşünülmelidir, ancak tüm antimikrobiyaller hamilelik sırasında uygun değildir. Genel olarak penisilinler, sefalosporinler, fosfomisin trometamol, nitrofurantoin (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği durumunda ve gebeliğin son dönemi hariç), trimetoprim (gebeliğin ilk trimesteri hariç) ve sülfonamidler (gebeliğin son trimesteri hariç) düşünülebilir.

### 11.2.1.2 Erkeklerde Sistit

Erkeklerde prostat tutulumu olmayan sistit nadirdir ve komplike bir enfeksiyon olarak sınıflandırılmalıdır. Bu nedenle, İYE semptomları olan erkeklerde prostat dokusuna nüfuz eden antimikrobiyallerle tedavi gereklidir. Duyarlılık testi uygunsa, tercihen trimetoprim sülfametoksazol veya bir florokinolon ile en az 7 günlük bir tedavi süresi önerilir.

## 12. KOMPLİKE İYE

### 12.1. Klinik

Komplike İYE, konakçının üriner sistemindeki spesifik anatomik ya da fonksiyonel anormallikler nedeniyle, mevcut enfeksiyon durumunun, komplike olmayan enfeksiyonlara kıyasla daha zor tedavi edilebilecek durumda olduğu bireylerde karşımıza çıkar.

İYE'yi komplike olarak sınıflandıran konak faktörleri sistosel, fistül, divertikül gibi anatomik anormallikler; hastane enfeksiyonu, cerrahi girişim, kalıcı kateter gibi iyatrojenik nedenler; üreteropelvik bileşke darlığı,

üreter darlığı ve mesane çıkış obstrüksiyonu üriner sistem darlıkları; nörolojik hastalıklar, pelvik taban disfonksiyonu, VUR, inkontinans, rezidüel idrarda artışa gibi işeme disfonksiyonuna neden olan durumlar sayılabilir. Bunun yanında gebelik, ürolitiazis, DM, izole çoklu ilaca dirençli organizmalar ve immüsupresyon diğer faktörlerdir.

Klinik spektrum hafif sistitten hayatı tehdit eden enfeksiyonlara ve ürosepsise kadar değişir. Bu enfeksiyonlara birden fazla antimikrobiyal ajana dirençli geniş bir yelpazedeki bakteri türleri neden olabilir. Bu nedenle bakteriyi ve antimikrobiyal duyarlılığını belirlemek için idrar kültürleri zorunludur. Çok çeşitli mikroorganizmalar komplike İYE'lere neden olur. Spektrum komplike olmayan İYE'lerden çok daha geniştir ve bakterilerin dirençli olma olasılığı, komplike olmayan İYE'lerde izole edilen bakterilere oranla daha fazladır.

### 12.2. Tedavi

Ürolojik anormalliğin veya altta yatan komplike faktörün uygun yönetimi tedavide zorunludur. Komplike İYE için optimal antimikrobiyal tedavi, klinik bulguların ciddiyetine, lokal direnç paternlerine ve spesifik konak faktörlerine bağlıdır. Ek olarak, idrar kültürü ve duyarlılık testi yapılmalı, ampirik tedavi başlanmalı ve ardından izole edilen üropatojene uygun bir antimikrobiyal oral ajana geçilmelidir.

Hastaneye yatmayı gerektiren ve sistemik semptomları olan İYE'li hastalar, başlangıçta, amoksisilin içeren/içermeyen bir aminoglikozid veya 2./3. kuşak sefalosporin veya aminoglikozid içeren/içermeyen geniş spektrumlu penisilin gibi intravenöz yolla uygulanan bir antimikrobiyal rejimle tedavi edilmelidir. Bu ajanlar arasındaki seçim, yerel direnç verilerine dayandırılmalı ve rejim, duyarlılık sonuçlarına göre uyarlanmalıdır.

Özellikle üroloji bölümüne başvuran hastalardaki yüksek direnç derecesi göz önüne alındığında, özellikle hasta son altı ayda siprofloksasin kullanmışsa, florokinolonlar ampirik antimikrobiyal tedavi olarak uygun değildir. Florokinolonlar yalnızca hastalık şiddetli olmadığında, ilk olarak oral tedaviye başlamanın güvenli olduğu kabul edildiğinde veya hastanın beta-laktam antimikrobiyallere karşı anafilaktik reaksiyonu varsa ampirik tedavi olarak önerilebilir.

Tedavi genellikle kültüre özgü antibiyotiklerle 10-14 gün sürdürülür. Hastanın ateşinin olmaması ve klinik olarak stabil olması durumunda parenteral tedaviden oral tedaviye geçilir. Hasta tedaviye yanıt vermezse idrar kültürleri tekrarlanmalıdır.

## 13. KATATER İLE İLİŞKİLİ İYE

Kateterle ilişkili İYE (cİYE), üriner sistemi halihazırda kateterize edilmiş veya son 48 saat içinde kateterize edilmiş bir kişide meydana gelen İYE'leri ifade eder. cİYE tanısı konulabilmesi için, hastada bir İYE semptomunun varlığı ve idrar kültüründe tek bir organizmanın 100.000 CFU/mL'den fazla olması gerekir. Piyüri bu popülasyonda enfeksiyonun ayırt edici bir göstergesi değildir.

cİYE en yaygın hastane enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir. Kalıcı bir kateter varlığında bakteriürinin gelişmesi kaçınılmazdır ve kalıcı kateterizasyon varlığında her geçen gün için enfeksiyon oranında yaklaşık %10 artış meydana gelir. Temiz aralıklı kateterizasyonda ise, her bir kateterizasyon işlemi %1-3 arasında değişen bakteriüri oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Üriner kateterizasyon, konak savunma mekanizmalarını bozmakta ve üropatojenlerin mesaneye daha kolay ulaşmasını sağlamaktadır.

Kateterle ilişkili bakteriüri gelişme olasılığının artmasıyla ilişkili en önemli risk faktörleri, kateterizasyon süresi, kadın cinsiyet ve kateter bakımının ihmalidir.

Kateterle ilişkili bakteriürisi olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Suprapubik rahatsızlık, ateş, titreme ve yan ağrısı gelişmesi semptomatik bir İYE'yi işaret edebilir.

Bakteriüri oluşumunu en aza indirmek için kateterin aseptik şartlarda dikkatlice yerleştirilmesi ve kapalı bir drenaj sisteminin olması gerekmektedir. Kateterme bileşkesi günlük olarak su ile temizlenmelidir. Pseudomonas gibi dirençli patojenlerin kolonizasyonuna yol açabileceği için antimikrobiyal ajanlardan kaçınılmalıdır.

Kalıcı kateteri olan hastalar yalnızca semptomatik hale geldiklerinde tedavi edilmelidir. Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce idrar kültürleri yapılmalıdır. Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kalıcı kateter değiştirilmeli veya çıkarılmalıdır.

Temiz aralıklı kateterizasyon kullanan hastalarda klinik İYE'yi önlemek için rutin olarak antibiyotik profilaksisi kullanılması önerilmemektedir.

## 14. TEKRARLAYAN İYE

### 14.1. Klinik

Tekrarlayan İYE, 6 aylık bir dönemde 2 kez İYE geçirilmesi veya 12 aylık bir dönemde  $\geq 3$  kez İYE geçirilmesi olarak tanımlanır.

Bir İYE gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri yakın zamanda geçirilmiş önceki bir İYE'dir. Tek-

rarlayan İYE, idrar yolunda persiste eden enfeksiyona veya daha yaygın olarak reenfeksiyona ikincil olarak karşımıza çıkmaktadır. Aynı bakteri türünün persiste etmesi durumunda genellikle kısa bir zaman diliminde tekrarlayan enfeksiyonlar karşımıza çıkarken, reenfeksiyonlar genellikle uzun zaman aralıklarında meydana gelir. Reenfeksiyonlar, tedaviden 2 haftadan daha fazla süre sonrasında aynı veya farklı bir mikroorganizma nedeniyle oluşur. Reenfeksiyon muhtemelen üropatojenlerin dışkı florasından idrar yoluna asendan ulaşmasına veya üroepitelyal hücre içi kolonilerdeki bakterilerin yeniden ortaya çıkmasına ikincil gelişir. Erkeklerde reenfeksiyonların görülmesi, anatomik anormalliklerin varlığına dair şüphe uyandıracıdır.

Tekrarlayan İYE'si olan bir kadının değerlendirilmesinde klinik odak noktası, tekrarlayan enfeksiyonlara yönelik risk faktörlerini tanımlayarak ve tekrarlayan enfeksiyonlara katkıda bulunan davranışsal değişikliklerle tekrar İYE'yi önlemek olmalıdır. Kapsamlı bir tıbbi anamnez almak önemlidir. Önceki enfeksiyon sayısının ve sıklığının, kültür sonuçlarının, ilişkili semptomların ve risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir.

Kadınlarda nüks için önemli risk faktörleri arasında cinsel aktivite, son bir yıl içinde yeni bir cinsel partner, menopoz, spermisid kullanım, birinci derece kadın akrabalarda İYE öyküsü ve yakın zamanda antimikrobiyal kullanımı yer almaktadır. Menopoz sonrası kadınlarda tekrarlayan İYE risk faktörleri arasında idrar kaçırma, işeme sonrası rezidü idrar miktarının fazla olması ve sistosel varlığı yer alır.

Fizik muayenede suprapubik bölgenin palpe edilmesi ve pelvik muayenenin yapılması önemlidir. Pelvik muayenede, özellikle menopoz sonrası kadınlar vajinal epitelyal atrofi açısından değerlendirilmelidir. Tekrarlayan İYE nedenlerinden olan pelvik organ prolapsusu ve üretral divertikül varlığı pelvik muayene sırasında saptanabilir.

Tekrarlayan İYE geçiren hastalarda, TİT ve idrar kültürü alınmalıdır. Tekrarlayan İYE olan tüm kadınlarda görüntüleme ve sistoskopik değerlendirme gerekli değildir. Ancak daha önce üriner sistem travması veya ameliyatı geçirmiş olan, daha önce mesane veya böbrek taşı olan, enfeksiyonun çözülmesinden sonra gros hematürisi olan, obstrüktif semptomları olan, kültürde üreaz pozitif bakteri görülen, daha önce abdominopelvik malignitesi olan, DM veya diğer bağışıklık yetersizliği olan, pnömatüri, fekalüri, tekrarlanan piyelonefrit öyküsü olan, İYE tedavisi sonrası asemptomatik mikrohematürisi olan hastaların değerlendirilmesinde görüntüleme ve sistoskopi gerekebilir.

## 14.2. Tedavi

Tekrarlayan enfeksiyonları en aza indirmeye yönelik tedavi seçenekleri arasında davranışsal değişiklikler, antibiyotik dışı tedavilerin kullanımı ve son basamak olarak da antibiyotik tedavisi ve profilaksi yer alır.

### 14.2.1. Davranışsal değişiklikler

İYE'li kadınlara, uzun süreli profilaktik ilaç tedavisine başlamadan önce İYE risk faktörlerinden kaçınmaları (yetersiz hidrasyon, cinsel ilişki sonrası idrar yapmada gecikme, idrar yapmayı geciktirme, anogenital bölgenin temizliğini arkadan öne doğru yapma, sıkı iç çamaşırı giyme) konusunda danışmanlık verilmelidir.

### 14.2.2. Yaban Mersini

Yaban mersini aktif bileşenlerden biri, *E. coli*'nin P fimbrialarının üroepitelyal hücrelere yapışmasını önleyen polifenol tip A proantosiyaniidindir (PAC). Yapılan meta analizlerde tekrarlayan İYE'de faydalı olduğu gösterilmiş olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Avrupa kılavuzlarında yaban mersini ürünlerinin etkinliği belirsiz olsa da paneldeki klinisyenlerin fikir birliği; kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte kar-zarar oranı göz önüne alındığında kadınlarda tekrarlayan İYE'nin önlenmesi için bu preparatların önerebileceği doğrultusundadır. Ancak uygun doz ve tedavi süresi ile ilgili net bir klinik kanıt bulunmamaktadır.

### 14.2.3. Hormon Replasmanı

Azalan östrojen seviyeleri, vajen epitelinin atrofiye olmasına ve vajinal pH'nın artmasına neden olur, bu da bakterilerin gelişmesi için daha uygun bir ortam yaratır. Sonuç olarak östrojen eksikliği, vajinal mikroflorada laktobasil kaybı ve *E. coli* kolonizasyonunun artması dahil olmak üzere belirgin değişikliklere neden olur.

Topikal östrojen kullanımının tekrarlayan İYE'leri önlemede etkili olduğu bulunmuştur. Tüm çalışmalar, bu uygulamanın plaseboya göre üstün olduğunu; ancak antibiyotiklere kıyasla daha düşük etkinliğe sahip olduğunu bildirilmiştir.

Vajinal östrojen kullanımının faydalı etkisinin ortaya çıkması 12 haftayı bulabilmektedir.

Farmakokinetiği nedeniyle vajinal uygulamanın sistematik bir yan etkisi yoktur; ancak lokal irritasyon ve küçük kanamalara neden olabilir.

### 14.2.4. İmmünoaktif Profilaksi

Oral immün stimülan OM-89 (Uro-Vaxum), heat-killed üropatojenik *E. coli*'nin 18 serotipini içeren bir ekstrakttır. Farklı serotipler nötrofilleri ve makrofaj fagozitozunu artırır, böylece konakçının bağışıklık sistemini üropatojenik *E. coli*'yi hedeflemesi için uyarır.

Yapılan çalışmalar tüm yaş gruplarında tekrarlayan İYE'yi azaltmak için immünoaktif profilaksi kullanımını destekler niteliktedir.

### 14.2.5. Probiyotiklerle Profilaksi

Bazı laktobasil türleri üropatojenik bakterilerin ürogenital epitelde ortaya çıkmasına engel olabilir.

*L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54 ve RC-14, *L. casei* shirota veya *L. crispatus* CTV-05 içeren probiyotikler, vajinal flora restorasyonu ve tekrarlayan İYE'lerin önlenmesi için düşük kanıt düzeyi ile etkili olabileceği unutulmamalıdır.

### 14.2.6. D-mannoz ile Profilaksi

D-mannoz, son zamanlarda bakterilerin ürotelyuma yapışmasını önleme konusunda umut vaat eden basit şekerdir.

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ataklarını azaltmak için D-mannoz kullanılabilir, ancak hastalar, etkinliğine ilişkin genel olarak zayıf ve çelişkili kanıtlar olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

### 14.2.7. Metenamin

Metenamin tuzlarının %70-90'ı böbreklerden atılır ve asidik ortamda (pH <6) amonyak ve formaldehite dönüştürülür. Formaldehit, konsantrasyonuna bağlı olarak idrarda bakterisidal veya bakteriyostatik etki gösterir. Bu oral tabletler alındığında idrarın asitlenmesini sağlamak için, metenamin ile birlikte yüksek dozda askorbik asit (C vitamini) (1-4 g) alınabilir. Metenamin hippurat bilinen üriner anomalisi olan hastalarda etkili değildir.

Üriner anomalisi olmayan kadınlarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ataklarını azaltmak için metenamin hippurat kullanılabilir.

### 14.2.8. Endovezikal İnstitasyon

Endovezikal hyalüronik asit (HA) ve kondroitin sülfat (CS) institasyonu, interstisyel sistit, aşırı aktif mesane, radyasyon sistiti tedavisinde ve tekrarlayan İYE'nin önlenmesinde glikozaminoglikan tabakasının yenilenmesi için kullanılmıştır.

Daha az invazif önleyici yaklaşımların başarısız olduğu hastalarda tekrarlayan İYE'leri önlemek için endovezikal HA instilasyonu veya HA + CS kombinasyonu kullanılabilir.

### 14.2.9. Sürekli düşük doz antibiyotik profilaksisi ve cinsel ilişki sonrası profilaksi

Tekrarlayan İYE'ler için yaygın olarak savunulan bir diğer tedavi seçeneği, düşük doz antibiyotiklerle günlük profilaksidir. Diğer tedavi seçenekleri etkili olmadığında cinsel ilişki ile İYE başlangıcı arasında kesin bir nedensellik ilişkisi olan hastalarda postkoital antibiyotik kullanımı düşünülebilir.

Antibiyotik olarak günde bir kez 50 mg veya 100 mg nitrofurantoin, 10 günde 1 kez 3 g fosfomisin trometamol, günde 1 kez 100 mg trimetoprim ve gebelik sırasında ise 125 mg veya 250 mg sefalekssin veya günde 1 kez 250 mg sefaklor kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- Bonkat G, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol, 2024
- Jennifer Anger, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. 2019.
- Bjerklund Johansen TE, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: p. 64-70.
- Mody L, et al. Urinary tract infections in older women: a clinical review. Jama, 2014. 311 (8): p. 844-54.
- Smith's General Urology 17th edition 2006. Tanagho and McAninch, eds. Chapter 13. "Bacterial Infections of the Urinary Tract" Nguyen, Hiep. pp. 203 – 227.
- U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Uncomplicated Urinary Tract Infections Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, 1998.
- Elder, H.A., et al. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1971. 111: 441.
- Green, H., et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: Retrospective observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. 32: 127.
- Kutlu, S.S., et al. Is short course of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria before urologic surgical procedures sufficient? J Infect Dev Ctries, 2012. 6: 143.
- Harding, G.K., et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med, 2002. 347: 1576.
- Mody, L., et al. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA, 2014. 311: 844.
- Cooper, F.P., et al. Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7: CD011115.
- Foxman, B., et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. J Clin Epidemiol, 2001. 54: 710.
- Foxman, B., et al. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect Dis Clin North Am, 2003. 17: 227.
- Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. Curr Opin Urol, 2002. 12 (1): p. 51-5.
- Silver SA, et al. Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? Can J Infect Dis Med Microbiol, 2009. 20 (4): p. 107-11.
- Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. Infect Dis Clin North Am, 2014. 28 (1): p. 91-104.
- Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. Urology 2009; 73: 538–42.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16: 128–40.
- Sunden F, Hakansson L, Ljunggren, Wullt B. Bacterial interference is deliberate colonization with Escherichia coli 83972 an alternative treatment for patients with recurrent urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2006; 28.
- Tenke P, et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents, 2008. 31 Suppl 1: p. S68-78.
- Wagenlehner, F.M., et al. Antimicrobials in urogenital infections. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: 3.
- Scholes, D., et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med, 2005. 142: 20.
- Hooton, T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med, 2012. 366: 1028.
- Mombelli, G., et al. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. Arch Intern Med, 1999. 159: 53.
- Wagenlehner, F., et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. Pathogens, 2016. 5.
- Pickard R, et al. Antimicrobial catheters for reduction of symptomatic urinary tract infection in adults requiring short-term catheterisation in hospital: a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2012. 380 (9857): p. 1927-35.
- Ma JF, et al. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. Urol Clin North Am, 2004. 31 (3): p. 517-26.
- Zorc JJ, et al. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev, 2005. 18 (2): p. 417-22.
- Kass EJ, et al. The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. J Urol, 1992. 148 (2 Pt 2): p. 606-8.
- Jakobsson B, et al. Diagnostic significance of 99m Tc- dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. Arch Dis Child, 1992. 67 (11): p. 1338-42.
- Kimberly L. Cooper, Gina M. Badalato, and Matthew P. Rutman. Campbell Walsh Wein Urology, 12th Edition. Alan W. Partin. (Printed in Canada: Elsevier, 2021) Part IV, Chapter 55: p1129-1201.



Fikret ERDEMİR, Şahin KILIÇ, Fatih FIRAT

### GİRİŞ

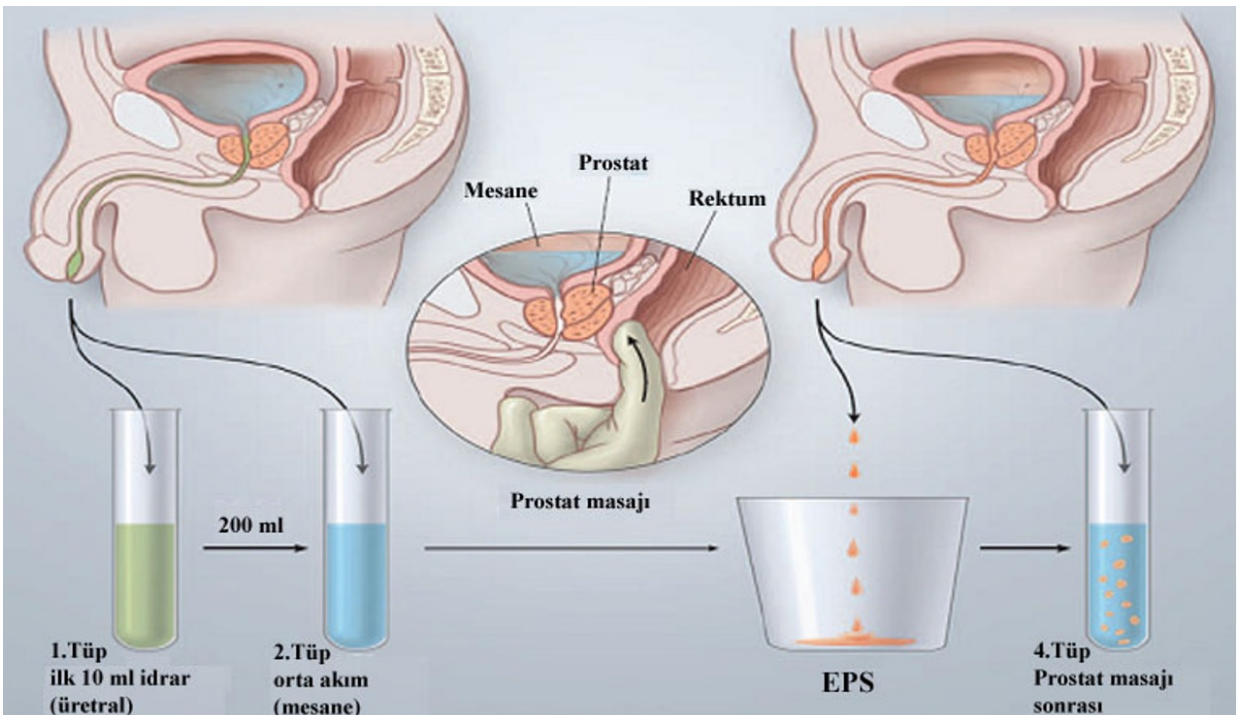
Prostatitler, değişen klinik özelliklere sahip çeşitli sendromlar olarak ortaya çıkan prostat bezinin bir enfeksiyonu veya enflamasyonudur. İlk olarak 1838 yılında tanımlanmışlardır. Geleneksel bir enfeksiyon algısından ziyade, yaşam kalitesini ciddi şekilde bozan prostat enflamasyonu, nörolojik ve üriner sistem yakınmalarıyla birlikte gastrointestinal ve kas sistemini de etkileyen karmaşık bir durum olarak düşünülmelidir.

Prostatitlerin teşhis ve tedavisi, hastaların semptomlarının yönetilmesi ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle, prostatitlerin patofizyolojisi, tanı yöntemleri ve tedavi stratejileri üzerine yapılan araştırmalar, üroloji alanında büyük bir öneme sahiptir. Bu bölüm, prostatitler hakkında güncel

ve kapsamlı bir bilgi kaynağı sunarak, sağlık profesyonellerinin ve araştırmacıların bu hastalığı daha iyi anlamalarına katkı sağlamayı hedeflemektedir.

### SINIFLAMA

Geleneksel prostatit sınıflaması 1974 yılında Dracht tarafından, Meares ve Stamey'in tanımladığı 4 tüp testinde postatik sıvı esas alınarak 4 sınıf şeklinde yapılmıştır. Dört tüp testinde 1. tüpe ilk 10 ml'lik idrar alınırken, 200 cc idrar yapımı sonrası alınan 10 cc'lik idrar 2. tüpü, yaklaşık 1 dakika süren prostat masajı sonrası alınan prostat sekresyonu 3. tüpü ve en son alınan 10 cc'lik idrarda 4. tüpü oluşturmaktadır. Bu değerlendirmede 1. tüp üretra, 2. tüp mesane ve 3. ile 4. tüpte prostata karşılık gelmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Dört tüp testi

1999 yılında ise Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (NIH) 4 tüp testi esas alınarak yeni bir sınıflama tanımlanmıştır (Tablo 1). Bu yeni sınıflama ile prostat masajı sonrası idrar ve ejakülatta lökosit varlığı “Kronik Pelvik Ağrı Sendromu-KPAS (Kategori III)” olarak tanımlanmıştır. Böylece eski sınıflamada “bakteriyel olmayan prostatit” olarak belirtilen hastalar yeni sınıflandırmada “KPAS-Kategori III” olarak adlandırıldı. Ancak 4 tüp testinin ürologlar tarafından rutin uygulanma oranı oldukça düşüktür. Bu nedenle, Weidner ve Ebner isimli araştırmacılar tarafından 1985 yılında 2 tüp testi ortaya atılmış ve Japonya kökenli bir çalışmada 4 tüp testini hiç uygulamayan ürologların %78.1’inin 2 tüp testini uyguladıkları bildirilmiştir. İki tüp testi prostat masajı öncesi orta akım idrarı ve prostat masajı sonrası ilk 10 cc’lik idrarın alınıp değerlendirilmesi esasına dayalı basit, ucuz, uygulaması kolay bir test olup %91 özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (Tablo 2).

## EPİDEMİYOLOJİ

Prostatitlerin epidemiyolojisi, türlerine ve tanı kriterlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Prostatitler, genç-orta yaşlı erkeklerde ve yaşlı erkeklerde iki yönlü bir dağılıma sahiptir ve prevalansı yaklaşık %8 ila %16 arasındadır. Bu oranlar, prostatit tanısının konulmasındaki zorluklar ve semptomların diğer üriner sistem hastalıkları ile karışabilmesi nedeniyle değişkenlik gösterebilir. KPAS, prostatit vakalarının yaklaşık %90-95’ini kapsar. Akut bakteriyel prostatit (ABP) ise, tüm prostatit vakalarının %5-10’unu oluşturur ve genellikle ani başlangıçlı ve şiddetli semptomlarla karakterizedir. Kronik bakteriyel prostatit ise daha nadir görülmekte ve prostatit vakalarının %5’inden azını oluşturmaktadır.

Prostatit, coğrafi bölgelere göre de farklılık gösterebilir. Bazı çalışmalara göre, prostatit prevalansı batı ülkelerinde daha yüksek olup, bu durum muhtemelen

**Tablo 1.** Prostatitler sınıflama

Kategori	NIH Sınıflaması	Geleneksel Sınıflama	Ağrı	Bakteri	WBC (>10)	Tanım
I	Akut prostatit	Akut bakteriyel prostatit	Evet	Evet	Evet	Acil tıbbi tedavi gerektiren prostat bezinin bakteriyel enfeksiyonu. 4 tüp testi yapılmaz.
II	Kronik bakteriyel prostatit	Kronik bakteriyel prostatit	±	Evet	Evet	Genellikle aralıklı idrar yolu enfeksiyonları olarak ortaya çıkan nispeten nadir bir durum.
IIIa	İnflamatuvar KPAS	Bakteriyel olmayan prostatit	Evet	Hayır	Evet	Eskiden kronik bakteriyel olmayan prostatit olarak bilinen, prostatit teşhislerinin %90-95’inden sorumludur. Prostat masajı sonrası idrar sedimentinde, semende ya da prostat sekresyonunda belirgin lökosit (>10) bulunması IIIA, bulunmaması IIIB.
IIIb	İnflamatuvar olmayan KPAS	Prostatodini	Evet	Hayır	Hayır	
IV	Asemptomatik inflamatuvar prostatit	Hiçbiri	Hayır	Hayır	Evet	Genitoüriner ağrı şikayeti öyküsü yok, ancak genellikle diğer durumların (infertilite, prostat kanseri) değerlendirilmesi sırasında semende ya da prostatik histolojik örneklerde lökosit veya bakteri bulunmasıdır. Erkeklerin %6 ila 19’unun menisinde WBC hücreleri vardır ancak hiçbir belirti yoktur.

**Tablo 2.** İki tüp testinin değerlendirilmesi

	Örnek	Masaj öncesi	Masaj sonrası
Kategori II	Lökosit	±	+
	Kültür	±	+
Kategori IIIA	Lökosit	-	+
	Kültür	-	-
Kategori IIIB	Lökosit	-	-
	Kültür	-	-

tanı ve raporlama farklarından kaynaklanmaktadır. Prostatit tanısının konulmasında kullanılan yöntemler ve kriterler, epidemiyolojik verilerin doğruluğunu etkileyebilir. En sık 50 yaş altında görülen prostatitler, ABD’de erkek hastaların ürolog başvurularının %8’ini oluşturmaktadır. Erkeklerde 50 yaş üzerinde üçüncü sıklıkta tanı konulan üriner sistem hastalığıdır. Popülasyon çalışmalarında erişkin erkeklerin %30’unda hayatlarının herhangi bir döneminde prostatit ile uyumlu şikayetler geçirdiği saptanmıştır. Otopsi serilerinde bilinen prostat hastalığı olmayanlarda dahi %44 oranında prostatit saptandığı bildirilmektedir.

## KATEGORİ I: AKUT BAKTERİYEL PROSTATİT

Bakteriyel prostatitler akut ve kronik bakteriyel prostatitler olarak iki gruba ayrılmaktadır. ABP prostat bezinde yaygın inflamasyon ile karakterizedir. ABP’nin önerilen mekanizmaları, infekte idrarın prostata reflüsü ve prostat bezinin doğal bağışıklık savunmalarını aşabilen patojen organizmaların infiltrasyonunu içerir. İntraprostatik reflü özellikle duktusların prostata yata olarak açıldığı periferik zon civarında görülmekte olup bu durum radyolojik ve moleküler çalışmalarla gösterilmiştir. ABP en sık uretrit, sistit ve epididimiten kaynaklanan assendan enfeksiyona ikincil olarak gelişir. Ayrıca %10’lara varan oranda prostat biyopsisi veya manipülasyonundan kaynaklanan doğrudan inkülasyonla da meydana gelir. Nadiren ABP, sepsis veya vücuttaki diğer enfeksiyon kaynaklarından hematogen veya lenfatik ekimden kaynaklanabilir. Genç erkeklerde en yaygın patoloji, anal veya vajinal ilişki sonrasında assendan üretral enfeksiyondur. Yaşlılarda ise uzun süreli kateterizasyon ve enstrümantasyon yaygın nedenlerdir. Ayrıca fimozis, tedavi edilmemiş üriner enfeksiyonlu hastalarda yapılan transüretral cerrahi girişim, üretra darlığı, immün yetmezlik, nörojenik mesane, dehidratasyon, spesifik kan grupları gibi faktörler de etiyolojide yer alabilmektedir. Ancak ABP’nin %90’ının spontan oluştuğu bildirilmektedir.

ABP hastaları genellikle ateş (%60), halsizlik, kas ağrıları, dizüri, sık veya zor idrara çıkma ve perineal ya da suprapubik ağrıdan (%38-81) şikayetçidir. Hastalar genellikle toksik klinik tablo sergilemekle birlikte, immunsupresif hastalar septik şok gelişimine yatkındır. Bu hastaların hikayesi alınırken immün yetmezlik, yeni geçirilmiş üriner enfeksiyon ve ürolojik enstrümantasyon varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede prostat genellikle büyümüş ve palpasyonda aşırı hassastır. Apse varsa fluktuasyon saptanabilir. Perineal ağrı ve anal sfinkter spazmı nedeniyle rektal tuşe zor olabilir.

ABP’de prostatın şiddetli manipülasyonundan ve 4 tüp, 2 tüp testlerinden kaçınılmalıdır, çünkü bu durum hastanın sepsise girmesine neden olabilir. Hastalar ayrıca suprapubik hassasiyet ve dolgunluk ile idrar retansiyonu belirtileri açısından değerlendirilmelidir. ABP’den şüphelenilen hastalar ayrıca ayırıcı tanıda pyelonefrit açısından da değerlendirilmelidir. ABP bağlamında akut idrar retansiyonu ile başvuran hastalarda, transüretral idrar kateter uygulaması kliniği kötüleştirebileceğinden, suprapubik kateterizasyon uygulaması düşünülmelidir.

ABP şüphesi, anamnez ve fizik muayene ile ortaya konulduğunda, hasta orta akım idrar tetkiki ve idrar kültürü ile değerlendirilmelidir. Hasta sepsis kriterlerini karşılıyorsa veya belirgin tıbbi ek hastalıkları varsa, kan kültürleri, laktik asit, metabolik panel ve tam kan sayımı alınmalıdır. İdrar incelemelerinde sıklıkla lökositüri, bakteriüri ve eritrositüri saptanmaktadır. İdrar kültürlerinin %70-85’inde üreme saptanmaktadır. Kan kültüründe üreme ise daha az oranlarda saptanmaktadır. Hastaların kan tetkiklerinde lökopeni ya da lökositöz görülebilir. PSA, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi belirteçler ABP’de özgüllük eksikliği nedeniyle sınırlı yararlılığa sahiptir. Ancak serum PSA seviyeleri ciddi düzeyde artmakta ve bu yükseklik 6-8 hafta devam edebilmektedir. Cinsel geçişli hastalık şüphesi varsa veya üretral akıntı varsa, N. gonorrhoea ve C. trachomatis testi yapılmalıdır.

Her vakada görüntüleme gerekli olmasa da, bakteriyemisi olan veya tedavi altında klinik olarak kötüleşen hastalarda prostatik apseyi değerlendirmek için BT veya TRUS görüntüleme şiddetle düşünülmelidir. ABP’de apse formasyonu %3 oranında gelişebilmektedir. Apsenin saptanması halinde antibiyotik baskısı altında transüretral ya da perineal yol ile drene edilmelidir. Bundan başka pelvik bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi incelemeler ayırıcı tanı ile diğer patolojilerin ortaya konulmasında önemlidir. Komplikasyonsuz ABP’nin radyolojik görüntülemesinde, prostatta genişleme, prostatın etrafında ödem, ekojenitede azalma, heterojen görünüm, arteriyel akımda artma ve venöz kanla dolum vardır. Rutin olarak yapılmamasına rağmen Doppler ultrasonografi incelemesi prostatitlerde özellikle ejakülator duktusun çevresinde ve vezikula seminalisin yakınında kan akımının arttığını göstermektedir. Bununla birlikte normal USG görüntüsü genellikle ABP’yi elimine etmektedir.

ABP’de Escherichia coli, idrar kültürlerinden en sık izole edilen (%50 ila %90) etken ajandır. Diğer yaygın izolatlar arasında Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia ve Pseudomonas türleri bulunur. Enterococcus türleri ve Staphylococcus türleri gibi gram-pozitif orga-



nizmalar ve *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* gibi cinsel yolla bulaşan organizmalar da bazen etken olabilmektedirler. Transrektal prostat biyopsisi, sistoskopi ve kateterizasyon gibi prosedürler *Pseudomonas*, mikst organizmalar, stafilokokal enfeksiyonlar ve tedaviye dirençli etkenler ile prostatit riskini artırmaktadır. TRUS biyopsi sonrası ortaya çıkan prostatitlerde ESBL (+) mikroorganizmalar %25-30 civarında olabilmektedir. İmmun süpresif hastalara özel dikkat gösterilmelidir çünkü bu hastalar *Salmonella* türleri, *Mycobacterium* türleri, *Staphylococcus* türleri gibi atipik organizmalarla ABP geliştirme riski altındadır. Ayrıca çok nadiren brusella, mikobakterium, fungal ve viral etkenler de ABP'ye neden olabilmektedir.

ABP'nin tedavi yönetimi, etiyolojik faktörler ve olası etken ajanlar da göz önünde bulundurularak, iyi prostat doku penetrasyonuna sahip uygun spektrum antibiyotiklerinin seçilmesini ve hastalığın komplikasyonlarının ve sonuçlarının yönetilmesini içerir. Prostatın bazı benzersiz yapısal ve biyokimyasal özellikleri, belirli antibiyotikleri daha az etkili hale getirir. Prostat bezi alkali olma eğilimindedir ve kapillerleri birçok diğer doku kapillerinden daha az geçirgendir. Bu nedenle, yüksek pKa'ya ve iyi yağ çözünürlüğüne sahip antibiyotikler daha yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşır. Fluorokinolonlar, tetrasiklinler, makrolidler ve trimetoprim (ancak sulfametoksazol değil) genellikle bu özelliklere sahiptir. Ancak, akut olarak iltihaplı prostat dokusu çoğu antibiyotik tarafından (nitrofurantoin hariç) penetrasyona yatkın hale gelir ve bu da klinisyene ABP tedavisinde birkaç seçenek sunar.

Tedaviye genel olarak ampirik parenteral antibiyotik ile başlanır ve kültür antibiyograma, klinik tablonun seyrine göre oral ilaçlar ile 2-4 hafta devam edilir. Başlangıç seçenekleri arasında aminoglikozit veya antipsödomonal penisilin veya sefalosporin ile bir fluorokinolon yer alabilir. Antibiyotik tedavisine genelde 2-6 gün içinde yanıt alınır. Hastanın ateşsiz olduğu 24-48 saatlik periyot sonrası, kan kültürü de negatif ise duyarlılık testlerinin sonucuna göre seçilen bir oral antibiyotik ile tedaviye geçilir. Tedavi süresi genelde 10-14 gün iken kinolon ve makrolidlere dirençli mikroorganizma varlığında 6 haftalık tedavi süresi tercih edilmelidir. Hastaların ortalama %70-86'sında kür elde edilebilmektedir. Burada tedavide birinci tercih kinolonlar iken ikinci tercih penisilinler, aminoglikozidler, ikinci ya da üçüncü kuşak sefalosporinler olarak bildirilmektedir. Florokinolonlar diğer antibiyotiklere göre prostatik dokuya daha iyi penetre olmaları ve enfeksiyon durumunda alkali olan ortamda daha iyi penetre olmaları nedeniyle ilk ajan olarak tercih edilmektedir-

ler. Bu gruptaki ilaçlar gram (-) bakterilere çok etkili iken *P. Aeuerginosa* ve gram (+) bakterilere olan etkinliği değişkendir. Trimetoprim oldukça ucuz bir antibiyotik olmasına rağmen seksüel olarak aktif genç hastalarda *klamidya* ve *gonoreal* mikroorganizmalara etkili olan florokinolonlar özellikle tercih edilmelidir. Ayrıca trimetoprim zayıf bazik bir ilaç olduğundan enfeksiyon durumunda daha da alkali hale gelen seminal sıvıda yeterli konsantrasyona ulaşamaz.

ABP'nin %5-10'unun kronik bakteriyel prostatite (KBP) dönüştüğü bildirilmektedir. KBP'ye ilerleme için risk faktörleri; alkol kötüye kullanımı, diyabet, büyük prostat hacmi, kısa süre antibiyoterapi ve prostat manipülasyonu öyküsüdür.

## KATEGORİ II: KRONİK BAKTERİYEL PROSTATİT

Kronik bakteriyel prostatit tüm prostatitlerin %2-5'inden sorumlu olup prostat bezi içerisine fokal olarak yerleşmiş bakterilerin neden olduğu tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonudur. Aynı enfeksiyon ajanının olması ve en az 3 ay sürmesi önemli bir kriterdir. KBP'nin çoğu semptomu haftalar veya aylar içinde tekrarlayabilen, nadiren ateşin eşlik ettiği ABP semptomlarına benzetilmektedir. Tanıda en önemli faktör tekrarlayan prostatit öyküsü iken hastalar akut ataklar arasındaki dönemde normal olarak görülmektedirler. Alt üriner sistem yakınmaları, hematospermi, sırt ağrısı, skrotal ve perineal ağrı görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında seksüel fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir ve özellikle prematür ejakülasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. KBP'in KP/KPSS'den klinik olarak ayırımı yapılamaz. Bu iki kategori arasında sadece Meares-Stamey lokalizasyon testi ile ayırım yapılabilir. Tanı hikaye, fizik muayene, idrar analizi, 4 tüp testi ya da 2-tüp testi ile konulur. KBP'li hastalarda dijital prostat palpasyonunda hassasiyet, yumuşaklık, sert endurasyon veya nodülerite tespit edilebilir. İdrar analizi genellikle normaldir. Dört tüp testinde EPS ve/veya VB3'de VB1 ve VB2'den en az 10 kat fazla bakteri bulunmalıdır. Dört tüp testinde prostat sekresyonunun mikroskopik incelenmesinde makrofajlar görülmesi tipiktir. Bundan başka prostatik inflamatuvar agregatların prostatik sekresyonda saptanması patognomonik olabilir. Genelde radyolojik görüntü spesifik olmadığından ve BPH ile karışabileceğinden görüntüleme yöntemlerine başvurmak gereksizdir. KBP'li hastalarda mutlaka komplike üriner enfeksiyon nedenleri araştırılarak kronik üriner enfeksiyona neden olan diğer patolojilerden ayırım yapılmalıdır.

KBP'nin patofizyolojisi daha az anlaşılmıştır, ancak bakteriyel biyofilm gelişimi önemli rol oynamaktadır. Biyofilm bakteriler tarafından oluşturulan glikokaliks tabakasıdır ve antibiyotik direnci ile doğrudan ilişkilidir. Biyofilm üreten bakterilerin kalıcı canlılık kazanması, uygun antibiyotik tedavisine rağmen enfeksiyonun karakteristik kalıcılığının ana nedenidir. Biyofilm oluşumunun ABP'ye neden olan suşların prostatik salgı sisteminde kalıcı olma kabiliyetinin artmasına ve KBP'nin karakteristik tekrarlayan İYE'lerine yol açabileceğini göstermiştir. Ayrıca prostatite neden olan etken mikroorganizmalarda hemolizin, nekrotizan faktör tip 1, pap GIII ve papC gibi ürovirülen faktör ve genomik yapıların sistit ve pyelonefrit etkenlerine göre prostatitlerde daha fazla olduğu belirtilmektedir.

KBP'de akut atak sırasında bakteriüri saptanabilmesine rağmen ataklar arasındaki dönemde mikroorganizmaları saptamak mümkün olamamaktadır. Geçmişte, *E. coli* KBP'nin ana nedeni olarak görülmekteydi, ancak son çalışmalar gram-pozitif bakterilerin *E. coli*'nin yerini aldığını göstermektedir. Mikrobiyolojik olarak KBP tanılı 332 hastada *E. faecalis*'in ana etiyolojik ajan olduğu (%37,7) ve bunu *E. coli*'nin (%22,2) izlediğini gösterilmiştir. KBP'de ampirik tedavide sıklıkla florokinolonların kullanımının gram pozitif enfeksiyon eğilimini artırmış olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca *klebsiella*, *P. Aureginosa* ve *proteus* gibi ajanlar da etken olarak yer alabilmektedirler. *M. Tüberkülozis*, *C. Albicans*, *C. Immittis*, *B. Dermatitidis* ve *H. Kapsulatum* gibi nadir saptanan ajanlar ancak immün yetmezlik gibi özel durumlarda ortaya çıkabilmektedirler. Semen veya prostatik sekresyon kültüründe *Corynebacterium seminale* gibi saprofit bakteriler üremekle beraber bu bakterilerin bazen prostatite neden olabildikleri de bildirilmiştir. Bakteriler haricinde KBP'ye diğer etiyolojik faktörler; çinko azlığı, büyük prostat taşları, intraprostatik reflü, genetik faktörler, otoimmün faktörler, vücut kitle indeksinin yüksek olması, seksüel aktivite, vazektomi, benign prostatik hiperplazi ya da önceden geçirilmiş üriner enfeksiyon ve kolonoskopi olarak sıralanabilirler. Prostat taşları KBP'li hastalarda olmayanlara göre daha sık görülürler. Özellikle inatçı veya tekrarlayan enfeksiyonları olanlarda önemli görünmektedir. KBP, genç erkeklerdeki tekrarlayan üriner enfeksiyonların en sık nedeni olduğundan bir erkekte bir kez üriner enfeksiyon tekrarı olsa dahi bakteriyel prostatit yönünden araştırma yapılmalıdır. Ayrıca KBP'li genç erkek hastalarda, kronik mikoplazma enfeksiyonu genellikle bozulmuş semen kalitesi ve daha yüksek erken boşalma insidansı nedeniyle doğurganlığın azalmasına da neden olmaktadır.

KBP'de ampirik antibiyotik tedavisi başlanmamalı, kültür ve duyarlılık sonuçları beklenilmelidir. Hastaların %50-95'inde hekime başvurdıklarında daha önceden antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktadır. Toplam 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi ideal yaklaşım olsa da bazı çalışmalarda 3 aya kadar antibiyotik tedavisinin verilebildiği görülmektedir. KBP'de prostat sekresyonunda pH'ın alkali olduğu bilinmektedir. Bu durum antibiyotiklerin prostatik sıvı ve dokuya geçişine engel teşkil etmektedir. Bu nedenle hem alkali hem de asidik ortamda etki gösteren amfoterik antibiyotiklerden oral florokinolonlar ilk tercih olarak kullanılmaktadırlar. Çoğu florokinolonun serum ve prostat dokusundaki konsantrasyonları genellikle duyarlı *E. faecalis* için MİK değerlerinin altında veya bazen de hemen üzerindedir. En sık etken ajanın *E. coli*'den *E. faecalis*'e değişimi fenomeni, *E. faecalis*'in nispeten düşük eradikasyon oranlarını (florokinolonlarla *E. faecalis* %50-70, *E. coli* %70-%90) ile açıklanmaktadır. Bakteriyel etiyolojideki bu değişim, KBP tedavisi üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Oral ajanlardan sadece linezolid veya moksifloksasin *E. faecalis* için MIC'nin 10 kat üzerinde prostatik sekresyon konsantrasyonlarına ulaşabilen sınırlı sayıdaki antibiyotiklerdendir. Levofloksasin, lemfloksasin ve gatifloksasin kullanımının hem gram negatif hem de gram pozitiflerde etkinliklerinin %71.2 oranında olduğu bildirilmektedir. KBP için trimetoprim ajanının da sıklıkla kullanıldığı görülmekle beraber psödomonas, enterobakteri ve bazı enterokoklara etkisinin zayıf olduğu da gözönünde bulundurulmalıdır. Trimetoprim ile bu oran %44-50 arasında bulunmuştur. Bu hastalık grubu için penisilin, sefalosporin, aminoglikozid ve nitrofurantoin kullanımının etkisiz olduğu ve tetrasiklin ile makrolidlerin ise klamidyaya ve mikoplazma gibi spesifik durumlarda kullanılabileceği bildirilmektedir.

Çalışmalarda fosfomisin antimikrobiyal dirençli *E. coli*'ye karşı *in vitro* güçlü bir öldürme etkisine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, son zamanlarda sistemik bir derleme tarafından bildirilen ESBL üreten *E. coli*, ESBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. faecalis*'in fosfomisin duyarlılık oranı sırasıyla %95, %83,8 ve %96,8'dir. Mevcut kanıtlar, en etkili doz aralığının, 6-12 hafta boyunca 48 saatte bir 3g fikrini desteklemektedir. İlk hafta için 3 g/24 saat ve ardından kalan süre için 3 g/48 saat oral fosfomisin dozu, gastrointestinal yan etkileri de en aza indiren en yüksek klinik kür oranlarına sahip gibi görünmektedir. KBP tedavisinde ayrıca bitkisel ekstratlar, viral faj terapilerinin etkinliğini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Enterococcus suşlarının direncindeki artış, genitoüriner sistemde kronik enflamasyonun devam etmesi nedeniyle endişe vericidir. Doğru, uygun ve kişiselleştirilmiş bir antibiyoterapi programı uygulamak

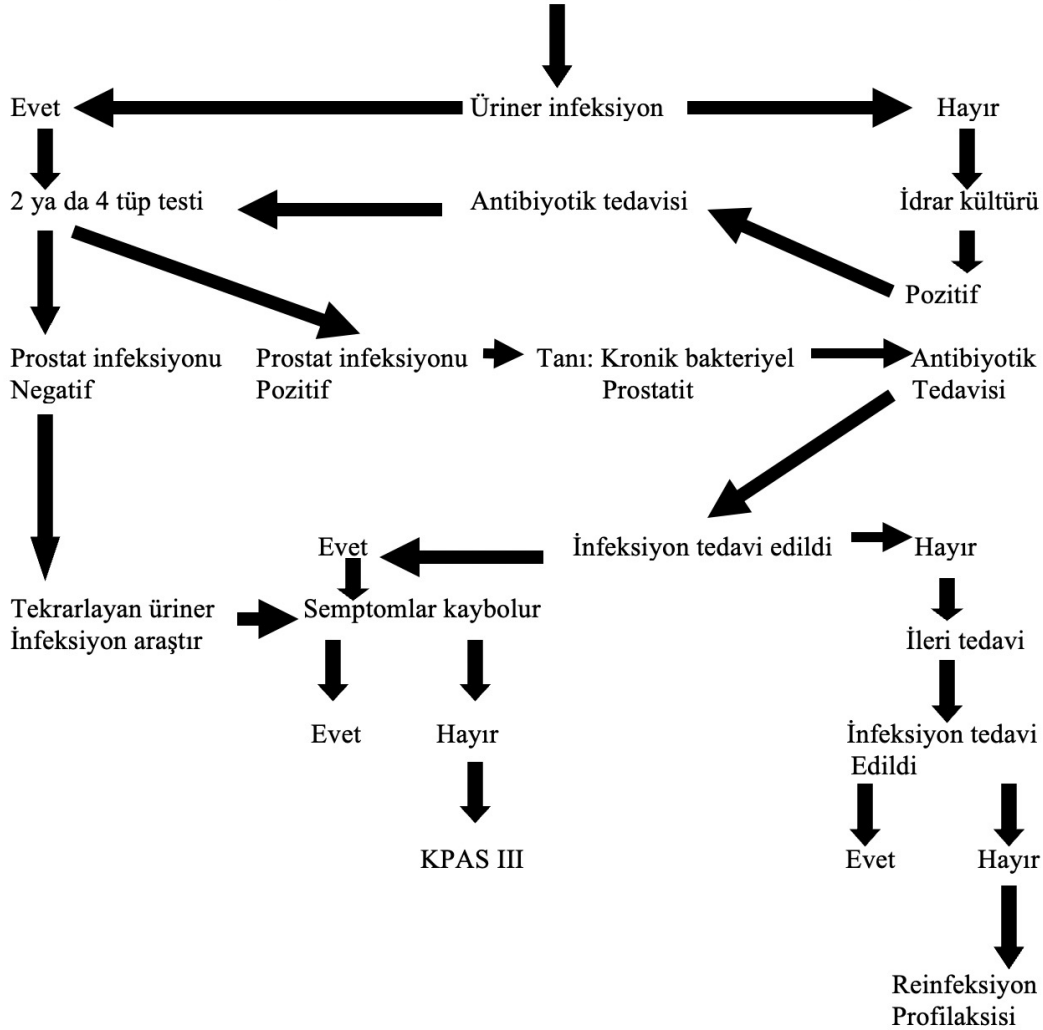
için her bir KBP hastasının mikrobiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi esastır. Bu nedenle Magri, V ve ark, kemorezistans ve kötü klinik uygulamalardan kaçınmak için ampirik tedaviyi önermemektedirler.

Kronik bakteriyel prostatitte 2. en sık kullanılan ajanlar antiinflamatuvar ilaçlardır. Genellikle antibiyotikler ile kombine edilerek verilmektedirler. Kronik bakteriyel prostatitte alfa blokörlerin kullanımı ile %50-57 arasında başarı bildirilmiştir. Bununla birlikte birçok kontrollü-prospektif çalışmada alfa-blokör ve antiinflamatuvarların tedaviye eklenmesinin bir faydası olmadığı gösterilmiştir. Diğer tedavi modelleri depolama yakınmaları için sıcak oturma banyoları ve antikolinergik ajanların kullanımınıdır. İntraprostatik antibiyotik uygulaması yapılmakla beraber sonuçlarının beklendiği gibi etkili olmadığı

bildirilmektedir. Bu grupta probiyotiklerin diğer ilaçlara bağlı yan etkiyi azaltmak amacıyla verilebileceği belirtilmektedir.

Medikal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Buna göre transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) ile özellikle medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda büyük prostat taşları da varsa %30-70 oranında başarı sağlandığı görülmektedir. Termoterapi ise bazı çalışmalarda %40'lara varan başarı oranları bildirilse de kanıt düzeyi yüksek çalışmaların olmadığı anlaşılmaktadır. Prostat masajı prostatit tedavisinde sülfonamidler ile beraber ilk uygulanan tedavi yöntemi olsa da antibiyotik tedavisine bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Literatürde sık ejakülasyon yapmanında tedavide yerinin olduğu belirtilmektedir.

### Kategori II. Kronik Bakteriyel Prostatit Tanı ve Tedavi Algoritmi



**KPAS:** Kronik pelvik ağrı sendromu

## KATEGORİ III. KRONİK PROSTATİT/ KRONİK PELVİK AĞRI SENDROMU (KP/ KPAS)

Prostatitlerin %90-95'ini oluşturan KPAS patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Farklı klinik belirtiler ve tedaviye öngörülemeyen yanıtlar göz önüne alındığında, KP/KPAS etiolojisinin anatomik farklılıklar, genetik yatkınlık, anormal immün yanıt, nöroinflamasyon, değişmiş savunma mekanizmaları, disfonksiyonel işeme, prostatik duktal reflü, toksik veya inflamatuvar üriner maddeler veya ilaçlar, nöroendokrin bozukluklar, pelvik taban miyofasiyal bozuklukları ve psikolojik faktörler dahil olmak üzere çok faktörlü olması muhtemeldir. Kronik ağrı, bu durumlarda ortak bir belirtidir. Akut bakteriyel prostatit ve bununla ilişkili inflamasyon ile daha sonra gelişen KP/KPAS (NIH Kategori III) arasında bir bağlantı olabileceği öne sürülmüştür. "Prostatodini" terimi, olumsuz bir tarihsel çağrışım taşıdığı için modern üroloji pratiğinde kullanılmamaktadır. KPAS semptomları en iyi şekilde ürogenital ağrı, alt üriner sistem semptomları, cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik belirtiler olarak sınıflandırılabilir.

Erkeklerin yaklaşık %30'unun yaşamlarının bir döneminde bu semptomları gösterdikleri belirlenmiştir. KPAS gelişiminde çeşitli etiyojik ajanlar suçlanmıştır. Ancak, kabul edilen görüş, KPAS gelişiminde tek bir faktörün değil, birden fazla etkenin rol oynadığıdır. Özellikle son 20 yılda KPAS hakkında moleküler, doku düzeyinde ve klinik-eksperimantal anlamda birçok çalışma yapılmıştır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda KPAS'ın prevalansının %2.7-16 arasında değiştiği gözlemlenmiştir.

KPAS görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı ve 35-50 yaş aralığında görülme riskinin 35 yaş öncesine göre yaklaşık 2-3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Hastalığın tanısının konulabilmesi için belirtilerin en az 6 ay sürmesi gerektiği ve yılda bir veya birkaç kez ataklarla seyrettiği önemlidir. Tanıdan 87 ay öncesine kadar semptomlar görülebilir. Olguların %16.7'sinde semptomlar yıl boyu sürerken, %20'sinde yılda en az bir atak olduğu bildirilmiştir. Bu patolojide var olan ağrı veya hassasiyet yaşam kalitesini bozan en önemli belirtidir. Ağrı sıklıkla perine, skrotum ve perineal bölgede bulunur. Ağrının kaynağı veya lokalizasyonunun hastalığın patogenezi veya şiddeti ile ilişkili olmadığını belirtmek gerekir. 1563 olgunun incelendiği bir çalışmada perineal ağrı %63, testiküler ağrı %58, pubik ağrı %42, penis ağrısı %32, ejakülasyon sırasında ağrı %45 ve işeme sırasında ağrı %43 olarak bildirilmiştir. KPAS'ta sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma, kesik kesik idrar yapma, idrar yaptıktan sonra rahatlayamama ve damlama gibi alt üriner sistem belirtileri, psikojenik sorunlar,

erektil disfonksiyon veya ejakülasyon bozuklukları ve rektal yakınmalar olabilir. Ağrılı ejakülasyon veya ejakülasyon sonrası ağrı tipiktir. Kronik prostatitli olguların %77'sinde cinsel işlev bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir. Kronik prostatitin neden olduğu hiperemi ve ödemin ereksiyon merkezini sürekli olarak uyardığı ve etkisini bozabildiği bildirilmektedir. Sonuçta, ihtiyaç anında ereksiyonun zor olabileceği belirtilmektedir. Kronik prostatitli hastalarda ejakülasyon bozukluğu oranı %20-77 arasında değişmektedir. Boşaltım semptomlarında, işeme ile ilişkisiz veya işeme sonrası peniste künt ağrı ve rahatlayamama tipiktir. Hastalarda sık sık rektal tenesmus olabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon hastanın prostatit benzeri yakınmalarla doktorlara başvurduğu bilinmektedir. Bu durumda hastalar ayrıntılı incelenmezse veya belirtiler ayrıntılı anlatılmazsa, BPH veya üretral darlık, sadece üretrit, sadece rektal tümör, sadece cinsel işlev bozukluğu veya nörolojik bir patoloji düşünülebilir. Yer yer bu olgularda yan ağrısı ve gastrointestinal semptomlar da tabloya eşlik edebildiği için farklı patolojiler üzerine yoğunlaşılabilir. Başka bir deyişle, ürolojik açıdan sadece birkaç semptomun öne çıkması, inkontinans ile ilgilenen bir üroloji uzmanına nörojenik mesane veya işeme disfonksiyonunu, tümör ile ilgilenen bir uzmana rektal veya üriner tümörü, genel üroloji uzmanına veya endoüroloji ile ilgilenen bir uzmana mesane boynu yüksekliği veya BPH'ı, androloji ile ilgilenen bir üroloji uzmanına cinsel işlev bozukluğunu düşündürülebilir. Aslında, tüm bu belirtiler tek bir hastalığın farklı yansımaları olarak ifade edilebilir. Bu anlamda araştırmacılar tarafından "kar tanesi fenomeni" (snowflake) ortaya konulmuştur. Buna göre, kar tanelerinin çok farklı çeşitleri olsa da aslında aynı temel yapıdan oluştuğu gibi, KPAS da farklı yansımaları olan tek bir patolojinin yansıması olarak düşünülmektedir. Kar tanesi hipotezi temelinde ilk olarak Shoskes tarafından fenotipik özellikler kullanılarak UPOINTs sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemin amacı, hastalığı daha iyi değerlendirerek uygun tedavileri ortaya koymaktır. Bu sistemin uygulanabilirliği ve yararları çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, UPOINT sisteminin tedavi başarısını artırmada önemli olduğu söylenebilir.

### UPOINTs sistemi

- U – Üriner semptomlar
- P – Psikososyal yakınmalar
- O – Organ-spesifik yakınmalar
- I – İnfeksiyon ilişkili yakınmalar
- N – Nörolojik/sistemik yakınmalar
- T – Kaslarda hassasiyet ve pelvik taban yakınmaları
- S- Cinsel işlev bozukluğu

UPOINT sistemine göre bir vakada ortalama 2.87 semptom görülebileceği belirtilmektedir. KPAS (Kronik Pelvik Ağrı Sendromu) olarak bilinen tip III kronik prostatit, hem hastalar hem de hekimler için tanı ve tedavisinde yaşanan zorluklar ve sorunlar nedeniyle nispeten problemlili bir hastalık grubu olarak kabul edilir. KPAS tanısının konulabilmesi için kılavuzlar, yerel patolojinin gösterilmemesini, yani ekartasyonun önemli olduğunu vurgular. Buna göre üretral veya mesane tümörü, prostat kanseri, üretral darlık, aktif üriner enfeksiyon ve taş gibi patolojilerin bulunmadığı durumlarda ortaya çıkan klasik semptom kümesi KPAS olarak adlandırılır. Geleneksel olarak, prostat sekresyonlarında mikrobiyal üreme olmaması temel kriterlerden biridir. KPAS'ta prostat sekresyonlarında mikrobiyal üreme olmaması önemli bir koşul olsa da, yeni dönemde araştırmacılar bu yaklaşımın doğru olmadığını iddia etmektedirler. Geleneksel yöntemlerle tespit edilemeyen klasik mikroorganizmaların bulunmaması, bu patolojide mikroorganizma olmadığı anlamına gelmez tezi ileri sürülmektedir. Bu tezi savunan araştırmacılar, normal florada bulunmayan *H. Pylori*, *C. Trachomatis* ve *T. Vaginalis* gibi birçok mikroorganizmanın farklı yöntemlerle saptandığını belirtmişlerdir. Ayrıca, KPAS'ta mikroorganizmalara ait 16S rRNA'nın %65-88 oranlarında saptandığını bildirmişlerdir.

Bundan başka prostatitli olgularda geçmiş tıbbi hikayelerinde üriner sistem enfeksiyonu öyküsü KPAS olmayanlara göre daha fazladır. Çalışmalarda lokal defans sisteminin bozulmasının, radyolojik çalışmalarda ve belirli maddelerin işaretlenmesiyle elde edilen sonuçlara göre üretradan prostat içine olan kanalların gösterilmesi sonucu mikroorganizmaların buraya reflüsü, fimozis, korunmasız cinsel ilişki, transüretral cerrahi, geçirilmiş üretral girişim ya da katater uygulamalarının mikroorganizma yerleşmesinde etken olabileceği belirtilmiştir. Disfonksiyonel yüksek basınçlı işemeyin etyopatogenezi de önemli olabileceği görülmektedir. Yüksek basınçlı disfonksiyonel işemeye ikincil olarak intraprostatik duktal reflü oluşur ve sonuçta mikroorganizmalar, antijenler, lökosit, spermatozoa, urat metabolitleri ve kreatininin eşlik ettiği inflamatuvar reaksiyon oluşarak ağrı reseptörleri ile patogenezi başlatılmış olur. İntraprostatik reflünün bir diğer etkisi prostatın savunma mekanizmasında bozulmaya neden olmasıdır. Prostatın sekretuar mekanizmasının bozulması sonucu prostat sıvısının fruktoz, sitrik asit, asit fosfataz, çinko, magnezyum ve kalsiyum düzeylerinde azalma ve prostatı enfeksiyonlara karşı koruyucu rol oynayan pH, laktatdehidrogenaz 5/laktatdehidrogenaz 1 oranı ve seruloplazmin gibi inflamatuvar proteinler ve C3 düzeyinde artış olmaktadır. Bununla birlikte,

bu yapısal değişikliklerin sonucunda mı inflamasyonun olduğu yoksa inflamasyona bağlı olarak mı bu değişikliklerin geliştiği henüz açık değildir. En önemli faktör disfonksiyonel yüksek basınçlı işemeydir. Yapılan çalışmalarda hastaların %5-53'ünde işeme disfonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. Kirby ve arkadaşları mesane içine karbon parçacığı verdikleri hastalarda bu karbon parçacıkların prostat masajı sekresyonunda ve prostat biyopsisi veya cerrahisi sonrası prostat asini ve kanallarında yer aldığını göstermişlerdir. İntraprostatik reflünün bir diğer etkisi prostatın savunma mekanizmasında bozulmaya neden olmasıdır.

Yine belli kan gruplarında mikroorganizmaların ya da spesifik bakteri suşlarının prostat afinitesinin olabileceği ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalarda KPAS'lı olguların ürodinamik incelemelerinde mesane çıkım obstrüksiyonu, detrusor aşırı aktivitesi, hiperestezi, detrusor sfinkter disinerjisi gibi suprasakral patolojilerde de görülebilecek bulgulara sahip oldukları bildirilmiştir. Bir çalışmada detrusor sfinkter disinerjisinin %18.6 civarında görüldüğü bildirilmiştir. Perineal-pelvik nöral sistemde otonomik aşırı stimülasyon olmasının nöropatik ağrıya yol açabileceği belirtilmektedir. Yine nanobakterilerin prostatta taş oluşumuna bununla KPAS etyopatogenezi de rol alabileceği vurgulanmaktadır. Sonuçta ne olursa olsun mikroorganizma, idrar metabolitleri, yabancı protein ya da sperm gibi diğer etkenler mast hücreleri, endotoksinler, sitokin ve kemokinlerin aracılığı ile lökositleride inflamasyon alanına çekerek inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Oluşan inflamasyona sekonder olarak periprostatik ya da prostatik reseptörler aracılığı ile spinal kanal ve santral sinir sistemine uyarıların taşındığı bildirilmektedir. Lokal olarak prostatta meydana gelen patoloji doku düzeyinde hassasiyet ve basınç oluşturmaktadır. Burada bahsedilen sitokinler ve kemokinler hücre sinyal molekülleri ve gerek proinflamatuvar, gerek inflamatuvar gerekse de onarım sürecinde yer alan çok sayıda alt başlıkta incelenmektedir. Bu hücre sinyalleri aracılığı ile lökositler artmakta ve ekstraprostatik sekresyonda (EPS) saptanmaktadır. EPS'de lökosit varlığı ve derecesi ile semptomların korele olmadığı pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. KPAS'ta sıklıkla periferik zondan başlayarak periüretral alana ulaşan inflamasyon sonrası glanüler atrofi, stromal fibrozis söz konusu olabilmektedir. Prostatte meydana gelen inflamasyona bağlı olarak COX-2 ve bunun neticesinde PGE2 artışı, mast hücre ve mast hücre ilişkili TRKA ve sonrasında NGF artışı, TRPV1 ve bununla ilişkili olarak SP, CGRP, PACAP artışları ağrı ile ilişkili mediatörlerdir. PGE2 dokuda hipoksi, ödem ve ATP fonksiyon bozukluğu yapmaktadır. Oluşan inflamasyon doku hasarı ve NGF artışı ile seyretmektedir.

Bu durum yeni sinir liflerinin oluşması ya da aktive olması anlamına gelmektedir. Bu ajanın ağrı seviyesiyle korele olduğu gösterilmiştir. NGF'nin ratlarda termal ve mekanik uyarılar sonrası sensitiviteyi arttırdığı, hiperalejiye neden olduğu ortaya konulmuştur. Aynı şekilde gönüllü insanlara enjekte edilmesinin de ağrı ile ilişkili sensitiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Sitokinler hem buldukları bölgeye lökosit infiltrasyonu sağlamakta hem de salgıladıkları proteazlarla dokulardaki hümmoral ve hüccresel cevabı düzenlerler. A $\beta$  lifleri inhibitör, A $\delta$ -C lifleri stimülatör olarak bilinirken KPAS'ta hepsinin stimülatör özellik kazandığı sessiz myelinsiz C fiberlerinin aktif hale gelerek SP, CGRP aracılığı ile ağrı ve hassasiyet oluşturduğu bildirilmektedir. KPAS olgularında hassasiyet söz konusudur ve bu hassasiyet biyoteziometri çalışmaları ile özellikle perineal alanda ortaya konulmuştur. Bununla ilişkili olarak Korkmaz ve arkadaşlarının KPAS tanısı olan 17 olguyu 17 kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmada sinir ileti hızının anlamlı olarak arttığı bu sonuçların santral sensitizasyonu desteklediğini belirtmişlerdir. KPAS olgularında meydana gelen patolojinin reseptör düzeyinde algılanması bir süre sonra santral ve periferik sinir sisteminde bazı değişiklikler meydana getirmektedir. Buna göre yeni akson bağlantıları olabileceği gibi beyinde iletişim ağının kontrol grubuna göre oldukça geniş olduğu bildirilmiştir. Öte yandan bu olgularda normal bireylerin normal uyarılara gösterdiği standart hüccresel nöronal tepkilerin aksine hiperaleji olarak adlandırılan abartılı ağrı yanıtı oluşmakta ya da herhangi bir ağrılı uyarı olmadan ağrısız uyarılara karşıda prastotodini denilen durum oluşmaktadır. Santral sensitizasyon spinal seviyede cFos tarafından arttırılmaktadır. Bundan başka, inhibitör nöronların kaybının sözkonusu olabileceği aberan eksitator sinaptik bağlantıların olabileceği belirtilmektedir. İnflamasyona bağlı olarak ya da farklı nedenlerle kan spinal bariyerin bozulmasının spinal seviyedeki değişikliklerle ilgili olabileceği spinal seviyede mikrogliya genişlemesini bunun göstergesi olduğu kabul edilmektedir. CCL3, IL-1 $\beta$ , Iba1 ve ERK1/2 gibi maddelerin artmasının nöron aktivasyon eşliğini düşürdüğü spinal seviyede P2X4R, BDNF artışı ve PAR2, cFos, Ca artışı olmasının moleküler düzeyde KPAS ile ilişkili açıklayabilecek nörotransmitterler olduğu kabul edilmiştir.

Östradiol tafından oluşturulan rat prostatit modelinde artan matriks metaloproteinazların (MMP-2 ve MMP-7'nin) lökosit infiltrasyonu, epitelyal atrofi ve doku hasarından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Spinal korddan biraz daha üst merkezlerin KPAS ile olan ilişkisi incelendiğinde kortikal, bazal ganglion ve talamik bölgelerde, anterior singulat girusta fonksi-

yonel MR incelemelerinde kontrol grubuna göre farklılıklar olduğu saptanmıştır. Ayrıca, gri madde beyaz madde oranlarında değişiklik görüldüğü, gabapentin verilmesine yanıt alınmamasının ki bu ajan daha çok nörojenik ağrılarda kullanılmaktadır nörolojik bir bozukluğu desteklediği belirtilmektedir. KPAS olgularının %88'ine yakınında pelvik taban hassasiyeti söz konusu olabilmektedir. Pratikte bu olguların fizik muayenelerinde pelvik bölgede myofasial tetik noktaları olarak bilinen yerlerin olduğu anlaşılmaktadır. Bu olguların fizik muayenelerinde bant şeklinde noktaların olduğu fark edilmektedir. Ancak, pelvik taban hassasiyeti olanların ağırlıklı bir kısmında EPS normal olarak tespit edilmektedir. Söz konusu pelvik hassasiyetin EPS ile ilişkisiz olduğunu da belirtmemiz gerekmektedir. Bu olgularda pelvik taban kaslarında kontraksiyon ya da relaksasyon açısından sorun olduğu anlaşılmaktadır. Bu haliyle KPAS'ın aslında nöromusküler bir bozukluğun yansıması olduğu belirtilmektedir. Buna kanıt olarak pelvik taban bozukluğu olan KPAS'lı hastalarda posterior insula değişiklikleri, bulbospongios ve iskio-kavernoz refleksin anormal oluşu ve anal sfinkter anomalisi olması ileri sürülmektedir.

Çinko yetersizliği ya da dengesizliğinin de lokal çevresel ortamı değiştirerek KPAS'a yol açabileceğine ait çalışmalar bulunmaktadır. Buradan hareketle çinko tedavisinin KPAS olgularında alternatif tedavi olabileceği belirtilmektedir. Obezitenin tüm dünya için ciddi bir tehdit oluşturduğu hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve diabetes mellitusla bağlantılı olduğu hipertansiyon ve diabetes mellitusta ise sempatik sinir sisteminin uyarıldığı porostat kapsülü ve mesane boynunda yer alan alfa adrenerjik aktivitenin artmasının KPAS'ta semptomların artmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Testosteronun nöroprotektif olduğu östrojenin ise inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Kastrasyon yapılan ratların ağrılı uyarılara karşı kastre edilmeyenlere göre daha fazla ağrı kesiciye ihtiyaç duydukları, dişi ratlara androjen verilmesiyle ise ağrı kesiciye olan ihtiyaçlarının azaldığı gösterilmiştir.

Hem depresyon ve kaygının KPAS etiolojisinde yer aldığı hem de KPAS'ın kişilerin ruh sağlığını etkileyerek depresyon ve kaygıya yol açtığı oldukça iyi bilinmektedir. Bundan başka KPAS ve depresyonu olan olgularda depresyon tedavisinin KPAS'ı olmayanlara göre daha zor olduğu ortaya konulmuştur. Buna göre psikojenik alt yapının ağrıyı başlattığı, devam ettirdiği, ağrı algısını arttırdığı, ağrı inhibisyonunu bozduğu, KPAS ve depresyonu olan olgularda IL-10, sitokinler, oksidatif stres seviyelerinin arttığı, kortizol yüksek olduğu ve bu durumun hüccresel-hümmoral immüneye

negatif olarak etki ettiği belirtilmektedir. KPAS'lı olguların %78'ine yakınında ruhsal bir sorun olabilmektedir. Son dönemlerde pek çok hastalıkta olduğu gibi KPAS etiolojisinde de genetik sebepler incelenmiştir. IL-10 AA genotipi ve fosfogliserat kinaz genotip gibi anomaliler saptanmıştır. Üzerinde en çok çalışılan konulardan bir tanesi de KPAS ve soğuk ya da KPAS ve iklim arasındaki ilişkidir. 2008-2012 yılları arasında 77 olgunun incelendiği bir çalışmada olguların %65'inin semptomlarının soğukla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda kış dönemlerinde ya da rüzgarlı ıslak havalarda yakınmaların 3 kata varan oranlarda arttığı, güneş ışığı ile birlikte yakınmaların azaldığı bu olgularda aynı zamanda TNF- $\alpha$ , IL-8 ve IL-10 seviyelerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır. Burada soğukun vazokonstriksiyon ve iskemiye yol açarak sinir iletim hızı ile kas kontraktıl özelliklerini değiştirdiği bildirilmiştir. Lan ve arkadaşlarının 2009-2010 yılları arasında deniz seviyesine göre 400 metrede yaşayan 20-29 yaş grubunda 721, 30-39 yaş grubunda 900 ve 40-49 yaş grubunda ise 842 olmak üzere toplam 2463 olguyu benzer yaş gruplarında ve 3000 metrede yaşayan 2831 olgu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında yüksek yerleşim yerlerinde yaşayanlarda KPAS semptomlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Kas kontraktilesindeki değişikliğe bağlı olarak ejakülasyon ve işeme ile ilgili yakınmaların oluştuğu ileri sürülmüştür. Mesanede hücrelerdeki K<sup>+</sup> geçirgenliğinin değişmesinin ağrı ile ilişkili olduğu KPAS hastalarında da K<sup>+</sup> geçirgenliği olabileceği belirtilmektedir. Bu olgularda %78-83 oranında saptanan pozitif K<sup>+</sup> sitrat testinin kadınlarda interstisyel sistitteki benzer oranlarda olduğu belirtilmiştir. Bu düşünceden hareketle pentosan polisülfat verilmesinin tedavide yarar sağlayacağı bildirilmiştir. Hastalıkta semptomların yiyeceklerle ilişkili olabileceği %47.4 oranında alkol, acılı yemekler, çay ve kahve tüketimi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Öte yandan, düşük eğitim seviyesi ve düşük gelir grubu ile genç yaşın semptom şiddeti ile korele olabileceği de bildirilmiştir.

İdeal bir ejakülasyon, orgazm ve işeme için pelvik taban kaslarının normal ve koordineli çalışmasının son derece önemli olduğu bilinmektedir. Khorasani ve arkadaşlarının transabdominal USG ile yaptıkları çalışmada olduğu gibi KPAS'lı olgularda pelvik taban kasları mobilitesinin KPAS tanısı almaya göre daha az olduğu bildirilmiştir. Bununla ilişkili olarak, pelvik taban kasları terapilerinin tedavi yaklaşımlarından biri olduğu görülmektedir. Bu olguların yakından incelenmesi sonrası Zermann ve arkadaşlarının belirttiği üzere çoğunda patolojik hassasiyet ya da pelvik taban kaslarının fonksiyonlarında anomali saptanabilmektedir.

Fiziksel aktivitenin de özellikle kanda inflamatuvar belirteçler olan CRP seviyelerini düşürüp antiinflamatuvar etki ile KPAS olasılığını azaltabileceği, yine fiziksel aktivitenin endojen endorfin, dopamin ve serotoninergic sistem üzerine olan olumlu etkileri ile KPAS olasılığını azaltacağı bildirilmiştir. Anderson ve arkadaşlarının çalışmalarında ise KPAS olan olgularda adrenokortikotropik hormonlar (ACTH) %30 daha düşük ve adrenal sensitivitenin daha fazla olduğu görülmüştür. Bir diğer çalışmada kortizol seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu düşük ACTH seviyesi ya da strese düşük ACTH seviyesi ile yanıt verildiği saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise progesteronu kortikosteron ve 17 hidrokspirogeteronu 11-deoksikortizole dönüştüren CYP21A2 enzimin aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir.

KPAS tanısı için 2 veya 4 tüp testi yapılması ve karışabilecek ek patolojilerin ayırt edilmesi önemlidir. Tanıda bu vakalar ağırlı mesane sendromu ile karıştırılabilirler. İşeme sonrası ağrının geçmesi ağırlı mesane sendromu için karakteristiktir. Bununla ilişkili olarak şikayetlerin süresi, idrarda kanama olup olmadığı, taş düşürme öyküsü, yan ağrısı, yakın zamanda geçirilmiş aktif üriner enfeksiyon, geçirilmiş pelvik ve üriner sistem cerrahileri sorgulanmalıdır. Ek olarak, multipl skleroz, diabetes mellitus gibi sistemik ve metabolik hastalıklar veya kronik ilaç kullanımı öyküsü araştırılmalıdır. Parmakla rektal muayenede prostat büyüklüğü ve rektal bölge patolojileri tespit edilecektir. Fizik muayenede testosteron yetmezliğini düşündüren bulgular, testis atrofi, lokal üriner patolojiler ve bu hastalıkta yaygın olan myofasial ağrılı noktalar belirlenmelidir. Klinik deneyim olarak, bu vakalarda inguinal kanal, femoral bölge veya pubik alanlarda palpasyonla ağrılı alanların tespit edildiğini söyleyebiliriz. Laboratuvar incelemesi olarak tam idrar tetkiki ve idrar kültürü aktif üriner enfeksiyonu ortaya koymak için gereklidir. Özetle, öykü, parmakla rektal muayene, fizik muayene, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü her hastaya yapılmalıdır. Tanı değerini artırmak ve tedaviyi izlemek için dört tüp testi, toplam 9 sorudan oluşan KPAS semptom skoru, idrar akım hızı ve postmiksiyonel rezidü, sitolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Semptom skoru, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtın objektif bir göstergesi olarak faydalıdır. İdrar akım hızı, olası bir darlık veya BPH'ı öngörmede önemlidir. Etkin bir tedavi planı için UPOINTs sistemi kullanılarak semptomlar sınıflandırılmalıdır. Nörolojik şüphe durumunda veya başlangıç tedavilerine yanıt yoksa ürodinami, TRUS, üriner sistem ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans inceleme, serum PSA düzeyi, sistoskopi ve

semen analizi gibi tetkikler isteğe bağlı olarak yapılabilir. Tanıda moleküler olarak tip 3A ve 3B ayırımını yapmak için prostatik sıvıda nitrik oksit (NO) düzeyine bakılacağı ve bunun 3A'da daha yüksek olduğu bildirilmiştir. NO'in düşük konsantrasyonlarının aksine yüksek konsantrasyonlarının sitotoksik olduğu ve inflamasyon göstergesi olduğu bilinmektedir. Tanıda her ne kadar seminal sıvı IL-8 düzeyine bakılmasının önemli olduğu belirtilse de klinik pratikte rutin olarak yapılan incelemeler değildir. Benzer şekilde IL-6, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, 16S rRNA, semende IL- $\beta$ 1b, Zn ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin bu vakalarda arttığı gösterilse de rutin pratikte bakılmamaktadırlar.

Tüm bu etiyolojik faktörler ışığında, "KPAS gerçekten bir prostatit midir?" sorusu sıkça sorulmaktadır. Bu grupta sistemik enfeksiyon bulguları veya tekrarlayan üriner enfeksiyon öyküsü bulunmamaktadır. Ağrı, en önemli belirti olup en sık perine ve suprapubik bölgede (%46), ardından skrotum ve testiste (%39) görülmektedir. Bu bölgeleri inguinal bölge, penis (%6) ve gluteal bölge (%2) takip etmektedir. Çoğu hastada ejakülasyon sırasında veya ejakülasyondan hemen sonra olan ağrı, diğer önemli ve rahatsızlık veren bir belirti olarak tanımlanmaktadır. KPAS hastalarında görülen ağrının nedeni tam olarak bilinmemekte olup, bu konuda çeşitli teoriler ileri sürülmektedir.

### KPAS' ta Ağrı Nedenleri

1. Doku basıncının yüksek olması:
2. Semende urat kristalleri
3. Nerve Growth Faktör: Nörojenik inflamasyon yapar ve C fiberlerini duyarlı hale getirir, duyuşal nöronlarda substans P, CGRP seviyelerini artırır ve periferdeki NMDA reseptörleri aracılığı ile santral afferent nöronları etkileyip uzun süreli depolarizasyon yapar
4. Oksidatif stres: İnflamasyon=oksidatif stres=PGE2 artışı=Endorfin azalır (ağrı azaltan ajan).
5. K<sup>+</sup> kanal bozukluğu
6. İnflamasyona bağlı olarak artan mast hücreleri spinal nöronları PAR-2 (protease-activated receptor-2) reseptörleri aracılığı ile uyarır ve ağrı oluşur.

### KPAS' ta Tedavi

KPAS olgularında ağrı dışında özellikli bir fizik muayene bulgusu yoktur. Dış genitaler, inguinal bölge, perine, koksiks, eksternal anal sfinkter tonusu ve pelvik kaslar dikkatlice değerlendirilmelidir. Prostat muayenesi idrar örneği alındıktan sonra yapılmalıdır. Rektal muayenede prostat normal boyut ve kıvamda olabilir.

diği gibi, normalden büyük olarak da palpe edilebilir. KPAS'ın iki türü arasındaki ayırım 4 tüp ya da 2 tüp testi ile yukarıda tanımlandığı gibi yapılmaktadır. KPAS' ta nedenler, uygulanan tedaviler ve etyopatogenez hala tartışmalı olup geleneksel yöntemlerle olguların ancak %5-10'unda etken patojenin gösterilebilmesi, klinik olarak prostatit tanısı konulan hastaların bir kısmının histolojik incelemelerinde prostatit tanısının gösterilememesi ya da histolojik olarak prostatit tanısı konulan hastaların bir kısmında hiçbir klinik yakınmanın olmaması henüz tam olarak açıklanamamıştır.

KPAS'ta standart ve etkili bir monoterapi yoktur ve hastanın semptomları, bulguları ve beklentilerini ele alan multidisipliner yaklaşım önerilir. Kronik bakteriyel prostatit (NIH Kategori II) dikkatli değerlendirme ve mikrobiyolojik testlerle dışlandığında, klinik fenotipi belirlemek için UPOINT sınıflandırma sistemi, optimal başlangıç tedavisini belirlemek için iyi bir başlangıç noktası sağlar. KPAS semptomlarını tamamen ve kalıcı olarak çözmeye tek bir tedavi, prosedür veya rastgele kombinasyonun evrensel olarak faydalı olduğu kanıtlanmadığından, en iyi kanıta dayalı yönetim yaklaşımı, hastanın belirli semptomları, belirtileri, öyküsü, deneyimi, fenotipi, psikososyal durumu, psikolojik faktörleri, aile dinamikleri, eşlik eden hastalıkları, diyet alışkanlıkları ve beklentileri gibi faktörlerin tam bir değerlendirilmesinden sonra bireysel olarak tedaviyi kişiselleştirmektir. Birçok hasta için, durumlarının yalnızca antibiyotik veya başka bir monoterapi ile tedavi edilemeyeceğini ve büyük olasılıkla semptom kontrolü için uzun vadeli multimodal tedavi gerektireceğini kabul etmek zor olabilir. Bu genellikle aşağıda açıklanacak tedavilerin bir kombinasyonunu içerir.

KPAS tedavisinde antibiyotiklerin kanıtlanmış bir enfeksiyon yokluğunda kullanımı genellikle faydalı değildir. Ancak, yeni teşhis edilen, daha önce tedavi edilmemiş semptomatik prostatit hastalarında 2 veya 4 haftalık kısa bir antibiyotik denemesi makuldür. Bununla birlikte, kültür-spesifik enfeksiyon kanıtı veya belirgin semptomatik iyileşme olmadan uzun süreli antibiyotik kullanımı önerilmez. Genellikle kabul edilen antimikrobiyal yönetim ilkeleri uygulanmalı ve kronik bakteriyel prostatitte etkili bir antibiyotik seçilmelidir. Klasik yaklaşımlarla tedavi olmayan olgularda ampirik fosfomisin haftada bir 6 hafta verilmesiyle %50'ye yakın başarı sağlanabilmektedir.

Diyet düzenlemeleri, takviyeler ve nutrasötikler, prostat ve alt üriner traktüsün bilinen veya olası irritanlarını azaltmayı amaçlar. Kafein, çoğu hasta için muhtemelen en önemli diyet prostat irritanıdır, ancak her bireyin spesifik ve öznel hassasiyetleri olabilir. Diğer olası besinsel prostat irritanları arasında alkol, yüksek



potasyum içeren yiyecekler (kuru meyve ve muz gibi), yaban mersini, kolalar ve diğer karbonatlı içecekler, süt ürünleri, kırmızı et, “acı sos” gibi baharatlı yiyecekler, tuz, kahve, yüksek asidik yiyecekler (narenciye, sirke), çikolata ve limon suyu yer alır.

Egzersiz ve artan fiziksel aktivitenin, en az bir randomize çalışmada KPAS semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Sigara içmek, esas olarak IL-18 ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB) ailesi kimyasal mediatörleri içeren pro-enflamatuar sistemik kimyasal reaksiyonları artırır ve daha büyük damar direnci ile ilişkilidir, bu da prostatın perfüzyonunu önemli ölçüde azaltarak KPAS semptomlarını şiddetlendirir, iyileşmeyi geciktirir ve hastalık çözümünü uzatır. Sigara içmekten kaynaklanan artan oksidatif stres, prostat fibrozunu, inflamasyonu ve diğer olumsuz hücresel değişiklikleri artırır.

Yüksek sıvı alımı ile idrarın konsantrasyonu ve tahriş edici etkisi önüne geçilebilir. Domates ve domates ürünleri tartışmalıdır çünkü asidik olmalarına rağmen yüksek düzeyde likopen içerirler, bu da faydalı kabul edilir. Kueretin, likopen, selenyum, kurkumin, Cernilton (polen ekstresi), Serenoa repens (saw palmetto), rapeseed arı poleni, çeşitli diğer çiçek polenleri ve bitki ekstraktları ve birçok diğer nutrasötik, biyoflavonoid ve fitoterapötik, KPAS semptomlarını tedavi etmede en azından sınırlı bir yarar göstermiştir. Kesin çalışmalar eksiktir ve en iyi bileşenler veya dozajlar konusunda bir fikir birliği yoktur.

Sıcak oturma banyoları önemli bir rahatlama sağlar, ancak etkileri geçicidir. Çoğu hasta, özellikle semptomların kötüleştiği dönemlerde, günlük birden fazla oturma banyosunun rahatlatıcı olduğunu bildirmektedir. Hastalar, taş bank gibi soğuk, sert yüzeylerde oturmadan kaçınmalı ve bisiklet sürmekten kaçınmalıdır. Yumuşak destekleyici oturma yastıklarının semptomların rahatlamasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Akupunktur, birkaç çalışmada KPAS semptomlarını tedavi etmede iyi bir etkinlik göstermiştir, özellikle diğer tedavi modaliteleriyle kombine edildiğinde, bu durum KPAS için gerçekçi ve makul bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Perineuma düşük yoğunluklu düzeylerde uygulanan ESWT, KPAS semptomlarını hafifletmede birkaç raporda başarılı olmuştur, ancak yeterli kontrollü randomize çalışmalar henüz yapılmamış ve tedavi protokolü standart hale getirilmemiştir. Botulinum toksin A (Botoks) tedavisi, intraprostatik enjeksiyonlar da dahil olmak üzere erken çalışmalarda bazı umut verici sonuçlar göstermiştir, ancak genel kullanım için önerilecek yeterli veri yoktur.

Medikal tedaviler KPAS tedavisinde göreceli olarak sınırlı bir role sahiptir ve belirli semptomlar için

seçici olarak kullanılmalıdır. Alfa-blokerler, prostat ve mesane boynu kas gerginliğini azaltarak idrar akışını iyileştirir ve uzun vadeli ağrı kontrolü için faydalı olabilirler. Alt üriner sistem semptomları olan KPAS hastalarında tedavide yer verilmesi önemlidir. Özellikle son bir yılda alfa bloker, antibiyotik kombinasyon tedavileri almamış olgularda işeme ve infeksiyon yakınmaları söz konusuysa kombinasyon tedavisi ile başarı şansı %53'lere çıkabilmektedir. Bunun yanı sıra 5-α redüktaz inhibitörlerinin KPAS semptomlarını hafifletmede fayda sağlayabileceği bildirilmiştir. Mast hücre stabilizatörleri (örn., kromolin, setirizin, kueretin, kurkumin), mast hücre disfonksiyonu sergileyen hastalarda KPAS tedavisinde bir rol oynayabilir. Net bir tedavi protokolü olmamakla birlikte 30 günlük bir klinik deneme makuldür. KPAS hastalarında ağrı kontrolü kritik öneme sahiptir ve tedavinin en zorlayıcı yönlerinden biridir. Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar, KPAS'teki ağrı ve diğer rahatsız edici semptomları hafifletmede sınırlı, kısa vadeli faydalar göstermiştir. Patolojiyi tamamen çözmezler ve etkileri zamanla azalmaktadır. KPAS'ta pro-enflamatuar sitokinlerin artışına dair kanıtlar olmasına rağmen, KPAS'te diğer anti-enflamatuarların, steroidlerin, monoklonal antikor tedavilerinin veya lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımını destekleyen sınırlı kanıt bulunmaktadır. Aşırı aktif mesane ilaçları (örn., oksibutin, mirabegron), yüksek boşaltım sonrası rezüdü idrarı olmayan, idrar sıklığı artışı ve urgency olan hastalarda seçici olarak kullanılabilir. Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri ve benzer tedaviler, erektil disfonksiyonu olan KPAS hastalarında faydalı olabilir, ancak diğer kronik prostatit semptomlarını etkilemeyecektir. PDE5İ verilmesiyle prostatik düz kaslarında relaksasyon sağlanarak prostat içeriğinin üretraya atımının kolaylaşacağı, fibrozisin azalacağı ve tedavide kullanılabileceği sınırlı sayıda çalışmada bildirilmiştir. Sadece PDE5İ değil PDE4İ olan apremilast verilmesiyle de başarı sağlandığı bildirilmiştir. Ötrojen fazlalığı ya da testosteron azalığının KPAS semptomlarına yol açması dolayısıyla bir çalışmada antiöstrojen olan mepartrisin verilmesiyle semptom skorlarında düzelme sağlandığı anlaşılmaktadır. Bazı antikonvülsan türü ilaçların (gabapentin ve pregabalin gibi) kullanımına ek olarak trisiklik anti-depresanlar, KPAS ile ilişkili nöropatik ağrıyı tedavi etmede etkinlik göstermiştir. Ayrıca, ilgili depresyon veya anksiyete sorunlarını tedavi etmekte de yardımcı olabilirler. Önemli terapötik faydaları olmayan ilaçlar arasında allopurinol, lökotrien antagonistleri (örn., zafirlukast), kas gevşeticiler (örn., baklofen, diazepam) ve pregabalin bulunur.

Standart tedavilerle kolayca yönetilemeyen hastalarda, TENS, nöromodülasyon, tetik noktası enjeksiyonları tedaviye dahil edebilir. KPAS için fizyoterapi ve pelvik tabanla ilgili müdahaleler, tetik noktası enjeksiyonları, miyofasiyal gevşeme prosedürleri, dış miyofasiyal mobilizasyon ve paradoksal gevşeme tedavileri ile pelvik taban fizik tedavisini içerir. Pelvik taban spazmları, levator ani sendromu veya diğer pelvik taban miyofasiyal disfonksiyonları olan hastalarda tedavide düşünülmalıdır. Ayrıca hastalar psikolojik ve psikososyal yönlerden de ele alınmalı ve değerlendirilmelidir. Çünkü KPAS semptomları anksiyete, gerginlik, stres ve depresyonla daha da kötüleşebilir.

Cerrahiye, net idrar çıkış tıkanıklığı olmadıkça KPAS tedavisinde destekleyen yeterli kanıt yoktur. Dikkatsiz cerrahi müdahaleler semptomları şiddetlendirebilir, istenmeyen yan etkilere neden olabilir veya rahatsız edici komplikasyonlar üretebilir. Faydası kanıtlanmamış olsa da terapötik ejakülasyon en az her 3 günde bir önerilebilir. Prostat sıvı stazını ve prostat kanallarında birikmeyi en aza indirerek faydalı etkiler sağlayabilir. Prostat masajı KPAS için tartışmalıdır. Amacı prostat kanallarından drenajı kolaylaştırmaktır ve etkinliği konusunda sınırlı kanıtlar bulunmaktadır, ancak çalışmalar çelişkilidir.

**Tablo 3.** EAU kronik pelvik ağrı sendromu tedavisi ve kanıt düzeyleri

Özet	Kanıt Düzeyi
Fenotipe yönelik tedavi tedavi başarısını artırabilir.	3
$\alpha$ -blokerlerin KPAS'ta toplam ağrı, boşaltım ve yaşam kalitesi skorları üzerinde orta düzeyde tedavi edici etkisi vardır.	1 A
Antimikrobiyal tedavinin KPAS'ta toplam ağrı, boşaltım ve yaşam kalitesi skorları üzerinde orta düzeyde etkisi vardır.	1 A
Steroid olmayan antiinflatuar ilaçların KPAS'ta genel tedavi etkileri orta düzeydedir.	1 A
Fitoterapinin KPAS'ta ağrı ve genel tedavi yanıtı üzerinde bazı yararlı etkileri bulunmaktadır.	1 A
Pentosan polisülfat KPAS'ta genel değerlendirmeyi ve yaşam kalitesi skorunu iyileştirir.	1b
KPAS'ta kas gevşeticilerin etkinliğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.	2b
Pregabalin KPAS'ta tedavisinde etkili değildir.	1b
Pelvik tabana (veya prostata) botulinum toksin tip A enjeksiyonunun KPAS'ta orta düzeyde etkisi olabilir.	2b
Akupunktur, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmede sahte akupunkturdan daha üstündür.	1 A
Posterior tibial sinir stimülasyonu KPAS'ta tedavisinde muhtemelen etkilidir.	1b
ESWT'nin kısa vadede etkili olma olasılığı yüksektir.	1b
KPAS'li hastalarda mesane boynunun transüretal kesisi, prostatın transüretal rezeksiyonu veya radikal prostatektomi gibi diğer cerrahi tedavilerin kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur.	3
KPAS için tasarlanmış bilişsel davranışçı terapi ağrıyı ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.	3

**Tablo 4.** EAU kronik pelvik ağrı sendromu tedavisi ve etki düzeyleri

Öneri	Etki
KPAS için multimodal ve fenotipik olarak yönlendirilmiş tedavi seçenekleri sunun.	Zayıf
KPAS süresi bir yıldan az olan ve tedavi almamış hastalarda en az altı hafta boyunca antimikrobiyal tedavi (kinolonlar veya tetrasiklinler) kullanın.	Güçlü
KPAS süresi bir yıldan az olan hastalarda alfa blokerler kullanın.	Güçlü
KPAS'ta yüksek doz oral pentosan polisülfat önerin.	Zayıf
KPAS'ta akupunktur tedavisi önerin.	Güçlü
KPAS'ta steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar önerilebilir, ancak uzun vadeli yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.	Zayıf

## KAYNAKLAR

- Pendegast HJ, Leslie SW, Rosario DJ. Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599550/>
- Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N. "Prostatitlerin Patofizyolojisi, Tanısı, Tedavisi ve Değerlendirilmesindeki Yenilikler. Üroloji Bülteni. 2007;18 (4):147-155.
- Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*. 1968;5(5):492-518.
- Krieger JN, Nyberg L, Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282:236-7.
- Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology*. 1998;51:578-584
- Davis NG, Silberman M. Acute Bacterial Prostatitis. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459257/>
- Konkle KS, Clemens JQ. New paradigms in understanding chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep*. 2011;12(4):278-83.
- Mehik A, Hellström P, Lukkarinen O, Sarpola A, Järvelin M. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. *BJU Int* 2000;86:443-8.
- Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *J Urol*. 2001;165:842-845
- Kunishima Y, Matsukawa M, Takahashi S. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index for Japanese men. *Urology*. 2002;60:74-77
- Wallner LP, Clemens JQ, Sarma AV. Prevalence of and risk factors for prostatitis in African American men: the Flint Men's Health study. *Prostate*. 2009;69(1):24-32.
- Dévara Ruano O, de Diego García A, Hernando Real S. [Acute bacterial prostatitis by *Ralstonia pickettii*: clinical and epidemiological considerations of exceptional observation]. *Med Clin (Barc)*. 2009 Jul 18;133(7):277-8.
- Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, et al. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother*. 2017 Oct;94:1064-1076.
- Wolfe T, Smith C, Jacob R. Acute bacterial prostatitis in an adolescent patient following blunt trauma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018 ;31(1):107-8.
- Campeggi A, Ouzaid I, Xylinas E, Lesprit P, Hoznek A, Vordos D, et al. Acute bacterial prostatitis after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: epidemiological, bacteria and treatment patterns from a 4-year prospective study. *Int J Urol*. 2014 ;21(2):152-5.
- Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect Chemother*. 2018;50(1):67-100.
- Carroll DE, Marr I, Huang GKL, Holt DC, Tong SYC, Boutlis CS. *Staphylococcus aureus* Prostatic abscess: a clinical case report and a review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2017 21;17(1):509.
- Mouraviev V, McDonald M. An implementation of next generation sequencing for prevention and diagnosis of urinary tract infection in urology. *Can J Urol*. 2018;25(3):9349-9356.
- Lee Y, Lee DG, Lee SH, Yoo KH. Risk Factor Analysis of Ciprofloxacin-Resistant and Extended Spectrum Beta-Lactamases Pathogen-Induced Acute Bacterial Prostatitis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016;31(11):1808-1813.
- Mirone V. [From cystitis to bacterial prostatitis: experience with levofloxacin]. *Infez Med*. 2009;17 Suppl 5:29-35.
- Liu L, Yang J. Physician's practice patterns for chronic prostatitis. *Andrologia*. 2009;41(5):270-6.
- Gill BC, Shoskes DA. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):86-91.
- Yoon BI, Kim S, Han DS, Ha US, Lee SJ, Kim HW, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother*. 2012;18(4):444-50.
- Krieger JN, Thumbikat P. Bacterial Prostatitis: Bacterial Virulence, Clinical Outcomes, and New Directions. *Microbiol Spectr*. 2016;4(1).
- Wagenlehner FME, Till JW. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) Symptom Evaluation in Multinational Cohorts of Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol*. 2013;63:953-9.
- Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Chan CA. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. *J Urol*. 2006;176:1534-8.
- Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. *Int J Androl*. 2005; 28: 317-27.
- Nickel JC, Shoskes D. Phenotypic approach to the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep*. 2009;10:307-12.
- Soto S. M., Smithson A., Martinez J. A., Horcajada J. P., Mensa J., Villa J. (2007). Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: Relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *J. Urol*. 177, 365-368.
- Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Serrano-García ML, Vázquez-Alonso F, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Prostatitis crónica bacteriana. Estudio clínico y microbiológico de 332 casos [Chronic bacterial prostatitis. Clinical and microbiological study of 332 cases]. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(4):144-7.
- Wagenlehner FM, Niemetz AH, Weidner W, Naber KG. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infections: 1994-2005. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31 Suppl 1:S25-34.
- Magri V, Marras E, Perletti G. Chronic bacterial prostatitis: enterococcal disease? *Clin Infect Dis*. 2011;53(12):1306-7; author reply 1307-8.
- Fan L, Shang X, Zhu J, Ma B, Zhang Q. Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies and prostatic tissue distribution of fosfomycin tromethamine in bacterial prostatitis or normal rats. *Andrologia*. 2018;50(6):e13021.
- Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology*. 2009;73:538-42.
- Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic painsyndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12:177-83.
- Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol*. 2009;182:155-60.
- Park H, Sim SM, Lee G. The presence of Chlamydia is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2015;85(3):574-9.
- Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol*. 2003;170(3):818-22.

39. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int*. 2013;91(4):410-6.
40. Skerk V, Cajčić V, Markovinović L, Roglić S, Zekan S, Skerk V, et al. Etiology of chronic prostatitis syndrome in patients treated at the university hospital for infectious diseases "Dr. Fran Mihaljević" from 2003 to 2005. *Coll Antropol*. 2006;30 Suppl 2:145-9.
41. Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection. *World J Urol*. 2013;31:725-32.
42. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Diverse and related 16S rRNA-encoding DNA sequences in prostate tissues of men with chronic prostatitis. *J Clin Microbiol*. 1998;36(6):1646-52.
43. Tanner MA, Shoskes D, Shahed A, Pace NR. Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "nonbacterial" prostatitis. *J Clin Microbiol*. 1999;37(6):1863-70.
44. Shoskes DA, Shahed AR. Detection of bacterial signal by 16S rRNA polymerase chain reaction in expressed prostatic secretions predicts response to antibiotic therapy in men with chronic pelvic pain syndrome. *Tech Urol*. 2000;6(3):240-2.
45. Le B, Schaeffer AJ. Chronic prostatitis. *BMJ Clin Evid*. 2011 Jul 4;2011. pii: 1802.
46. Chapple CR, Bleasdale SC, Rickards D. What is the clinical significance of urethroprostatic reflux as a radiological finding during videocystourethrography in neurologically normal patients? *Eur Urol*. 1990;17:296-8.
47. Turner PJ, Eardley I, Fowler RC. The use of transrectal ultrasonography in the diagnosis of urethroprostatic reflux. *BJU Int*. 1996;77:314-5.
48. Zu XB, Ye ZQ, Zhou SW, Qi L, Yang ZQ. Chronic prostatitis with non-neurogenic detrusor sphincter dyssynergia: diagnosis and treatment. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2010;16(2):146-9.
49. Evans DTP, Jaleel H, Keefe A. Retrospective review of clinical practice in chronic pelvic pain syndrome i.e. category III chronic prostatitis at two hospital sites over five years 2000-2005 (an audit). *Int J STD and AIDS*. 2007;18:276-80.
50. Motrich RD, Bresler ML, Sánchez LR, Godoy GJ, Prinz I, Rivero VE. IL-17 is not essential for inflammation and chronic pelvic pain development in an experimental model of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Pain*. 2016;157(3):585-97.
51. Bicer F, Altuntas CZ, Izgi K, Ozer A, Kavran M, Tuohy VK, et al. Chronic pelvic allodynia is mediated by CCL2 through mast cells in an experimental autoimmune cystitis model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(2):103-13.
52. Quick ML, Wong L, Mukherjee S, Done JD, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Th1-Th17 cells contribute to the development of uropathogenic *Escherichia coli*-induced chronic pelvic pain. *PLoS One*. 2013;8(4):e60987. doi: 10.1371/journal.pone.0060987.
53. Iczkowski KA. Chronic pelvic pain syndrome: a role for aberrant cytokine function. *J Urol*. 2010;184(4):1253-4.
54. Yuan Z, Liu X, Deng W, Lai X, Yan Z, Zheng R. Correlation study of chronic nonbacterial prostatitis with the levels of COX-2 and PGE2 in prostatic secretion. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(10):1871-5.
55. Watanabe T, Inoue M, Sasaki K, Araki M, Uehara S, Monden K, et al. Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment. *BJU Int*. 2011;108(2):248-51.
56. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2004;172(3):839-45.
57. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P, et al. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2002;59(4):603-8.
58. Lewin GR. *Trends Neurosci. Pain*. 1995: Petty BG. *Ann Neurol*.
59. Özkorkmaz EG. Mast hücreleri. *AKÜ Fen Bilimleri Dergisi*. 2008;2:87-101.
60. Chen Y, Song B, Jin XY, Xiong EQ, Zhang JH. Possible mechanism of referred pain in the perineum and pelvis associated with the prostate in rats. *J Urol*. 2005;174(6):2405-8.
61. Korkmaz S, Karadağ MA, Hamamcıoğlu K, Sofikerim M, Aksu M. Electrophysiological identification of central sensitization in patients with chronic prostatitis. *Miscellaneous*. 2015;12:2280-4.
62. Wong L, Done JD, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Experimental autoimmune prostatitis induces microglial activation in the spinal cord. *Prostate*. 2015;75(1):50-9.
63. Roman K, Done JD, Schaeffer AJ, Murphy SF, Thumbikat P. Tryptase-PAR2 axis in experimental autoimmune prostatitis, a model for chronic pelvic pain syndrome. *Pain*. 2014;155(7):1328-38.
64. Wilson MJ, Woodson M, Wiehr C, Reddy A, Sinha AA. Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of estradiol-induced nonbacterial prostatitis in the lateral prostate lobe of the Wistar rat. *Exp and Mol Pathology*. 2004;77(1):7-17.
65. Woodworth D, Mayer E, Leu K, Ashe-McNalley C, Naliboff BD, Labus JS, et al. MAPP Research Network. Unique Microstructural Changes in the Brain Associated with Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome (UCPPS) Revealed by Diffusion Tensor MRI, Super-Resolution Track Density Imaging, and Statistical Parameter Mapping: A MAPP Network Neuroimaging Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140250.
66. Kim DS, Jeong TY, Kim YK, Chang WH, Yoon JG, Lee SC. Usefulness of a myofascial trigger point injection for groin pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(5):930-6.
67. Anderson RU, Sawyer T, Wise D, Morey A, Nathanson BH. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2009;182(6):2753-8.
68. Anderson RU, Harvey RH, Wise D, Nevin Smith J, Nathanson BH, Sawyer T. Chronic pelvic pain syndrome: reduction of medication use after pelvic floor physical therapy with an internal myofascial trigger point wand. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2015;40(1):45-52.
69. Davis SN, Morin M, Binik YM, Khalife S, Carrier S. Use of pelvic floor ultrasound to assess pelvic floor muscle function in Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome in men. *J Sex Med*. 2011;8(11):3173-80.
70. Hetrick DC, Glazer H, Liu YW, Turner JA, Frest M, Berger RE. Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(1):46-9.
71. Cui D, Han G, Shang Y, Mu L, Long Q, Du Y. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(9):1763-9.
72. Lombardo F, Fiducia M, Lunghi R, Marchetti L, Palumbo A, Rizzo F, et al. Effects of a dietary supplement on chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA), leucocytospermia and semen parameters. *Andrologia*. 2012;44 Suppl 1:672-8.
73. Zhao H, Shen JH, Chen YP, Yu ZY, Dong Q, Li H. Changes of seminal parameters, zinc concentration and antibacterial activity in patients with non-inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008;14(6):530-2.
74. Zhang R, Sutcliffe S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA, Rosner BA, et al. Lifestyle and Risk of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in a Cohort of United States Male Health Professionals. *J Urol*. 2015;194(5):1295-300.
75. Park JH, Cho IC, Kim YS, Kim SK, Min SK, Kye SS. Body mass index, waist-to-hip ratio, and metabolic syndrome as predictors of middle-aged men's health. *Korean J Urol*. 2015;56(5):386-92.

76. Nickel JC, Berger R, Pontari M. Changing paradigms for chronic pelvic pain: a report from the chronic pelvic pain/chronic prostatitis scientific workshop, october 19-21, 2005, Baltimore, MD. *Rev Urol*. 2006;8(1):28-35.
77. White HD, Robinson TD. A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients. *Int Immunopharmacol*. 2015;27(2):244-8.
78. Ahn SG, Kim SH, Chung KI, Park KS, Cho SY, Kim HW., Depression, anxiety, stress perception, and coping strategies in Korean military patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Korean J Urol*. 2012;53(9):643-8.
79. Chung SD, Lin HC. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study. *PLoS One*. 2013;8(5):e64630.
80. Zhang GX, Bai WJ, Xu T, Wang XF. A preliminary evaluation of the psychometric profiles in Chinese men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(4):514-8.
81. Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J Urol*. 2002;168(1):331-5.
82. Dimitrakov J, Guthrie D. Genetics and phenotyping of urological chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2009;181(4):1550-7.
83. Hedelin H, Jonsson K. Chronic abacterial prostatitis and cold exposure: an explorative study. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(5):430-5.
84. Ku JH, Kim ME, Lee NK, Park YH. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men: results of a community-based survey. *Urology*. 2001;58(6):853-8.
85. Shin JH, Lee G. Seasonal changes in symptoms in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a seasonal follow-up study. *Scand J Urol*. 2014;48(6):533-7.
86. Hedelin H, Jonsson K. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: symptoms are aggravated by cold and become less distressing with age and time. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(6):516-20.
87. Hedelin H, Jonsson K, Lundh D. Pain associated with the chronic pelvic pain syndrome is strongly related to the ambient temperature. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(4):279-83.
88. Hedelin H, Johansson H, Welin L. Prevalence of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome among 40-69-year-old men residing in a temperate climate. *Scand J Urol*. 2013;47(5):390-2.
89. Watanabe T, Maruyama S, Kageyama S, Shinbo H, Otsuka A. Seasonal changes in symptom score and uroflowmetry in patients with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41:521-6.
90. Lan T, Wang Y, Chen Y, Qin W, Zhang J, Wang Z, et al. Influence of environmental factors on prevalence, symptoms, and pathologic process of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in northwest China. *Urology*. 2011;78(5):1142-9.
91. Hosseini A, Herulf M, Ehrén I. Measurement of nitric oxide may differentiate between inflammatory and non-inflammatory prostatitis. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(2):125-30.
92. Parsons CL, Albo M. Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis. *J Urol*. 2002;168:1054-7.
93. Parsons CL, Rosenberg MT, Sassani P, Ebrahimi K, Koziol JA, Zupkas P. Quantifying symptoms in men with interstitial cystitis/prostatitis, and its correlation with potassium-sensitivity testing. *BJU Int*. 2005;95(1):86-90.
94. Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, Tai J, Seidman C, Lesser M, et al. Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2013;82:1376-80.
95. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ, Alexander RB, Litwin MS, et al. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol*. 2002;168:593-8.
96. Westesson KE, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pelvic floor spasm: can we diagnose and treat? *Curr Urol Rep*. 2010;11(4):261-4.
97. Khorasani B, Arab AM, Sedighi Gilani MA, Samadi V, Assadi H. Transabdominal ultrasound measurement of pelvic floor muscle mobility in men with and without chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2012;80(3):673-7.
98. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol*. 1999;161(3):903-8.
99. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med*. 2009;39(6):491-511.
100. Anderson RU, Orenberg EK, Morey A, Chavez N, Chan CA.. Stress induced hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses and disturbances in psychological profiles in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2009;182(5):2319-24.
101. Dimitrakov J, Joffe HV, Soldin SJ, Bolus R, Buffington CA, Nickel JC. Adrenocortical hormone abnormalities in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.; *Urology*. 2008;71(2):261-6.
102. Meares EM, Stamey TA. The Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*, 5: 492, 1968.
103. Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, Anderson P, Patrick A, Mahoney J, et al. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology*. 1998; 52:797-802.
104. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, Degli Innocenti S, Carini M, Giubilei G, et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2007;524-33.
105. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2004;172(3):839-45.
106. Kramer G, Marberger M.. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol*. 2006;16(1):25-9. 2006;16:25-9.
107. Erdemir F. Prostatitler. TÜYK. 2012
108. Qin Z, Wu J, Tian J, Zhou J, Liu Y, Liu Z. Network Meta-Analysis of the Efficacy of Acupuncture, Alpha-blockers and Antibiotics on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Sci Rep*. 2016;6:35737.
109. Zhao Y, Zhao W, Lang G, Chen Y, Liu J, Wang G, et al. Circumcision plus antibiotic, anti-inflammatory, and  $\alpha$ -blocker therapy for the treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, multicenter trial. *World J Urol*. 2015;33(5):617-22.
110. Wang J, Yan D, Liang K, Xu Z. A randomized controlled trial of levofloxacin, terazosin, and combination therapy in patients with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):13-8.
111. De Rose AF, Gallo F, Giglio M, Carmignani G. Role of mepartirin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective placebo-controlled trial. *Urology*. 2004;63(1):13-6.
112. Al Edwan GM, Muheilan MM, Atta ON. Long term efficacy of extracorporeal shock wave therapy [ESWT] for treatment of refractory chronic abacterial prostatitis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017 6;14:12-17.
113. Tadros NN, Shah AB, Shoskes DA. Utility of trigger point injection as an adjunct to physical therapy in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):534-537.
114. Kirby RS, Carson C 3rd, Dasgupta P. Daily phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy: a new treatment option for prostatitis/prostatodynia? *BJU Int*. 2014 May;113(5):694-5.

115. McLENNAN GP, Khourdaji I, Killinger KA, Boura JA, Peters KM. Apremilast in the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Pilot Study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2012 Sep;4(3):140-3.
116. Xu H, Liu C, Gu M, Chen Y, Cai Z, Chen Q, Wang Z. Prostatic vascular damage induced by cigarette smoking as a risk factor for recovery after holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *Oncotarget*. 2017;8(8):14039-14049.
117. Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Res Rep Urol*. 2018;10:75-87.
118. Higazy A, Shorbagy AA, Shabayek M, Radwan A, Halim GN, Osman D, et al. Short course of dutasteride in treatment of a refractory category IIIB chronic prostatitis (A placebo-controlled study). *Prostate Int*. 2022;10(4):213-217.
119. Teasell RW, Arnold JM. Alpha-1 adrenoceptor hyperresponsiveness in three neuropathic pain states: complex regional pain syndrome I, diabetic peripheral neuropathic pain and central pain states following spinal cord injury. *Pain Res Manag*. 2004;9(2):89-97.
120. Thakkinstian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC.  $\alpha$ -blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*. 2012;110(7):1014-22.
121. Franco JV, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Garrote V, et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD012551.
122. Qin Z, Wu J, Xu C, Sang X, Li X, Huang G, Liu Z. Long-term effects of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: systematic review and single-arm meta-analyses. *Ann Transl Med*. 2019;7(6):113.
123. Nickel JC, O'Leary MP, Lepor H, Caramelli KE, Thomas H, Hill LA, et al. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2011;186(1):125-31.
124. Pattabiraman G, Engel G, Osborn CV, Murphy SF, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Efficacy of Targeted Mast Cell Inhibition Therapy in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Urology*. 2023;180:200-208.
125. Yellepeddi VK, Radhakrishnan J, Radhakrishnan R. Penetration and pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rat prostate tissue. *Prostate*. 2018;78(2):80-85.
126. Nickel JC, Atkinson G, Krieger JN, Mills IW, Pontari M, Shoskes DA, et al. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2012;80(5):1105-10.
127. Bates SM, Hill VA, Anderson JB, Chapple CR, Spence R, Ryan C, et al. A prospective, randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*. 2007;99(2):355-9.
128. Goldmeier D, Madden P, McKenna M, Tamm N. Treatment of category III A prostatitis with zafirlukast: a randomized controlled feasibility study. *Int J STD AIDS*. 2005;16(3):196-200.
129. Baranowski AP, Mandeville AL, Edwards S, Brook S, Cambitzi J, Cohen M. Male chronic pelvic pain syndrome and the role of interdisciplinary pain management. *World J Urol*. 2013;31(4):779-84. [
130. Zhao WP, Zhang ZG, Li XD, Yu D, Rui XF, Li GH, et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(10):963-7.
131. Yani MS, Eckel SP, Kirages DJ, Rodriguez LV, Corcos DM, Kutch JJ. Impaired Ability to Relax Pelvic Floor Muscles in Men With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Phys Ther*. 2022;102(7)
132. Li AS, Van Niekerk L, Wong ALY, Matthewson M, Garry M. Psychological management of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review. *Scand J Pain*. 2023;23(1):25-39.
133. Wagner B, Steiner M, Huber DFX, Crevenna R. The effect of biofeedback interventions on pain, overall symptoms, quality of life and physiological parameters in patients with pelvic pain : A systematic review. *Wien Klin Wochenschr*. 2022;134(Suppl 1):11-48.
134. Sevim M, Alkış O, Kartal İG, Kazan HO, İvelik Hİ, Aras B, Kabay Ş. Comparison of transcutaneous tibial nerve stimulation versus percutaneous tibial nerve stimulation in category IIIB chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized prospective trial. *Prostate*. 2023;83(8):751-758.
135. Ateya A, Fayed A, Hani R, Zohdy W, Gabbar MA, Shamloul R. Evaluation of prostatic massage in treatment of chronic prostatitis. *Urology*. 2006;67(4):674-8.
136. D. Engeler (Chair), A.P. Baranowski, B. Berghmans, J. Birch (Patient Advocate), J. Borovicka, A.M. Cottrell, et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology 2024. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/chronic-pelvic-pain/chapter/introduction>.



Serhat YENTÜR, Aykut ÇOLAKEROL, İsmail Engin KANDIRALI

Epididimoorşit, testis ve epididimin enfeksiyonuna bağlı oluşan bir hastalıktır. Epididimit, insidansı yılda 10.000 yetişkin erkek başına 25 ila 65 vaka arasında değişen yaygın akut, kronik veya tekrarlayan bir durumdur (1). Akut epididimit klinik olarak testis ve skrotal deriyi de içerebilen epididimde ağrı, şişlik ve sıcaklık artışı ile karakterizedir. Genellikle hastaların %90'ında uygun teşhisle tanımlanabilen patojenlerin üretra veya mesaneden ıkınma nedeniyle idrarın duktus ejakulatorystan içeri migrasyonu nedeniyle oluşur. Prostatit, sistit, üretrit, transüretal cerrahiler ve uzun süreli kateterizasyon desenden yol ile epididimite neden olan etiyolojik faktörlerdir (2). İdrar yaparken zorlanma ve aşırı cinsel heyecanda epididimit gelişimine yol açabilir. Genitoüriner traktın konjenital anomalisi, üretral darlık, büyük prostatın olması, sünnetsiz olma epididimit gelişme riskini 3 kat arttırmaktadır. Epididimite inflamasyon ve şişlik epididim kuyruğunda başlar ve epididimin tabanı ve testise doğru yayılarak epididimoorşit ve spermatik korda yayılarak funikülit gelişir (3). 35 yaşından genç erkeklerde olguların çoğu cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalara (N. Gonorrhoeae ve C. Trochomatis) bağlıdır. Çocuklarda ve yaşlı erkeklerde en sık neden E.coli'dir. HIV ile enfekte erkeklerde korunmasız anal birleşme sonrası E.coli ve Enterobakterilerin neden olduğu enfeksiyonu daha sık görülür (4,5). HIV ile enfekte, süperatif veya antibiyotiğe dirençli epididimite olan hastalarda mantarlar veya mikobakteriler akıldta tutulmalıdır (6). Viral semptomlar ve tükürük bezi büyümesi varsa kabakulak virüsü düşünülmelidir.

Antiaritmik bir ilaç olan amiodaron tedavisi, epididimite yol açan non-enfeksiyöz nedendir. Antibiyotik tedavisine yanıt vermez, eşlik eden üretrit ya da üriner inflamasyon yoktur. Amiodaronun epididimdeki selektif konsantrasyonuna bağlı gelişir. Epididimin sadece

baş kısmını tutar ve amiodaron dozunun azaltılmasına çok iyi yanıt verir (7).

Orşit, testisin akut enflamasyonudur. Sıklıkla epididimit odağından direkt yayılım ile olurken testisin damarlanması ve lenfatiklerinin fazla olması nedeniyle sistemik enfeksiyonların hematojen yayılması sonucu oluşur. Ayrıca travmaya bağlı intratestiküler hemoraji olduğu durumlarda kan-testis bariyeri bozulması sonucu da enfeksiyon oluşur.

Pubertadan sonra adolesan ve genç erkeklerde görülen kabakulak orşiti en sık sebebidir. Puberta öncesi geçirilen kabakulak enfeksiyonunda orşit görülmemesinin nedeni bilinmemektedir. Kabakulak orşiti parotis (tükürük bezi) iltihabından 3-4 gün sonra ortaya çıkar. Kan-testis bariyeri seminifer tübüller ile kılcal damarlar arasında virüslerin, toksinlerin ve bağışıklık hücrelerinin seminifer tübüllere girmesini engelleyebilen fiziksel bir bariyerdir. Bununla birlikte, Ebola virüsü, insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV) ve Zika virüsü gibi bazı virüslerin kan-testis bariyerini geçerek testiste bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkardığı doğrulanmıştır (8,9). Covid-19 pandemisi sonrası yapılan araştırmalar sonucunda SARS-CoV-2 ile ilişkili orşit, vasküler değişiklikler, bazal membran kalınlaşması, Leydig ve Sertoli hücre hasarı ve azalmış spermatogenez kanıtlarını bildirmektedir (9). Tüberküloz orşitte seminifer tübüllerin yerini kazeöz tüberküller almıştır. İnterstisyel hücreler genellikle korunur. Behçet hastalığı ve poliarteritis nodosa gibi vaskülitler orşite neden olabilir. Brucella enfeksiyonlarında %2-10 olguda genito-üriner sistem tutulumu olmakta ve en çok granülamatöz epididimoorşit görülür. Spermatozoaya karşı otoimmün bir reaksiyon sonucu da granülamatöz orşit gelişebilir (10).

Fizik muayenede skrotumda ödem, hiperemi ve ısı artışı görülür. Enfeksiyona sekonder lenfatik drenajın



obstrukte olması sonucu retraktıl hidrosel gelişebilir. Testis ve epididimler hassas, ilerleyen süreçte kalınlaşmış spermatik kord tespit edilir. Testislere elevasyon yapıldığında ağrıda hafifleme olması tipiktir. Bu negatif Prehn bulgusu olarak isimlendirilmektedir. Tüberküloz epididimitinde genellikle ağrı ve ateş görülmez. Skrotum muayenesinde, spermatikkordda, vas deferens tespiti tanesine benzer fibröz nodüller halinde palpe edilir (11).

Ayırıcı tanıda testis torsiyonu çok önemlidir. Testis torsiyonunda elevasyon yapıldığında ağrı artar (pozitif Prehn bulgusu). Torsiyon başlangıcı ani olurken epididimit tedrici olarak gelişir. Skrotal renkli doppler ultrasonografi yüksek oranda tanı sağlar, spermatikkord kompresyonu ile yapılan doppler ultrasonda torsiyon için spesifite %100, sensitivite %86'dır. Fakat ilerleyen saatlerde kollateral dolaşım oluşabileceği için yanlış negatif sonuç verebilir (12). Spermatik kord torsiyonunda testiküler sintigrafinin spesifitesi %100, sensitivitesi %98 olup tanıda en spesifik yöntem olmasına rağmen uygulama zorluğu ve maliyeti nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. Akut epididimoorşitte fizik muayenede sertlik görülmesi testis tümörü ile karışabilir. Kanda Alfa fetoprotein ile beta-HCG bakılması ve skrotal ultrasonografi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Testis tümörü ekarte edilemezse orşiektomi yapılmalıdır (9).

Tam kan sayımında lökositöz ve periferik yaymada sola kayma görülebilir. Tam idrar tahlilinde genellikle prostatit ya da üriner enfeksiyondan dolayı piyüri saptanır. Tanısal değerlendirme için orta akım idrar kültüründe *C. trachomatis* veya *N. gonorrhoeae* dahil cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, ilk idrarda veya üretral sürüntüde ise nükleik asidamplifikasyon testi (NAAT) tarafından tespit edilebilir. *N. Gonorrhoeae* tanısı için gram boyama ve üretral sürüntü kültürüne bakılır (13). Tüberküloz epididimitten şüpheleniliyorsa, sabahın erken saatlerinde ardi ardına üç gün idrar numunesinde aside dirençli basil (ARB) testi bakılmalı ve *M. tuberculosis* DNA'sı için NAAT taramasına gönderilmelidir (14).

Akut epididimitin komplikasyonları abse gelişimi, testisin atrofisi, kronik ağrı gelişimi ve infertilitedir. Hematojen yayılım ile bakteriyemi ve sepsis gelişebilir (15). Epididimit sırasında semen parametrelerinin bozulabileceğini ancak başarılı tedavi sonrasında düzeldiğini görüldü (16). Kabakulak orşitinde infertilite tek veya çift tutulum olduğunda %40-70 oranında atrofi gelişirken %30-87 oranında geri dönüşümsüz infertilite gelişir (17).

## TEDAVİ

Hastalık tedavisinde, hastanın yaşına ve öyküsüne göre hangi tip epididimit olduğu dikkate alınmalıdır. Antibiyotik, anti-inflamatuvar analjezik tedavisi yanında ilk 3-4 gün yatak istirahati önerilmelidir. Akut dönemde 20ml %1'lik lidokain veya başka bir lokal anestezi ajanı spermatik kord çevresine enjeksiyonu ağrıyı azaltmada etkilidir.

Üretral akıntısı olmayan akut epididimitli erkeklerde, *C. Trachomatis* ve Enterobakterileri yok etmek için 10-14 gün boyunca günde bir kez ağız yoluyla *C. trachomatis*'e karşı aktif bir fluorokinolon veya günde iki defa oral 100mg doksisisiklin ve oral 3.kuşak sefalosporin kombinasyonu kullanılmalıdır (13).

Üretral akıntısı olan akut epididimitli erkeklerde *N. Gonorrhoeae* ve *C. Trachomatis*'e karşı etkili bir kombinasyon rejimi kullanılmalıdır. Seftriakson 1000 mg kas içi tek doz ve 10-14 gün boyunca günde iki defa oral 100mg doksisisiklin kombinasyon rejimi kullanılmalıdır (13).

Akut epididimitli cinsel açıdan aktif olmayan erkeklerde, enterobakterileri yok etmek için 10-14 gün boyunca günde bir kez ağızdan alınan florokinolon kullanılmalıdır (13).

Kabakulak orşitinde antibiyotikler faydasızdır. Erken evrede interferon  $\alpha$  ya da  $2\beta$  verilmesini takiben semptomlarda düzelme olduğu ve komplikasyondan koruduğu görüldü (17).

Non-spesifik granümatöz orşitlerde kortikosteroid (1-1,5 mg/kg/gün prednizolon) verilmesi faydalıdır.

Apseleri boşaltmak veya dokuyu debride etmek için cerrahi eksplorasyon gerekebilir.

Cinsel yolla bulaşan hastalık şüphesi olan erkekler başkalarına yönelik riskler konusunda bilgilendirilmeli ve enfeksiyon geçene kadar seks yapmamaları tavsiye edilmelidir.

## KRONİK EPİDİDİMİT

Akut epididimiti takip eden ve genelde hafif epididimit atakları ile seyreden geri dönüşümsüz (irreversibl) bir tablodur. Epididimde hafif lokal ağrı ile karakterizedir. Kronik epididimite oluşan fibrozis, epididimin bir kısmında veya tümünde endurasyona neden olur. Fizik muayenede epididim genellikle kalınlaşmış ve palpasyonla testisten ayırt edilebilir. Lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu sonucu geri dönüşümsüz değişiklikler ve kanaliküler obstruksiyon görülür. Kronik epididimite, akut alevlenmelerde bakteriyel bir enfeksiyona yönelik antibiyotik tedavisi verilir. Dokudaki skarlaşma antibiyotigin epididime geçişini azaltabilir. Bazen epididimit

atakları önlemek için vaz ligasyonu yapmak ya da epididim ve komşu vaz deferensi cerrahi olarak eksize etmek gerekebilir (7).

## KAYNAKLAR

1. Çek M, Sturdza L, Pilatz A. Acuteandchronicepididymitis in EAU-EBU Update series. *EurUrolSuppl* 2007;16:124.
2. Pilatz A, Hossain H, Kaiser R, et al. Acuteepididymitisrevisited: impact of moleculardiagnosics on etiologyan dcontemporary-guidelinerecommendations. *EurUrol*, 2015. 68:428.
3. Richard E, Berger RE, Jay C. Lee. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: klasik hastalıklar. *CampbellUroloji*; 2005. p. 678-680.
4. Berger RE, Kessler D, Holmes KK. Etiologyan dmanifestation of epididymitis in young men: correlationwithsexualorientation. *J InfectDis*. 1987;155:1341.
5. Shigemura K, Kitagawa K, Nomi M, Yanagiuchi A, Sengoku A, Fujisawa M. Risk factorsforfebrilegenito-urinaryinfection in thecatheterizedpatientsbywithspinalcordinjury-associatedchronicneurogeniclowerurinarytractdysfunctionevaluatedbyrodynamicstudyandcystography: a retrospectivestudy. *World J Urol*, 2020. 38:733.
6. Desmond N, M Lynch, D Murphy, et al. Tuberculousepididymitis: a casereport in an HIV seropositivemale. *Int J STD AIDS*. 1993;4:178.
7. Gasparich JP, Mason JT, Greene HL, et al. Amiodarone-associatedepididymitis: Drug-relatedepididymitis in theabsence of infection. *J Urol* 1985;133:971.
8. Gong J., Zeng Q., Yu D., Duan Y.G. T LymphocytesandTesticularImmunity: A New InsightintoImmuneRegulation in Testes. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;22:57. doi: 10.3390/ijms22010057.
9. Bourgonje, AR, Abdulle, AE, Timens W, et al. Angiotensin-convertingenzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 andthepathophysiology of coronavirusdisease 2019 (COVID-19). *TheJournal of Pathology*, 251(3), 228–248. 10.1002/path.5471
10. Bozkırlı İ, Sınık Z, Şen İ. Testis ve epididiminnonspesifikinfeksiyonu. *Temel Üroloji*, 2011. p. 599-606.
11. Gavrilov M. Spesifictuberculousepididymitis. *Khirurgiia (Sofia)*, 1955;8(8):719-27
12. L Garel, J Dubois, G Azzie, D Filiatrault, A Grignon, S Yazbeck. Preoperativemanualdetorsion of thespermaticcordwithDopplerultrasoundmonitoring in patientswithintravaginalacutetesticular torsion. *Pediatr radiol.* 2000 Jan;30(1):41-4.
13. G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère, et al. EAU Guideline on urologicalinfections; 2024. p. 42-45.
14. Abbara A, Davidson RN. Etiologyan dmanagement of genitourinarytuberculosis. *NatRevUrol*, 2011. 8:678.
15. Delavierre D. Orchi-epididymitis. *AnnUrol (Paris)*, 2003 Dec;37(6):322-38.
16. Pilatz A, Wagenlehner F, Schuppe HC, Rusz A, Weidner W. İmpact of bacterialepididymitis on semen qualityafterantibiotic-treatment. *Journal of Urology*, 2012. 187:e443.
17. Polat Ö, Gül O, Özbey I, Demirel A, Bayraktar Y. Kabakulak orşiti: Interferon  $\alpha$ -2b sistemik tedavisi. *Türk Üroloji Dergisi* 1996. 17;97-100.



# Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

Erkan ERKAN

## GİRİŞ

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE), patojen bir organizmanın cinsel temas (bir kişinin genital organları, anüs veya ağız ile diğer bir kişinin herhangi bir genital veya anal teması) yoluyla bulaşmasından kaynaklanan hastalık tipidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 verilerine göre her yıl, 15-49 yaş arası 374 milyon kişide chlamydia, gonorrhoea, syphilis and trichomoniasis kaynaklı, tedavi edilebilir, CYBE gelişmektedir. Yaklaşık 500 milyondan kişinin herpes simpleks virüsü (HSV), 290 milyondan fazla kadının ise human papilloma virüsü (HPV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Herhangi bir tür CYBE'ye yakalanan bireyin, diğer CYBE türlerine yakalanma olasılığı yüksektir. Korunmasız cinsel ilişkide bulunan herkes CYBE için risk altındadır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda değişken inkubasyon süresi, çoğu zaman belirtilerin muğlak veya hafif olması, hastalığın yayılmasında önemli etkenlerdir. Kötü hijyen, çoklu cinsel partner, homoseksüel ilişki, düşük sosyoekonomik seviye, sünnetsiz olmak, hayat kadınlarıyla ilişki ve prezervatif kullanmama risk faktörleridir. CYBE'ye yakalananların yaklaşık 1/3'ü 25 yaş altındadır. Semptomatik hastaların utanç, cinsel tabular, toplum baskısı ve dışlanma korkusu tedavide gecikmeye ve dolayısıyla enfeksiyonun yayılmasına sebep olmaktadır. Sağlık hizmetlerine erişim, erken tanı, uygun tedavi ile yayılımı önleyebilir. HPV'den aşı ile korunma mümkündür. HSV ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) için ise aşı çalışmaları devam etmektedir. CYBE'lerin kontrolü ve engellenmesi için; cinsel eğitim, semptomsuz enfekte bireylerin ve riskli partnerlerin tespiti ve tedavisi, önleyici yöntemlerin uygulanması ve risk altındaki popülasyonun aşılınması önemli unsurlardır.

CYBE'ler klinik olarak genelde 3 ana başlık altında toplanır;

Genital Akıntı ile karakterize hastalıklar.

Genital Ülser ile karakterize hastalıklar.

Genital ülser ve akıntı olmaksızın cilt lezyonları ve diğer bulgularla görülen CYBE.

## GENİTAL AKINTILI HASTALIKLAR

### Üretrit ve Servisit

Üretrit, üretranın enfektif veya enfektif olmayan nedenlere bağlı enflamasyondur. Çoğunlukla erkeklerde üretral iritasyon ve akıntı ile birlikte kendini gösterir. Kadınlarda ise vajinal epitelyumun Neisseria gonorrhoeae ve Chlamidia trachomatis'e karşı dirençli olması nedeniyle endoserviks kaynaklı mukopürülan akıntıya daha sık izlenir. Tipik olarak cinsel ilişki yoluyla yayılır.

Genel olarak üretrit; klinik olarak Gonokoksik Üretrit (GÜ), Non-Gonokoksik Üretritten (NGÜ) olarak ikiye ayrılır. NGÜ, Neisseria gonorrhoeae'nin dışında çeşitli enfeksiyöz ajanların sebep olduğu üretritin genel tanımıdır. Etken patojenler arasında Chlamydia trachomatis (%11-50), Mycoplasma genitalium (%6-50), Ureaplasma urealyticum (%5-26), Trichomonas vaginalis (%1-20) ve adenovirüsler (%2-4) bulunur. Vakaların %20'sinde ise herhangi bir etken tanımlanamamaktadır.

### Gonokoksik Üretrit

Etken bakteri Neisseria Gonore oksidaz (+), gram (-) diplokoktur. Bakterinin virulansı konak mukozasına tutunmayı sağlayan ve aynı zamanda antifagositik etki gösteren pililer sayesinde artar. Pilisi olmayan bakteriler hastalığa sebep olmaz. Erkeklerde enfeksiyonun primer yeri anterior uretradır. N. gonore mukoza

epitel hücrelerine tutunur, polimorfonükleer lökosit (PNL) cevabı gelişir, submukozal mikroabseler ve püye eksüdayonu meydana gelir. Nötrofiller organizmaları fagosite eder fakat N. gonore hücre içi lizis mekanizmalarından kaçarak hücre içinde çoğalmaya devam eder. Bu sayede gram boyamada PNL'ler içerisinde çok sayıda diplokoklar görülür. İlişkidен 2-7 gün (1-14 gün) sonra belirtiler başlar ve bol, pürülan, krem renginde akıntı ortaya çıkar. Üretral mea hiperemik ve ödemlidir, dizüri ve pollaküri görülür. Asemptomatik genital sistem enfeksiyonu kadınların %50'sinde ve erkeklerin %10'unda görülür. Erkekler için enfekte partnerle yapılan tek bir cinsel ilişkide gonore yakalanma riski %20 iken kadınlarda bu risk %50-70'dir. N. gonore ağız, farinks, konjoktiva ve anüste de enfeksiyona yol açabilir. Rektal ve farinjal enfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir ve çoğunlukla homoseksüel erkeklerde olmak üzere her iki cinsiyette de görülmektedir.

### Non-Gonokoksik Üretrit

En sık etkeni Chlamidia trachomatis'dir (D-K serotipleri). Üretral sekresyonda diplokok saptanmaksızın inflamasyon bulgularının izlenmesi üretrit olgularının %35-40'ından sorumlu olan Chlamidia trachomatis enfeksiyonunu düşündürür. NGÜ, özellikle genç popülasyonda yaygın ve sıklıkla inatçı enfeksiyonlara yol açar. İnkübasyon süresi, genelde 3-8 gün arasında olmakla birlikte, 1-3 hafta arasında değişir. Üretral akıntı, GÜ'ye göre daha az, şeffaf veya mukoid tarzdadır. İritatif semptomlar daha azdır. İnsidansı yaz aylarında daha yüksektir. Şüpheli cinsel ilişki anamnezi ek olarak sadece dizüri şikayeti varlığında Chlamidia enfeksiyonu ihtimali daha yüksektir. Etkilenen kadınlarda enfeksiyon %75 oranda asemptomatik seyrederek. Düşük bir oranda da olsa, başta C.trachomatis'e bağlı olmak üzere, reaktif artrit gelişebilmektedir.

Diğer bir NGÜ etkeni flagellalı bir protozoon olan Trichomonas vaginalis'tir. İnkübasyon süresi 4-28 gündür. Her iki cinstе de genellikle asemptomatik seyrederek. Erkeklerde üretrit, epididimit ve prostatite sebep olarak üretral akıntı ve dizüri, kadınlarda ise kötü kokulu sarı-yeşil renkli vaginal akıntıya sebebiyet verebilir.

Mycoplasma genitalium, NGÜ olgularının yaklaşık %15-25'inden sorumludur. Genital florada %80 oranında kommensal olarak bulunabilmesi sebebiyle sıklıkla asemptomatik olarak seyrederek. Erkeklerde üretrit, kadında akut endometrite sebep olabilir. Hücre duvarı olmadığı için beta-laktam içeren antibiyotiklere dirençlidir.

Ureoplasma urealyticum hücre duvarı olmayan Mollicutes sınıfından bir prokaryottur. Özellikle birkaç cinsel partneri olan genç erkekler arasında, NGÜ ile za-

yıf bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Başka bir etken patojen tanımlanamadığında akla gelmelidir. Daha sıklıkla prostatit ve epididimit etkeni olarak bulunmaktadır.

**Tanı:** Özellikle dizüri, üretral pruritus ve/veya üretral akıntı şikayeti olan cinsel aktif her erkekde üretrit düşünülmelidir. Üretrit tanısı ve tedavisi, hastanın ilk başvurusunda yapılan muayene ve değerlendirmede gerçekleştirilmelidir. Tanıda gram akıntıda gram boyama, kültür, nükleik asit saptama teknikleri antijenlere yönelik testler kullanılabilir.

Akıntı örneğinden yapılan gram boyamada bol polimorf lökositler (her sahada 5 veya daha fazla PNL) ve bunların içinde ve dışında, gram negatif (kırmızı-mor renkte) gonokoklar görülmesiyle %99 özgüllük, %95 duyarlılık ile gonore tanısı konulabilir. Eğer lökositlerin çoğu mononükleer ise etyolojik ajanın viral bir etken olması daha olasıdır.

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), örnekte mikroorganizmanın direkt olarak saptanması, canlı organizmaya ihtiyaç duyulmaması ve numune toplanması, taşınması, depolanması koşullarının kültür gibi zor olmaması gibi avantajlarıyla hızla kültürün yerini almaya başlamıştır. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Kültür, N. gonore ve C. trachomatis kültürleri esas olarak tedavi başarısızlıklarını değerlendirmek ve mevcut tedaviye karşı gelişen direnci izlemek ve önlemek için kullanılır. Özellikle tedavi sonrası semptomları devam eden hastalarda kullanılabilir.

Antijen saptanması: Tek ticari antijen saptama testi Binax NOW gonore testidir ve erkek idrar örneği ile çalışılabilen bu testin duyarlılığı %94.1 özgüllüğü %95.8'dir.

Üretral Gram boyada intraselüler diplokok görülmesi gonokokkal üretrit için son derece spesifik olduğundan, bu bulgu varsa, erkeklerde N.gonorrhoea için doğrulayıcı NAAT gerekli değildir. M.genitalium enfeksiyonlarının NAAT tek doğru tanısaldır ancak maliyet nedeni ile yaygın uygulaması yoktur. T.vaginalis tanısında. idrar veya üretral örnekte çalışılan NAAT en duyarlı yöntemdir.

**Tedavi:** Şiddetli üretrit için tanı konulduktan sonra ampirik tedavi başlanmalıdır. Hastanın semptomları hafifse, Gram boyama veya NAAT sonuçlarına göre yönlendirilen tedavi önerilir. GÜ ile NGÜ birlikteliği sık olduğundan GÜ tedavisine, Chlamidia'ya yönelik tedavinin rutin olarak eklenmesi önerilmektedir. Üretrite yönelik tedavi önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

N. gonore enfeksiyonunda rutin birinci seçenek seftriaksondur. Seftriakson verilemiyorsa sefiksim 800

**Tablo 1.** Genital akıntı ile karakterize hastalıklarda güncel tedavi

Patojen	Önerilen İlaç Rejimi	Alternatif
N. Gonorrea	Seftriakson 250 mg IM/IV tek doz	Sefiksim 800 mg oral tek doz Sefalosporin alerjisi durumunda: Gentamisin 240 mg IM tek doz + Azitromisin 2 g oral tek doz
NGU (Tanımlanamayan Patojen)	Doksisisiklin 100 mg 2x1 PO 7 gün	Azitromisin 500 mg PO 1. gün + 250 mg PO 4 gün
Chlamidia trachomatis	Doksisisiklin 100 mg 2x1 PO 7 gün	Azitromisin 1g, PO, tek doz Levofloksasin 500mg, PO, 1x1, 7 gün
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Doksisisiklin 100 mg 2x1 PO 7 gün Sonrasında moksifloksasin 400 mg, 1x1, 7 gün	Direnç testi yapılamıyor ve moksifloksasin kullanılamıyorsa; Oral doksisisiklin 100 mg, 2x1, 7 gün, Sonrasında 1. gün azitromisin 1 g, tek doz, sonrasında azitromisin 500 mg, 1x1 gün, 3 gün ve tedavi tamamlandıktan 21 gün sonra test
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Doksisisiklin 100 mg 2x1 PO 7 gün	Azitromisin 1 g PO tek doz
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 2 gr PO, tek doz (erkek) Metronidazol 500 mg PO 2x1, 7 gün (kadın)	Tinidazol 2 gr PO, tek doz
Tekrarlayan NGU		
Birinci basamak doksisisiklinden sonra	Azitromisin 500 mg PO 1. Gün + 250 mg PO 4 gün + Metronidazol 400 mg 2x1 PO, 5 gün	Makrolid dirençli <i>M. genitalium</i> tespit edilirse Azitromisin yerine moksifloksasin
Birinci basamak azitromisinden sonra	Moksioksasin 400 mg 1x1, 7-14 gün + Metronidazol 400 mg 2x1 PO, 5 gün	
Bakteriyel vaginozis	Metronidazol 500 mg PO 2x1, 7 gün 0.75'lik metronidazol jel, 1x 5 gr intravajinal aplikatör, 1x1, 5 gün %2'lik klindamisin krem, 1x5 gr aplikatör, yatmadan önce 7 gün	Klindamisin 300 mg POGünde 2x1 7 gün Klindamisin 100 mg vajinal ovül yatmadan önce 3 gün Seknidazol 2 gr PO granül tek doz Tinidazol 2 gr PO 1x1 2 gün Tinidazol 1 gr oral günde 1 kez, 5 gün
Basit vajinal Candidiasis	Flukanazol 150 mg PO tez doz	
Tekrarlayan, ciddi ve nonalbicans kandida enfeksiyonlarında	Flukanazol 150 mg 1x1 PO 1, 3 ve 7. Günlerde	

mg tek doz verilebilir. Tedaviden 4 saat sonra idrar steril olur, 12 saat içinde akıntı kesilir, 24 saat sonra mukoza ve semen steril olur. Tanımlanmış bir patojeni olmayan NGÜ için, birinci basamak tedavide doksisisiklin kullanılır. Alternatif olarak azitromisin kullanılabilir. İnatçı NGÜ durumunda, tedavi *M. genitalium* ve *T. vaginalis*'i de kapsayacak şekilde düzenlenmelidir (Tablo 1).

**Komplikasyonlar:** Erkeklerde üretrit uygun zaman ve şekilde tedavi edilmediğinde; epididimit, dissemine gonokokal enfeksiyon, prostatit, uretral yapışıklıklar, penil lenfanjit, periuretral abse ve Reiter sendromu gibi komplikasyonlara yol açabilir. Kadınlarda ise olası komplikasyonlar pelvik inflamatuvar hastalık (PİH), salpenjit, tuboovaryan abse, ektopek gebelik ve infertilitedir. Enfekte gebelerin yenidoğanlarında ise neonatal pnömoni ve oftalmik tutulum şeklinde ciddi hastalıklara neden olabilir.

**Takip:** Üretrit tedavisi sonrası enfeksiyonun nüks etmesi veya persistans göstermesi sık rastlanılan durumlardır. Bunların olası nedenleri arasında, tedavi rejimine uyumsuzluk, re-enfeksiyon, kullanılan antibiyotiklere direnç olması (özellikle *N. gonorrhoeae* olgularında), ampirik tedaviye yeterli cevap vermeyen başka etkenlerin de bulunması (özellikle *M. genitalium*) sayılabilir.

Enfeksiyonun bulaşma riskini azaltmak için enfeksiyöz üretritli erkeklerin, tedavinin başlangıcını takiben en az yedi gün cinsel aktiviteden uzak durmaları gerekir.

### Bakteriyel vaginozis

Bakteriyel vaginozis, vajinal florada bulunan laktobasillerin azalması, ortamın PH'sının artması ile birlikte florada bulunan diğer mikroorganizmaların veya flora dışı patojenlerin baskınlaşması sonucu oluşan polimikrobiyal bir enfeksiyondur. Sorumlu patojenler ge-

nellikle Provitella, Bacteroides ve Mobilinkus suşları, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma ve Mycoplasma'dır. Vaginal akıntı ve kokunun en sık sebebidir. Çoklu cinsel partner, sık vaginal duş ve dış patojenler için besi yeri işlevi görebilecek uterin kanamalar enfeksiyon riskini artırır. Bakteriyeel vaginozisi olan hastalarda mukoza bütünlükteki bozulmaya bağlı olarak diğer CYBE türleri açısından risk artmıştır.

Tanı gram boyama veya klinik kriterlere göre konulur. Gram boyamada laktobasil azalması veya yokluğu, kıvrımlı gram negatif çomaklar ve gram (-)/(+)kokların görülmesi tanıda yardımcıdır. Klinik olarak ise 4 kriterden 3'ünün bulunması tanı koydurur: Homojen, beyaz, vaginal duvarı kaplayan kötü kokulu akıntı, akıntı mikroskopisinde ipucu hücrelerinin (clue cells) varlığı, vaginal PH'nin 4.5'dan yüksek olması, akıntının %10 KOH ile muamele edilmesinden sonra veya öncesinde bayat balık kokusu oluşması.

Tedavide; metranidazo, seknidazol, klindamisin ve tinidazol çeşitli formlarda ve alternatifli olarak kullanılır. Partner tedavisi gerekmez.

### Vulvovajinal Kandidiyazis

Kandida vajiniti, en sık Candida albicans'ın sebep olduğu, beyaz sarımsı akıntıyla kendini gösteren bir enfeksiyondur. Disparoni, genital kaşıntı ve dizüri diğer semptomlardır. Diyabet, immünsüpresif kullanımı, kötü hijyen ve sık antibiyotik kullanımı kandidal enfeksiyon riskini artıran faktörlerdir. Kadınların yaklaşık %75'i hayatları boyunca bir kez, %40-45'i ise iki veya daha fazla kandida enfeksiyonu geçirmektedir. Olguların %10-20'si komplike vulvovajinal kandidiyazis şeklinde seyredir.

Klinik bulgular çok belirgin olsa da, kesin tanı vaginal akıntının mikroskopik incelenmesinde maya ve miçellerin görülmesi ile konur.

Komplike olmayan enfeksiyonlarda tek doz 150 mg oral flukonazol yeterlidir. Tekrarlayan, ciddi ve nonalbicans kandida enfeksiyonlarında ise 1, 4 ve 7. günde birer doz olmak üzere toplam 3 doz 150 mg PO flukonazol önerilir. Nonalbicans kandida enfeksiyonlarında klotrimazol %1 krem ve mikozanol %2 krem gibi topikal veya oral azol içeren ilaçlarla 7-14 günlük uzun süreli tedavi gerekir. Gebelikte sadece topikal azol tedavileri uygundur ama tedavi için 2. trimesterin beklenmelidir.

## GENİTAL ÜLSER İLE KARAKTERİZE HASTALIKLAR

Bu enfeksiyonlar içinde en sık HSV ve Sifilis görülür. Bu iki ajan genital, oral veya perianal ülserde bir ara-

da bulunabilir. Şankroid ve Donovanozis ise daha nadirdir. Genital ülserli olgularda tanı için sadece öykü ve fizik muayene yeterli olmayabilir. Tedaviye yanıtız ülserle lezyonlardan alınacak biyopsi ayırıcı tanıda faydalıdır. Genital ülseratif lezyonlu olgularda eşlik eden HIV olasılığı ve enfeksiyon dışı genital ülser nedenleri unutulmamalıdır (Tablo 2).

### Herpes Genitalis

Kronik viral bir enfeksiyon olan Herpes Genitalis, genital ülserlerin en sık sebebidir. Bulaşma mikrotravmaya bağlı cilt bütünlüğünün bozulduğu bölgeden direk temas ile olur. Olguların %85-95'i HSV Tip 2, %10-15'i HSV Tip 1 vakalarıdır. HSV Tip 1, uçuk olarak gözlenen perioral enfeksiyonlara ve orogenital temasi genital herpes yol açabilmektedir. İnkübasyon süresi 3-4 (2-12) gündür. Henüz tanı konulamamış asemptomatik dönemde bulaştırıcılık oranı yüksektir.

DSÖ 2016 verilerine göre dünya genelinde 15-49 yaş arası 491 milyon (%13) kişi HSV-2 ile enfekte durumdadır. Tahmini her yıl 19.6 milyon yeni HSV-2 enfeksiyonu geliştiği ve yayılımın genç yaş gruplarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine aynı yılın verilerine göre 50 yaş altı popülasyondan 3,7 milyar (%67) kişi HSV-1 ile enfektedir. HSV-1, özellikle gelişmiş ülkelerde genital herpes nedeni olarak giderek artmaktadır. Afrika ve diğer gelişmekte olan ülkelerde, HSV-2 enfeksiyonu prevalansı nüfusun % 50'sinin üzerindedir. Sahra altı Afrika'daki kadınların yaklaşık % 82'si, erkeklerin % 53'ü HSV-2 yönünden seropozitifdir.

Genital herpes çoğunlukla cinsel ilişki yoluyla bulaşır. Orogenital temas ile viral bulaşmada çoğunlukla etken HSV-1'dir. HSV, primer enfeksiyon sırasında mukoza ve deri lezyonları yoluyla vücuda girer. Epidermiste keratinositlerde, mukoz membranların epitel hücrelerinde ve bölgesel lenf düğümlerinde lokal olarak çoğalır. Teşhis edilmesi zor olan kısa bir viremi gelişebilir. Kuluçka dönemi 2-12 gün arasındadır. Enfekte kişilerin sadece% 1'inde virüs girişi alanında tipik herpes vezikülleriyle karakterize enfeksiyon oluşur, % 99'u ise asemptomatiktir. Primer enfeksiyonlar klinik olarak en şiddetli ataklardır. HSV Tip 1 ve 2'de başlangıç bulguları aynıdır. Erkeklerin% 40'ı ve kadınların% 70'inde ateş, baş ağrısı, halsizlik ve miyalji bildirilmektedir. İlk papül gelişimi sonrasında genital bölgede yaygın veziküller izlenir, sonunda veziküllerin açılması ile ağrılı ülserler gelişir. Ülserler bir süre sonra kabuklanır ve iyileşir. Kadınlarda serviks, vajina, labia major ve perianal bölgeler, erkeklerde ise çoğunlukla penis shaftı veya glans bölgesi tutulur. Genital lezyonlara lenfadenopati, ateş, kadınlarda servisit ve homoseksüel

**Tablo 2.** Genital ülser ile karakterize hastalıklar ve ayırıcı tanı

TANIM	LEZYON	YAYGIN MORFOLOJİ
Non-veneryal hastalıklar	Aftöz ülser	Ağrılı, sınırları eritematöz, tabanında beyaz fibrin olan düzensiz ülserler. Genellikle oral ülserler eşlik eder
	Behçet hastalığı	Ağrılı, glans penis ve labiumlar üzerinde eritematöz sınırları olan yüzeysel ülserler. Oral ülser, artrit, üveit, vaskülit veya kronik meningoensefalit eşlik edebilir.
	Reiter's sendromu	Ağrısız, penis üzerinde yüzeysel kabarıklık olmayan lezyonlar. Sınırları eritemli (sirsinat balanit). Tipik olarak üretrit, konjonktivit, artrit karakterizedir.
	Fix ilaç erupsiyonu	Ağrısız. Koyu kırmızı erozyon. Öncesinde ilaç alım öyküsü.
	Eritema multiforme	Vulva, vajen veya peniste yüzeysel erozyonlar. Avuç içi, ayak tabanında stomatit veya büllöz erupsiyonlar.
	Eroziv liken planus	Non-spesifik yüzeysel ülserler. Genellikle oral lezyonlar eşlik eder.
	Travma	Değişkendir.
	Crohn hastalığı	Ülseratif perineal granülom. Skar, fistül, sinüs formları olabilir.
	Squamöz cell karsinom	Düzensiz sınırlı, fragil ülserler. Yaşlılarda yavaş seyirli iyileşmeyen ülserler.
Veneryal hastalıklar	Primer sifiliz	Ağrısız, tabanı temiz, sınırları endüre tek ülser.
	Sekonder sifiliz	Ağrısız, çok sayıda yüzeysel ülserler
	Herpes simplex virüs	Ağrılı, kabuklu olabilen, düzensiz sınırlı yüzeysel ülserler.
	Şankroid	Ağrılı, düzensiz sınırlı, nekrotik tabanlı, endüre olmayan ülser. Bazen çok sayıda olabilir. Genellikle eşlik eden inguinal LAP.
	Granuloma inguinale	Ağrısız, endüre olmayan, et kırmızısı renginde temiz tabanlı ülser. Bazen çok sayıda olabilir.
	Lenfogranuloma venereum	Primer lezyon genellikle belirsizdir. Ağrısız küçük ülser veya papül şeklinde olabilir. Genellikle ağrılı inguinal LAP eşlik eder

erkeklerde proktit eşlik edebilir. Enfeksiyon 2-6 hafta devam eder. HSV-1 veya HSV-2 ayırımı yapmak için laboratuvar testleri gerekir.

Primer enfeksiyon sonrası, HSV retrograd aksonal yol ile duyuşal sinir ganglionlarına göç eder ve burada latent olarak kalır. Bağışıklığın baskılandığı durumlarda virus yeniden aktif hale geçerek hastaların %40'ında tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olur. İmmün yetmezliği olanlarda ataklar daha siktir, daha şiddetli seyredir. Genital bölgede semptomatik primer HSV-2 enfeksiyonu olan hemen herkeste enfeksiyon nüks eder, hastaların üçte birinde birden fazla nüks gelişir. İlk yılda HSV-2, HSV-1'e göre 5 kat daha fazla nüks eder. Nükste klinik olarak lumbosakral dermatomda parestezi ve ağrılar gibi prodromal semptomlar görülür. Primer enfeksiyona kıyasla, rekürren enfeksiyonda hastalık daha kısa sürede iyileşir, daha hafif bir tablo görülür.

Ayırıcı tanıda sifiliz, şankroid gibi diğer CYBH ve Crohn hastalığı, travma, kontakt dermatit, eritema multiforme, Reiter Sendromu, Sedef hastalığı, Liken Planus

gibi enfeksiyöz olmayan hastalıklarda düşünülmelidir. Herpesin ciddi hastalık ve komplikasyonları pnömoni, yaygın enfeksiyon, hepatit, ensefalit ve menenjitir.

Tanıda başlıca üç yöntem kullanılmaktadır:

1. Viral kültür ile etkenin izole edilmesi, ucuz ve yüksek özgüllüğe sahip bir yöntemdir. Primer enfeksiyon ve veziküler lezyonlar varken viral yük yüksektir, dolayısıyla kültür yüksek duyarlılığa sahiptir.
2. Akut enfeksiyonlarda, PCR ile HSV-1 ve HSV-2 DNA'sı belirlenebilir. PCR, viral kültürden 1.5-4 kat daha fazla duyarlılığa sahiptir.
3. HerpeSelect HSV-1 ve HSV-2 ELISA, HerpeSelect HSV-1 ve HSV-2 Immunblot, Captia ELISA olmak üzere 3 tip özel-spesifik antikor testi de tanıda kullanılabilir.

Bunlar dışında virüsün sitopatik etkisini (çok çekirdekli dev hücreler) gösterebilen Tzanck yayma, aktif genital lezyonları olan hastalardan alınan kazıntılar ile



değerlendirilebilir fakat hassasiyet ve özgünlüğü düşüktür (Tablo 2).

**Tedavi:** Herpes genitaliste uygulanan tedavi yöntemleri, kür sağlamaktan çok semptomların, nökslerin ve sıklığın azaltılmasına yöneliktir. Bu amaçla; primer atak tedavisinin dışında nökslerin sıklığını ve şiddetini azaltmak için epizodik ve supresif tedavi de olmak üzere üç tedavi protokolü uygulanmaktadır. Primer tedavi süresi 7-10 gün, epizodik tedavi kullanılan ajan ve doza göre 1-5 gün, supressif tedavide ise bir yılı bulmaktadır. Primer enfeksiyonda etkinlikleri benzer olmasına rağmen maliyeti daha düşük olduğu için asiklovir tercih edilir. Epizodik (Atak) tedavi; prodrom döneminde ya da lezyonların olduğu ilk günde uygulanmalıdır. Baskılama tedavisi; Sık tekrarlayan atakları olanlar, yılda 4-6 kez veya daha fazla, şiddetli semptomları olanlarda epizodik tedavi yerine baskılama tedavisi tercih edilir. Günlük baskılama tedavisi ile nöksün %80 oranında önlenildiği görülmüş ve sık nökseden hastalar için bir seçenek olmuştur. Bu tedavinin, ayrıca nöks sıklığını ve süresini azaltarak bulaşıcılık oranını da düşürmektedir. Tedavide topikal antiviral uygulama etkin değildir (Tablo 3).

HSV'yi önleyecek hiçbir tedavi veya aşı bulunmamaktadır. HSV-2 pozitif kişilerin eşlerinde tespit edilebilir bir antikor bulunmuyorsa daha güvenli cinsel ilişki için prezervatif kullanımı önerilmektedir. Semptomatik genital herpes enfeksiyonunda veya prodromal semptomlarda cinsel ilişkiden kaçınmak gerekir.

## Şankroid

Gram negatif basil olan *Haemophilus ducreyi*'nin neden olduğu şankroid, Afrika, Asya-Pasifik bölgesi yanı sıra Latin Amerika ve Karayipler'deki ülkelerde görülebilmektedir. Erkeklerde, özellikle sünnetsiz olanlarda, kadınlara göre daha sık görülür. İnkübasyon süresi ortalama 4-10 (1-35) gündür. Enfeksiyon, eritematöz bir papüle yol açarak hızla ülserleşen bir püstül haline dönüşür. Enfekte kişilerde birden fazla ülser olup, lezyonlar genelde genital bölge ve bölgesel lenf nodlarıyla sınırlıdır. Ülsere 1-2 hafta içinde eşlik eden lenfadenopatinin (LAP) özelliği, tek taraflı, süpüratif ve fistülize olma eğiliminin olmasıdır. Tipik bir şankroid ülser çapı yaklaşık 1-2 cm'dir, ancak özellikle HIV ile enfekte olan hastalarda boyut değişkendir. Ülser ağrılı, tabanı eritemli ve eksüda ile birlikte frajildir.

**Tablo 3.** Genital Herpes Tedavi Rejimleri

Risk Kategorisi	Önerilen Tedavi Seçenekleri
<b>Genital herpesin ilk klinik atağı*</b>	Asiklovir 400 mg oral günde 3 kez 7-10 gün** Famsiklovir 250 mg oral günde 3 kez 7-10 gün Valasiklovir 1 gr oral günde iki kez 7-10 gün
<b>Tekrarlayan herpes (HSV-2) için baskılayıcı tedavi</b>	Asiklovir 400 mg oral günde 2 kez Valasiklovir 500 mg oral günde bir kez*** Valasiklovir 1 gr oral günde bir kez Famsiklovir 250 mg oral günde 2 kez
<b>Tekrarlayan herpes için atak tedavisi (HSV-2)****</b>	Asiklovir 800 mg oral günde 2 kez 5 gün Asiklovir 800 mg oral günde 3 kez 2 gün Famsiklovir 1 gr oral günde 2 kez 1 gün famsiklovir 500 mg oral tek doz, DEVAMINDA 250 mg günde 2, 2 gün Famsiklovir 125 mg oral günde 2 kez 5 gün Valasiklovir 500 mg oral günde 2 kez 3 gün Valasiklovir 1 gr oral günde bir kez 5 gün
<b>HIV enfeksiyonu olan hastalarda günlük baskılama tedavisi</b>	Asiklovir 400-800 mg oral günde 2-3 Famsiklovir 500 mg oral günde 2 kez Valasiklovir 500 mg oral günde 2 kez
<b>HIV enfeksiyonu olanlarda atak tedavisi</b>	Asiklovir 400 mg oral günde 3 kez 5-10 gün Famsiklovir 500 mg oral günde 2 kez 5-10 gün Valasiklovir 1 gr oral günde 2 kez 5-10 gün
<b>Tekrarlayan genital herpesi olan gebelerde günlük baskılayıcı tedavi*****</b>	Asiklovir 400 mg oral günde 3 kez Valasiklovir oral 500 mg günde 2 kez

\* 10 günlük tedaviden sonra iyileşme tamamlanmazsa tedavi uzatılabilir.

\*\* Asiklovir 200 mg oral olarak günde beş kez de etkilidir ancak doz sıklığı nedeniyle önerilmez.

\*\*\* Günde bir kez 500 mg valasiklovir, sık tekrarlayan kişilerde diğer valasiklovir veya asiklovir doz rejimlerinden daha az etkili olabilir (≥10 atak/yıl).

\*\*\*\* Asiklovir 400 mg oral olarak günde üç kez de etkilidir ancak doz sıklığı nedeniyle önerilmez.

\*\*\*\*\* Tedavi 36. gebelik haftasından başlayarak önerilir.

Erkeklerde şankroid için en yaygın lokalizasyon prepiyum, korona veya glans penistir. Kadınlarda labia, vajinal introitus ve perianal bölgeler en sık etkilenir. Enfekte erkeklerin yaklaşık yarısında inguinal LAP görülür, kadınlarda ise daha azdır. Standart olarak H.duceyri için test yapılmadığından şankroid tanısı koymak zordur. H.duceyri'yi tanımlamada ülser eksudasının gram boyaması yapılabilir, ancak duyarlılığı zayıftır. Şankroidin kesin tanısı, özel kültür ortamında üreyen H.duceyri gram boyamada "balık sürüsü" veya "trenyolu izi" olarak adlandırılan bir görüntü oluşturur. Tanıda PCR etkindir ve hızlıdır fakat maliyeti ve testin karmaşıklığı nedeniyle pratik değildir. Etkeni tanımlamak kolay olmadığından, çoğu vakada ampirik tedavi uygulanır.

**Tedavi;** azitromisin (1 g p.o. tek doz), seftriakson (250 mg intramüsküler), siprofloksasin (2x500 mg p.o. 3 gün) veya eritromisin (3x500 mg p.o. 7 gün) kullanılabilir. Yaklaşık üç gün sonra başlayan ülserdeki iyileşme iki hafta sürebilir. HIV pozitif hastalarda ve sünnetsiz erkeklerde lezyon prepiyum altında ise iyileşme geç olur. İnguinal lenf nodları büyük ve patlamaya eğilimli ise aspirasyon veya eksizyon ile drenajı semptomatik rahatlama sağlar.

Şankroidli hastaların cinsel partnerleri, semptomların ortaya çıkmasından sonraki 10 gün içinde hastayla cinsel ilişkiye girdiyse aynı tedavi edilmelidir.

## Sifilis

Spiroket olan *Treponema pallidum* bakterisinin neden olduğu sifiliz, cinsel yolla veya gebelikte dikey geçişle bulaşan kronik sistemik bir hastalıktır. *T. pallidum*'un dış etkenlere karşı direnci düşüktür. Özellikle kuru ortamda kısa süre içinde ölür. Asit fenik, su ve sabun ile hızla yok olur.

Hastalığın bulaş yolu enfeksiyöz bir lezyon ile direkt temastır. Bu temas en sık cinsel yolla gerçekleşirken, enfekte kan ürünleri ve anneden bebeğe gebelik sırasındaki geçiş diğer yollardır. Başta sosyoekonomik düzeyi düşük ülkeler olmak üzere dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden sifilizin sıklığı, Batı toplumlarında 2000'lere doğru azalma göstermişse de, son iki dekatta başta eşcinsel erkekler olmak üzere yeniden tırmanışa geçmiştir. DSÖ2022 verilerine 15-49 yaş aralığında her yıl 8 milyon yeni sifilis, 700000 konjenital sifilis vakası görülmektedir.

Sifiliz, edinsel ve doğumsal olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Edinsel sifiliz erken ve geç sifiliz olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Erken sifiliz; primer, sekonder ve erken latent enfeksiyon evrelerini içerir. Geç sifi-

liz ise geç latent ve tersiyer enfeksiyon evrelerini barındırır. DSÖ, kronolojik olarak 2 yıldan daha az süredir edinilmiş olan hastalığa erken sifiliz ismini verirken, daha uzun sürmüş hastalığı geç sifiliz olarak adlandırır. Günümüzde yaygın ve erken antibiyotik kullanımı ile, tersiyer sifilizin günümüzde daha az sıklıkla görülmektedir. Primer sifilizin tipik ülseri "sifilitik şankr" oluşmadan önce 10-90 gün (sıklıkla 14- 21 gün) süren bir inkübasyon dönemi mevcuttur. Primer sifiliz, sıklıkla bölgesel LAP'ın eşlik ettiği genital ülser (şankr) ile karakterizedir.

Sifilitik şankr, sıklıkla anogenital bölgede, ağrısız, yuvarlak veya oval, temiz zeminde seröz akıntının eşlik ettiği indüre tek ülser olarak görülür. HIV (+) hastalar başta olmak üzere bazı durumlarda, çok sayıda, ağrılı, pürülan akıntılı, destrüktif, ekstrasjenital alanlarda yerleşen atipik görünümlü ülserele rastlanabilir. Tedavisiz bırakılan ülser, birkaç hafta içerisinde kendiliğinden düzelir. Cinsel aktif çağda anogenital bölgede yerleşen herhangi bir ülser aksi kanıtlanmadıkça sifiliz yönünde değerlendirilmelidir.

Sekonder sifiliz; etken bakterinin deri ve mukozalar yanında diğer sistemlere yayılımı sonucu rekürren hastalık aktivasyonu ile karakterize hastalığın ilk iki yılındaki evredir. Sıklıkla sifilitik şankrın ortaya çıkışından sonraki 2-3 ay içinde gelişir. Bulgular sıklıkla subfebril ateş, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir. Bunlara, olguların yarısından çoğunda ağrısız yaygın LAP eşlik edebilir. Bu evrede en sık klinik görünüm, kaşıntısız generalize papüloskumöz erüpsiyondur. Bu erüpsiyonlar; maküler, papüler veya makülopapüler şekilde polimorfik, boyutları 1-20 mm arasında olabilir. Erken dönemde bu ayrı maküller, daha sonra bakır kırmızısı renginde infiltre papüler lezyonlarla devam ederken, vücudun değişik bölgelerinde lokalize sifilidler halini alabilir. Belirgin mukokutanöz bulgular olduğu sifilizin bu evresinde nöroretinit, otit, menenjit, kranial sinir felçleri gibi sistemik tutulumlara rastlanabilir. Nadiren erken sekonder sifiliz, sadece mukokutanöz dışı bulgularla kendini gösterebilir.

Erken ve geç latent sifiliz; sekonder sifiliz klinik görünümünün spontan olarak kaybolduğu, treponemal enfeksiyonun herhangi bir klinik bulgusunun bulunmadığı, ancak serolojik olarak sifiliz tanısı konulan evredir. Erken latent dönemde nüks olasılığı yüksektir. Geç latent dönem ise aylarca veya yıllarca sürebilir, nüks az görülür. Bu dönemi, tedavisiz olguların bir kısmında tersiyer sifiliz izler.

Tersiyer sifiliz; tedavisiz olguların yaklaşık üçte birinde, aylar veya yıllar sonra başlıca deri, kemikler, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler bulgularla

ortaya çıkar. Bunların yarısında gomlarla görülür ve tersiyer sifilizin en sık görülen lezyonu olup, deri ve kemikler başta olmak üzere tüm organları tutabilir. Haftalarca veya aylarca sürebilen bu nodüloülseratif lezyonlar yerlerinde skarlar bırakıp yenileri ile devam ederler. Olguların yaklaşık dörtte birinde ise kardiyovasküler veya nörolojik tutulumu görülebilir. Herhangi bir tersiyer sifiliz olgusunda, tedaviden önce mutlaka nörosifilizin dışlanması amacıyla beyin omirilik sıvısı incelemesi yapılmalıdır.

**Tanı:** Günümüzde tanı nontreponemal (RPR: Rapid Plasma Reagin, VDRL: Veneral Disease Research Laboratory ve treponemal (FTA- ABS: Fluorescent Treponemal Antibody Absorption, TPHA: Treponema pallidum Hemagglutination Assay) serolojik testlerle konulmaktadır. Non-treponemal tarama testlerinden biri ile elde edilen pozitif serolojik bulgunun, treponemal testlerle doğrulanması gerekir. Genital ülserden veya sekonder sifilizin döküntülü lezyonlarından alınan numunelerde karanlık alan mikroskopisi veya direkt floresan antikor (DFA) testleri ile mikroorganizmanın görülmesi, kullanım güçlüğü ve kesin tanı koydurulmaması nedeniyle pratikte kullanılmaz.

**Tedavi:** Erişkinlerde primer, sekonder veya erken latent sifilizin tedavisinde benzatin penisilin G 2.4 milyon ünite intramüsküler (i.m.) tek doz uygulanmaktadır. Penisilin alerjisi olan hastalarda, 14 günlük doksisisiklin 2x100 mg p.o. veya tetrasiklin 2x500 mg tedavisi önerilir. Geç latent sifiliz veya nörosifiliz bulgusu olmayan tersiyer sifilizde benzatin penisilin G 2.4 milyon ünite i.m. haftada bir, 3 hafta süresince verilir. Alternatif olarak 4 haftalık doksisisiklin tedavisi verilebilir.

Nörosifiliz ve sifilitik göz hastalığı durumunda 10-14 gün boyunca her dört saatte bir 3-4 milyon ünite i.v. kristalize penisilin G verilir. Alternatif olarak 10-14 gün boyunca günde bir kez 2,4 milyon ünite penisilin G i.m. ile günde dört kez probenesid 500 mg p.o. birlikte verilebilir. Tedavi alan olgular 6. ve 12. aylarda nontreponemal (VDRL, RPR) testlerle değerlendirilmelidir. Tedaviye yanıtın göstergesi antikor titrelerinde dört kattan fazla düşüş olmasıdır.

Hasta ile son üç ay içerisinde cinsel birliktelik yaşamış kişiler, klinik ve serolojik olarak sifiliz tanısı almasalar dahi profilaktik olarak erken sifiliz kabul edilerek tedavi edilmelidirler.

Sifiliz tedavisinin ardından hastaların izlemi; tedavi etkinliğinin kontrolü ve nüksün tanınması açısından önemlidir. İzlemede non-treponemal testler kantitatif olarak kullanılmaktadır. Tedaviyi izleyen altı ay içinde antikor titresinde dört kat azalma başarılı

tedaviyi gösterirken, dört kat artış ise reaktivasyon veya reinfeksiyon yönünde değerlendirilmelidir. Tedavi sonrası izlemede çoğu hastada 1-2 yıl içerisinde negatifleşmektedir. Geç sifilizde ise tedavi ardından sıklıkla serolojik yanıt beklenmemektedir.

### Lenfograduloma Venereum (LGV)

Etken Chlamydia trachomatis'in L1, L2, L3 tipleridir. Skuamöz epitelyal hücrelerini enfekte edemediğinden hastalık genellikle genital mukozadaki küçük sıyrıklar ile bulaşır. Klinik olarak hastalık başlıca üç aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak genital mukoza ve komşuluğundaki cilt üzerinde primer lezyonlar ortaya çıkar. Bu lezyonlar genellikle ağrısız küçük papül veya herpetiform ülserler şeklindedir. Bu aşama hem lezyonların iz bırakmadan kısa sürede kendi kendine geçmesi ile kolaylıkla gözden kaçabilir. İnokulasyon yerine göre ilk bulgu uretrit, proktit veya servisit olabilir. Primer ülsere lezyonun spontan iyileşmesinden 2-6 hafta sonra bu lezyonun drene olduğu lenflerde gelişen ağrılı, tek taraflı, süpüratif inguinal LAP genelde en yaygın başvuru nedenidir ve böylece sistematik belirtilerin olduğu ikinci aşama başlar. Inguinal LAP erkeklerde sık görülürken; kadınlarda inguinal vakaların sadece %20-30'unda, primer enfeksiyonun yerinin inguinal, vulva veya alt vajen olması durumunda, görülür. Fakat primer enfeksiyon vajenin üst kısımlarında veya servikte ise inguinal LAP daha da nadir olur. Rektal enfeksiyonlarda internal iliak lenf nodları tutulur. Lenf nodları başlangıçta eritemli, ayrık ve hassastır. Fakat kısa süre içinde yayılır, enflamatuvar bir kitle oluşur ve spontan rüptüre olabilir. Bu aşamada hafif bir lökositöz görülür. Kas ve vücut ağrıları, ateşin yanısıra kadın hastalarda ciddi pelvik ağrıya eşlik edebilir. Tedavi edilmeyen vakaların %20'sinde tekrarlar görülebilir. Vakaların 1/3'de bubon rüptüre olur. Geri kalanında sert inguinal bir kitle şeklinde seyredir. Inguinal ve femoral lenf nodlarının zamanla ayrılması ile hastalığın klasik oluk (Groove) belirtisi görülür. Bu aşamada tedavi almayan vakaların bir kısmında kronik enfeksiyon gelişir.

Tanıda, genital veya rektal ülserler, inguinal LAP veya proktokolit için diğer etiyojilerin dışlanması önemlidir. Genital lezyonlar, rektal bölge ve lenf nodundan alınan örneklerden kültür yapılabilir. Ayrıca doğrudan immüno floresan veya NAAT ile etken gösterilebilir. Özellikle rektal örneklerde testlerin duyarlılık ve özgüllüğe yüksektir ve kültüre göre daha fazladır. Serolojik testlerle tanı desteklenebilir fakat özgüllüğü düşüktür. IgG antikorlarının varlığı uygun klinik semptomları olan hastalarda sadece tanıyı des-

tekleycidir. Kompleman fiksasyon titreleri 64'ün üzerinde olması veya mikroimmünofloresan titrelerinin 256'nın üzerinde olması tanıyı doğrular. Antikor titrelerinin <1:32 olması durumunda ise tanı dışlanmıştır.

Tanıda esas olan klinik şüphedir. Proktit semptomları olan, büyük inguinal lenf nodları olan ve anoraktal ülserleri olan hastalarda mutlaka ayırıcı tanıda LGV düşünülmelidir. Kesin tanısı konulamamış olan hastalarda anoskopik muayene faydalıdır.

Tedavide, 21 günlük doksisisiklin 2x100 mg p.o veya eritromisin 4x500 mg p.o. verilir. Hamile ve emziren kadınlar için eritromisin ile tedavi önerilir. Hastanın semptomlarının başlamasından önceki 60 gün içinde cinsel temasta bulunan kişiler, 7 gün doksisisiklin 2x100 mg veya 1x1 g azitromisin p.o. ile tedavi edilmelidir.

### Granuloma Inguinale (Donovanosis)

Hücre içi gram negatif bakteri olan Klebsiella granulomatis'in neden olduğu genital ülseratif bir hastalıktır. Hastalık Hindistan dahil olmak üzere bazı tropikal ve gelişmekte olan bölgelerde endemiktir. Genellikle bölgesel LAP olmaksızın anogenital bölgede ağrısız, yavaş ilerleyen ülseratif lezyonlar görülür. Subkutan granülomlar oluşabilir. Lezyonlar oldukça vasküler olup kanamaya eğilimlidir. Enfeksiyonun pelvise yayılması ile ekstra genital enfeksiyon oluşabilir ve kadınlarda serviks ve üst üreme traktını içine alabilir. Karın içi organlara, kemiklere veya ağıza yayılarak, doku destrüksiyonu, lenfödem, skarlaşmaya yol açarak uzun dönemde skuamöz karsinom gelişimi görülebilir.

Etken ajanın kültür yöntemi ile tanısı güçtür. Lezyondan alınan örneğin karanlık saha incelemesinde hücre içi organizmaların (Donovan cisimcikleri) saptanması tanı için karakteristiktir. Tanıda PCR kullanılabilir.

Önerilen tedavi, tüm lezyonlar tamamen iyileşene kadar ve en az üç hafta boyunca haftada tek doz 1 gr veya günde tek doz p.o. 500 mg azitromisindir. Alternatif olarak doksisisiklin 2x100 mg p.o., siprofloksasin 2x750 mg p.o., Eritromisin 4x500 mg p.o. veya Trimetoprim-sülfametoksazol (160 mg/800 mg) 2x1 p.o. kullanılabilir. Tedavi uzun süreli ve lezyonlar kaybolana kadar sürdürülmelidir.

Tedavi alan tüm hastalar lezyonlar tamamen iyileşinceye kadar klinik olarak takip edilmelidir. Tanı almış bir hastayla semptomlarının başlamasından önceki 60 gün içinde seksüel teması olmuş bireyler enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir.

## GENİTAL ÜLSER VE AKINTI OLMASIZIN CİLT LEZYONLARI VE DİĞER BULGULARLA GÖRÜLEN HASTALIKLAR

### HPV Enfeksiyonu

Yaklaşık 100 tipi tanımlanan HPV'nin en az 40 tipi genital bölgeyi enfekte edebilmektedir. Onkojenik, yüksek riskli HPV enfeksiyonu servikal, penil, vulvar, vajinal, anal ve orofaringeal kanserlere ve kanser öncülerine neden olur. HPV ilişkili servikal kanserlerin %99'dan çoğunda ve anal kanserlerin %84'den çoğunda HPV 16 ve 18 tespit edilmiştir. Onkojenik olmayan, düşük riskli HPV enfeksiyonu, HPV Tip 6 ve 1, genital siğil ve tekrarlayan respiratuar papillomlardan sorumludur. Bulaşma mikrotravmanın olduğu, cilt bütünlüğünün bozulduğu bölgeden direk temasla olur ve tek temasla bulaşma riski %50'dir. Cilt dışında serviks, vajen, üretra, mesane, anüs, konjunktiva, ağız ve nazal mukoza tutulabilir.

**Klinik:** İnkubasyon süresi 4 hafta ile 6 ay arasında olmakla birlikte bazen yıllar sürebilir. Lezyonlar pembe papül olarak başlar, yassı, keratotik papül ve dev kondülom şeklinde büyüyebilir. HIV(+) olgularda daha hızlı seyredir.

Çok sayıda cinsel partnerin olması, homoseksüel ilişki, sigara, bağışıklık sisteminin zayıf olması, sünnetsiz olmak risk faktörüdür. Günümüzde erkeklerde HPV için önerilen bir test yoktur. HPV lezyonlarını tanımlamak için fizik muayene değerli ve yeterlidir. Subklinik HPV lezyonlarını teşhis etmek için bir asetik asit testi yapılabilir. Atipik, pigmente, endüre, fikse veya ülsere siğiller, lezyonları ilerleyen veya tedavide başarısız olunan ve immün sistem yetersizliği olan hastalarda biyopsi gereklidir.

**Tedavi:** Genital siğillerin tedavi seçenekleri siğilin çapı, sayısı, yerleşim yeri, hasta ve doktorun tercihi, tedavi maliyeti, kolaylık, yan etkiler ve sağlayıcı deneyimi gibi birçok faktöre bağlıdır. Genital siğiller zaman içinde spontan olarak düzelebildiği (%8-17) için gözlem bir seçenektir. Hastanın kendi uygulayabileceği tedaviler olarak keratolitik etkili podofilotoksin (podofilox) ve immünstimülan imiquimod önerilir. Podofilotoksin solüsyon 3 gün günde 2 defa uygulanmalı, sonraki 4 gün ara verilmelidir. Tedavi 4 kez tekrarlanabilir. Toplamda kullanılan solüsyon 0.5 ml/gün'ü aşmamalı ve toplam siğil alanı 10 cm<sup>2</sup>'den fazla olmamalıdır. Tedaviviye bağlı olarak hafif ağrı ve lokal irritasyon görülebilir. İmiquimod, interferon ve diğer sitokinlerin üretimini uyarır. İmiquimod %5 krem haftada 3 kez

yatmadan önce 16 haftaya kadar kullanılmalıdır. Uygulanan cilt 6-10 saat içinde yıkanmalıdır. Benzer şekilde imiquimod %3.75 krem her gece yatmadan önce kullanılabilir. Uygulamaya bağlı olarak lokal kızarıklık, iritasyon, endurasyon, erozyon, veziküller, hipopigmentasyon, nadiren psöriazis, vitiligo ve likenoiddermatozlar gibi otoimmün deri hastalıkları görülebilir. Vajinal lezyonlarda imiquimod kullanımı önerilmez. Gebelerde güvenilirliği belirsizdir.

Trikloroasetik asit (TCA) ve bikloroasetik asit (BCA) bir aplikatörle 1-2 haftalık aralıklarla kullanılabilir. Hastalarda 2-5 dakika süren yanma bir yanma olabilir.

Sinecatechin %15 merhem her bir siğilin 0.5 cm'ından parmak yardımı ile merhemini ince bir tabaka oluşturduğundan emin olunarak günde 3 defa siğil tamamen temizlenene kadar maksimum 16 hafta uygulanabilir.

Hekim tarafından uygulanabilecek tedaviler: kriyoterapi, eksizyon, elektrokoterizasyon ve lazer tedavidir. Tüm müdahaleler arasında, nüks riskini en aza indirmede cerrahi eksizyon en etkili tedavi olarak görülmektedir. Tedavi seçiminde siğil sayısı, boyutu, yeri, hasta tercihi, hekim deneyimi belirleyicidir.

External uretral meca çevresi, üretra ve mesane lezyonlarında sistoüretroskopi kontrol ve endoskopik eksizyon önerilir. İşlemden sonraki haftada iki kez intrauretral %5'lik 5-Floro Urasil nüksleri önlemede faydalı olabilir fakat inflamasyona sebep olabilir.

**HPV Aşısı:** Üç tip virus benzeri partikül aşısı mevcuttur.

**Quadrivalent aşı (Gardasil):** Serviks kanseri, servikal prekanseröz lezyonlar, anal kanser ve vulvar, vajinal ve anal prekanseröz lezyonlar, kondüloma akümülatanın önlenmesi için tip 6,11,16 ve 18 karşı erkek ve kadınlarda Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylıdır.

**Bivalan aşı (Cervarix):** Tip 16 ve 18 in sebep olduğu servikal kanser ve yüksek dereceli servikal intraepitelial neoplaziye karşı etkilidir ve sadece kadınlarda FDA onaylıdır.

**9-valent aşı (Gardasil 9):** HPV-Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 enfeksiyonlarına karşı etkilidir ve hem kadın hemde erkeklerde FDA onaylıdır.

Tüm HPV aşıları 0, 1 ve 6. ay olarak 3 doz şeklinde intramuskuler uygulanır. Kızlar için aşıya 9 yaşında başlanması tavsiye edilip, 13-26 yaşlarındaki aşuları tamamlanmamış kız ve kadınlara yapılması önerilmektedir. Quadrivalent veya 9-valent HPV aşısı 11-12

yaş erkekler için rutin olarak önerilmektedir. Yaşları 13- 21 arasında olan aşısı tamamlanmamış erkeklerle de yapılması önerilmektedir. Daha önceden HPV ile karşılaşmışlarda aşının etkinliği azaldığından dolayı Amerika Birleşik Devletleri'nde 26 yaşından büyük erkek ve kadınlarda aşının ve gebelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir. Aşının etkinlik süresi genelde 5 yıldır. HPV aşısı kadınlarda serviks kanserine karşı koruyucu olmakla birlikte aşı olmuş kadınlar yine de servikal kanser taraması ve kontrollere devam etmelidir. Ülkemizde henüz rutin aşılama programına girememiştir. Erkeklerin rutin aşılanması günümüzde sadece Avustralya, Kanada, ABD ve Avusturya gibi birkaç ülkede uygulanmaktadır. Erkeklerde aşılanmanın amacı, dış genital lezyonların ve genital siğillerin önlenmesi, anal ve penis kanserlerinin yanı sıra baş ve boyun kanserlerinin oranını azaltmaktadır. HPV aşısı, bireyin HPV durumundan bağımsız olarak genital HPV ile ilişkili hastalıklara karşı orta derecede etkilidir. Daha önce HPV ile karşılaşmamış erkeklerde aşı etkinliği daha yüksek gözlenmiştir. Cinsel aktivitenin başlangıcından önce aşıyla optimum koruma sağlamak için erkek ve kız çocuklara erken HPV aşısı önerilmektedir.

### Pedikulozis pubis

İnsan kasık biti, Phthirus pubis'in sebep olduğu paraziter bir enfeksiyondur. Genellikle kasık ve pubik alanda yerleşim gösterir. Etkilenen bölgede ürtiker benzeri reaksiyona neden olarak yoğun kaşıntıya sebebiyet verir. Kasık kılları arasında bitin veya kıl dibine yakın şekilde yumurtaların görülmesi ile tanı konur. Tedavide permetrin %1'lik krem etkilenen alana sürülüp 10 dakika sonra yıkanmalıdır. Semptomlar 1 hafta içinde kaybolmamışsa tedavi tekrarlanır. Alternatif olarak, tek doz 250 µg/ kg oral ivermektin, 2 hafta sonra tekrar edilecek şekilde verilebilir. Dirençli olgularda %5 malathion solüsyonu uygulanabilir. İşlemden 8-14 saat sonra uygulana bölge yıkanmalıdır. Son 1 aydaki cinsel partnerler de tedavi edilmeli, kıyafetler, yatak ve kontamine olabilecek diğer eşyalar dezenfekte edilmelidir. Hastalar diğer CYBH açısından değerlendirilmelidir.

### Scabies (Uyuz)

Sarcoptes scabie adı verilen akarların sebep olduğu yaygın bir hastalıktır. Gözle görülemeyen ancak mikroskopla seçilebilen akarlar insan derisinde tüneller açarak bu tünellerin içinde yaşar. Sıklıkla cinsel temaslara bulaşır ve inkübasyon süresi 2-6 haftadır. Uyuzun en tipik belirtisi etken, yumurtaları veya dışkılarını karşı oluşan immün reaksiyona bağlı şiddetli gece kaşıntısıdır. Tanı

etkenin yerleştiği papüllerden yağlı bistüri ile kazınarak mikroskopik değerlendirilmesi ile mümkündür. Güncel pratikte videodermatoskop, videomikroskop veya dermoskop ile etkilenen cildin incelenmesi tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Tedavide boyun altı tüm vücuda permetrin %5 krem uygulanır ve 8-14 saat sonra banyo önerilir. Alternatif olarak tek doz 200 µg/kg oral ivermektin ve 2 hafta sonra tekrarı uygulanabilir. Hasta ile beraber, doğrudan ve uzun süreli yakın teması olanların da tedavisi gerekir. Kontaminasyon şüphesi olan giysiler, çarşaf ve havlular temizlenmelidir. Tedavi sonrası kızarıklık ve kaşıntı 2 hafta devam edebilir. Bu süre sonunda hala semptomlar devam ediyorsa veya yeniden artmışsa ya tedavi tekrarlanmalı, alternative tedavi kullanılmalı veya başka bir etyoloji araştırılmalıdır.

Uyuzun agresif bir formu olan kabuklu uyuz çoğunlukla immün sistemi baskılanmış, düşük, beslenme problem olan veya sistemik/topikal kortikosteroid kullanan kişiler, organ nakli olanlar, HIV veya HTLV-1enfeksiyonu ve hematolojik malinitesi olanlarda görülür ve yayılım çok daha kolaydır. Standart tek doz tedaviler etkisiz olabilir. Bu durumda topikal permethrin (1 hafta boyunca günde 1 kez, devamında haftada 2 kez) tedavi ile birlikte oral ivermektin (200 ug/kg 1, 2, 8, 9, and 15. günlerde) tedavi kombinasyonunu önerilir.

## HIV

HIV, Retroviridae ailesinin lentivirus alt ailesine ait zarflı bir RNA virüsüdür. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tipi vardır. Daha virülan olan HIV-1 tüm dünyada yaygın iken, HIV-2 Batı Afrika'da ve Portekiz gibi bazı Avrupa ülkelerinde yaygındır. DSÖ 2022 verilerine göre küresel olarak 39 milyon HIV (+) insan vardır ve bunların yaklaşık 1.5 milyonu 15 yaş altındadır. Projeksiyonlarda 2025 yılında 370000 yeni vaka beklenmektedir. Doğu Akdeniz bölgesinde 2015 yılına göre insidans %45'lik artış dikat çekicidir. Yine de en sorunlu bölge hala Afrikadır. TC Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1985 yılından 8 Kasım 2023 tarihine kadar doğrulama testi pozitif bulunarak bildirim yapılan 39437 HIV (+) kişi ve 2295AIDS vakası mevcuttur. Vakaların % 81.5'i erkek, % 18,5'i kadın olup, % 16,1'i yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu, 25-34 yaş grubudur. Bulaşma yolu bildirilen vakalar içerisinde cinsel yolla bulaşma %95,6, damar içi madde kullanımı yoluyla bulaşma %2, anneden bebeğe geçiş ise %1,2'dir. Yıllar itibarıyla hastalık trendinde artış izlenmektedir. HIV (+) kişi sayısı 2016 yılında 3220 iken, 2022 yılında 5591 olmuştur.

**Tablo 4.** HIV bulaş yolları ve risk oranları

Temas Tipi	10.000 temas başına risk
<b>Parenteral</b>	
Kan transfüzyonu	9250
IV yolla ilaç kullanımında enjektör paylaşımı	63
Perkütan iğne batması	23
<b>Cinsel yol</b>	
Reseptif anal ilişki	138
İnseratif anal ilişki	11
Heteroseksüel penil-vajinal ilişki/Kadın	8
Heteroseksüel penil-vajinal ilişki/Erkek	4
Oral ilişki	Düşük
<b>Diğer</b> (Isırma, tükürük/semen ile temas)	İhmal edilebilir

Ana geçiş yolları cinsel ilişki, kan, kan ürünleri ve perinatal geçiş ileldir. Tüm bulaşmaların % 75-85'i cinsel yolla olmaktadır. Korumasız cinsel ilişkide, virusun enfekte erkekten kadına bulaşma riski, enfekte kadından erkeğe bulaşma riskinden 20 kat fazladır. Kadınlar erkeklere göre daha fazla risk altındadır çünkü ejakulat yüksek oranda virüs içerir. Enfekte kişinin bulaştırıcılığı açısından önemli etmenler CD4 lenfosit sayısının düşüklüğü, CD8 lenfosit sayısının yüksekliği, belirli HIV antijenlerine karşı oluşan antikorların varlığı, retroviral ajanların kullanımı, sünnet, hastalığın klinik evresi ve diğer cinsel yolla geçen hastalıkların varlığıdır. Bulaşma riski olan kişide ise önemli etmenler genital ülserlerin bulunması, mekanik travma ile ilişkili olarak genital veya mukozal yaralanmanın bulunmasıdır (Tablo 4).

Kan yoluyla bulaşma vakaların % 10-15'inde olmaktadır. Kontrol amaçlı HIV antikör testlerinin kullanıma girmesi ile kan transfüzyonu ile bulaş oldukça azalmıştır (%3). İntravenöz ilaç kullanımına bağlı bulaş ise hala önemli bir sorundur. HIV (+) olduğu bilinen kişiyle enjektör paylaşımı ile HIV bulaş oranları % 4.17-8.34 arasında bulunmuştur. Perinatal geçiş (Anneden bebeğe): Tüm bulaşmaların % 3-5'i bu yolla olmaktadır. Transplental, perinatal ve postnatal (emzirme) ile geçiş olabilmektedir ve bu olasılık %15-30'dur. Gebelik ve doğum sırasında uygulanan antiretroviral tedavilerle anneden bebeğe geçiş riski %2'nin altına düşebilir.

HIV (Akut Retroviral) enfeksiyonu: Yüksek düzeyde virüs replikasyonunun ve virüse özgü bağışıklık yanıtının geliştiği semptomatik dönemdir, virüsün alınmasından 3-6 hafta sonra görülür. Semptomlar virüse immün cevaba veya plazmadaki virüs miktarına bağlı olarak ortaya çıkar. Görülme sıklığına göre; ateş, lenfadenit, farenjit, deri döküntüsü, miyalji/artralji, diare,

başağrısı, bulantı ve kusma gibi spesifik olmayan semptomlar vardır. Buna trombositopeni, lökopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış %50 oranında eşlik eder. Bu dönemde HIV konsantrasyonu genital sekresyonlar ve plazma da son derece yüksektir. Ancak HIV antikor testleri enfeksiyonunun bu fazı esnasında sıklıkla negatiftir.

**Seropozitiflik dönemi:** Virusun alınmasından 6-12 hafta sonra Anti-HIV antikorları pozitifleşir.

**Asemptomatik dönem:** Virüsün alınmasından bağışıklık yetersizliğinin ortaya çıkması arasındaki süre değişkenlik gösterse de ortalama olarak 10 yıl sürer.

**Erken semptomatik dönem:** Ateş, nedeni tespit edilemeyen kilo kaybı, tekrarlayan diare atakları, baş ağrısı gibi semptomların görüldüğü dönemdir.

**Geç semptomatik dönem:** Erken semptomatik dönemdeki semptomlar bu dönemde de devam eder. HSV ve Kandida gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve neoplazilerin görülme riski artmıştır.

**Tanı:** Serolojik testler ile HIV-1 ve HIV-2' ye karşı antikorlar, virolojik testler ile HIV antijenleri veya RNA belirlenerek HIV tanısı konabilir:

1. HIV'in nükleik asidinin (DNA/RNA) gösterilmesi: PCR, 9-11 günden sonra bakılabilir. HIV-DNA'yı tespit eden yöntemlerle tanısal pencere dönemindeki primer enfeksiyonun tanısında ya antikor testi yerine ya da antikor testini tamamlamak için kullanılır.
2. HIV antijeninin tayini (p24 antijen testi): Bulaştıktan itibaren 3 hafta-3 aylık dönem arasında bakılabilir. Erken enfeksiyonun tanısında kullanılmaktadır. Serokonversiyon sonrası HIV antikor ile p24 antijeni kompleks oluşturur ve p24 antijeni saptanamaz.
3. HIV antikor tayini: Enfeksiyonu takiben 2. Haftadan itibaren serumda saptanabilirler ancak pozitiflik genellikle 2-3 ayı bulur. HIV enfeksiyonu sonrası 3 ay içinde hastaların, %95 inden çoğunda HIV antikorları saptanabilir, altıncı ayda bu oran %99'a ulaşır.

**Tedavi:** HIV tanısı doğrulandıktan sonra, multidisipliner yaklaşımla hızlıca tedaviye başlanmalıdır. Tedavide revers transkriptaz inhibitörleri (zidovudin, didanozin, zalcitabin, stavudin, lamivudin, nevirapin, delavirdin), proteaz inhibitörleri (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir) ve füzyon inhibitörleri kullanılır.

**Korunma:** Cinsel ilişkide mutlaka kondom kullanılması gerekir. Genel olarak kondom kullanımı ve hete-

roseksüel erkeklerde sünnet HIV bulaşı riskini yaklaşık %50-60 oranında azaltır, diğer genital ülseratif hastalıkların önlenmesi ve mukokutaneal bütünlüğün devamlılığı önemlidir.

Antiretroviral tedaviyle (ART), HIV morbitite ve mortalite hızı ile birlikte HIV bulaşı da azalmaya başlamıştır. DSÖ, HIV ile enfekte hastaya yapılan etkili ART ile cinsel yolla bulaşmanın %96 oranında azaltılabileceğini belirtmiştir. Temas öncesi ve temas sonrası profilaksi uygulanabilir. Temas öncesi profilaksi HIV ile enfekte olmamış, HIV bulaşma riski yüksek olan kişilere (serolojik açıdan uyumsuz heteroseksüel çiftler, homoseksüel erkekler, transseksüeller, yüksek riskli heteroseksüel çiftler ve enjektabl uyuşturucu kullananlar) oral olarak günlük başlanır. Temas sonrası profilaksi ise HIV ile enfektif partner ile yapılan temas sonrası 72 saat içerisinde başlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Global and regional STI estimates. Available at <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/global-and-regional-sti-estimates>. May 21, 2024
2. 2016 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <https://www.cdc.gov/std/stats16/default.htm>. September 26, 2017.
3. Horner P, Blee K, O'Mahony C, Muir P, Evans C, Radcliff e K; Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV 2015 UK National.
4. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st Century: past, evolution, and future. Clin Microbiol Rev. 2014;27:587-613.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; October 2016.
6. Lin JS, Donegan SP, Heeren TC, et al. Transmission of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae among men with urethritis and their female sex partners. J Infect Dis. 1998 Dec;178(6):1707-12.
7. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. Genitourin Med 1996;72:422-6
8. Golden MR, Hughes JP, Cles LE, et al. Positive predictive value of Gen-Probe APTIMA Combo 2 testing for Neisseria gonorrhoeae in a population of women with low prevalence of N. gonorrhoeae infection. Clin Infect Dis. 2004 Nov 1;39(9):1387-90.
9. Haizlip J, Isbey SF, Hamilton HA, et al. Time required for elimination of Neisseria gonorrhoeae from the urogenital tract in men with symptomatic urethritis: comparison of oral and intramuscular single-dose therapy. Sex Transm Dis. 1995 May-Jun;22(3):145-8.
10. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4. June 23 2021
11. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. Infect Drug Resist. 2016 Jun 13;9:129-41.
12. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/global-and-regional-sti-estimates>.
13. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>

14. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virüs infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med.*1983 Jun;98(6):958-72.
15. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet Lond Engl.* 2007;370(9605): 2127–37.
16. Sary A, Sary G. Sexually Transmitted Infections. *Dermatology'de.* Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. New York, Elsevier Saunders, 2012; 1367-89.
17. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Mar;35(3):574-588.
18. McKiernan Borawski K. Sexually Transmitted Diseases In: Wein, A.J., Kavoussi, L.R., Novick, A.C., Partin, A.W. and Peters, C.A., Eds., *Campbell-Walsh Urology*, 12th Edition, Chapter 3, Elsevier Saunders, Philadelphia, 5726-5827. 2021.
19. Ge CG, Jiang J, Jiang Q, et al. Holmium: YAG laser ablation combined intraurethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral Condyloma acuminata in men. *Minerva Urol Nefrol.* 2014 Mar;66(1):77-81.
20. Weiss HA, Buvé A, Robinson NJ, et al. Study Group on Heterogeneity of HIV Epidemics in African Cities. The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. *AIDS.* 2001 Aug;15 Suppl 4:S97-108.
21. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes.* 2004 Apr;11 Suppl 1:24A-35A.
22. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS.* 2006 Jan 2;20(1):73-83.
23. World health statistics 2024. Available at <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>. 21 Mayıs 2024.
24. Halk sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS İstatistikleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/hiv-aids-2023.pdf>. 8Kasım 2023.
25. Royce RA, Seña A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med.* 1997 Apr 10;336(15):1072-8
26. Bruneau, J., Daniel, M., Abrahamowicz, M., Zang, G., Lamothe, F., Vincele J. Trends in human immunodeficiency virus incidence and risk behavior among injection drug users in montreal, canada: A 16-year longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2011;173(9):1049-58.
27. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtshayale L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 1999;180(1):93-8.
28. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD003362.
29. HIV and AIDS. Key Facts. Available at [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/). 22 June 2024.
30. Mayer KH, Krakower DS, Boswell SL. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis: Opportunities and Challenges for Primary Care Physicians. *JAMA.* 2016 Mar 1;315(9):867-8.





# Ürogenital Sistem Tüberkülozu ve Paraziter/Fungal Hastalıkları

Meryem Han GÖKDEMİR, Mansur DAĞGÜLLİ

Tüberküloz (TB) genitoüriner (GÜ) trakt dahil tüm vücudu etkileyebilen bakteriyel bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen GÜ TB, renal yetmezlik ve infertilite gibi geri dönüşsüz doku hasarına yol açtığı için şüpheli olgularda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılında yaklaşık 10 milyon insan TB hastalığına yakalanmış ve 1.4 milyon insan hayatını kaybetmiştir. Hastalık daha çok yetişkinlerde görülür ve erkekleri kadınlara oranla daha sık etkilemektedir. TB ile ilgili en önemli noktalardan biri de HIV ile birlikteliğidir (15-21 kat daha fazla). Ülkemizde 2005 yılından beri verem savaş dispanserleri (VSD) aracılığı ile TB ile etkin bir şekilde mücadele edilmektedir. VSD'lere kayıtlı yeni+nüks olgu sayısına göre hesaplanan insidans 2019 yılında yüz binde 13,5 olarak gerçekleşirken 2020 yılında yüz binde 10,6 olmuştur. Toplam olgu hızı da 2019 yılında yüz binde 13,7, 2020 yılında yüz binde 10,7 olmuş, 2020 yılında 2019'a göre %-22,1 düşüş göstermiştir. Bu beklenmedik düşüş COVID-19 pandemisinin bir yansıması olarak değerlendirilmiştir. 2020 yılında hastaların %58,4'ü akciğer tutulumu, %35,0'ı akciğer dışı organ tutulumu, %6,6'sı hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermiştir. Erkeklerde akciğer tutulumu (%66,7) kadınlardan (%47,4) daha yüksektir. Yeni olguların yarısından fazlası (%57,3) akciğer TB tanısı almıştır. Önceden tedavi görmüş olgulardan nüks olanların %76,3'ü akciğer TB'dir. Akciğer dışı organ tüberkülozu olgularında en sık ekstratorasik lenf bezleri (%35,7), plevra (%20,9) ve intratorasik lenf bezleri (%9,3) tutulumu olduğu tespit edilmiştir.

## RİSK FAKTÖRLERİ

Malnütrisyon, HIV enfeksiyonu, diyabetes mellitus (DM), kronik karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm, sigara ve madde bağımlılığı, yoksulluk, genetik yatkınlık, immun supresyona neden olan durumlar TB için risk faktörler arasındadır. Böbrek nakli olanlarda, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda ve periton diyalizine giren hastalarda TB sıklığı artmaktadır.

## MİKROBİYOLOJİ

TB, Mycobacterium tuberculosis kompleksi (MTBK) olarak adlandırılan, birbiriyle yakından ilişkili bir grup aside dirençli bakteriden kaynaklanır. İlk kez 1882'de Robert Koch tarafından keşfedilmiştir. M.tuberculosis ve M.africanum insan tüberkülozunun en sık görülen nedenleridir. M.bovis, bir sonraki en sık nedendir. Mikobakteriler 1-4 µm boyunda, 0.3-0.6 µm çapında aside dirençli aerobik sporsuz basillerdir. Hücre duvarlarındaki zengin lipid yapısı nedeni ile ortamdan besin maddelerini içine alması ve çoğalmaları yavaş olmaktadır. Bu nedenle kültürlerde saptanmaları için yaklaşık 8 hafta gibi bir süreye ihtiyaç vardır.

## PATOFİZYOLOJİ

MTBK, her ne kadar inhalasyon ile bulaşsa da yumuşak dokuya direkt inokülasyonu da mevcuttur. Basiller alveollere ulaştıktan sonra makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bazı insanlarda basiller, makrofajlar tarafından etkin bir şekilde temizlenirken bazılarında ise basiller, makrofajlar içerisinde çoğalarak enfeksiyona neden olur. Hücresel immun yanıt oluşana kadar yaklaşık 12 hafta geçer. Daha sonra basiller lenfatikler aracılığı ile hiler lenf nodlarına, kan yoluyla da uzak

organlara yerleşir. Konak çeşitli sitokinler salgılayarak basillerin etrafını sarar ve granülomlar aracılığı ile enfeksiyon sınırlandırılmaya çalışılır. Yine sitokinler aracılığı ile enfekte makrofajlar ve basiller öldürülmeye çalışılır. Eğer bu öldürme sağlanamaz ise granülomlar canlı tüberküloz basillerini barındırmaya devam ederler. Bu noktada hastaların yaklaşık %90-95'inde TB kontrol altına alınır ve latent döneme geçer. Latent TB granülom kalsifikasyonu ile belirgindir. %5'ten az bir hastada enfeksiyon kontrol altına alınamaz ve bir yıl içerisinde progresse olur (primer progresyon). Latent dönemden yıllar sonra da TB reaktif olabilir. Reaktivasyon süreci tam olarak anlaşılammış olsa da yaş, böbrek yetmezliği, DM, malnütrisyon, HIV enfeksiyonu ve diğer immunsupresif hastalıkların bu reaktivasyon sürecinde rol aldıklarını bilmekteyiz. Bu süreçte konak ile patojen arasındaki dengeyi patojen lehine değiştirerek basillerin yeniden çoğalmasına, salınmasına ve granülom kazeifikasyonuna yol açan bir dizi olay meydana gelir. Bahsedilen durumlarda risk daha yüksek olsa da yaşam boyu reaktivasyon riski %5-15 arasında değişmektedir.

## GENİTOÜRİNER SİSTEMDE HASTALIĞIN GELİŞİMİ

GÜ TB gelişiminde 4 yol tarif edilmiştir ancak temel yol basillerin hematojen yolla yayılmasıdır. Klinik olarak hastalık, basillerin GÜ sisteme yerleşmesinden hemen sonra veya belirli bir latent dönemden sonra (tipik olarak 46 yıla kadar uzayabilen uzun bir latent dönem) ortaya çıkar. TB, GÜ sistemde tipik olarak böbrek ve epididime yerleşir, sistemdeki diğer organlar daha sonra bu primer alanlardan enfekte olur. Basillerin üriner sistemde asendan veya retrograd yayılımı ise ikinci yoldur. Buna neden olabilecek durum, mesane tümörü tedavisinde mesane içerisine verdiğimiz Bacille Calmette- Guérin (BCG) isimli canlı, atenüe aşıdır. BCG komplikasyonları %0.9 oranında gerçekleşmektedir. Piyelonefrit, renal abse, ureter obstrüksiyonu, sistit, prostatit ve epididimorşit vakaları literatürde mevcuttur. TB nadiren de komşu organlardan yayılarak veya direkt inokülasyon ile bulaşır. Vertebradan, psoas kasından ve böbreklerden yayılım tanımlanmıştır. Direkt inokülasyon oldukça nadirdir.

## SEPTOMLAR VE PATOLOJİK BULGULAR

GÜ TB bulguları genelde non-spesifiktir. Hastalar tanı almadan önce sıklıkla diğer bakteriyel enfeksiyonlar nedeni ile tedavi alırlar veya olası maligniteler açısından taranırlar. Semptomlar hastalığın ciddiyeti ve lo-

kalizasyonu ile uyumludur. TB'li hastaların erken dönemde tıbbi yardım alma eğiliminde olduğu gelişmiş ülkelerde hastaların %8.4'ü asemptomatiktir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve halsizlik gibi tipik semptomlar hastaların %20'den azında mevcuttur. Hastaların %50'sinde başvuru sırasında sadece dizüri vardır, %50'sinde depolama semptomları, %33'ünde hematüri ve yan ağrısı görülmektedir. Şiddetli piyelonefrit olan hastalarda nekrotik papiller doku, pıhtı, taş ve kazeöz flegmon geçişine bağlı olarak gelişen renal kolik, hastaların %10'undan daha azında görülür. Tipik laboratuvar bulguları arasında steril piyüri ve/veya hematüri yer alır. Bu kombinasyon gelişmekte olan ülkelerdeki hastaların %90'ından fazlasında görülür.

## BÖBREK

GÜ TB'nin yaklaşık %80'i böbrekte ortaya çıkmaktadır. Renal enfeksiyon progresif ve destrukiftir. Patolojik bulgular hastalığın ciddiyetine göre değişkenlik göstermektedir. En sinsi lezyonlar, görüntüleme hiçbir değişiklik gözlenmeyen, pulmoner TB veya böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Bu hastaların biyopsilerinde granümatöz interstisyel nefrit görülmektedir. İmmun kompleks birikimine bağlı olarak glomerülofrit veya TB'ye sekonder amiloidoz görülebilmektedir. Böbreğin lokalize hastalığında, tüberküloz basilleri ilk olarak periglomerüler kapillerlerde birikir. Granülomlar, renal parankimde oluşur ve birleşir. Kazeöz oluşunca nekrotik materyal dolu kaviteler oluşur. Bunlar; abse, kronik piyelonefrit, parankimal ve papiller nekroz ile sonuçlanır. Bu aşamada kosto-vertebral açı hassasiyeti olabilir. Enfeksiyon ilerledikçe, kaliksler enflamasyonlu ve kalsifiye hale gelir. Bu da kaliksiyel dilatasyon ve stenozla sonuçlanır. Hastalık daha da ilerledikçe, böbrekler afonksiyone hale gelir ve buna otonefektomi denir. Bu komplikasyon, GÜ TB'li hastaların yaklaşık %33'ünde izlenebilir. İki tip otonefektomi vardır. Kazeökavernöz tipinde, canlı dokuların yerini granülomlar ve eksuda ile dolu kaviteler almıştır. Bu tipte kalsifikasyon olmaz. İkinci tipte ise; fibrotik, ciddi derecede skarlı ve kalsifiye küçülmüş böbrek olur. Son dönem böbrek yetmezliği yaklaşık %7 hastada gelişir. Kronik inflamasyon, renal pelviste tedaviden sonra da devam eden skuamöz metaplaziye yol açarak skuamöz hücreli karsinom için risk oluşturabilir.

## ÜRETER

Üreterde TB, böbrekteki tüberkülozunun yayılımı ile olur. Üreter boyunca ilerleyen idrardaki basiller, duvar

boyunca granülom oluşturur. Üreterin en sık tutulan bölgesi, ureterovezikal bileşkedir. Üreterdeki lezyonlar fibrozis ve striktüre yol açar. Striktürler bazen tüm üreter boyunca olur ve tespih dizisi görünümüne yol açar. Üreterler skarlaşma nedeni ile deforme olduğunda obstrüksiyon ve reflü gelişebilir. GÜ TB’de, striktüre bağlı üriner obstrüksiyon böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir.

## MESANE

Mesane de desendan enfeksiyon sıklıkla üreteral orifislerde başlar ve lenfatikler aracılığıyla diğer bölgelere ulaşır. Basiller ürotelyuma implante olur ve yamalı sistite yol açar. Büyük granülomların birleştiği bölgelerde ülserasyonlar gelişebilir. Mesane kubbesi en fazla etkilenirken trigon ve mesane boynu genelde normaldir. Bunu mukozada enflamasyon ve hematüri takip eder. Kronik enflamasyon ve mukozal skarlaşmadan yaklaşık bir yıl sonra mesane kontraktür gelişir. Mesane kapasitesi 100 cc’nin altına düştüğünde dizüri, sıkışma ve pollaküri gibi semptomlar ortaya çıkar. İlerleyen dönemde mesane kontraksiyonu artıp, kapasitesi 20 cc’ye kadar düşebilir. Kontraksiyon TB’nin geç bir komplikasyonu olup genellikle geç tanı konulan gelişmekte olan ülkelerde yaygındır.

## EPİDİDİM, VAS DEFERENS, TESTİSLER VE SKROTUM

Epididim, GÜ TB’de böbreklerden sonra en fazla tutulan yerdir. Bu oran %10 ile %55 arasında değişmektedir. %34 oranında bilateral olmaktadır. Kan akımının yoğun olduğu globus minordan başlar. Epididim epitelindeki granülomlar, lümende fibröz daralmaya ve obliterasyona yol açar. Hastalık ilerledikçe büyük kazeöz granülomlar nodüller şeklinde ortaya çıkar. Muayenede epididim sertleşmiş görünebilir. Granülomlar posterior skrotum cildine fistülize olabilir. Enfeksiyon vas deferense yayıldıktan sonra, nodüler skarlaşma sonucu kalınlaşır ve muayenede boncuklu bir hale gelir. İzole epididim veya testiküler enfeksiyon nadirdir. Yaygın olarak epididimal TB testise yayılım gösterir. Granülomlar testisin hem seminifer tübüllerinde, hem de bağ dokusunda ortaya çıkabilir. Sonuçta normal dokunun yerini granülatöz ve fibröz dokular alır. Sertleşmiş kitle testis tümörünü taklit edebilir. Yaklaşık %5 hasta da hidrosel gelişir.

## PROSTAT VE SEMİNAL VEZİKÜLLER

Prostat tutulumu hematojen veya üriner kontaminasyonla gerçekleşir ve hastaların yaklaşık %22-49’unda

görülür. Hematojen yayılımda, üretra korunur ve lezyonlar prostatın periferinde bulunur. Üriner yolla olan enfeksiyonda ise üretra tutulumu mevcuttur ve bakteriyel prostatit semptomlarını taklit eder. Fizik muayenede, prostatik nodüller veya fluktuasyon palpe edilebilir. Antibiyoterapiye dirençli kronik prostatitte, TB’den şüphelenilmelidir. Bakteriyel prostatit için kullanılan kinolonlar TB basillerine karşı da etkilidir. Fakat ilacın kısa kullanımı nedeniyle semptomlar geçmez veya çabuk nüks eder. Özellikle HIV (+) hastalarda prostatik abseler oluşabilir. Basiller, testis veya epididim tüberkülozu vakalarında vas deferens yoluyla seminal veziküllere ulaşır. Böbrek, mesane veya prostat tüberkülozu vakalarında ise üretra ve ejakülatör kanallar yoluyla seminal veziküllere ulaşır. Seminal vezikül duvarında granülomlar oluşabilir ve lümen kazeifiye madde ile dolabilir. Sonunda kalsifikasyon gelişir. Hastalarda düşük ejakülat volümü, oligospermi, azospermi veya hematospermi olabilir. Böylece infertiliteye yol açabilir ve bu da GÜ TB’nin ilk belirtisi olabilir. Fizik muayenede hastalığın erken döneminde büyümüş seminal veziküller veya ilerlemiş hastalıkta sertleşmiş nodüller ele gelebilir.

## PENİS VE ÜRETRA

Penil TB literatürde olgu sunumları ile sınırlıdır. Sıklıkla renal TB’ye sekonder ve intravezikal BCG tedavisi sonrası olmaktadır. Glans peniste veya kavernoza dokuda gelişen kronik granülatöz enflamasyon; penis cildinde iltihaplı papül ve keratotik plak olarak başlar. TB kaverniti, kronik penil ağrı ve erektil disfonksiyon ile sonuçlanır. Ülseratif lezyonlar; penil kanser, genital herpes simpleks, granüloma inguinalenin granülatöz ülseri, kutanöz layşmanyaz, şistozomiyaz ve lenfogranüloma venereum ile karışabilir. Bu yüzden tedavi öncesi biyopsi alınması gerekmektedir. İdrarla sürekli temas etmesine rağmen, üretral TB oldukça nadirdir. Üretral TB olguları, renal TB’li hastaların %1.9-4.5’una eşlik etmektedir. Tipik olarak prostat enfeksiyonu ile ilişkilidir ya da üretral stenoz ve fistülle beraber olmaktadır. Üretral TB’nin erken döneminde üretral akıntı olabilir. Üretral akıntılı akut vakalarda endoskopide kırmızı üretral mukoza ve ülserasyon görülmektedir. Kronik üretral enfeksiyonlar, üretral striktüre yol açabilir.

## TANI

Tanının temel amacı, ilaç duyarlılığını görmek için MTBK’yi kültürde izole etmektir. Kültür veya DNA

testlerinin negatif olması durumunda doku örneklerinde kazeifiye granülomlar görülmesi TB tanısını destekler. Bunların yokluğunda GÜ TB'li hastaların teşhisi, muhtemel temas ve ampirik tedaviye verdiği olumlu yanıt ile konulmaktadır. Hastaların %20'sinde pulmoner TB ile eş zamanlı olduğu için bu açıdan değerlendirmek de yararlıdır.

### İdrar Mikroskopisi

İdrar mikroskopisinde hasta 3 veya 5 gün üst üste sabah ilk idrarını verir. Her birinde en az 40 cc idrar olmalıdır. Ehrlich- Ziehl-Neelsen ve Auramine boyama kullanılmaktadır. Örnekte asidorezistan basil pozitif olması kesin tanıyı koydurmaz. Basilin tipi ve canlılığı hakkında bilgi vermez. M. smegmatis ile kontamine olması durumunda yanlış pozitiflik olur. Aside dirençli basil görülmesi için gereken sayı en az  $5 \times 10^3$  / ml'dir.

### Kültür

GÜ TB tanısı için altın standart test aside dirençli basil kültürüdür. Aktif TB için duyarlılığı %65, özgüllüğü ise %100 civarındadır. İdrar mikroskopisinde olduğu gibi 3 veya 5 gün üst üste sabah ilk idrar bekletilmeden ekilmektedir. MTBK yumurta temelli katı besiyeri olan Löwenstein-Jensen besiyerinde ekilmektedir. Bu besiyerinde M.tuberculosis üremesi 6-8 hafta sürmektedir. Sürenin uzun olmasına rağmen ucuz olması, kolay hazırlanması ve özel bir ekipman gerektirmemesi nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde daha pahalı olan agar temelli katı besiyeri Middlebrook 7H10 tercih edilmektedir. Bu besiyerinde koloniler Löwenstein-Jensen besiyerine göre ortalama bir hafta erken görülmektedir. Sıvı besiyerleri manuel ve otomatik olmak üzere kendi içinde ayrılmaktadır. Middlebrook 7H9, MGIT manuel sıvı besiyerleri iken BACTEC 460, Bactec MGIT 960, ESP II otomatik sıvı besiyerlerindedir. Bactec MGIT 960, basillerin ortamdaki oksijeni kullanması sonucu ortaya çıkan floresansın ölçülmesiyle çalışır. Sıvı kültürlerde pozitif sonuç için 9-10 gün gerekirken, negatif sonuç için 6 hafta gereklidir. Mevcut kılavuzlar, verimi en üst düzeye çıkarmak için sıvı sistemle eş zamanlı olarak en az bir katı besi yerinde kültür yapılmasını önermektedir.

### Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT)

MTBK'nin tespitini hızlandırmak için 1-2 gün içinde sonuç veren çeşitli nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) geliştirilmiştir. NAAT'ler, kültür organizmaları izole etmekte başarısız olabileceği düşük basil yükü

olan hastalarda yardımcı olabilir. Fakat idrarda DNA veya RNA amplifikasyon sürecini inhibe eden doğal inhibitörler olması duyarlılığını azaltmaktadır. GÜ TB için PCR testlerinin duyarlılığı; test edilen örneğin tipine, kullanılan diziye ve spesifik amplifikasyon protokolüne bağlıdır. Tekrarlayan MTBK IS6110 yerleştirme dizisini kullanan testler, 16S-rRNA'yı amplifiye edenlerden daha iyi performans gösterir. 2010 yılından beri kullanımda olan en yeni nükleik asit amplifikasyon testi GeneXpert MTB/RIF, bakteri DNA'sını ve rifampisin direncini tespit etmektedir. Rifampisin direncinin %90 oranında izoniyazid dirençli olması nedeniyle bu basiller çoklu ilaca dirençli olarak tanımlanır. Yeterli tedaviye rağmen, nükleik asitlerin ölü basillerden de salınması nedeniyle NAAT'lar kültürlerin aksine tedaviye cevabı değerlendiremezler, bu nedenle kültürlerin yerini almamalıdır.

### Histopatoloji

İdrar ARB testinin bazen negatif olması nedeniyle GÜ TB tanısı koymada biyopsi yardımcı olabilir. Kazeifiye granülomlar ve uygun kliniğin bir arada görülmesi tanıda yardımcıdır. Histopatoloji, gelişmiş ülkelerdeki vakaların %38.3'ünde ve dünya genelindeki vakaların %21.9'unda TB ile uyumlu bulgular göstermektedir. Epididimal nodülleri olan bir hastadan yapılan ince iğne aspirasyon sitolojisi, %67.5 oranına kadar tanı koyabilir.

### Tüberkülin Deri Testi (TDT)

M. tuberculosis'e ait saflaştırılmış antijenler deri içirisine verilerek gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu değerlendirilir. Sol ön kolun iç yüzüne, intradermal 0.1 ml verilir (mantoux yöntemi). Enjeksiyon yerine duyarlılaşmış T lenfositler gelir ve ciltte endürasyon oluşur. Ülkemizde endürasyon çapı BCG'siz olanlarda 10 mm ve üzeri, BCG'lilerde 15 mm ve üzeri ise test pozitif kabul edilir. AIDS hastaları ile steroid alan, immunsuprese ve beslenme bozukluğu olan hastalarda cevap azalır. Renal TB olgularının %90'ında yanıt pozitifdir.

### İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)

MTBK'ye spesifik antijenlere yanıt olarak salınan IFN- $\gamma$  düzeyini ölçen testtir. Spesifik antijenleri kullanılması ve sonuçların objektif olması TDT'ye olan üstünlüğüdür.

### Görüntüleme

GÜ TB'de görüntülemenin rolü; hastalığın veya doku yıkımının yerini belirlemeye yardımcı olmak, tutu-

lumun derecesini değerlendirmek, tedavinin etkisini izlemek ve komplikasyonları tespit etmektir. Akciğer grafisi, direkt üriner sistem grafisi, ultrasonografi (USG), intravenöz piyelografi (İVP), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron-emisyon tomografisi (PET); hem GÜ TB ile ilişkili bulguları saptamaya, hem de reflü derecesi ve hidronefrozun tanımlanmasına yardımcı olur. GÜ TB'si olan hastaların %50'sine ait akciğer grafisinde aktif veya geçirilmiş hastalığa bağlı lezyonlar olabilir. Direk üriner sistem grafisinde renal kalsifikasyon (nefrokalsinoz), granüler bir opasifikasyon olarak görülür ve aktif, granüloamatöz enfeksiyon ile ilişkilidir. İyileşmiş tüberkülomlarda yoğun, noktasal bir kalsifikasyon görülür. Ayrıca böbrek gölgesinde büyüme, üreter ve mesane kalsifikasyonları, büyük prostat kalsifikasyonları görülebilir. GÜ TB'nin erken dönemlerinde USG'de değişiklik olmayabilir. Fakat ilerleyen dönemlerde granülomlar küçük, hipoeoik intrarenal kitleler şeklinde görülebilir. Mukozal kalınlaşma ve kalikslerde stenoz, toplayıcı sistemle bağlantısı olan hipoeoik kistik lezyonlar görülebilir. Üreter darlığına bağlı gelişen hidronefroz görülebilir. Düşük kapasiteli ve kalın duvarlı bir mesane USG'de görülebilir. Skrotal USG'de cilt ve tunika albuginea kalınlaşması, hidrosel ve intratestiküler abseler görülebilir. İntratestiküler fokal, hipoeoik kitleler tümörle karışabilir. Epididim; gövde ve kuyrukta heterojen, hipoeoik olabilir ve cilde fistülize olabilir. İVP, TB'ye spesifik olmayan birçok radyolojik bulgu verebilir. Renal TB'de yapılan bir IVP'de hastalığın semptomları başlamadan kalikslerde güve yeniği görünümü olabilir. Bunun dışında kaliks boyunlarındaki darlığa bağlı kaliksiyel dilatasyonlar, küntleşme ve düzensizlikler, pelviste kazeöz materyale bağlı dolma defekti görülebilir. Renal destrüksiyon sonucu fonksiyonunu kaybetmiş bir böbrek görülebilir (otonefektomi). Üreter tutulduktan sonra dilate veya irregüler olabilir. Üreterovezikal bileşkedeki daralma yaygın bir bulgudur. BT, GÜ TB'li hastalarda IVP'ye göre daha fazla bilgi sağlar. Kalsifikasyon, dilate kaliksler, parankim kaybı ve ekstrarenal yayılımı, IVP'ye göre daha iyi göstermektedir. Üriner trakt boyunca olan granülomlar ve kalsifikasyonlar tespit edilebilir. Ayrıca kalınlaşmış, fibrotik ve ülsere duvarı olan bir mesane görülebilir. Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz (18F-FDG) PET'in BT ile kombine edilmesi hem anatomik hem de fonksiyonel bilgileri görmemize olanak sağlar. Fakat kanser ve diğer enfeksiyöz durumları TB'den ayıramaması tanıda kullanım alanını kısıtlamaktadır. Bu nedenle FDG PET taraması, TB olduğu bilinen bir hastada ekstrapulmoner TB tanısında ve tedaviye yanıtı izlemede faydalı bilgiler sağlamaktadır. MRG anormallikleri hastalığın

ilerleyen dönemlerinde görülmektedir. Yumuşak dokuyu göstermede BT ve USG'ye üstün olması nedeniyle renal TB'nin değerlendirilmesinde kullanım yeri vardır. Renal TB parankimal değişiklikleri, akut piyelonefrite benzer. Vazokonstriksiyona bağlı fokal doku ödemi ve fokal hipoperfüzyon kontrastlı MRG'de gözlenmektedir. Ayrıca ekstrarenal, ekstraprostatik yayılımın gösterilmesinde ve epididimal, testiküler lezyonların gösterilmesinde faydalıdır. Sistoüretroskopi, üreteroskopi gibi endoskopik girişimler anatomik anormallikleri tespit etmede ve GÜ TB lezyonları (ülser, kitle, granüloamatöz doku, abse ve fistül gibi) lokalize etmede kullanılır. Ayrıca mikrobiyolojik, histolojik ve moleküler analiz için biyopsi almaya olanak sağlar.

## TEDAVİ

### Medikal Tedavi

GÜ TB tedavisinin amacı; tüberküloz basilini eradike etmek, komplikasyonları tedavi etmek, komorbiditeleri ve risk faktörlerini yönetmektir. Tedavi süresince hastanın tedaviye uyumu ve yanıtı, TB ilaçlarının yan etkisi ve bunlara direnç gelişimi, böbrek yetmezliğinde ilaç düzeyleri ve HIV (+) hastalarda antiretroviral tedavi ile ilaç etkileşimleri yakın takip edilmelidir. Örneğin, antiretroviral ilaç alan bir hastada rifampisin, rifabutin ile değiştirilmelidir. İlaça duyarlı TB için, ilk 2 ay günlük birinci basamak TB ilaçlarını (rifampisin, izoniyazid, pirazinamid, etambutol) takiben 4 ay boyunca da ikili ilaç (rifampisin, etambutol) idame olarak devam edilmelidir. İmmünsüprese veya tekrarlamış hastalığı olanlarda idame tedavi süresi 7 aya uzatılarak toplam tedavi süresi 9 ay olmalıdır. Başarı oranı %94-%97 civarındadır. İlaça dirençli TB olguları küresel bir sorundur. 2017 yılında, 490.000'i çoklu ilaca dirençli olan 558.000 yeni ilaca dirençli olgu tespit edilmiştir. Çoklu ilaca direnç, izoniyazid ve rifampisine gelişen direnç olarak tanımlanmaktadır. Bu hastaların tedavisi oldukça komplike olup uygulanan tedavi rejimleri 18 ayı geçmektedir. Başarı oranı ise %50-%60 arasında değişmektedir. TB tedavisinde birinci seçenek ilaçlar; izoniyazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid ve streptomisindir. İkinci seçenek ilaçlar ise; amikasin, kanamisin, kapreomisin, etiyonamid, protiyonamid, paraaminosalisilik asit, sikloserin, ofloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, klofazimin ve tiasetazondur. İkinci seçenek ilaçlar; nüks gelişen veya ilaca dirençli olgularda, göğüs hastalıkları ve TB uzmanları tarafından kullanılan ilaçlardır. TB tedavisinde birinci basamakta kullanılan ilaçların etki mekanizması, doz, yan etki ve kontrendike olduğu durumlar bilinmelidir.

## İzoniyazid

Mikolik asit sentezini bozarak etki eden, bakterisidal etkili bir ilaçtır. En sık yan etkileri sinir sistemi ve karaciğer üzerindedir. Nörotransmitter sentezinde kofaktör olarak rol alan piridoksin (vitamin B6 ) düzeyini düşürmektedir. Bu nedenle sıklıkla periferik nöropati ve nadiren ensefalopati, konvulsiyon veya optik nöropatiye yol açmaktadır. İzoniyazid tedavisi, karaciğer enzimlerini yükseltebilmekte hatta fatal seyredabilen hepatik nekroza yol açabilmektedir. Günlük dozu 5 mg/kg'dır (maksimum 300 mg).

## Rifampisin

Mikobakterilerin RNA polimeraz enzimini inhibe ederek, bakterisidal etki yapar. Hem hücre içindeki hem de hücre dışındaki mikobakterilere etkilidir. Hepatotoksite rifampisin başlıca yan etkisidir fakat böbrek yetmezliğinde tam doz kullanılabilir. Günlük dozu 10 mg/kg'dır. (maksimum 600 mg).

## Streptomisin

Bakterinin 30 S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bakterisidaldır. Ekstrasellüler TB basiline etkilidir fakat hücre içindeki basile etkinliği kısıtlıdır. İntramusküler uygulanır. Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite gibi önemli yan etkileri vardır. Böbrek yetmezliği, gebelik, myastenia gravis, iştme siniri bozukluklarında kullanımı kontrendikedir. Günlük erişkin dozu 15 mg/kg'dır. (maksimum 1 gr)

## Pirazinamid

Etki mekanizması tam bilinmemektedir. Asidik ortamda etkin olması onu GÜ TB'de etkin kılar. Monositler ve makrofajlar içindeki yavaş çoğalan mikobakterilere en etkin ilaçtır. Gastrointestinal bozukluklar, artralji ve hiperürisemi yan etkileridir. Günlük dozu 20-25 mg/kg'dır. (maksimum 2 gr)

## Etambutol

Arabinosil transferaz inhibisyonu ile mikobakteri hücre duvarı sentezini durdurur. Bakteriyostatik bir ilaçtır. Yüksek dozlarda bakterisidal etkilidir. Etkinliği izoniyazid ve rifampisine göre düşüktür fakat kendisine yavaş direnç gelişmesi önemini artırmaktadır. Streptomisin ve izoniyazide dirençli suşlar üzerine etkilidir. En önemlisi optik nörit olmak üzere yan etkileri periferik nöropati, gastrointestinal rahatsızlıklar ve deri reaksiyonlarıdır. Günlük dozu 15-25 mg/kg'dır. (maksimum 1.5 gr)

## Cerrahi Tedavi

GÜ TB'nin asıl tedavisi medikaldir. Cerrahi tedavi, medikal tedaviye ek olarak %50'ye varan oranlarda uygulanır. Obstrükte sistemde internal veya eksternal diversion, abse drenajı, afonksiyone böbrekte nefrektomi, ureter darlıklarında gereken; ureterokalikostomi, ureter reimplantasyonu ve ileal interpozisyon, fonksiyonel mesane kapasitesini artırmak için uygulanan rekonstrüktif müdahaleler cerrahi tedavilerden bazılarıdır. Üreteropelvik bileşke ve distal ureterde sıklıkla darlık gelişmektedir. UP bileşkedeki darlık öncelikle Double J stent takılarak tedavi edilir. Hidronefroza artış veya fonksiyon kaybı olması durumunda piyeloplasti ile tedavi edilir. Alt uç darlıklarında öncelikle DJ stent ve balon dilatasyon denenmelidir. Düzelmeyen olgularda ureteroneosistostomi, darlık segmenti uzun ise psoas hitch veya Boari flep yapılmalıdır. Medikal tedaviye yanıtız ve yeterli drenaja rağmen fonksiyon göstermeyen olgularda nefrektomi önerilir. Bunun dışında böbrekteki hastalığa bağlı hipertansiyonu olan, renal karsinomun eşlik ettiği ve perirenal abse veya renal fistül gelişen olgularda da nefrektomi önerilmektedir. Kalsifiye kaviter böbrek polü ve sınırlanmış lezyonu olan hastalarda parsiyel nefrektomi yapılabilir. Kapasitesi azalmış, yüksek basınçlı işlemeye bağlı üst sistemin etkilendiği mesane kontraktüründe, augmentasyon sistoplastisi gerekmektedir. Bunun için ileum, mide, kolon segmentleri, terminal ileumla çekum kullanılabilir. Epididim veya testiküler tutulum olmasında epididimektomi veya orşiektomi gerekebilir. Testislerin net etkilenmediği durumlarda tedavi epididimin bağlanmasıdır. Testiküler TB, testis tümörünü taklit edebilir ve tanı cerrahi sonrası konabilir. Vas deferenslerin TB ile tutulumu genellikle dış halkanın distalindedir ve halka seviyesinde ligasyon yeterlidir. GÜ TB'ye bağlı tüm cerrahilerde, medikal tedavi operasyon öncesi başlanmalı ve operasyon sonrası da devam etmelidir.

## ÜRİNER ŞİSTOZOMİYAZİS

Dünya üzerinde 200 milyondan fazla kişi Schistosoma türleri ile enfektir. Tıbbi önem arz eden 3 türü; Schistosoma mansoni (Afrika, Arap yarımadası ve Güney Amerika'da), Schistosoma japonicum (Çin ve güneydoğu Asya) ve Schistosoma haematobium (Afrika ve Arap yarımadası) dur. S.mansoni ve S.japonicum primer olarak karaciğer ve gastrointestinal traktı enfekte ederken, S.haematobium ise genitoüriner sistemi enfekte etmektedir. Şistozomiyazis, enfekte su ile temas yolu ile vücuda girer. Parazit vücuttan, idrar ve dışkı yoluyla atılır ve mirasidyumlar, ara konakları olan su

salyangozlarına bulaşır ve burada serkaryalara (Larva) dönüşürler. Serkaryalar çatallı kuyruklarını atarak cilde penetre olurlar ve şistozomiyazis başlar. Deri altından sonra akciğere veya lenfatiklere daha sonra karaciğer portal sisteme ulaşırlar. Karaciğer sinözoidlerine ulaşan şistozomalar juvenil formdadır ve burda venöz sistemden beslenerek olgun hale gelirler. Olgunlaştıktan sonra, mesanenin veya diğer pelvik organların venöz pleksusuna geç ederler. Burda yaklaşık 3 veya 5 yıl yaşarlar. Mesane venöz pleksusuna ulaştıktan sonra olgun dişiler yumurta salgılamaya başlarlar. Yumurtalar üriner sisteme ve sonrasında tatlı sulara ulaşabilmek için mesane endotelyumunu penetre etmek zorundadırlar. Bazı yumurtalar da intestinal duvarı delerek feçes yoluyla dışarı açılırlar. Tatlı sulara ulaştıktan sonra yumurta çatlayarak mirasidyumlara dönüşür. Mirasidyumlar proteolitik aktivite ve mekanik hareketlerle salyangozları penetre eder. Penetre ettikten sonra mirasidyumlar serkaryalara dönüşür ve kesin konağına yerleşmek üzere suya salınır. Böylece parazitin yaşam döngüsü tamamlanmış olur. Şistozomalar olgun haline dönüştükten sonra etrafını çift tabaka lipid ile kaplar ve bu tabaka immun sistemden kaçmasına böylece yıllarca konakta yaşabilmesine olanak sağlar. Yetişkin parazitlere yetersiz immun yanıtı karşılık, parazitlerin mesane ve diğer pelvik organ duvarlarında biriktirdiği yumurtalara granülatöz bir cevap oluşturulur. Yumurtaların pelvik organlarda birikimi, granülomların oluşumuna ve sonunda fibrozise yol açar. Serkaryaların penetrasyonunu takiben 1-2 gün içerisinde cilt üzerinde kaşıntılı makülopapüler döküntü olur. Bu dönemde ateş ve halsizlik görülebilir. Buna akut şistozomiyazis denir ve günler içerisinde geçer. Akut enfeksiyondan sonra 8-12 hafta içerisinde yetişkin parazitler mesane duvarı içerisinde yumurta salınımına başlar. Mesane infiltrasyonu; rekürren hematüri, dizüri ve depolama semptomlarına yol açar. Fonksiyonel mesane kapasitesi zamanla azalabilir. Üreterde yumurta depolanması; granüloma, polipe ve ülser formasyonuna yol açar. Üreter peristaltizminin bozulması; obstrüksiyona, hidronefroza ve veziköüreteral reflüye neden olur. Erkek hastalarda, S.haematobium yumurtaları ejakülatör kanallara ve seminal veziküllere yerleşebilir. Bu hastalar infertilite, testiküler kitle veya skrotal ağrı ile başvuru olabilir. Mesane duvarında yumurta birikmesi karsinogenezde rol oynar. S.haematobium enfeksiyonu yıllar içerisinde mesanenin skuamöz hücreli kanserine yol açabilir. S.haematobium yumurtalarının idrar veya gaitada görülmesi tanı için altın standarttır. Görülmediği durumlarda, klinik şüphe devam ediyorsa ve seroloji temas ile uyumlu ise doku biyopsisi düşünülebilir. Rektal mukozadan ya da mesane mukozasından biyopsi alın-

bilir. Yumurtaların rektumda yaygın olması ve biyopsi ilişkili komplikasyonların daha az olması nedeniyle öncelikle rektal biyopsi alınır. Bazı merkezlerde Fast ELISA ve Western blot kombinasyonu da mevcuttur. Üriner sistemdeki patolojileri görmek için IVP, USG ve BT kullanılabilir. Prazikuantel, günümüzde DSÖ tarafından önerilen tek ilaçtır. Günlük dozu 40 mg/kg'dır. Akut şistozomiyazis döneminde kortikosteroidler tedaviye eklenebilir.

## GENİTAL FİLYAZİS

Wucheria Bancrofti'nin sebep olduğu lenfatik filaryazis (LF)'tir. Enfekte larvalar sivrisinek ısırıkları sonucu insana bulaşmaktadır. İnsan vücuduna girdikten sonra larvalar santral lenfatik damarlara ulaşır ve burada olgun hallerine dönüşürler. Olgun parazitler özellikle alt ekstremitelerin (inguinal, iliak ve periaortik lenfatikler) ve erkek genital bölgenin (Epididim, spermatik kord, testisler) lenfatiklerinde yaşarlar. Lenfatik sistemde erişkin parazitler ve konağın immun cevabının sonucunda obstrüksiyon oluşur. Hastalık enfekte insanlarda asemptomatik olarak bulunabilir. Fakat hastaların çoğunluğunda hastalık subklinik olarak bulunur (dilate lenfatikler, skrotal lenfanjiektazi, mikroskobik hematüri gibi). LF'nin ilk klinik bulgusu sıklıkla akut adenolenfanjittir. Adenolenfanjitte; ateş, lenfadenit, lenfanjit ve ödem olmaktadır. Hastalık ilerledikçe funikulo-epididimit, hidrosel, orşit, skrotal ve penil elefantiyazis, lenfoskrotum ve şilüri olur. Mikrofilaryaların kan ve diğer vücut sıvılarında görülmesi tanı koydurucudur. Mikrofilaryaların görülemediği durumlarda, kanda dolaşan W. Bancrofti antijenlerinin Elisa ve immunokromatografik testler ile gösterilmesi de enfeksiyonu göstermektedir. Bunların dışında lenfatiklerin USG ile incelenmesi sonucu en az %80 duyarlılık ile tipik filaryal dans hareketi görülebilir. Semptomatik ve asemptomatik tüm hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. Medikal tedavide dietilkarbamazin, ivermektin ve albendazol kullanılmaktadır. Tekrarlayan, ağrılı funikulo-epididimit ve hidrosel ise cerrahi gerektirir.

## KİST HİDATİK (EKİNOKOKKOSİS)

Echinococcus granulosus etçil hayvanların intestinal sisteminde yaşayan bir parazittir. Parazit yumurtaları feçes yoluyla dışarı açılır ve koyun, sığır, domuz ve insan gibi ara konaklarda hastalığa neden olur. İnsanlarda çoğunlukla karaciğer tutulurken %3 oranında böbrek tutulumu olur. Renal kist hidatik kapalı kaldığı sürece semptom vermeyebilir. Genellikle 5 cm çapa ula-



şınca semptom verirler. Çevre dokulara bası nedeniyle yan ağrısına neden olabilir. Toplayıcı sisteme rüptür sonucu hastalığın üreter ve mesaneye yayılımı olabilir. Bu hastalarda hematüri, hidatüri ve kolik ağrı görülür. Renal fonksiyonlar çoğunlukla korunmuştur. Görüntüleme; genellikle kalsifiye, kalın duvarlı kisti gösterir ve hastalığın evresini ve tedavi stratejisini tanımlamaya yardımcı olur. Serolojik testler %60-%90 arasında bir duyarlılıkla tanı için yardımcıdır. Perkütan ponksiyon, aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon (PAIR) böbrek kistleri için uygun bir seçenek değildir. Bunlar için uygun seçenek, medikal ve cerrahi tedavi kombinasyonudur. Cerrahi tedavide kist eksizyonu, parsiyel veya total nefrektomi yapılır. Medikal tedavide albendazol ve prazikuantel kullanılır. Medikal tedaviye preop dönemde başlanıp, postop dönemde de devam edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü : Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu. Ankara 2023
2. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, editors. Campbell-walsh-wein urology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1307-1332
3. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis — epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019 Oct;16(10):573–98.
4. Özden C, Memiş A. *Türkiye Klinikleri J UrologySpecial Topics*. 2018;11(2):82-91
5. Smith and Tanagho's General Urology 19th ed. p. 229-242
6. Barsoum RS. Urinary Schistosomiasis: Review. *Journal of Advanced Research*. 2013 Sep;4(5):453–9.
7. Hassouna T, Banakhar MA, Hassouna M. Genital Filariasis Review. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2013 Sep;8(3):181–5.
8. Merdin A, Ogur E, Cicek Kolak C, Avcı Merdin F, Gunseren F, Inan D, et al. Renal Cyst Hydatid. *TürkiyeParazitDerg*. 2014 Oct 10;38(3):190–3.

# Ürolojik Girişimlerde Antimikrobiyal Profilaksi

Fatih OĞUZ, Selamettin DEMİR, Ercan FİDAN

## GİRİŞ

Cerrahi alan enfeksiyonları ve işlem sonrası idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ameliyatın sık görülen komplikasyonlarıdır. Cerrahi alan enfeksiyonları yatan hastaların %2-5'inde meydana gelen ve hastane kaynaklı enfeksiyonların %20'sini oluşturan, hasta morbidite ve mortalitesinin yanı sıra sağlık bakım maliyetlerine de ciddi yük oluşturan bir sağlık sorunudur. Cerrahi işlem sonrası kateterle ilişkili İYE en yaygın hastane kaynaklı enfeksiyonlardan biridir. Yatan hastaların tahminen %12-16'sında başvuru sırasında bir noktada idrar sondası vardır ve bu kateterlerde günde %3-7 oranında bakteriüri gelişmektedir.

Tıbbi işlem öncesi profilaksi, enfeksiyon riskini azaltmak için kullanılan bir dizi önlemleri (fiziksel, kimyasal ve farmakolojik) kapsamaktadır. Antimikrobiyal profilaksi (AMP), tanısal ve terapötik müdahalelerden kaynaklanabilecek enfeksiyon riskini azaltmak için tıbbi bir işlemin öncesinde veya başlangıcında kısa süreli bir antibiyotik rejiminin uygulanmasını ifade etmektedir.

## 1. ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİNİN AMAÇLARI VE İLKELERİ

AMP işlem sonrası enfeksiyonları tedavi etmek için tasarlanmamıştır. Asıl amaç enfeksiyon riskini, antibiyotiklerin aşırı suistimalini, postoperatif komplikasyonları azaltmak ve antibiyotik direncinin yayılmasını kontrol etmektir. AMP çoklu ilaç direncine ve daha tehlikeli toplum kökenli enfeksiyonlara da yol açabilmektedir.

AMP'nin cerrahi bölgedeki mikrobiyal yükü düşürerek cerrahi alan enfeksiyon insidansını azaltmada etkinliği kanıtlanmıştır. Ancak hastanın kolonizasyonu

ve çevredeki bakteriyel flora nedeniyle cerrahi bölgede bakteriyel kontaminasyon kaçınılmazdır.

İdeal AMP için tasarlanan farmakolojik ajanlar, olası tedavi sonrası enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılanlarla aynı olmamalıdır.

### Risk faktörleri

Bazı durumlarda hastaya, mikroorganizmaya veya çevresel faktörlere bağlı faktörler nedeniyle hastane kaynaklı enfeksiyonlara yakalanma riski yüksektir. Genel olarak risk faktörleri üç farklı gruba ayrılabilir:

1. Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) skoruna göre hastanın durumu [ASA-1'den ASA-6'ya]
2. Hastanın yaşına, şeker hastalığına, bağışıklık yetersizliğine, yetersiz beslenmeye, kilo değişikliğine (obezite veya zayıflık) göre genel risk faktörleri.
3. Ekzojen veya endojen risk faktörleri: Ürolojik enfeksiyon öyküsü, kalıcı idrar sondası kullanımı, bakteriüri varlığı, bakteri yükü, önceki operasyonlar, genetik faktörler, üriner anatomik malformasyonlar, ürolojik işlemin türü.

Transüretal prosedürlerin kendisi de postoperatif enfeksiyonlar için risk faktörüdür ve ayrıca idrar steril olarak kabul edilmemektedir. Sonuç olarak, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu transüretal yaklaşımla yapılan her endoskopik prosedürü "temiz-kontamine" olarak sınıflandırmaktadır.

### Antibiyotik seçimi

Mevcut EAU kılavuzunda AMP için kullanılan ajanlara ilişkin net bir gösterge bulunmamaktadır. AMP için antibiyotik seçerken yan etki ve alerji profillerine dikkat edilmelidir.  $\beta$ -Laktam alerjileri en sık görülen ilaca bağlı reaksiyonlardır. AMP için kullanılacak anti-

biyotiğin seçimi hastanın bireysel risk faktörleri dikkate alınarak yapılmalı ve önceki idrar tahlillerinden elde edilen sonuçlara dayanılması önemlidir.

Florokinolonlar (FQ), zahmetsiz bir oral ve intravenöz uygulama, uygun bir oral biyoyararlanım ve güvenlik profili, nispeten düşük maliyet ve genitoüriner sisteme yüksek penetrasyon nedeniyle yaygınlaşmaktadır. Aşırı kullanımı Escherichia Coli gibi tipik ürolojik patojenler arasında direnç oranını artırmaktadır.

Yerel bakteri epidemiyolojisi ve duyarlılık profilinin değerlendirilmesi ve uygulanacak doğru ajanın belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Cerrahi alan enfeksiyonu bakımından düşük veya minimal riskli hastalarda alternatif olarak bir aminoglikozid veya ikinci kuşak sefalosporinin iyi bir seçim olabileceği belirtilmiştir.

## Uygulama yolu

Eğer bir antibiyotik ajan yeterli biyoyararlanıma sahipse, oral veya intravenöz olarak uygulanabileceği ve etkinlik açısından herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

## Zamanlama

AMP'de uygulanması gereken kesin bir zaman aralığı vardır. Mevcut EAU kılavuzuna göre, ağız yoluyla uygulanan bir ilaca tekrar geçiş söz konusu olduğunda işlemden 1-2 saat önce uygulanmalıdır. İntravenöz olarak uygulandığında ise, en yüksek enfeksiyon riskinin olduğu dönemde aktif bileşenin optimum konsantrasyonlarını sağlamak amacıyla anestezi indüksiyonu sırasında verilmelidir.

## Tedavi süresi

Tek doz AMP tercih edilse de işlemin süresine, antibiyotiğin yarı ömrüne ve ameliyat sırasında ciddi kan kaybının olup olmamasına bağlı olarak doz tekrarlanmalı ve süre bunlara göre belirlenmelidir.

## 2. TANISAL PROSEDÜRLER

### Ürodinami

Ürodinami sonrası İYE'lerin ortaya çıkışı (semtomatik veya asemptomatik) çeşitli faktörlere bağlı olarak %1,5 ile %36 arasında değişmektedir. 2008'de yayınlanan sistematik bir derlemede AMP uygulanması, tedavi uygulanmaması ile karşılaştırıldığında bakteriüri riskini %40 oranında anlamlı azalttığı gösterilmiştir. AMP uy-

gulamasını plaseboyla karşılaştıran yeni bir sistematik derlemede, idrar yolu enfeksiyonu riski açısından anlamlı bir fark gözlenmediği, ancak asemptomatik bakteriüri (ASB) riski açısından tedavi grubunda azalma olduğu gösterilmiştir. Bensele ve ark. kadınlarda ürodinamik çalışmalar sonrasında profilaksinin bakteriüri riskini azaltabildiğini ancak klinik İYE riskini azaltmadığını bildirmiştir. Tersine, yeni bir meta-analiz AMP kullanımını, plasebo veya tedavi verilmemesiyle karşılaştırdığında, yalnızca ASB'yi değil aynı zamanda semptomatik İYE'leri de önlemede istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

En güncel EAU ve Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzlarında AMP'nin basit ayakta tedavi ürodinami prosedürleri için yapılmaması gerektiği belirtilmiştir. AUA kılavuzu, ürodinamik prosedürde cerrahi alan enfeksiyon riskinin arttığı görülen bazı faktörlerden bahsetmektedir (İlgili genitoüriner anomaliler, diyabet hastaları, önceki genitoüriner ameliyatlara, tekrarlayan İYE öyküsü, postmenopozal kadınlar, yakın zamanda hastaneye kaldırılan hastalar, kalp kapak hastalığı olan hastalar, beslenme yetersizlikleri, veya obezite). Bu yüksek riskli durumlarda AMP olarak trimetoprim-sülfametoksazol (TMP+SMX) düşünülmelidir. Alternatifler arasında birinci veya ikinci kuşak sefalosporinler, amoksisilin/klavulanat veya bir aminoglikozit ± ampicilin yer almaktadır. Endikasyon varsa, ajanın oral farmakokinetiğine bağlı olsa da, işlemden bir saat önce verilen tek bir oral dozun yeterli olduğu belirtilmiştir.

### Sistoskopi

Geçmişteki birçok çalışma, sistoskopi sonrası ASB'nin varlığını %2,7 ile %7,5 arasında değişen oranlarda göstermiştir. Daha yeni iki meta-analizde, plasebo veya tedavi verilmeyen gruba kıyasla AMP grubunda semptomatik İYE oranı ölçülmüştür. Sonuçlar AMP grubunda semptomatik İYE ataklarının azaldığını göstermiştir. EAU ve AUA kılavuzlarında enfeksiyon bulgu ve semptomlarının olmadığı durumlarda rutin sistoskopi vakalarında AMP kullanımına gerek olmadığı belirtilmiştir.

### Stent çıkarma ve kateterizasyon

Taş cerrahisi tedavilerinden sonra yeterli drenajı sağlamak için sıklıkla üreteral stentler kullanılmakta ve birkaç hafta içinde sistoskopik olarak çıkarılmaktadır. Perioperatif dönemden sonra kalıcı kateter ve stentlerin kullanıldığı vakalarda tek doz AMP kullanılması konusunda hala ciddi anlaşmazlıklar vardır. Şu ana kadar sınırlı sayıda yüksek kaliteli literatür mevcuttur. Bir meta-analiz, semptomatik İYE görülme sıklığının çok

daha düşük olmasına rağmen hastaların kateterin çıkarılması sırasında AMP'den yararlanabileceği ve İYE önlenmesinde önemli bir sonuç ortaya çıkarmıştır. Önceki açıklamaların aksine, AUA kılavuzu kateterizasyon veya kateter değişimi için AMP'yi önermemektedir. Antimikrobiyaller, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonu riskini azaltmadıkları için postoperatif dönemde kateterizasyon durumunda cerrahi alan enfeksiyon riskinin azaltılmasında endike değildir. Üreteral stent veya nefrostomi tüpü yerleştirilmesi gibi klinik işlemler sırasında, özellikle risk faktörlerinin mevcut olduğu durumlarda AMP düşünülebilir. İntraoperatif koşullar değiştiğinde ve yaranın kontamine olduğu kabul edildiğinde profilaksi kapsamının artırılması gerekir. Örneğin, rutin stent değişimi sırasında pürülans tespit edilirse kültür alınmalı ve kültür sonuçları öğrenilene kadar antimikrobiyal tedaviye devam edilmelidir.

### Transrektal prostat biyopsisi

Farmakolojik olmayan profilaksi ile ilgili olarak, enfeksiyöz komplikasyon oranını yarı yarıya azaltmak için biyopsi öncesinde rektal povidon-iyot hazırlanması zorunludur. İşlem sonrası enfeksiyon komplikasyonlarını önlemek için rektal kültür yapılmalı ve hedefe yönelik profilaktik tedaviye başlanmalıdır. Transrektal prostat biyopsisi durumunda AMP yapılmalıdır ve bu da hastanın ciddi enfeksiyon ve sistemik sepsis riskini azaltmasına olanak sağlamaktadır. FQ'lar prostat biyopsisi durumunda profilaktik altın standart olarak kabul edilirken, yakın zamanda Güney Kore'den bir çalışma, fosfomisin enfeksiyöz bir başlangıcın önlenmesinde benzer bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

EAU kılavuzu, transrektal biyopsi için rektal sü-rüntü veya dışkı kültürüne dayalı hedef profilaksisinin kullanılmasını önermektedir. AUA kılavuzuna göre transrektal prostat biyopsisinde sağlıklı bireylerde cerrahi alan enfeksiyon ve sepsis riski oldukça yüksektir ve bu nedenle AMP zorunludur.

### Transperineal prostat biyopsisi

EAU kılavuzuna göre, enfektif komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle prostat biyopsisi transperineal yaklaşım kullanılarak yapılmalıdır. Perine derisinin rutin cerrahi dezenfeksiyonu yapılmalıdır. Çeşitli çalışmalar ve meta-analizler transperineal prostat biyopsisi yapılırken AMP'nin gerekli olmayabileceğini ortaya koysa da, EAU Paneli bir açıklama yapmadan önce konuyla ilgili devam eden diğer randomize kontrollü çalışmaları (RKC) beklemeyi seçmiştir. Rektal sü-rüntü veya dışkı kültürüne dayalı hedef profilaksisinin

kullanımına ilişkin net bir kanıt bildirilmemiştir. AUA kılavuzunda ise transperineal biyopside AMP ile ilgili herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

## 3. TERAPÖTİK PROSEDÜRLER

### Ekstrakorporal şok dalga litotripsisi

Hiçbir çalışma ekstrakorporal şok dalga litotripsisi (ESWL) uygulanan hastalarda AMP yapmanın faydasını göstermemiştir. EAU kılavuzuna göre bu işlem öncesinde veya sırasında antibiyotik profilaksisine gerek yoktur. AUA kılavuzuna göre ESWL'de işlem öncesi idrar kültürü negatifse AMP gerekmez.

### Üreteroskopi ve endoskopik litotripsisi

AMP kullanımının İYE veya cerrahiye bağlı enfeksiyon riskini azaltabileceği yönünde fikir birliği vardır. EAU kılavuzu, basit tanısal üreterorenoskopi ve distal üreter taşı tedavisi gibi düşük riskli prosedürler ile gömülü proksimal üreter taşlarının tedavisi gibi daha yüksek riskli prosedürler arasında ayırım yapmaktadır. Tanısal üreterorenoskopide AMP kullanımına ilişkin yüksek kaliteli yayınların bulunmaması nedeniyle EAU'nun son kılavuzunda AMP ile ilgili öneriler zayıf düzeydedir. Bunun yerine vakaların hasta risk faktörleri, taşın konumu, boyutu ile zorluğu, kanama ve cerrahın deneyimine göre ayrıştırılmasını, profilaksiyi proksimal veya gömülü taş gibi vakalara saklanmasını önermektedir. Üreteroskopi yapılan tüm hastalar için perioperatif profilaksiyi önerilmekle birlikte yüksek riskli bireyler için AMP teşvik edilmektedir. EAU kılavuzunda idrar kültüründen bahsedilmiyor. İYE'lerin önlenmesindeki rolü El-Agamy ve ark. tarafından analiz edilmiştir. Standart AMP ile idrar kültürleri ve hedefe yönelik farmakolojik tedavi kullanılarak geliştirilmiş profilaktik önlemler arasında randomize bir karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçlar, antibiyotik kültürü bazlı tedavinin, geleneksel ampirik antibiyotikle karşılaştırıldığında üreteroskopi yapılan hastalarda İYE riskini önemli ölçüde azaltabildiğini göstermiştir.

### Perkütan nefrolitotomi

Charton ve ark. perkütan nefrolitotomi (PCNL) sonrası AMP almayan hastaların %35'inde bakteriüri geliştiğini ve %10'unda bakteriüri olmadan ateş geliştiğini gözlemlemiştir. Ayrıca hastaların %32'sinde geçici ateş artışı nedeniyle postoperatif antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulduğunu, %3,5'inde ise antibiyotik tedavisi ihtiyacıyla birlikte sepsis geliştiğini göstermişlerdir. Da-

nilovic ve ark. yakın tarihli bir meta-analizde, ameliyat öncesi bir haftalık oral antibiyotik döngüsünün SIRS/sepsis gelişimine karşı koruyucu bir faktör olduğunu göstermiştir. Preoperatif antibiyotik tedavisi alan hastalarda intraoperatif idrar kültürü ve taş kültürü pozitifliği kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmalar tek doz antibiyotiğin etkili ve yeterli olabileceğini orta derecede kanıtlamış, ancak PCNL sonrası enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda daha uzun dozların kullanılması gerekebilmektedir.

EAU ve AUA kılavuzlarına göre klinik İYE oranını azaltmak için yalnızca tek doz AMP şiddetle tavsiye edilmektedir. EAU, PCNL'ye yönelik tavsiyelerinin retrograd intrarenal prosedürlere de makul şekilde uyarlanabileceğini belirtmektedir.

### Prostatın transüretal rezeksiyonu

Enfeksiyöz komplikasyonlar özellikle preoperatif bakteriüri olan erkeklerde artmaktadır. Postoperatif İYE ve ürosepsis sık görülen komplikasyonlardır ve insidans oranları sırasıyla %6 ile %13 ve %4 ile %12 arasında değişmektedir. Yapılan sistematik derleme ve meta-analizlerde ameliyat öncesi steril idrarı olan ve prostatın transüretal rezeksiyonu (TURP) uygulanan hastalarda AMP kullanımının bakteriüri, bakteriyemi, sepsis ve yüksek ateş gibi postoperatif komplikasyonları azaltmada plaseboya göre anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir.

EAU ve AUA kılavuzları TURP geçiren erkeklerde enfeksiyöz komplikasyon oranını azaltmak için AMP kullanımını önermektedir.

### Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu

Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TURMT) uygulanan yüksek riskli hastalarda (büyük veya nekrotik tümörler ve uzamış ameliyat süresi) EAU kılavuzunun önerileri düşük düzeyde kanıtları yansıtmakta ve AMP lehine zayıf bir öneri sunmaktadır. Küçük tümörlerin fulgurasyonunda yüksek riskli hastalar hariç AMP önerilmemektedir. AUA kılavuzu, TURMT'yi TURP ile birlikte değerlendirmekte ve tüm hastalar için profilaksi önermektedir. AMP'nin steril idrarla yapılan basit mesane biyopsileri için gerekli olmayabileceğini belirtmektedir.

### Sling'ler ve protez cihaz implantasyonu

AMP'nin inkontinans cerrahisinde kullanımı sınırlı araştırma konusu olmaya devam etmektedir. AUA, üreteropeksi ve histerektomide profilaksinin faydalarını

öne sürerek tüm vajinal cerrahiler için AMP'yi önermektedir.

AUA kılavuzu protez cihazı implantasyonu için koagülaz negatif stafilokoklar gibi yaygın cilt florasını ve Pseudomonas türleri gibi diğer gram negatif bakterileri hedefleyen AMP'yi önermektedir. Ortopedik cerrahiden elde edilen veriler AUA'nın protez alan tüm ürolojik hastalara profilaksi önermesine yol açmaktadır. EAU kılavuzu da benzer şekilde diğer alanlardan faydalanmakta ve bir avuç ürolojik çalışmadan alınan tavsiyeleri yansıtmakta ve AMP'yi önermektedir.

### Major ameliyatlara

Enfeksiyon riski prosedürle bağlantılıdır:

1. Enfekte olmayan dokuları içeren temiz prosedürlerde (örneğin, basit nefrektomi, planlı skrotal cerrahi, vazektomi veya varikosektomi) AUA ve EAU, profilaksinin yalnızca risk faktörleri olan hastalarda kullanılmasını önermektedir
2. Enfekte olmayan açık ürolojik yapıları içeren temiz kontamine prosedürlerde (örneğin, radikal prostatektomi, piyeloureteroplasti, parsiye nefrektomi ve parsiyel sistektomi) AUA ve EAU tavsiyelerine göre tüm hastalar için endikedir.
3. Kontamine prosedürlerde, örneğin radikal sistektomi sırasında bağırsak manipülasyonu durumunda EAU ve AUA tavsiyelerine göre tüm hastalara zorunludur.

Geleneksel açık prosedürlerle karşılaştırıldığında laparoskopik veya robotik prosedürlerde enfektif komplikasyon görülme oranının daha düşük olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur.

## SONUÇ

AMP ürolojik teşhis ve tedavi prosedürlerinde hastane kaynaklı enfeksiyon riskinin azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır ancak bilimsel kanıtlar yetersizdir ve antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Benign prostat hiperplazisi, TURMT açık ve laparoskopik/robotik taş cerrahisi, PCNL, endoskopik taş çıkarma ve prostat transrektal biyopsisi tedavisine yönelik herhangi bir işleme başlamadan önce tek doz AMP önerilmektedir. Şu anda, ameliyattan önce semptomatik bir enfeksiyon olmadığında çoklu dozda antibiyotik kullanımını destekleyen güçlü bir bilimsel kanıt yoktur. Ayrıca, orta kalitede kanıtlara sahip birçok RKC'de, AP'nin ameliyatın tamamlanmasından sonra uzatılmasında herhangi bir avantaj göstermemektedir.

Tablo-1, EAU'ya göre her tür ürolojik prosedür için önerilen rejimleri özetlemektedir.

**Tablo 1.** Ürolojik işlemler öncesinde antibiyotik profilaksisi için önerilen rejimler. EAU yönergelerinden çoğaltılmış ve uyarlanmıştır.

	Prosedür	Patojenler (beklenen)	Önerilen profilaksi	Antibiyotik	Notlar
Tanısal prosedürler	Ürodinamik	Enterobakteriler Enterokoklar Stafilokoklar	Hayır		Konak risk faktörlerini göz önünde bulundurun
	Sistoskopi	Enterobakteriler Enterokoklar Stafilokoklar	Hayır		Konak risk faktörlerini göz önünde bulundurun
	Transrektal prostat biyopsisi	Enterobakteriler	Evet	Fosfomisin, TMP+SMX, Hedefe yönelik alternatif, Florokinoller (AUA)	Hedefe yönelik profilaksi – rektal sürüntüye dayalı/ Dışkı kültürü
	Transperineal prostat biyopsisi		Öneri Yok	Fosfomisin TMP+SMX Hedefe yönelik alternatif	Daha fazla RKÇ'ye ihtiyaç var
Endürolojik cerrahi veya invazif olmayan tedaviler	Ekstrakorporal şok dalga litotripsi (ESWL)	Enterobakteriler Enterokoklar	hayır		Yalnızca risk faktörleri mevcutsa (AUA)
	Üreteroskopi	Enterobakteriler Enterokoklar Stafilokoklar	Evet	TMP+SMX Sefalosporin II jenerasyonu Aminopenisilin+β laktamaz inhibitörü	Zayıf öneri Özellikle yüksek riskli hastalarda bunu düşünün
	Perkütan nefrolitotomi (PCNL)	Enterobakteriler Enterokoklar Stafilokoklar	Evet	TMP+SMX Sefalosporin II jenerasyonu Aminopenisilin+β laktamaz inhibitörü	Tek doz
	Prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP)	Enterobakteriler Enterokoklar	Evet	TMP+SMX Sefalosporin II veya III jenerasyonu Aminopenisilin+β laktamaz inhibitörü	
	Mesanein transüretral rezeksiyonu (TURMT)	Enterobakteriler Enterokoklar	Evet	TMP+SMX Sefalosporin II veya III jenerasyonu Aminopenisilin+β laktamaz inhibitörü	Zayıf öneri Özellikle yüksek riskli hastalarda
Majör cerrahi (açık veya laparoskopik cerrahi)	Temiz prosedürler	Deriyle ilişkili ve kateterle ilişkili patojenler	Hayır		Yüksek riskli hastalarda düşün
	Temiz kontamine prosedürler	Enterobakteriler Enterokoklar Stafilokoklar	Tavsiye edilir	TMP+SMX Sefalosporin II veya III jenerasyonu Aminopenisilin+β laktamaz inhibitörü	Risk faktörlerinin varlığı durumunda
	Kontamine prosedürler	Enterobakteriler Enterokoklar Anaeroblar Ciltle ilgili bakteriler	Evet	Sefalosporin II veya III jenerasyonu Metronidazol	
	Protez cihazların implantasyonu	Ciltle ilgili bakteriler	Evet (EAU), Büyük olasılıkla gerekli değil (AUA)	Sefalosporin II veya III jenerasyonu Penisilin	

## KAYNAKLAR

- Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American college of surgeons and surgical infection society: surgical site infection guidelines, 2016 update. *J Am Coll Surg*. 2017; 224(1): 59–74.
- Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35(5): 464–479.
- Tanner J, Dumville JC, Norman G, Fortnam M. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(1): CD004288.
- Mirone V, Franco M. Clinical aspects of antimicrobial prophylaxis for invasive urological procedures. *J Chemother*. 2014; 26(Suppl 1): S1–S13.
- van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of anti-biotic resistance for patients' recovery from common infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(3): 371–382.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on peri-operative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/systematic-review-and-evidence-based-guidance-peri-operative-antibiotic>
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy:EAU Guidelines; 2023. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>
- Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin Allergy: a Review. *JAMA* 2019; 321(2): 188–199.
- Araújo MRB, Sant'Anna LO, Santos NNCD, Seabra LF, Santos LSD. Monitoring fluoroquinolone resistance among ESBL-positive and ESBL-negative *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections: an alert for empirical treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2023; 56: e0513.
- Gavi F, Fiori B, Gandi C, et al. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of hospital acquired infections through the COVID-19 pandemic: real-word data from a tertiary urological centre. *J Clin Med*. 2023; 12(23): 7278.
- Marino Sabo E, Stern JJ. Approach to antimicrobial prophylaxis for urology procedures in the era of increasing fluoroquinolone resistance. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(3): 380–386.
- Payne SR, Timoney AG, McKenning ST, den Hollander D, Pead LJ, Maskell RM. Microbiological look at urodynamic studies. *Lancet* 1988; 332(8620): 1123–1126.
- Latthe PM, Foon R, Toozs-Hobson P. Prophylactic antibiotics in urodynamics: a systematic review of effectiveness and safety. *Neurourol Urodyn*. 2008; 27(3): 167–173.
- Foon R, Toozs-Hobson P, Latthe P. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD008224.
- Benseler A, Anglim B, Zhao ZY, Walsh C, McDermott CD. Antibiotic prophylaxis for urodynamic testing in women: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2021; 32(1): 27–38.
- Wu XY, Cheng Y, Xu SF, Ling Q, Yuan XY, Du GH. Prophylactic antibiotics for urinary tract infections after urodynamic studies: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 6661588
- Lightner DJ, Wymer K, Sanchez J, Kavoussi L. Best practice statement on urologic procedures and antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2020; 203: 351–356.
- Almallah YZ, Rennie CD, Stone J, Lancashire MJ. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology* 2000; 56(1): 37–39.
- Carey MM, Zreik A, Fenn NJ, et al. Should we use antibiotic prophylaxis for flexible cystoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2015; 95(3): 249–259.
- Garcia-Perdomo HA, Jimenez-Mejias E and Lopez-Ramos H. Efficacy of antibiotic prophylaxis in cystoscopy to prevent urinary tract infection: a systematic review and metaanalysis. *Int Braz J Urol* 2015; 41(3): 412–424.
- Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, Trautner BW. CDC Prevention Epicenters Program. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3147.
- Ergani B, Çetin T, Yalçın MY, et al. Effect of rectal mucosa cleansing on acute prostatitis during prostate biopsy: A randomized prospective study. *Turk J Urol*. 2020; 46(2): 159–164.
- Gu HM, Gu JS, Chung HS, et al. Fosfomycin for antibiotic prophylaxis in men undergoing a transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicina* 2023; 59(5): 911.
- Castellani D, Pirola GM, Law YXT, et al. Infection rate after transperineal prostate biopsy with and without prophylactic antibiotics: results from a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Urol*. 2022; 207(1): 25–34.
- Jacewicz M, Günzel K, Rud E, et al. Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(10): 1465–1471.
- Chernysheva D, Popov S, Orlov I, Tsoy A, Neradovskiy V. The first experience of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. *Cancer Urol*. 2021; 17(2): 46–52.
- Basourakos SP, Alshak MN, Lewicki PJ, et al. Role of prophylactic antibiotics in transperineal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2022; 37: 53–63.
- Lu Y, Tianyong F, Ping H, Liangren L, Haichao Y, Qiang W. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2012; 188(2): 441–448.
- Mrkobrada M, Ying I, Mokrycke S, et al. CUA guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can Urol Assoc J*. 2015; 9(1-2): 13–22.
- Hsieh CH, Yang SS, Chang SJ. The effectiveness of prophylactic antibiotics with oral levofloxacin against post-shock wave lithotripsy infectious complications: a randomized controlled trial. *Surg Infect*. 2016; 17(3): 346–351.
- Deng T, Liu B, Duan X, et al. Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int*. 2018; 122(1): 29–39.
- Qiao LD, Chen S, Lin YH, et al. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomycin tromethamine in ureteroscopic stone removal: an investigator-driven prospective, multicenter, randomized, controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50: 427–432.
- Zhao Z, Fan J, Sun H, et al. Recommended antibiotic prophylaxis regimen in retrograde intrarenal surgery: evidence from a randomised controlled trial. *BJU Int*. 2019; 124(3): 496–503.
- El-Agamy EI, Elhelaly MA, Abouelgreed TA, et al. Randomized comparison of effect of standard antibiotic prophylaxis versus enhanced prophylactic measures on rate of urinary tract infection after flexible ureteroscopy. *Arch Ital Urol Androl*. 2023; 95(1): 11084.
- Charton M, Vallancien G, Veillon B, Brisset JM. Urinary tract infection in percutaneous surgery for renal calculi. *J Urol*. 1986; 135(1): 15–17.
- Danilovic A, Talizin TB, Torricelli FCM, et al. One week pre-operative oral antibiotics for percutaneous nephrolithotomy reduce risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2023; 49(2): 184–193.

37. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(10): 1611–1615.
38. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 1): 571–577.
39. Qiang W, Jianchen W, MacDonald R, Monga M, Wilt TJ. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review. *J Urol.* 2005; 173(4): 1175–1181.
40. Dahm P, Dmochowski R. Evidence-based urology. 2nd ed. Hoboken NJ: Wiley-Blackwell; 2018. p.616
41. Steiner T, Traue C and Schubert J. Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transperitonealer Tumor nephrektomie. Kann sie die Rate klinisch signifikanter postoperativer Infektionen senken? [Perioperative antibiotic prophylaxis in transperitoneal tumor nephrectomy: does it lower the rate of clinically significant postoperative infections?]. *Urologe A.* 2003; 42(1): 34–37.
42. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536404/> (2018, accessed 15 November 2023).





## KISIM 5

# ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI



# İdrar Taşınma, Depolanma ve Boşaltım Fizyolojisi

**Mehmet UZUT, Mustafa Bahadır Can BALCI**

Alt üriner sistem (AÜS), mesane ve üretradan oluşmaktadır. AÜS'nin temel işlevi, idrarı toplamak, depolamak ve uygun koşullarda mesane dolduğunda dışarı atmaktır. Bu süreç iki ana olaydan oluşur: depolama ve boşaltma. Bu, işeme döngüsü olarak bilinir. AÜS'nin normal kontinans ve işeme işlevini yerine getirmesi için iki temel bileşeni vardır:

- Ürotelyum, subürotelyum, düz detrusor kası ve serozadan oluşan rezervuar işlevinde idrar kesesi ve
- İdrar çıkışını sağlayan üretra ve çizgili kaslardan oluşan dış üretral sfinkter (DÜS)

Mesane, üretral sfinkter ve sinir sistemi arasındaki etkileşimlerle depolama ve işeme döngüsü yönetilir. Bu yapıların koordineli çalışması, yüksek kortikal merkezlerin inhibitör kontrolü altında, omurilik ve beyin sapını içeren refleksler aracılığıyla sağlanır. Merkezi sinir sistemi (MSS), işeme döngüsü boyunca, asendan ve desendan yollar aracılığıyla mesane ve DÜS'ü düzenler. Mesanenin relaksasyonu ve sfinkterin kontraksiyonu, MSS'nin çeşitli seviyelerdeki nöral kontrol mekanizmalarıyla gerçekleştirilir. İdrarın atılması gerektiğinde ve bunun güvenli olduğu durumda, MSS mesaneyi kontrakte eder ve sfinkteri aynı anda tek bir inen yol aracılığıyla gevşetir. Bu antagonistik koordinasyon, beyin, omurilik ve periferik otonomik ganglionlarda yer alan hiyerarşik bir ağ tarafından kontrol edilir.

Üretranın, mesane fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyebilecek afferent geri dönüş sağladığı düşünülmektedir. Her iki cinsiyette de, en içteki mukozal tabaka uzunlamasına katlantılardan oluşur. Depolama fazında üretranın kapalı olduğu durumlarda bu katlantılar yıldız şeklinde bir yapı oluşturur, üretranın açılması sırasında ise önemli bir genişleme kapasitesi sağlar. Ayrıca, üretral kaslardaki gerilimi iletme için submukozal tabakada bulunan vasküler pleksusun üretranın kapan-

ması sırasında mukozal katlantılara yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Mesane ve üretrayı innerve eden pelvik, hipogastrik ve pudendal sinirlerden kaynaklanan afferent aksyonlar, mesane ve üretradan aldıkları bilgileri lumbosakral omurilikteki internöronlara iletir. Bu sinir lifleri genellikle lumbosakral dorsal kök gangliyonlarından çıkar ve ince miyelinli (A $\delta$ ) ve miyelinsiz C lifleri olmak üzere iki ana popülasyona ayrılır.

Mesane duvarından gelen A $\delta$  sinir lifleri, pelvik ve hipogastrik sinirler aracılığıyla mesane bilgilerini lumbosakral omuriliğe iletir. Bu bilgiler, mesane doluluğu, gerilim ve diğer duyuşsal algılar hakkında önemli bilgiler sağlar. Üretranın A $\delta$  ve C lifleri ise pudendal ve hipogastrik sinirler aracılığıyla aynı şekilde omuriliğe iletilir. Bu sinir lifleri, omurilikteki internöronlar üzerinde sonlanarak mesane fonksiyonlarını düzenler. Öte yandan, mesane boynu ve üretradan gelen afferent bilgiler pudendal ve hipogastrik sinirler tarafından omuriliğe iletilir. Bu alt üriner sistem afferentleri genellikle dorsal boynuzun lateralinde ve lumbosakral kordun ara bölgelerinde yer alan internöronlar üzerinde sonlanır.

Internöronların çoğu, propriyosepsiyon (vücut pozisyonunun bilgisi) için intraspinal bağlantılar yapar. Bununla birlikte, diğer spinal internöronlar pons ve orta beyindeki belirli bölgelere asendan lifler göndererek supraspinal projeksiyon yaparlar. Bu supraspinal projeksiyon yapan internöronlardan bazıları, mesane dolumu hakkında bilgi aktarımında önemli rol oynarlar. Diğer lumbosakral internöronlar ise talamus ve hipotalamus dahil olmak üzere ön beyin yapılarına bilgi aktarır.

Spinotalamik ve spinohipotalamik yollar, temel işeme refleksinde belirgin bir rol oynamazlar; ancak ürogenital ağrı, sıcaklık, dokunma hissi, mesane dolumu

ve işemenin bilinçli farkındalığı gibi duyuşal süreçlerde yer alırlar. Duyuşal korteks, spinotalamik kanal aracılığıyla sürekli olarak idrar kesesinin dolum durumu hakkında bilgi alır.

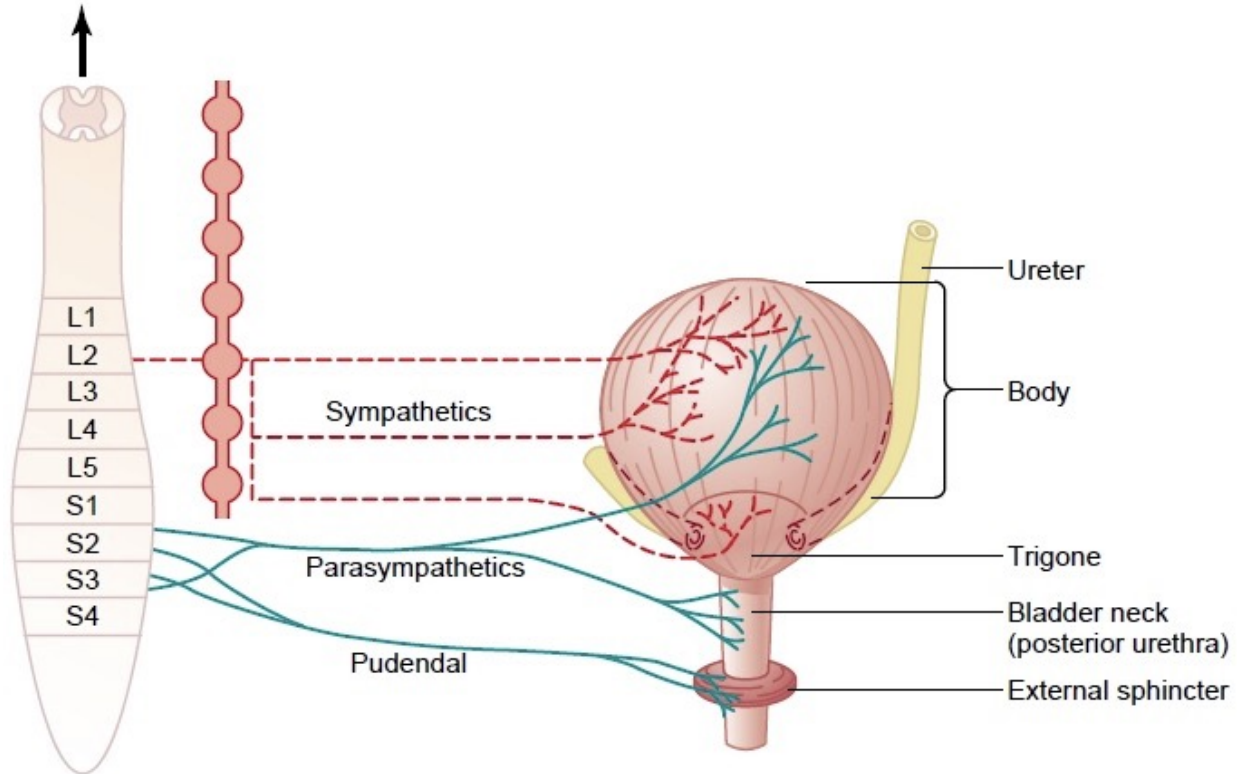
## İNNERVASYON

Üç sinir grubu (sakral parasempatik, torakolomber sempatik ve somatik sinirler), mesaneyi innerve eder. Bu sinirler, torakolomber ve sakral spinal seviyelerden çıkan efferent ve afferent aksonlardan oluşur. Mesanenin kontrolü, istemli somatik sinir sistemi ile istemsiz olarak çalışan otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümleri arasındaki etkileşime iyi bir örnek teşkil eder.

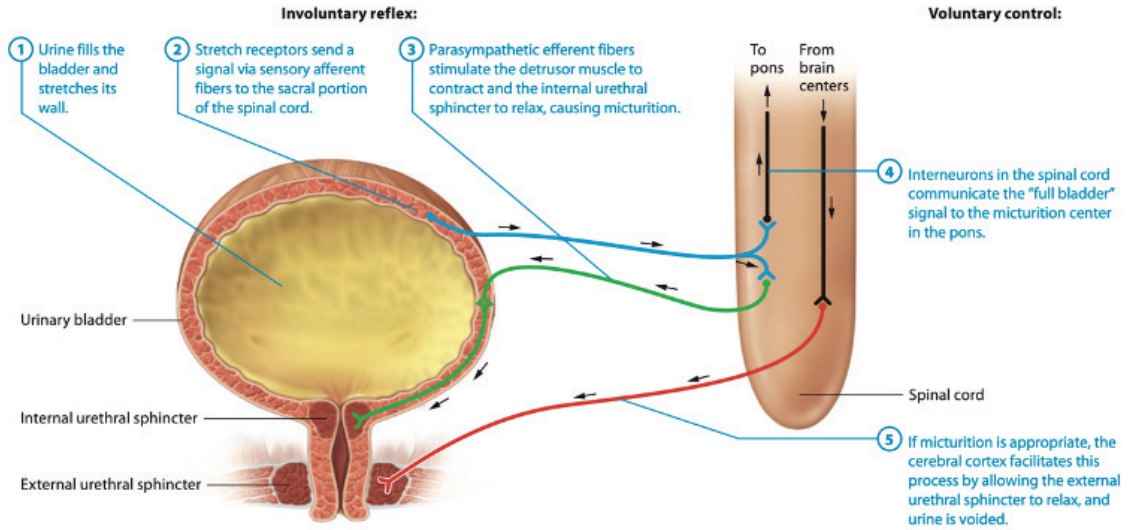
Torakolomber sempatik sinirler, mesanenin genellikle idrar depolama fazında olmasını sağlar ve mesanenin kapalı kalmasını destekler. Sakral parasempatik sinirler ise idrar atılması sırasında mesanenin kasılmasını ve idrar akışını sağlar. Somatik sinirler ise üretra sfinkterini kontrol ederek idrarın istemli olarak tutulmasına veya boşaltılmasına yardımcı olur. Bu sinir grupları arasındaki karmaşık etkileşim, mesane fonksiyonlarının hassas düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve bu süreç hem istemli hem de istemsiz sinir sistemlerinin koordinasyonunu gerektirir.

Miksiyon döngüsünün temel süreci ve ilgili periferik sinir yolları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- İdrarın depolanması süreci (detrusor kasının gevşemesi ve internal sfinkterin kasılması), T10-L2 seviyelerindeki omurilikten kaynaklanan hipogastrik sinir yoluyla sempatik kontrol altındadır. Hipogastrik sinirdeki sempatik sinir lifleri noradrenalin salgılar; bu da detrusor kasındaki  $\beta$ 3-adrenerjik inhibitör reseptörleri ve üretra ile mesane boynundaki  $\alpha$ -adrenerjik eksitator reseptörleri aktive ederek mesaneyi gevşetir. İşemenin istemli olarak başlaması ise somatik sinir sisteminin kontrolü altındadır ve omurilikte S1-S4 seviyelerinde bulunan Onuf çekirdeğinden çıkan pudendal sinir aracılığıyla gerçekleşir. Pudendal sinir, dış üriner sfinkterin (pelvik taban kaslarının bir parçası olan çizgili kaslar) istemli olarak gevşetilmesinden sorumludur.
- Mesanenin boşaltılması süreci (detrusor kasılması ve düz sfinkter gevşemesi), S1-S4 seviyelerindeki omurilikten kaynaklanan pelvik sinir yoluyla parasempatik kontrol altındadır. Parasempatik sinir lifleri, pelvik sinir yoluyla hem kolinerjik (asetilkolin salgılayan) hem de adrenerjik olmayan, kolinerjik olmayan iletiler salgılar. Kolinerjik iletim, insan mesanesinde detrusor kasının kasılmasına ve bunun sonucunda idrar akışının başlamasına neden



Şekil 1. Alt Üriner Sistem İnnervasyonu



Şekil 2. İşeme Nörofizyolojisi

olan başlıca uyarıcı mekanizmadır. Bu etki genellikle M3 muskarinik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir, ancak mesane düz kasında M2 reseptörlere de rastlanır. Detrusor kasındaki P2X pürinerjik reseptörler üzerindeki ATP ise kolinerjik olmayan uyarıcı iletme katkıda bulunurken, üretral düz kasın inhibitör iletişimi nitrik oksit (NO) aracılığıyla sağlanır.

## İŞEME NÖROFİZYOLOJİSİ

Normal işemenin gerçekleşmesi için sistemler arası koordinasyon sağlanmalı ve bir dizi gereksinim sağlanmalıdır. Öncelikle, merkezi ve periferik sinir sistemleri sağlam ve işlevsel olmalıdır. Beyin, omurilik ve periferik sinirler, mesane fonksiyonunun depolama ve işeme aşamalarını uyum içinde dengelemek için koordineli bir şekilde çalışmalıdır.

Mesane, yapısal olarak uygun bir kompliyansa sahip olmalı ve kasılabilme yeteneğine sahip olmalıdır. İnternal ve eksternal sfinkterler, depolama fazı sırasında kapalı bir durumu korumalı ve işeme sırasında idrarın geçmesine izin vermek için uygun şekilde gevşemelidir.

Mesane duvarındaki duyu reseptörler, sinir sistemine mesane doluluğu hakkında doğru bilgi sağlamalıdır. Detrusor kası ve üretral sfinkterler, işeme sırasında detrusor kasının kasılması ve sfinkterlerin gevşemesi gibi işlevlerini koordineli bir şekilde yerine getirmelidir.

İşeme sırasında herhangi bir obstrüksiyon olmaması önemlidir. Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde birey, işeme ihtiyacını fark edebilecek bilişsel yeteneklere ve uygun zaman ve yerde işemeyi kontrol edip başlatabilecek sosyal farkındalığa sahip olmalıdır.

Normal işeme süreci, bu unsurların hassas etkileşimine dayanır. Herhangi bir bölümünde bozulma olduğunda çeşitli işeme işlev bozuklukları ortaya çıkabilir.

## MESANE FONKSİYONLARI

Mesane iki ana fonksiyonundan biri olan depolama aşamasında, detrusor kası artan idrar hacimlerini karşılamak için gevşek kalırken, internal ve eksternal sfinkterler kontinansı sağlamak için kontrakte durmaktadır. Bu mekanizma, detrusor kasının gevşek kalmasını sağlayan sempatik sinir sistemi tarafından desteklenir.

Boşaltma aşamasında, belirli bir idrar hacmine ulaşıldığında ve birey boşaltmaya hazır olduğunda, merkezi sinir sistemi parasempatik sinir sistemine detrusor kasını kasılması için sinyal verir. Eş zamanlı olarak sfinkterler gevşer. Bu koordineli eylem, idrarın mesaneden üretra yoluyla vücut dışına atılmasını mümkün kılar. Mesane, bu iki mod (depolama ve boşaltma) arasında geçiş yapabilmesi için normal işeme için gereklidir.

İnternal ve eksternal sfinkterlerin rolleri, idrar depolama ve miksiyon süreçlerinde oldukça önemlidir. İnternal sfinkter, otonom sinir sisteminin kontrolü altında, istemsiz olarak çalışan bir düz kastır. Depolama fazı sırasında, hipogastrik sinir yoluyla sempatik çıkış, internal sfinkterin düz kasındaki alfa-1 adrenerjik reseptörlere bağlanarak kasılmasına ve idrarın mesanede tutulmasına neden olan norepinefrin salgılar.

Boşaltma kararı verildiğinde, pelvik sinirler yoluyla parasempatik aktivasyon asetilkolin ve nitrik oksit salı-

nımına yol açar. Bu, iç sfinkterin gevşemesini sağlayarak idrarın posterior üretraya akmasına izin verir.

Eksternal sfinkter, çizgili kastan oluşur ve istemli kontrol altındadır; somatik sinir sistemi tarafından, özellikle pudental sinir yoluyla innerve edilir. Bu sfinkter, somatik motor nöronlar tarafından tonik kasılma durumunda tutulur ve idrar kontinansını desteklemeye yardımcı olur. Miksiyonun başlatılması sırasında, frontal lobdan gelen istemli sinyaller pudental sinirin ateşleme hızını azaltarak dış sfinkter kasının gevşemesine ve idrarın geçişine olanak sağlar.

## ÜRETRANIN ROLÜ

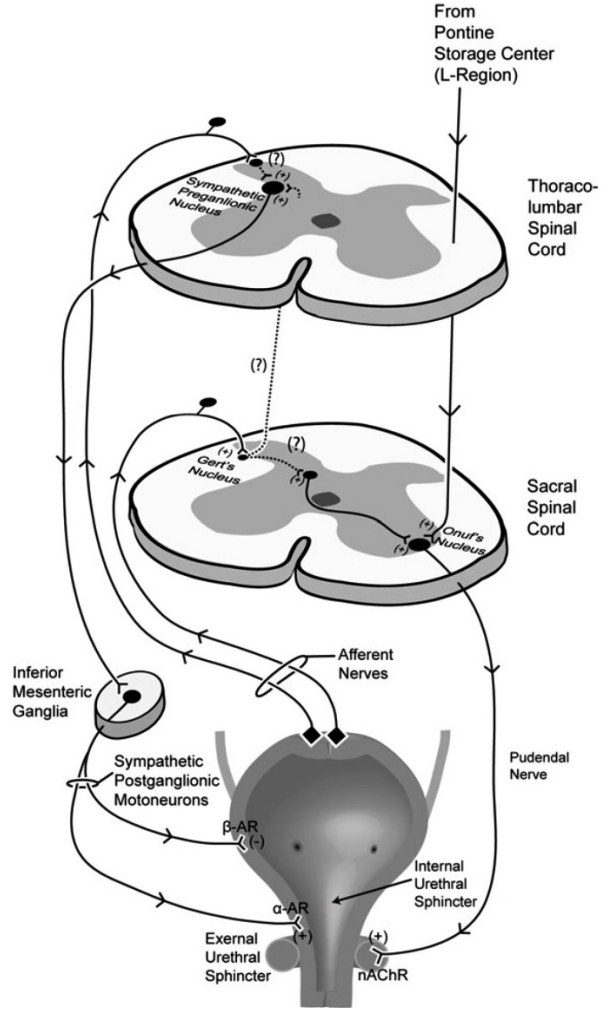
Üretra, alt idrar yolu sisteminin önemli bir parçası olup, idrarın hem depolanması hem de atılmasında kritik bir rol oynar. Temel işlevi, vücuttan çıkan idrarın son geçidi olarak hizmet etmektir. Miksiyon sırasında, idrarı mesaneden dışarı doğru taşıyarak eksternal üretral meaya iletir.

Üretra, intrinsik sfinkterik mekanizması aracılığıyla idrar kontinansına önemli katkılarda bulunur. İstirahat halindeyken katlanmış olan üretral mukoza, koaptasyon sağlayarak inkontinansı önler. Üretranın bu işlevleri, periüretral alanın bütünlüğüne, çevresindeki kas sistemine ve sfinkterlerini kontrol eden nöral yollara bağlıdır. Herhangi bir üretral yapı veya işlev bozukluğu, idrar kaçırma veya obstrüksiyona yol açabilir.

## NÖRAL KONTROL MEKANİZMALARI

Alt üriner sistemin nöral kontrolü, birçok merkezi ve periferik bileşenin karmaşık etkileşimiyle gerçekleşir. Bu kontrol mekanizmaları şunlardan oluşur: frontal korteks, anterior singulat ve hipotalamus gibi üst merkezler; afferent ve efferent yolların oluşturduğu spinal yol; ve sempatik, parasempatik ve somatik sinirlerden oluşan periferik sinirlerin koordinasyonu. Bu bileşenler, idrar depolama ve boşaltma süreçlerini düzenleyerek normal üriner fonksiyonların sağlanmasına yardımcı olur.

Frontal lob, mesane boşaltımının istemli kontrolü için gereklidir. Özellikle prefrontal korteks, idrara çıkmayı başlatma veya ertelemeye yönelik bilinçli karardan sorumludur. Pontin miksiyon merkezi (PMC) tarafından yönetilen miksiyon refleksinin inhibe edilmesine yardımcı olarak, ne zaman idrara çıkılacağı konusunda istemli kontrol sağlar. İşeme için uygun zaman ve yeri belirlemek için gereken planlama ve muhakeme konusunda görevlidir. Aynı zamanda mesane dolarken işeme ihtiyacının öngörülmesinde de rol oynayabilir.



Şekil 3. Omurilikteki depolama reflekslerinin organizasyonu

Frontal lobdaki hasar veya işlev bozukluğu, mesane kontrolünün bu yönleriyle ilgili sorunlara yol açarak inkontinansa neden olabilir. Bu durum genellikle travmatik beyin hasarı, inme veya kognitif disfonksiyon gibi frontal lobu etkileyen nörolojik bozukluklarda görülür.

Pons, genellikle pontin işeme merkezi (PMC) veya Barrington çekirdeği olarak adlandırılan yapı aracılığıyla miksiyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. PMC, beyin ve alt üriner sistem arasında bir köprü görevi görür ve idrar sfinkterlerinin ve mesanenin faaliyetlerini koordine etmekten sorumludur. Pons, üretral sfinkterler gevşerken mesanenin detrusor kasının kasılmasını sağlayarak verimli işemeye izin verir. Miksiyon refleksinin başlatılmasında önemli bir rol oynar.

Belirli bir mesane distansiyonu eşğine ulaşıldığında, mesane gerilme reseptörlerinden gelen afferent sinyaller PMC'ye iletilir. PMC, bu sinyalleri alarak ref-

leks olarak miksiyonu başlatabilir. Ancak, eylem daha yüksek beyin merkezleri, özellikle de frontal lob tarafından inhibitör bir şekilde kontrol edilir ve miksiyonun zamanlaması üzerinde gönüllü kontrole izin verir. Bu sayede, PMC duyuşal girdiye ve serebral korteksten gelen sinyallere bağılı olarak depolama ve eliminasyon durumları arasında geçiş yapabilir.

PMC'deki hasar veya lezyonlar, detrusor sfinkter dissinerjisi gibi sorunlara yol açarak üst üriner sistemde hasara neden olabilir.

Spinotalamik yollar, beyinden mesaneye ve sfinkterlere sinyal gönderen efferent lifleri içerirken, mesaneden beyne geri duyuşal bilgi gönderen afferent lifleri de içermektedir.

## AFFERENT YOLLAR

Afferent yollar, mesane doluluğunun hissedilmesi ve bilinçli işeme isteğine yol açan refleksin başlatılması için görev yaparlar. Mesane doldukça, mesane duvarı içindeki gerilme reseptörleri dolumu algılar. Bu reseptörler detrusor ve ütrotelyum içinde bulunur. Gerilme reseptörleri pelvik sinirler aracılığıyla spinal korda doğru afferent sinyaller gönderir. Bu sinyaller merkezi sinir sistemini dolgunluk seviyesi hakkında bilgilenendirir. Omuriliğe girdikten sonra bu duyuşal sinyaller spinal yollardan, özellikle de spinobulbospinal kanaldan beyne yükselir. Bu sinyaller için kritik bir aktarım noktası, duyuşal bilgileri entegre eden ve diğer beyin merkezleriyle koordine eden PMC'dir. Sinyaller daha sonra serebral kortekse, özellikle de insula ve prefrontal kortekse iletilir ve burada idrar yapma dürtüsü olarak algılanır. Bu afferent sinyaller, sonunda detrusor kasılmasına ve işemeye izin vermek için sfinkterlerin gevşemesine yol açacak efferent (motor) yollarla koordine edilmelidir.

Periferik kontrol, mesane ve internal sfinkterin istemsiz hareketlerini düzenleyen otonom sinir sistemini (sempatik ve parasempatik) ve istemli eksternal sfinkteri kontrol eden somatik sinir sistemini içerir.

Afferent sinyallerdeki bozulmalar, aşırı aktif mesane, idrar kaçırma veya idrar retansiyonu gibi bir dizi mesane bozukluğuna yol açabilir. Miyelinli A lifleri, sinir aksonunu izole eden ve elektriksel sinyallerin hızlı iletilmesini sağlayan yağlı miyelin kılıfıyla kaplıdır. Bu lifler genellikle motor kontrol ve dokunma gibi sinyallerin iletilmesinde rol oynar. Miksiyon sırasında, miyelinli A lifleri mesanenin gerilme reseptörlerinden gelen duyuşal bilgiyi omuriliğe hızlı bir şekilde taşıyarak mesane doluluk hissine ve ilk işeme isteğine katkıda bulunur.

Miyelinsiz C lifleri ise miyelin kılıfından yoksundur ve uyarıları miyelinli liflere göre daha yavaş ileterek ge-

nellikle ağrı, sıcaklık ve kaşıntı gibi duyuşal sinyalleri taşırlar. Mesane içinde, miyelinsiz C lifleri inflamasyon veya enfeksiyon gibi durumlarda aktif hale gelebilir, urgency ve ağrı hissinden sorumlu olabilirler.

## EFFERENT YOLLAR

İdrara çıkma süreci, merkezi sinir sisteminin koordineli efferent sinyalleriyle düzenlenir. Bu süreç, beyin korteksinden başlayarak istemli kontrol ile başlar. Motor korteksten gelen komutlar, beyin sapındaki pontin miksiyon merkezi (PMC) tarafından işeme refleksinin başlatılmasına yönlendirilir. PMC, omurilikten mesane ve sfinkterlere motor sinyaller göndererek işemenin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar.

Detrusora giden efferent sinyaller, sakral omurilik seviyelerinden (S2-S4) çıkan pelvik splanknik sinirler aracılığıyla iletilir. Bu sinir lifleri, parasempatik lifler taşıır ve mesane kasılmasını tetikler. Aynı zamanda, hipogastrik sinirler (T10-L2), internal üretral sfinktere sempatik lifler taşıyarak miksiyon sırasında sfinkterin gevşemesine katkıda bulunur.

Eksternal sfinkter ise, sakral omurilikte bulunan Onuf çekirdeğinden çıkan somatik motor lifler tarafından kontrol edilir. Pudental sinir, bu sfinkter üzerinde istemli kontrol sağlar. Mesanenin boşalması için efferent sinyaller, detrusor kasının kasılmasına yol açar. Bu kasılma sürecinde asetilkolin salınımı ve muskarinik reseptörlerin aktivasyonu, özellikle M3 muskarinik reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir.

Parasempatik lifler, internal sfinkterin gevşemesine neden olurken, eksternal sfinkterin istemli gevşemesi için pudental sinir aktivitesinin inhibisyonu gereklidir. Efferent sinyalizasyondaki herhangi bir bozulma, inkontinansa veya retansiyona yol açabilir, çünkü bu süreçlerdeki dengesizlikler işeme fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir.

## DOLUM DİNAMİKLERİ VE İDRAR HİSSİ

Mesane dakikada yaklaşık 0.5 ila 1 mililitre hızla dolar ve ilk mesane dolum hissi genellikle yaklaşık 150 santimetre küpe ulaşıldığında ortaya çıkar. Bu, tipik bir yetişkin için toplam mesane kapasitesinin yaklaşık üçte birine denk gelir. Bu hafif his genellikle rahatsız etmez ve kolayca göz ardı edilebilir.

İlk boşaltma isteği genellikle mesane %60-75 oranında dolduğunda fark edilir. Bu noktada, kişi koşullar uygunsa idrarını yapabilir veya gerekirse işemeyi bir süre daha erteleyebilir.

Güçlü idrar hissi ise mesane %90'dan fazla dolu olduğunda ortaya çıkar. Bu durum, ertelenmesi zor olan



ısrarlı bir idrar yapma isteğini temsil eder, ancak genellikle idrar kaçırmaya korkusu yoktur.

Mesane dolumu sırasında detrusor basıncı (Pdet), genellikle 15 cm H<sub>2</sub>O'yu geçmemelidir. Bu basınç, mesanenin sağlıklı işleme fonksiyonunu sürdürebilmesi için önemlidir.

Mesane kompliyansı, mesane içi basınçta önemli bir artış olmadan artan idrar hacimlerini barındırma yeteneğini ifade eder. Bu özellik, normal idrar depolanması için kritik öneme sahiptir ve mesane duvarındaki düz kas ve bağ dokusunun pasif viskoelastik özelliklerinden etkilenir.

Dolum fazı sırasında, detrusor kas demetleri yeniden düzenlenir ve bu da kasın normal uzunluklarının dört katına kadar gerilmesini sağlar. Detrusor kasının bu adaptasyonu ve esneme kabiliyeti, idrar hacmi arttıkça düşük mesane basıncını korumak için gereklidir.

Düşük kompliyans durumunda, mesane hacmi küçük olsa bile yüksek mesane basınçlarına yol açabilir. Bu durum, potansiyel böbrek hasarı, inkontinans veya diğer alt üriner sistem semptomları riskini artırabilir. Bu nedenle, kompliyansın değerlendirilmesi, mesane fonksiyonunun sağlığı açısından önemli bir faktördür.

Mesane yavaş yavaş idrarla dolarken, çeşitli eşiklerde farklı duyumlar kapasitesini gösterir. İlk mesane dolum hissi genellikle mesane toplam kapasitesinin yaklaşık %35-40'ına ulaştığında ortaya çıkar. Bu genellikle rahatsızlığa neden olmayan ve genellikle göz ardı edilebilen bir seviyedir.

Dolum devam ettikçe, mesane kapasitesinin %60-75'i dolana kadar kişide ilk bilinçli işleme isteği gelişir. Bu noktada, kişi uygunsa işemeyi seçebilir veya işemeyi bir süre daha erteleyebilir.

Mesane doluluk oranı %90'ı geçtiğinde ise güçlü ve ısrarlı bir idrar yapma dürtüsü belirgin hale gelir. Bu aşamada kişi, istemsiz sızıntı riski olmasa bile kendini rahatlatmak için acil bir fırsat arar.

Mesane hissini bu aşamaları, bireyin uygun zaman ve yerleri seçerek kontinans ve sosyal kontinansı sürdürmesinde kritik öneme sahiptir.

Mesane fonksiyonunun depolama fazı sırasında, koruma refleksi (guarding refleksi) kontinansın korunmasında kritik bir rol oynar. Bu refleks, hipogastrik pleksusun uyarılmasıyla mesane çıkım basıncında artış ve proksimal üretral basınçta bir artış ile karakterizedir. Ayrıca, pudental sinir dış üretral sfinkterin kasılmasını tetikler ve böylece mesane çıkışının kapanmasını güçlendirir.

Normal işleme sırasında, mesane işlemeye elverişli olan yaklaşık 10 cm H<sub>2</sub>O düşük iç basınçta başlar. Bu aşamada, mesane boynu genellikle 70 cm H<sub>2</sub>O civa-

rında yüksek bir dirençle sıkıca kapanarak kontinansı sağlar. İdrar yapmaya başladığında, mesanenin iç basıncı idrarın dışarı atılmasını sağlamak için 20-30 cm H<sub>2</sub>O'ya yükselir. Eş zamanlı olarak, mesane boynundaki direnç, mesane iç basıncına uyacak şekilde önemli ölçüde azalır ve böylece idrarın dışarı doğru akışını kolaylaştırır. Bu süreç, detrusor kasılması ve mesane boynunun gevşemesi arasındaki koordineli etkileşimi gösterir ve idrarın etkili bir şekilde atılması için kritiktir.

## İŞEME DİNAMİKLERİ

İdrar yapma sırasında, tipik olarak üretra içindeki basınç sabit kalır ve miksiyon başladıktan sonra bunu sürdürmek için gereken minimum çaba ile tutarlı bir idrar akışına izin verir. Detrusor kas liflerinin uzunluğu giderek kısalırken, bu kasılmalar idrarı mesaneden üretra yoluyla dışarı atmak için gerekli basıncı sürdüren uyumlu bir kasılmayı sağlar. Bu mekanizma, verimli ve etkili işleme için gereklidir ve sürecin bir kez başlatıldığında çok az bilinçli çaba gerektirmesini sağlar.

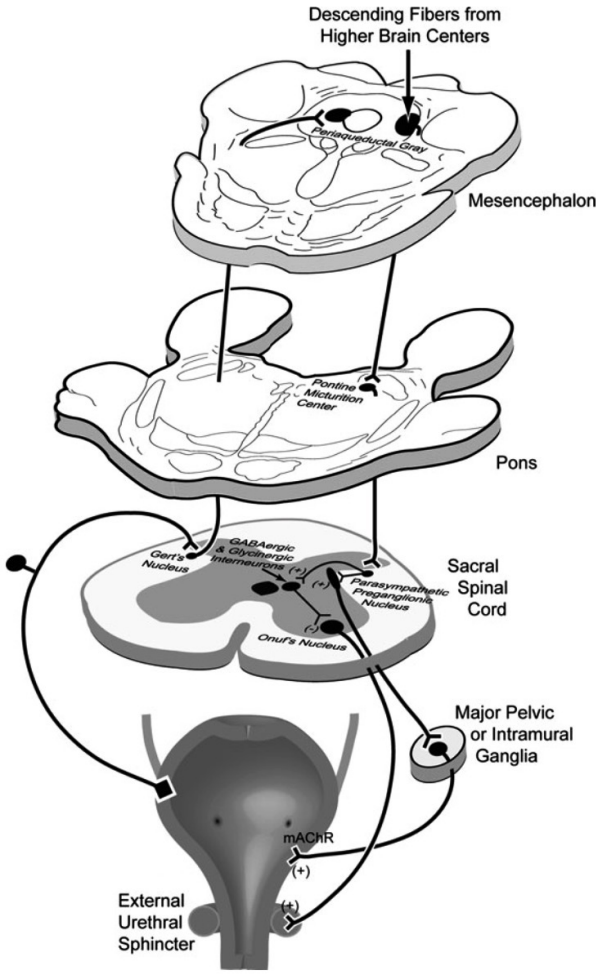
Miksiyonun sonunda, idrar akışının kesilmesine mesaneden gelen afferent uyarılarda azalma eşlik eder. Bu azalma, mesane duvarındaki gerilme reseptörlerinden gelen duyuşal sinyallerin azalmasıyla gerçekleşir. Aynı zamanda, proksimal üretra içindeki gerginlik ve sürtünmeyi algılayan duyuşal reseptörler de deşarjlarını azaltır. Bu değişiklikler beyindeki işleme merkezlerine mesanenin boşaldığı sinyalini ileterek işemenin sonlandığını bildirir.

Buna yanıt olarak, beyindeki işleme merkezleri vücudun durumunu değerlendirir ve mesaneyi tekrar idrar depolamaya hazırlamak için dolun aşamasına geçişi başlatır. İşleme sonrası dinlenme dönemi olarak bilinen bu süreçte, mesane yeniden dolun için hazırlanır. Detrusor gevşer ve mesane yeniden dolar, böylece idrar döngüsü tekrar başlamış olur.

Bu geçiş süreci, idrar kontrolü ve mesane fonksiyonunun düzenlenmesi için kritik bir bileşendir, çünkü mesanenin depolama ve boşaltma fonksiyonları arasında geçiş yapılmasını sağlar.

2 veya 3 yaşın üzerindeki insanlarda, işleme zamanlamasına gönüllü olarak karar verilebilir. Mesane doluluk hissi rahatsız edici hale geldiğinde bile bir birey işemeyi geciktirmeyi seçebilir. Bu karar sürecinde beyin, çeşitli bölgeler aracılığıyla işleme kontrolünü sağlar.

Hipotalamusun lateral, kaudal ve ön kısımları, amigdalanın merkezi çekirdeği, stria terminalis yatak çekirdeği, medial ve lateral preoptik bölge ve prefrontal korteksin büyük bölümleri gibi beyin bölgeleri, Periaqueductal gri (PAG) bölgesine güçlü projeksiyonlar



Şekil 4. İşeme reflekslerini kontrol eden nöral yollar

yapar. Bu bölgeler duygusal işlemler, hafıza ve sosyal biliş gibi işlevlerde rol oynarlar ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinden sorumludurlar. Bu nedenle, PAG, sadece mesaneden gelen afferent bilgilerle değil, aynı zamanda beyne gelen diğer bilgilerle de (örneğin, işemeye başlamak için uygun yerde olup olmadığı gibi) işemenin uygun zamanını belirlemekten sorumlu görülür.

Eğer PAG'a gelen bilgiler, işemenin o anda uygun olmadığını söylüyorsa, PAG, PMC'yi aktive etmez ve

bu durumda mesane ne kadar dolu olursa olsun işeme gerçekleşmez. Bu mekanizma, işeme kontrolünde beyin merkezlerinin karmaşık etkileşimlerini ve işemenin sosyal ve çevresel koşullarla nasıl modüle edildiğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA Campbell-Walsh 11th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. P. 1761-1795.
- EAU Neuro-Urology Guidelines 2024
- Hill WG. Control of Urinary Drainage and Voiding. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(3):480-492.
- Vaughan CW, Satchell PM. Urine storage mechanisms. *Prog Neurobiol*. 1995;46(2-3):215-237.
- Ikedo Y. Neurophysiological control of urinary bladder storage and voiding—functional changes through development and pathology. *PediatrNephrol*. 2021;36(5):1041-1052.
- Shah AP, Mevcha A, Wilby D, et al. Continence and micturition: An anatomical basis. *Clinical Anatomy*. 2014;27(8):1275-1283.
- Fowler CJ, Griffiths D, De Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6):453-466.
- Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: Evidence from functional brain imaging. *Neurourology and Urodynamics*. 2008;27(6):466-474
- Andrew J, Nathan PW. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. *Brain*. 1964;87(2):233-262.
- De Groat WC, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 130. Elsevier; 2015:61-108.
- Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiological aspects. *Urology*. 2003;62(5):3-10.
- Andersson KE, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*. 2004;84(3):935-986.
- Eastham JE, Gillespie JI. The concept of peripheral modulation of bladder sensation. *Organogenesis*. 2013;9(3):224-233.
- Wyndaele JJ, Gammie A, Bruschini H, et al. Bladder compliance what does it represent: Can we measure it, and is it clinically relevant? *Neurourology and Urodynamics*. 2011;30(5):714-722.
- De Wachter SG, Heeringa R, Van Koeveeringe GA, Gillespie JI. On the nature of bladder sensation: The concept of sensory modulation. *Neurourology and Urodynamics*. 2011;30(7):1220-1226.
- Park JM, Bloom DA, McGuire EJ. The guarding reflex revisited. *British Journal of Urology*. 1997;80(6):940-945.
- Bhatia NN. Dynamics of voiding in women: Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2000;12(5):383-386.
- Riehmman M, Bayer WH, Drinka PJ, et al. Position-related changes in voiding dynamics in men. *Urology*. 1998;52(4):625-630.
- Beckel JM, Holstege G. Neurophysiology of the lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(202):149-69. doi: 10.1007/978-3-642-16499-6\_8. PMID: 21290226.



# Üriner Sistem Obstrüksiyonlarının Patofizyolojisi

Veysel SEZGİN, Mehmet Gökhan ÇULHA, Selami ALBAYRAK

Üriner sistem tıkanıklığı çok uzun zaman önce tanımlanmış olup çeşitli tedavi yöntemleri kullanılarak obstrüksiyonun çözülmesi sağlanmaya çalışılmıştır. Üretral kateterlerin idrar yolu tıkanıklığını gidermek için kullanımı Hipokrat dönemine kadar uzanmaktadır. “Kate-ter” kelimesi Yunanca’dan gelir ve “indirmek” anlamına gelir. Kateterler, ağırlı idrar retansiyonunu gidermek için M.Ö. 3000 kadar erken bir tarihte kullanılmıştır. Kamış, yuvarlanmış palmye yaprakları, soğanların içi boş sapları, altın, gümüş, bakır, pirinç ve kurşun dahil birçok malzeme, içi boş bir kateter şekli oluşturmak için kullanılmıştır.

11. yüzyılda bükülebilir kateterler geliştirilmiştir. Zamanla, gümüş istenen herhangi bir şekle bükülebildiği ve antiseptik bir işlevi olduğu düşünüldüğü için kateterlerin temel malzemesi olarak kullanılmıştır.

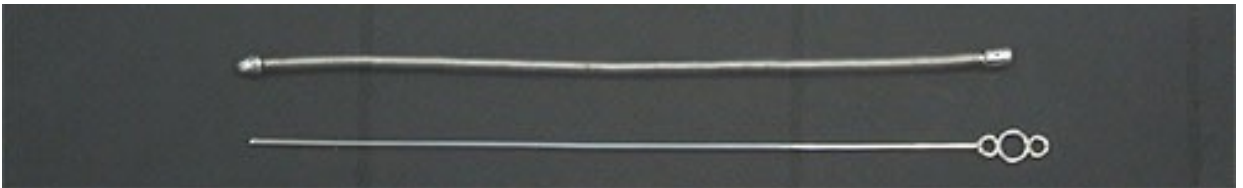
Mucit devlet adamı Benjamin Franklin, böbrek taşından muzdarip ağabeyi John için gümüş kateterler tasarlamıştır. Franklin yerel gümüş ustasıyla birlikte esnek bir kateter tasarımı üzerinde çalışmıştır (Resim 1). John’a yazdığı mektupta, “Bu tür bir şeyde beklenebilecek kadar esnektir ve pasajın kıvrımlarına uyum sağlayarak ağrıyı azaltacağına inanıyorum” diye yazarak ürettiği kateterin fleksibilitesinden bahsetmiştir. Erkek kateterizasyonunu kolaylaştırmak için 18. ve 19. yüzyıllarda Coudé uçlu kateterler geliştirilmiş ve bu amaçla günümüzde de kullanılmaya devam edilmektedir. Ka-

uçuktan yapılan kateterler 18. yüzyılda geliştirilmiş, ancak vücut sıcaklığına bağlı eriyip mesanede kalıntı bırakmıştır. 1844 yılında

Goodyear tarafından kauçuğun vulkanizasyonunun icadı, kateterin sertliğini ve dayanıklılığını artırmış ve seri üretime imkan sağlamıştır. Lateks kauçuk 1930’larda kullanıma girmiştir. Dr. Frederic E.B. Foley (St. Paul’dan bir ürolog) 1935’te bir üroloji toplantısında lateks balon kateterini tanıtmıştır. Davol ile olan patent davasını kaybetmesine rağmen, bu kateter o zamandan beri “Foley” olarak bilinmektedir. İlk kendiliğinden tutunan kateterlerin kanat uçları (Malecot olarak adlandırılır) veya esnek omuzları (Pezzer olarak adlandırılır) vardı ve erkeklerde penise veya kadınlarda labiumlara bağlanıyordu.

Günümüzde alt üriner sistem tıkanıklığında kullanılan suprapubik sistostomi girişiminin 16. yy’da son çare prosedür olarak kullanıldığı kayıtlarda görülmüştür.

Üriner sistem tıkanıklıkları, nispeten sık rastlanan bir durumdur. Böbreklerde üretilen idrarın akışını engelleyen, üriner sistemdeki herhangi bir anatomik (mekanik) veya fonksiyonel değişikliği ifade eden bir terimdir. Bu tıkanıklıklar; doğum öncesi, çocukluk çağı veya yetişkinlik döneminde herhangi bir zaman diliminde ortaya çıkabilir. Üriner sistemdeki tıkanıklık, kalikslardan dış üretral açıklığa kadar herhangi bir



Resim 1. Benjamin Franklin’in tasarladığı gümüş kateter

**Tablo 1.** Üriner Sistem Obstrüksiyon Sınıflandırması

Nedene Göre	Süreye Göre	Derecesine Göre	Seviyesine Göre	Etkilenime Göre	Etkinin Oluşuna Göre
Konjenital	Akut	Komplet	İnfravezikal	Unilateral	Ekstresek
Edinsel	Kronik	İnkomplet	Supravezikal	Bilateral	İntresek
					Intraluminal
					Intramural

seviyede oluşabilir. (Tablo 1) Tıkanıklık, doğuştan veya sonradan edinilmiş, iyi huylu veya kötü huylu nedenlerle meydana gelebilir. Ayrıca, tıkanıklıklar; akut veya kronik, tam (komplet) veya kısmi (parsiyel), tek taraflı veya iki taraflı ya da içsel (intresek) veya dışsal (ekstresek) nedenlerle oluşabilir ve idrar akışındaki engel hızlı bir şekilde giderilmezse, üreteral genişleme ve hidronefroza yol açabilir (Tablo 2). Tıkanıklığın etkisi; tıkanıklığın derecesine, süresine, bireyin bazal böbrek fonksiyonlarına ve tıkanıklığa enfeksiyonun eşlik etmesine bağlı olarak değişir. Uzun süreli hidronefroz; tübüler atrofi, inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına ve geri dönüşümsüz böbrek hasarına neden olabilir. Üriner sistem tıkanıklığı nedeniyle böbreğin yapısı ve işlevinde meydana gelen hasar, özellikle gelişimini tamamlamamış böbreklerde daha belirgin olabilir. Doğum öncesi dönemdeki hafif üriner sistem tıkanıklığı bile nefron sayılarını olumsuz etkileyebilir. Şiddetli prenatal üriner sistem tıkanıklığı, böbrek gelişiminin durmasına ve işlev kaybına neden olabilir. Konjenital obstrüktif nefropati (örneğin, üreteropelvik bileşke darlığı, posterior üretral valv gibi), çocukluk dönemindeki kronik böbrek hastalıklarının en yaygın nedenidir. Üriner sistem tıkanıklığına bağlı olarak oluşan yüksek hidrostatik basınç, tübüllerin ve kanalların genişlemesine yol açar. Bu durum, epitelyal hücre ölümü ve tübüler atrofiye neden olarak glomerüler filtrasyon oranlarında azalmaya yol açar. Böbrek fonksiyonlarının bozulması, genellikle artan fibrozis şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Böbrek fonksiyonlarını

korumak amacıyla üriner sistem tıkanıklığının hızlı giderilmesi oldukça önemlidir. Hastanın yaşına bakılmaksızın, geri dönüşümsüz böbrek hasarını önlemek için uygun tanı ve tedavi yöntemlerinin hızlıca uygulanması gerekmektedir. Üriner sistem tıkanıklıklarının çoğu erken müdahaleler ile kalıcı hasarlara yol açmadan düzeltilebilir, ancak oluşan böbrek hasarının iyileşme derecesi, diğer komorbiditelerin varlığına ve özellikle de tıkanıklığın kapsamına ve süresine bağlıdır. Kısmi (parsiyel) ve tek taraflı tıkanıklıklar daha sık görülse de, tıkanıklık iki taraflı olduğunda; ilerleyici obstrüktif üropati, son dönem böbrek yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir. Üriner sistem tıkanıklığına bağlı olarak üriner sistemde meydana gelen fizyopatolojik değişikliklere “obstrüktif üropati (obstrüktif nefropati)” denir. Bu terimler, böbrek içindeki patolojik değişikliklere (obstrüktif nefropati) ya da alt üriner sistemin olaya eşlik etmesine (obstrüktif üropati) işaret eder. “Obstrüktif üropati” terimi bilimsel olarak değerlidir, ancak üriner sistemde gözlenen her genişleme, tıkanıklık ve/veya hidroüreteronefroz anlamına gelmediği için klinik olarak her zaman anlamlı olmayabilir. Üriner sistem tıkanıklıkları, genellikle üst üriner sistem tıkanıklıkları ve alt üriner sistem tıkanıklıkları olarak iki ana başlık altında sınıflandırılır. Ayrıca, akut veya kronik üriner sistem tıkanıklıkları şeklinde de sınıflandırma yapılabilir. Üriner sistem obstrüksiyonlarının patofizyolojisinin açıklandığı bu bölümde patolojiler genel anlamda üst üriner sistem obstrüksiyonları ve alt üriner sistem obstrüksiyonları olarak incelenecektir.

**Tablo 2.** Üriner Sistem Obstrüksiyon Etiyoloji

Konjenital Nedenler	Edinsel Nedenler
Fimozis-Parafimozis	Meatus eksternus darlığı
Eksternal mead darlığı	Üretra darlığı
Posterior üretral valv	Üretra taşı
Distal üretral stenoz	Periüretral abse
Üreteroseal	BPH-Prostat CA
Üreovezikal darlık	Prostat absesi
Komplet üreteral duplikasyon	Mesane taşı
Retrokaval üreter	Mesane tümörü (mesane boynu-orifis)
Ovarian ven sendromu	Nörojenik mesane
Prune-belly sendromu	Spinal kord travmaları
Üreteropelvik darlık	Diabet-Parkinson hastalığı
High inersiyon anomalisi	Mesane fonksiyonlarını bozan ilaçlar (antikolinergik, antihistaminik, trankilizan)
Vezikoureteral reflü	Vezikoureteral reflü
Hidrokalikozis-Megakalikozis	Üreter taşları
Fraley sendromu	Retroperitoneal fibrozis-tümörler
Spina bifida	Gebelik
Myelomeningosel	GIS patolojiler
	Böbrek taşları

## 1.ALT ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI (AÜSO)

Alt üriner sistem, böbreklerde üretilen idrarın ureterler vasıtasıyla mesaneye aktarılıp orada depolandığı ve atıldığı bir kanal sistemidir. Alt üriner sistem tıkanıklığı kavramı, ureter orifislerinin altındaki tıkanıklıkları ifade eder. Bu, mesane boynu, prostat ve uretranın herhangi bir seviyesinde meydana gelen tıkanıklıkları kapsar. Alt üriner sistem tıkanıklıklarının patofizyolojisi, akut ve kronik tıkanıklıklar olarak iki alt başlıkta incelenecektir.

### 1.a Akut AÜSO

Akut alt üriner sistem tıkanıklıkları nadir karşılaşılan bir durum olmakla beraber genellikle ağrılı idrar birikimi ile kendini gösterir. 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde akut idrar retansiyonunun en yaygın nedeni genellikle BPH iken, 50 yaşın altındaki erkeklerde en sık neden uretra darlığı veya nörojen mesanedir. Bunların yanında uretra ve mesane taşı, travma akut prostatit, prostat absesi gibi durumlarda da kendini gösteren akut idrar retansiyonunun devamında bilateral üst üriner sistem dilatasyonu gelişmektedir. Bu durum ani basınç artışına bağlı olup uretral veya suprapubik retansiyon ile kaybolmaktadır.

Akut üriner sistem retansiyonunun bir diğer komplikasyonu ise yüksek uretral basınç-rezistansa bağlı görülen akut prostatit, epididimit ve orşit gibi enfeksiyon tablolarıdır.

### 1.b. Kronik AÜSO

Alt üriner sistem obstrüksiyonu, en sık görülen üriner obstrüksiyon tipidir ve en yaygın nedeni Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) olarak bilinir. Obstrüksiyonun sonucunda idrarın atım hızı azalır, atım mesafesi kısılır ve kalibrasyonu inceler.

Obstrüksiyonun devam etmesi durumunda üriner sistemde birbirini takip eden üç evre izlenir: kompensasyon evresi, irritasyon-konjesyon evresi ve dekompensasyon evresi.

#### *Kompensasyon Evresi*

Bu evrede, mesane obstrüksiyona bağlı olarak gelişen uretral rezistansı yenmek ve tam boşalmayı sağlayabilmek için kuvvetli kontraksiyonlarla cevap verir. Bu süreçte mesanede rezidüel idrar kalmaz. Ancak kuvvetli kontraksiyonlar nedeniyle detrusör kası yorulur ve kontraksiyon süresi kısılır, bu da kesik kesik idrar

yapma şeklinde gözlenir.

#### *İrritasyon-Konjesyon Evresi*

İrritasyon-konjesyon evresinde mesane mukozasında ödem ve konjesyon oluşur. Bu durum mesanenin hassas ve irritable olmasına yol açar. Mesane tam dolmadan miksiyon hissi oluşur ve hastalar sık sık idrara çıkma (pollaküri), gece idrara çıkma (noktüri), ani idrar hissi (urgency) ve idrar yaparken ağrı (dizüri) gibi belirtiler yaşar. Ayrıca bu evrede detrusör kasında hipertrofi meydana gelir ve rezidüel idrar (50 ml'den az) oluşmaya başlar.

#### *Dekompensasyon Evresi*

Obstrüksiyonun devam etmesi mesane fonksiyonlarının daha da bozulmasına neden olur. Bu evrede belirgin rezidüel idrar (500 ml'den fazla) gözlenir. Rezidüel idrar artışına bağlı olarak mesane duvarında gerginlik oluşur. Bu durum ureterotrigoal komplekste bozulmaya ve vezikoüreteral reflü (VUR) oluşmasına yol açar. Hidröüreteronefroz (idraraın böbreklere geri kaçması) ve böbrek yetmezliği izlenir.

#### *Morfoloji*

Obstrüksiyon sonucu mesane içi basınç artar ve duvarda gerilme meydana gelir. Bu durum mesane ağırlığında artışa ve duvarında kalınlaşmaya neden olur. Erken dönemde bu durum inflamasyon ile karakterizedir. İnflamasyonu takiben epitel proliferasyonu başlar. Bir hafta sonunda submukozal fibroblast hakimiyeti oluşur ve iki hafta sonunda düz kas hipertrofisi gözlenir. Sonuç olarak tip 3 kollajen artışı ve kompiyansda azalma oluşur.

Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonu dekompensasyon aşamasında obstrüksiyonun ortadan kaldırılması mesane fonksiyonlarında beklenen düzelmeyi sağlamaz. İntravezikal basıncın 2-4 kat artması sonucu trabekülasyon, sellül ve divertikül gibi değişiklikler gözlenir. Trabekülasyon, hipertrofik detrusör kas demetlerinin oluşumunu ifade ederken, sellül küçük mukozal cepciklerin meydana gelmesi anlamına gelir. Daha ileri dönemde sellüllerin perivezikal yağ dokusu ve peritonea doğru büyümesi sonucu sakkül ve divertikül oluşur (Resim 2).

Divertikül duvarı kas tabakası içermez ve bu nedenle enfeksiyon ve taş oluşma riski fazladır.

BOO'ya ikincil olarak gelişen kronik üriner retansiyon, "işeme sonrası palpe edilebilir veya perküsyonla saptanan ağrısız mesane" olarak tanımlanır ve 300



**Resim 2.** Soldan sağa Divertikül, Sakkül, Selül

ml'den fazla anlamlı miktarda rezidüel idrarın kaldığı anlamına gelir. Kronik üriner retansiyon, nadir bir bulgu olmasına rağmen, ilerleyen yaşla, alt üriner sistem semptomlarının ciddiyeti ve prostat hacmi ile birlikte görülme sıklığı artar.

Alt üriner sistem tıkanıklıklarının kadınlardaki en önemli ekstrinsek nedeni, vajen ön duvarının prolapsusudur (sistosel). Sistosel, vajen ön duvarının ve üzerini örten mesane tabanının patolojik çökmesi olarak tanımlanır. Vajen ön duvarı prolapsusunun etiyojisi muhtemelen multifaktöriyeldir. Normalde destek sağlayan bağ dokularının ve/veya pelvik kasların yetersizliği veya hasarı sonucu oluşur. Nitti ve arkadaşları, kadınlarda sistoselin mesane çıkış tıkanıklığının ve eksik mesane boşaltımının önemli bir nedeni olduğunu göstermişlerdir.

Alt üriner sistem tıkanıklıklarının fizyolojik nedenlerinden biri de Diabetes Mellitustur. Diyabetik sistopati azalmış mesane duyarlılığı, düşen detrüör kas kontraktilesi, artan işeme sonrası rezidüel hacim ve ciddi vakalarda detrüör arefleksisi ile karakterize edilir. İşeme bozukluğu ve idrar retansiyonu, işeme ile bakterilerin üriner sistemden temizlenmesini azaltarak diyabetik hastaların idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE) yatkın hale gelmesine neden olur. Diyabetik hastalardaki otonom nöropatinin diyabetik sistopatinin fizyopatolojik nedeni olduğu düşünülmektedir.

Alt üriner sistem tıkanıklıklarının önemli nedenlerinden biri de nörolojik hastalıklardır. Suprasakral ve pons seviyesinin altındaki omurilik yaralanması olan kişilerde, aşırı mesane aktivitesi ve eksternal üriner sfinkterin istemsiz kasılmaları gelişir. Detrüör-eksternal sfinkter dissinergisi (DESD) olarak adlandırılan bu durumlar; koordine işemenin kaybına, mesane depolama basınçlarının artmasına, vezikoureteral reflüye, mesanenin tam olarak boşalmamasına, bakteriüriye ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına yol açabilir.

## 2. ÜST ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONUN ETKİLERİ VE KLİNİK TABLO

Üst üriner sistem Obstrüksiyonu üreter orifis ağzından başlayıp renal pelvis düzeyine kadar her hangi bir seviyedeki tıkanıklığı tarif etmektedir. Üriner obstrüksiyon, idrar akışını engelleyen anatomik veya fonksiyonel, konjenital veya kazanılmış bir durumdur ve böbrek fonksiyonları üzerinde ciddi etkiler yaratabilir. Obstrüksiyonun etkisi, obstrüksiyonun şiddeti, süresi, intrinsek ve ya entrensek oluşu, enfeksiyonun eşlik edip etmemesi, obstrüksiyonun unilateral (tek taraflı) veya bilateral (çift taraflı) olması, akut ya da kronik seyretmesi ve obstrüksiyonun komplet (tam) veya inkomplet (kısmi) olması gibi faktörlere bağlıdır (Tablo 3).



**Resim 3.** Antegrad Pyelografi UP Darlığı

**Tablo 3.** Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonu Nedenleri

Böbrek		
	Konjenital (Doğuştan)	Kazanılmış
İntrensek	Üreteropelvik bileşke darlığı	Böbrek taşları
	Hidrokalikozis	Pıhtı koluğu
	Megakalikozis	Renal pelvis tümörü
	Medüller sünger böbrek	Renal papiller nekroz
Ekstresek	Aberan damar çaprazı	Parapelvik kist
	Polikistik böbrek, renal kist	
	Fraley sendromu	
	Wilms tümörü	
Üreter		
	Konjenital (Doğuştan)	Kazanılmış
İntrensek	Üreterovezikal bileşke darlığı	Üreter taşları
	Vezikoureteral reflü	iyatrojenik ureteral darlıklar
	Konjenital ureter darlığı	Üriner tüberküloz
	Obstrüktif megaüreter	Sarkoidoz
	Komplet ureteral dublikasyon	Üreterin transizyonel hücreli karsinomu
Ekstresek	Retrokaval, retroiliak ureter	Retroperitoneal fibrozis
	Üreterosel	Gebelik
	Mesane divertikülü	Abdominal aort anevrizması
		Retroperitoneal hematoma, ürinom, abse
		Maligniteler Genito-üriner ileri evre tümörleri (Prostat, mesane, serviks ve over kanserleri) Retroperitoneal tümörler (Lenfoma, sarkom, mezotelyoma, metastaz)

### Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Obstrüksiyon, idrarın böbreklerden mesaneye olan akışını engeller ve bu durum böbrek fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir. İdrarın akışı engellendiğinde, basınç artar ve bu da böbrek dokusunda hasara neden olur. Bu süreçte böbreklerin süzme kapasitesi (glomerüller filtrasyon hızı) azalır ve zamanla böbrek yetmezliği gelişebilir.

### Klinik Belirtiler

Klinik olarak, hastalar ağrılı idrar retansiyonu, sık idrara çıkma, zorlanarak idrar yapma ve idrarda kan gibi belirtilerle başvurabilir. Akut obstrüksiyon genellikle ani ve şiddetli semptomlara yol açarken, kronik obstrüksiyon daha sinsi ve yavaş ilerleyen belirtilerle kendini gösterebilir.

### Üreteral Peristaltizm

Üreterler, idrarın böbreklerden mesaneye taşınmasını sağlayan kaslı tüplerdir. Üreterlerin peristaltik hareketleri, idrarın doğru yönde ilerlemesini sağlar. Bu peristaltik hareketler, üreterlerin longitudinal ve sirküler kas lifleri tarafından gerçekleştirilir. Longitudinal kas

lifleri, idrarın aşağıya doğru iletimini sağlarken; sirküler kas lifleri, üreterde oluşan yüksek basıncın böhreğe geri iletimini engeller.

### Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonunun Patogenezi

#### Kompansasyon Evresi

Üriner obstrüksiyonun ilk evresi kompensasyon evresidir. Bu evrede, obstrüksiyona sekonder olarak basınç artışı öncelikle kaliksleri etkiler. Kaliksler konveks hale gelir ve yuvarlaklaşır. İlk birkaç haftada üreter ve renal pelviste progresif dilatasyon gözlenir. Obstrüksiyonun proksimalindeki üreter ve renal pelvis adelesi, idrar transportunu sürdürebilmek için daha güçlü kontraksiyonlar yapar ve bu süreçte adele hipertrofisi ve hiperplazi gelişir. Kollajen ve elastik bağ dokusu artarak kas dokusunun yerini alır, bu da myojenik iletiyi bozar ve peristaltizmde bozulmaya neden olur. Dilate kollektor kanallarda atrofi ve nekroz 7. günde başlar.

#### Dekompanseasyon Evresi

Dekompanseasyon evresinde, intrapelvik ve intrakalisyel basınç artışının devam etmesi sonucu dilatasyon



artar. Böbrek parankimi anatomik boşluklar ile renal kapsül arasında sıkışır. Bu durum, iskemik basınç atrofisine yol açar. İskemi ve basınç atrofisi gelişir ve renal parankimde basınca en fazla maruz kalan arkuat arterler etkilenir. 4. haftada renal medüller kalınlık %50 oranında azalır, 8. haftada renal parankim kalınlığı yaklaşık 1 cm azalır. Dekompansasyon evresinin başlangıcında böbrek ağırlığı artmış, ilerleyen aşamalarda ise doku atrofisi belirginleşmiştir. Üreterde uzama ve dilatasyon, kıvrımlaşma (king) ve fibrotik yapışıklıklar ortaya çıkar. Peristaltizm azalır veya tamamen kaybolur. 6. ayda histolojik olarak glomerül izlense bile non-fonksiyone hale gelir.

### Üriner Sistem Obstrüksiyonlarında Koruyucu Mekanizmalar

Üriner sistem obstrüksiyonlarında çeşitli koruyucu mekanizmalar devreye girer. Pyelo-intersitisiyel reflü, basınç artışı sonucu yırtılan papilla ve fornikslerden idrarın böbrek sinüsü ve perirenal alana geçmesi, hem venöz hem de lenfatikler ile taşınması en sık görülen koruyucu mekanizmadır. Pyelo-lenfatik reflü ikinci sırada yer alırken, pyelo-venöz reflü en az etkili olanıdır. Bu mekanizmalar, böbrek dokusunun yüksek basınçtan korunmasını sağlar.

### Üst Üriner Obstrüksiyonun Renal Kan Akımına Etkileri

İntrapelvik basınç artışı ile renal kan akımı arasında trifazik bir ilişki bulunur. İlk fazda preglomerüler vazodilatasyon gerçekleşir, bu prostaglandin salınımına bağlıdır. İkinci fazda perglomerüler rezistansta artma gözlenir ve basınç artışının devamı ile oluşur. Üçüncü fazda ise preglomerüler vazokonstriksiyon ortaya çıkar ve bu renin-angiotensin ve prostaglandin-tromoksan sistemi üzerinden gerçekleşir. Renal kan akımı, obstrüksiyonun 24. saatinde %70, 1. haftasında %30, 2. haftasında %20 ve 8. haftasında %12 oranında azalır. Böbrek arterleri end arter yapısında olduğundan iske mi en fazla arkuat arterlerde görülür. Hemodinamik ve metabolik bozukluklar oluşur. Anaerobik glikoliz ve anaerobik dekarboksilasyon artar.

### Obstrüksiyonun Böbrek Fonksiyonlarına Etkileri

Üriner obstrüksiyon, böbrek fonksiyonlarını önemli ölçüde etkiler. Etkili filtrasyon basıncı, glomerül içi basınç, kapiller onkotik basınç ve Bowman kapsülü içi basınç kombinasyonu ile belirlenir. Glomerül içi basınç, sistemik arteriyel basıncın %60'ına denk gelirken, kapiller onkotik basınç 25-30 mmHg, Bowman kapsülü

içi hidrostatik basınç ise 10-15 mmHg arasında değişir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), sistemik arteriyel basıncın düşmesi veya Bowman kapsülü içi basıncın artması ile azalır. Obstrüksiyon tedavi edilmediği takdirde

GFR'da azalma ve iske mi sonucu tübüler hasar meydana gelir ve bu durum bilateral ise kronik renal yetmezlik (KRY) gelişir. Başlangıçta idrar volümü azalır ve osmolalite artar. İlerleyen dönemde ADH'ya direnç gelişir ve idrar konsantrasyon kabiliyeti bozulur. İdrar osmolalitesi düşer, idrar dilüe olur, hipostenürik ve poliürik özellikler gösterir. İdrar asidifikasyon kapasitesi düşer ve amonyak ekskresyonu ile bikarbonat emilimi bozulur. Azotemi ve hipertansiyon gelişir, su ve tuz retansiyonu ortaya çıkar. Obstrüksiyon düzeltildikten sonra diürez ve hipertansiyon kaybolur.

### Obstrüksiyonun Düzeltilmesi Sonrası Böbrek Fonksiyonları

Obstrüksiyon düzeltildiğinde böbrek fonksiyonları, obstrüksiyonun süresi, enfeksiyonun eşlik edip etmemesi, intrarenal veya ekstrarenal pelvis yapısı ve koruyucu mekanizmaların etkinliğine bağlı olarak değişir. Obstrüksiyon ortadan kalktıktan sonra böbrek normale göre, glomerüler filtrasyon hızında azalma, renal kan akımının azalması, idrar konsantrasyon kabiliyetinde yetersizlik, hidrojen-fosfat ekskresyonunda azalma ve sodyum reabsorpsiyonunda hafif bozulma gibi değişikliklerle karakterizedir. Ancak, idrarın dilüsyon yeteneği etkilenmez.

## KAYNAKLAR

- Jocham D, Doehn C. Obstruktion des unteren Harntrakts [Obstruction of the lower urinary tract]. Urologe A. 2002 Jul;41(4):342-5. German. doi: 10.1007/s00120-002-0218-y. PMID: 12214451.
- Feneley RC, Hopley IB, Wells PN. Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda. J Med Eng Technol. 2015;39(8):459-70. doi: 10.3109/03091902.2015.1085600. Epub 2015 Sep 18. Erratum in: J Med Eng Technol. 2016;40(2):59. doi: 10.3109/03091902.2015.1130345. PMID: 26383168; PMCID: PMC4673556.
- Yap E, Salifu M, Ahmad T, Sanusi A, Joseph A, Mallappallil M. Atypical Causes of Urinary Tract Obstruction. Case Rep Nephrol. 2019 Feb 27;2019:4903693. doi: 10.1155/2019/4903693. PMID: 30937201; PMCID: PMC6415304.
- Rose JG, Gillenwater JY, Wyker AT. The recovery of function of chronically obstructed and infected ureters. Invest Urol. 1975 Sep. 13(2):125-30
- Meldrum KK. Pathophysiology of urinary tract obstruction. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2016. 1089-1103
- Csaicsich D, Greenbaum LA, Aufricht C. Upper urinary tract: when is obstruction obstruction? Curr Opin Urol. 2004 Jul;14(4):213-7. doi: 10.1097/01.mou.0000135075.19968.d9. PMID: 15205576.

7. Rishor-Olney CR, Hinson MR. Obstructive Uropathy. [Updated 2023 Jul 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol.* 1997; 158: 481-487.
9. Iyasere DO, Xu DG, Harris DK. Urinary tract obstruction. *British Journal of Hospital Medicine*, 2012; 73(12): 696-700.
10. Khan F, Ahmed K, Lee N, Challacombe B, Khan MS, Dasgupta P. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nature reviews Urology.* 2014; 11(11): 629-38.
11. Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol.* 2009; 182(6 Suppl): S18-26.
12. Groutz A, Blaivas JG, Pies C, Sassone AM. Learned voiding dysfunction (non-neurogenic, neurogenic bladder) among adults. *Neurourol Urodyn.* 2001; 20: 259-268.
13. Ahmed HU, Shergill IS, Arya M, Shah PJ. Management of detrusor-external sphincter dyssynergia. *Nat Clin Pract Urol.* 2006; 3: 368-380.
14. Minardi D, d'Anzeo G, Parri G. The role of uroflowmetry biofeedback and biofeedback training of the pelvic floor muscles in the treatment of recurrent urinary tract infections in women with dysfunctional voiding: a randomized controlled prospective study. *Urology.* 2010; 75: 1299-1304.
15. Reinberg Y, Gonzalez R. Upper urinary tract obstruction in children: current controversies in diagnosis. *Pediatr Clin North Am.* 1987 Oct;34(5):1291-304. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36331-3. PMID: 3309851.
16. Linton KD, Hall J. Obstruction of the upper and lower urinary tract. *Renal and Urological Surgery*, 2013; 346-53.
17. Docherty NG, Fitzpatrick JM. Upper Urinary Tract Obstruction. *The Scientific Basis of Urology.* 3rd Edition, Mundy AR, Fitzpatrick JM, Neal DE, George NJR eds. CRC Press, 2010: 103-112.
18. Küpeli S, Küpeli B. Üriner Obstrüksiyonlar. *Temel Üroloji, Dördüncü Baskı.* ed. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Güneş Tıp Kitabevleri, 2011: 301-319.
19. Khan F, Ahmed K, Lee N, Challacombe B, Khan MS, Dasgupta P. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nature reviews Urology.* 2014; 11(11): 629-38.
20. Nitti VW, TU LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol.* 1999; 161: 1535-1540.
21. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol.* 2012 Feb;30(1):77-83. doi: 10.1007/s00345-011-0725-9. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21720861.



# Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonları

Mustafa GÜNEŞ, İbrahim Erkut AVCI

Üroloji hekimleri, üriner sistem obstrüksiyonları ile hem yetişkin hem de pediatrik yaş grubunda oldukça sık karşılaşmaktadır. Böbreklerden eksternal üretral meatusa kadar üriner sistemin herhangi bir seviyesindeki fonksiyonel veya yapısal değişikliklerin bir sonucu olarak normal idrar akışının engellendiği durumların tümü obstrüktif üropati olarak tanımlanmaktadır. Normal idrar akışını bozan bu fonksiyonel veya yapısal değişiklikler düzeltilmediği veya ortadan kaldırılmadığı takdirde böbrek parankiminde işlevsel ve biyokimyasal değişikliklere (nefropati), böbrek fonksiyonlarında bozulmaya ve böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Obstrüksiyon nedene (konjenital veya kazanılmış), süreye (akut veya kronik), derecesine (kısmi veya tam) ve düzeyine (üst veya alt üriner sistem) göre sınıflandırılabilir. [1] Bu bölümde üst üriner sistem obstrüksiyonlarının nedenleri, renal parankim üzerindeki etkileri, tanısal değerlendirilmesi ve akut tedavi yaklaşımlarıyla alınacaktır.

## ETİYOLOJİ

Üst üriner sistem obstrüksiyonları, pediatrik ve yetişkin hastalarda farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilir ve bu nedenler intrinsek (intralüminal) ya da ekstrinsek (ekstralüminal) olarak sınıflandırılabilir. Konjenital obstrüksiyonların en sık nedeni üreteropelvik bileşke darlıklarıdır; ayrıca üriner sistemin konjenital anomalileri genellikle obstrüktif özellikler taşır. [2, 3] Yetişkinlerde ise en yaygın kazanılmış neden üreter taşlarıdır. Komşu organ veya retroperitoneal kaynaklı ekstrinsek faktörler üriner sistemde bası oluşturarak obstrüksiyona yol açabilir. Bunların yanında, neoplastik veya inflamatuvar değişikliklerin üriner sisteme yayılması veya invazyonu obstrüksiyon nedeni olabilmektedir. Üst üriner sistem obstrüksiyonunun olası nedenleri **Tablo 1.** de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Üst üriner sistem obstrüksiyon nedenleri

Böbrek	
Konjenital	Polikistik böbrek, böbrek kisti, parapelvik kist, üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığı
Malignite	Wilms tümörü, renal hücreli karsinom, toplayıcı sistem transizyonel hücreli karsinomu, multipl miyelom
İnflamatuvar	Tüberküloz, Ekinokok enfeksiyonu
Metabolik	Taş
Diğer	Renal papiller nekroz, travma, renal arter anevrizması
Üreter	
Konjenital	Darlık, üreteresel, obstrüktif megaüreter, retrokaval üreter, Prune-Belly sendromu
Malignite	Üreterin transizyonel hücreli karsinomu, metastatik karsinom
İnflamatuvar	Tüberküloz, amiloidoz, şistozomiyazis, apse, üreteritis sistika, Endometriyozis
Diğer	Retroperitoneal fibrozis, pelvik lipomatozis, abdominal aort anevrizması, radyoterapi, lenfösel, travma, ürinoma, gebelik, radyofrekans ablasyon

## PATOFİZYOLOJİ

Akut obstrüksiyonda, intrarenal hidrostatik basınç artışı başlangıçta pyelovenöz ve pyelolenfatik geri akış mekanizması ile kompanse edilmektedir. Ancak obstrüksiyonun devam etmesi halinde yüksek basınç renal parankim hasarına neden olmaktadır. Üreterdeki idrar akışının uzun süreli engellenmesi üreterin proksimal dilatasyonuna yol açacaktır. Üreterin genişlemesi, üreter duvarının uyumunu azaltır ve dilate üreter fonksiyonel kontraktilete sağlama konusunda etkisiz hale gelir. Üreterdeki ek bakteriyel enfeksiyonlar ve endotoksin salınımları, düz kas aktivitesini daha da azal-

tarak idrar stazını artırır. Üreterin kas dokusu, idrarı aşağıya doğru itmeye çalışırken artan peristaltik aktivite ile kalınlaşır (kompanzasyon aşaması). Bu durum, üreterde uzamaya ve kıvrım artışlarına neden olur. Zamanla, bu değişiklikler belirginleşebilir ve fibröz doku bantlarının oluşmasına yol açabilir. Bu bantlar kasıldığında, üreteri daha fazla bükerek sekonder üreter obstrüksiyonuna neden olabilir. Sonuç olarak, artan basınç nedeniyle üreter duvarı inceler ve kasılma gücünü kaybeder (dekompanzasyon aşaması). [4]

Hidronefrotik atrofının mekanizması :[5, 6] Hidronefroz gelişiminde ilk değişiklikler kalikslerde gözlemlenir. Normal bir kaliksin ucu, içine doğru çıkıntı yapan papilla nedeniyle iç-bükeydir; yüksek intrapelvik basınç ile forniksler künt ve yuvarlak hale gelir. Daha sonra kompresyon ve iskemik atrofi nedeniyle papilla düzleşir ve konveks hale gelir. Kaliksler arasında kalan parankim alanı yüksek basınca daha az maruz kalmakta ve daha az hasar almaktadır. Sonuç olarak renal parankimdeki değişiklikler, intrapelvik basıncın neden olduğu kompresyon atrofisinin ve hemodinamik değişikliklerden kaynaklanan doku perfüzyonun bozulmasına dayanan iskemik atrofının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Renal piramitlerin tabanında, renal kortekse paralel olarak uzanan arkuatarterioller böbrek kapsülü ile merkezde artan intrapelvik basınç arasında sıkışmaya daha duyarlıdır. Ayrıca, arterioller “uç damarlar” olduğundan, iskemi öncelikle interlobüler arterlere en uzak noktalarda ortaya çıkmakta ve daha belirgin olmaktadır. Artan basınç, tübüller boyunca iletilir. Tübüller genişler ve hücreler iskemi nedeniyle atrofiye uğrar.[7]

Obstrüktif nefropati, renal hemodinamik değişkenler ve glomerüler filtrasyon üzerinde önemli etkiler yapar. Ancak bu değişiklikler, obstrüksiyonundüzeyi ve şiddeti, tek taraflı mı yoksa çift taraflı mı olduğu ve obstrüksiyonun devam etmesi veya giderilmesi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir. Tek veya çift taraflı obstrüksiyonlar arasındaki farklar, hayvan deneylerine dayanan sınıflamaları ile obstrüktif nefropatinin çeşitli etkileri hakkında değerli bilgiler sunar.

### Akut Tek Taraflı Üreter Obstrüksiyonu

Akut tek taraflı üreter obstrüksiyonu, renal kan akımı ile üreter basıncı arasında üç aşamalı bir etkileşim oluşturur:

- **Aşama 1** (Obstrüksiyonun ilk 1.5 saati): Üreter basıncı artar, renal kan akımı yükselir. Bu artış, prostaglandinler, nitrik oksit ve anjiotensin II aracılı **afferent arteriollerin dilatasyonu** ile sağlanır. Glomerüler filtrasyon hızında değişiklik olmaz.

- **Aşama 2** (Obstrüksiyonun 1.5-5 saat arası): Üreter basıncı artmaya devam ederken, renal kan akımı azalır. Bu durum, **effeent arteriollerdeki vazokonstriksiyon** ve dış korteksten iç kortekse kan akışının kaydırılması nedeniyle oluşur. Glomerüler filtrasyon hızında düşüş gerçekleşir.
- **Aşama 3** (Obstrüksiyondan 5 saat sonra): Üreter basıncı düşer, renal kan akımı azalmaya devam eder. Bu azalma, tromboksan, prostaglandin E2 (PGE2), endotelin-1 ve trombosit aktivasyon faktörü tarafından **afferent arteriollerdeki vazokonstriksiyonun** uyarılmasıyla gerçekleşir.[8]

### Akut Çift Taraflı Üreter Obstrüksiyonu veya Soliter Böbreğin Obstrüksiyonu

Tek taraflı üreter obstrüksiyonunda görülen erken hemodinamik yanıt, çift taraflı üreter obstrüksiyonunda ya gözlemlenmez ya da daha az belirgindir.

- **Aşama 1** (Obstrüksiyonun ilk 1.5 saati): Üreter basıncı yükselir. Renal kan akımı hafif artabilir.
- **Aşama 2** (Obstrüksiyonun 1.5-5 saat arası): Üreter basıncı artmaya devam ederken, renal kan akımı tek taraflı üreter obstrüksiyonundaki seviyenin çok altına düşer (reno-renal refleksi).
- **Aşama 3** (Obstrüksiyondan 5 saat sonra): Üreter basıncı yüksek kalır (Tek taraflı üreter obstrüksiyonunun aksine). 24 saat sonunda, renal kan akımı tek taraflı üreter obstrüksiyonu seviyesine gelir.

### Kronik Çift Taraflı Üreter Obstrüksiyonu

Kronik çift taraflı üreter obstrüksiyonu, akut tek taraflı üreter obstrüksiyonundan farklı olarak iki aşamalı etkileşim oluşturur.

- **Aşama 1** (Obstrüksiyonun ilk 1 saati): Üreter basıncı yükselir ve renal kan akımında kısa süreli bir artış gözlemlenir (Afferent arteriollerin dilatasyonu nedeniyle).
- **Aşama 2** (Obstrüksiyonun 1 saat sonrasında itibaren): Üreter basıncı artmaya devam eder ve yaklaşık 24 saat sonra stabil hale gelir, renal kan akımı hızla azalır (Efferent arteriollerdeki vazokonstriksiyon ve kan akımının yeniden yönlendirilmesi nedeniyle).[9]
- Afferent arteriollerde vazokonstriksiyon gözlemlenmez çünkü atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı, afferent arteriollerin dilatasyonunu ve efferent arteriollerin vazokonstriksiyonunu sağlayarak diürez ve natriürezisi artırır.

Tek taraflı üreter obstrüksiyonunda, nefron içerisindeki idrar akışındaki azalma daha fazla sodyum

emilimine neden olur, bu da sodyum atılımını azaltır. Tıkanmış böbrekten su kaybı artar. Çift taraflı üreter obstrüksiyonunun düzeltilmesini, belirgin bir natriürezis, artmış potasyum atılımı ve diürezis (solüt diürezis) takip eder. Bunun nedenleri şunlardır:

- Çift taraflı üreter obstrüksiyonunun bir sonucu olarak fazla sodyumun atılmasını sağlamak için olağan (fizyolojik) natriürezis.
- Ekstraselüler sıvıda üre birikiminden kaynaklanan solüt diürezis.

Henle kulpunun karşı akış mekanizması tarafından sağlanan kortikomedüller konsantrasyon gradyanı nefrondan akan idrar akışına bağlıdır. Çift taraflı üreter obstrüksiyonu gibi bir akış azalması, karşı akış mekanizmasının etkinliğini düşürür (Kısacası, kortikomedüller konsantrasyon gradyanı 'işlevini yitirir'). Çift taraflı üreter obstrüksiyonu sırasında obstrüksiyonun giderilmesinden sonra natriüretik peptitlerin (örneğin ANP) birikimi de gözlemlenebilir ve bu, natriürezise katkıda bulunur.

### Obstrüksiyonun giderilmesi sonrası böbrek fonksiyonda iyileşme

Komplet obstrüksiyon oluşturulan böbreklere sahip köpeklerde, tek taraflı üreter obstrüksiyonu sonrası böbrek fonksiyonunun tamamen geri kazanılması, obstrüksiyonun giderilmesinden sonraki 2 hafta içinde gerçekleşir. 14 gün süreli obstrüksiyon, böbrek fonksiyonunda kalıcı bir azalmaya (kontrol seviyelerinin %70'ine) yol açar ve bu seviyeye geri dönüş, obstrüksiyonun giderilmesinden sonra 3-6 ay sürebilir. 4 hafta süreli obstrüksiyondan sonra bir miktar fonksiyon iyileşmesi olabilir, ancak 6 hafta süren komplet obstrüksiyon durumunda geri dönüş gözlemlenmez. İnsanlarda çift taraflı üreter obstrüksiyonunun süresi ile obstrüksiyon sonrası böbrek fonksiyonunun geri kazanım derecesi arasında net bir ilişki bulunmamaktadır. İyileşme iki aşamada gerçekleşir: (1) tübüler iyileşme, 2 hafta içinde (serum kreatinin, sodyum ve hacim değerlerinde iyileşme) ve (2) glomerüler iyileşme, 3 ay içinde (GFR'de iyileşme).[1]

## TANISAL DEĞERLENDİRME

### Semptom ve Bulgu

Üst üriner sistem obstrüksiyonları, çocuklarda ve yetişkinlerde farklı semptomlar ve bulgularla kendini gösterebilir. Küçük çocuklarda obstrüksiyonun ilk belirtisi üriner sistem enfeksiyonu veya gelişme geriliği olabilir.

Daha büyük çocuklarda ise ağrı, obstrüksiyonun yaygın bir semptomu olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle böbrek taşlarının üretere geçmesi ile oluşan akut obstrüksiyon durumunda, şiddetli kolik ağrı yaşanabilir. Bu ağrı, obstrüksiyonun yeri ile doğrudan ilişkilidir: Flank ağrı proksimal düzeyde bir obstrüksiyonu düşündürür iken, üreterovezikal bileşke (ÜVB) düzeyinde bir obstrüksiyon ise izole skrotal veya vulvar ağrıya neden olabilir. Kronik progresif bir obstrüksiyon semptom vermeyebilir ve radyolojik görüntüleme veya serum kreatinin ölçümü gibi tetkiklerde rastlantısal olarak saptanabilmektedir. Başlıca diğer semptomlar arasında makroskopik hematüri, bulantı, kusma ve eşlik eden üriner sistem enfeksiyon varlığında ateş, titreme, dizüri ve bulanık idrar yer almaktadır.

Fonksiyonel veya anatomik olarak tek böbreğe sahip ve obstrüksiyonu olan veya çift taraflı obstrüksiyonu olan bir hasta oligüri, anüri veya iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı ve bilinç bulanıklığı gibi üremik semptomları tarifleyebilir. Serum üre ve kreatinin böyle bir senaryoda yükselebilir. Kronik çift taraflı obstrüksiyon varlığında anemi gözlemlenebilmektedir.[10]

### Görüntüleme Yöntemleri

Pelvikaliksiyel sistemin dilatasyonu "hidronefroz" olarak isimlendirilir; eğer üreter dilatasyonu da eşlik ediyorsa, bu durum "hidroüreteronefroz" terimiyle tanımlanır. Hidronefroz yalnızca bir bulgudur, altta yatan neden her zaman obstrüksiyon değildir. Ancak fonksiyonel obstrüksiyonun varlığını öngören anatomik bir bulgu olması nedeniyle çoğu görüntüleme yöntemi, obstrüksiyon varlığını hidronefroz anatomik bulgusuna dayandırır. Artmış serum kreatinin ve azalmış glomerüler filtrasyon hızına ilişkin biyokimyasal bulgular da obstrüktif üropati tanı sürecine katkıda bulunabilir. Üst üriner sistem obstrüksiyonunu anlamak ve başarılı bir şekilde yönetmek için anatomik ve fonksiyonel tanısal testler arasında net bir ayırım yapılmalıdır.

Antenatal ultrason taramasının rutin kullanımı, üriner sistem dilatasyon bulgusunun erken yaşta obstrüktif üropati için bir uyarıcı olmasını sağlamaktadır. Hidronefroz varlığında, Amerika ve Avrupa Üroloji Dernekleri daha fazla araştırma ve erken müdahale gerekliliğini bildirmektedir. Rehberler, postnatal incelemelerde seri USG ve ardından diüretik renogram ile bazen işeme sistoüretrografisi yapılmasını önermektedir.[11]

- Ultrasonografi (USG)

USG, semptom ve bulguları aydınlatmada temel bir seçenektir ancak yalnızca anatomik bir değerlendirme

sağlar. Akut üst üriner sistem obstrüksiyonunda %35 oranında yanlış negatiflik oranı bildirilmiştir.[12] Üreter taşları için %45 duyarlılığı ve %94 özgüllüğü, böbrek taşları için ise %45 duyarlılığı ve %88 özgüllüğü vardır. [13, 14] Radyasyon riskinin olmaması ve non-invaziv bir test olması nedeniyle gebe ve pediatrik hastalarda ayrıca, böbrek yetmezliği veya kontrast alerjisi olan hastalarda uygun bir seçenektir. Antenatal hidronefroza geçici ve fizyolojik hidronefrozu obstrüktif patolojilerden ayırt etmek için doğumdan sonra takip amacı ile kullanılır. Hafif dilatasyon çoğunlukla kendiliğinden düzelen yaygın bir bulgudur. Renal pelvisin ön-arka çapı önemli bir tanı aracıdır ve 50 mm'den büyük bir çap çoğunlukla önemli bir patolojiyle ilişkilidir. Doppler ultrason kullanılarak ölçülen renal direnç indeksleri (RI) obstrüksiyonun teşhisinde faydalı olabilmektedir. Ancak obstrüksiyon için kabul gören tutarlı bir eşik değer RI için tanımlanmamıştır. [15] Ek olarak, ÜPB'de aberran (çaprazlayan) damarların gösterilmesinde de yardımcı olabilmektedir.

- İntravenöz Ürografi (İVÜ)

Daha önce 'altın standart' olan bu test, obstrüksiyon mevcut olduğunda etkilenen tarafta nefrogram ve pyelogram fazlarında gecikmeyi gösterebilmektedir. Aynı zamanda obstrüksiyonun anatomik seviyesini de belirleyebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı sınırlıdır ve kontrast nefropatisi riski, yüksek serum kreatinin düzeyleri ile anlamlı korelasyon gösterir.

- Retrograd Pyelografi

Böbrek yetmezliği veya kontrast madde alerjisi riski bulunan veya üst üriner sistem anatomisinin diğer görüntüleme yöntemleriyle yeterince gösterilemediği hastalar için tercih edilen tanısal görüntüleme seçeneğidir. Benzer şekilde, ileal-konduit veya kutanöz üriner diverzisyona sahip olgularda loopogram gerçekleştirilebilir.

- Antegrad Pyelografi

Diğer tanısal görüntüleme testlerin mümkün olmadığı veya başarısız olduğu durumlarda kullanılır. Perkütan erişim veya nefrostomi kateterinden antegrad kontrast madde verilmesini gerektirir.

- Whitaker Testi

1973'te bildirilen bu test, perkütan bir iğne veya nefrostomi kateterinden 10 ml/dakika sabit bir hızda pelvikaliksiyel sisteme serum fizyolojik veya kontrast madde infüze edilerek renal pelvik basıncın ölçülmesini içerir. [16] Ayrıca transdüser uçlu bir kateter ara-

cılığıyla mesane içi basınç da izlenir. Pelvikaliksiyel basınçtan mesane basıncının çıkarılmasıyla elde edilen değere göre obstrüksiyon tanımlanır. Testin duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması (%79 ve %50) ve ayrıca invaziv olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir.

- Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT'de obstrüksiyon belirtileri arasında üreteral dilatasyon, nefromegali, ilgili böbreğin parankimal yoğunluğunun azalması (diğer böbrekle karşılaştırıldığında) ve perirenal çizgilenme veya sıvı koleksiyonu yer alır. Bu bulgular akut üreteral obstrüksiyon için %99 pozitif prediktif değere ve %95 negatif prediktif değere sahiptir.[17] Ayrıca, obstrüksiyon nedeni olabilecek diğer patolojileri (Lenf nodu, retroperitoneal fibrozis, metastatik maligniteler) ortaya çıkarmada USG ve İVÜ'ye göre daha üstündür. Trifazik görüntüleme ile bası oluşturan çaprazlayan damar varlığının belirlenmesinde de oldukça hassastır (%97). [18] Akut ürolitiazis şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde kontrastsız BT, İVÜ veya USG'den daha doğru bilgiler sunar.[19, 20] Üst üriner sistem tümörlerinde, BT ürografi, mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. [21] 1.233 hastayı kapsayan 13 çalışmanın meta-analizi, BT ürografinin ÜÜST için duyarlılığının %92 ve özgüllüğünün %95 olduğunu göstermiştir. [22]

- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Gadopentolat-DTPA kullanımı sayesinde MRG, hem pelvikaliksiyel sistemin dinamik fonksiyonel değerlendirmesine hem de anatomik ayrıntıların ortaya konmasına olanak sağlar. Aynı zamanda separe GFR'ler görüntüleme sonrası hesaplanabilir.[23] MR anjiyografinin çaprazlayan damar varlığını göstermede duyarlılığı %95 üzerindedir. [24] Böbrek yetmezliği olan (GFR <30 ml/dk) bazı hastalarda gadolinyum kaynaklı nefrojenik sistemik fibrozis rapor edilmiştir; bu nedenle böbrek fonksiyonları normal olmayan hastalarda tercih edilmemelidir. Güncel üroloji rehberleri obstrüktif üropatinin rutin değerlendirmesinde BT veya USG yerine MRG'nin tercih edilmesini desteklemektedir. Malignite şüphesi uyandıran obstrüksiyonların aydınlatılmasında genellikle radyasyon veya iyotlu kontrast maddelerin kontrendike olduğu BT-Ürografi gerçekleştirilemeyen durumlarda MRG tercih edilebilir. 2 cm'den küçük tümörlerde kontrast enjeksiyonu sonrası MR ürografinin duyarlılığı %75'tir. [25] BT ürografi, ÜÜST tanısı ve evrelemesinde MR ürografiye göre daha duyarlı ve spesifiktir. [26]

- Böbrek Sintigrafisi

Diüretik renografi, idrarın transportu ile ilgili sorunların ciddiyetini ve fonksiyonel önemini tespit etmek için en sık kullanılan tanı aracıdır. Postnatal hidronefroz varlığında Teknesyum-99m-merkaptosetiltriglisin(99mTc-MAG3), obstrüksiyonun aydınlatılması için tercih edilen radyofarmasötik ajandır. Görüntülemenin yaşamın altıncı haftasından sonra standart koşullar altında (hidrasyon, transüretal kateter) yapılması önemlidir.[27]

Obstrüksiyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak glomerüler ajan DTPA (Tc-99m-dietilen-triaminpentaasetik asit) ve tübüler ajan MAG 3 (Tc-99m-merkaptosetiltriglisin) kullanılmaktadır. Bununla birlikte, fonksiyonel iyileşmeyi öngörmek için kortikal bir ajan olan DMSA'nın (Tc-99m-dimerkaptosüksinik asit) DTPA veya MAG3'ten üstün olduğu gösterilmiştir. Özellikle nefrostomi kateteri ile drenaj sağlandıktan sonra gerçekleştirilecek DMSA sintigrafisi, parankim hakkında daha doğru bilgiler sağlayabilir.

Obstrüksiyon, konsantrasyon ve boşaltım eğrilerinin ortaya çıkmasıyla veya radyofarmasötüğün pelvikaliksiyel sistemdeki yarılanma süresinin hesaplanmasıyla değerlendirilebilir. Sürenin beklenenden uzun olması ve diüretik ajan uygulandıktan sonra pelvikaliksiyel radyoaktivitenin klirens için beklenen süreyi aşarak hala yüksek izlenmesi obstrüksiyonu işaret eder.[28]

## TEDAVİ PLANI

Üst üriner sistem obstrüksiyonunun tedavi planlamasında ele alınması gereken iki kritik unsur, semptom kontrolü ve drenaj gereksiniminin değerlendirilmesidir. [29] Renal kolik ile karakterize semptomatik tıkanma durumunda analjeziye ihtiyaç vardır. Narkotik olmayan tedavi birinci basamak tedavi olmalıdır. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) yeterli etkinlik sağlamaktadır. Analjezik etkileri yanında renal kan akımını azaltıcı etkileri ve bunun sonucunda pelvikaliksiyel basınçtaki düşüş ağrının hafiflemesine neden olabilmektedir. NSAİİ uygulamasından önce renal fonksiyonun düzeyinin belirlenmiş olması önemlidir. Renal kan akımında azalma, özellikle akut veya kronik böbrek yetmezliği durumlarında nefropatiyi ağırlaştırabilir. Renal kolik için diğer tedaviler arasında asetaminofen, alfa blokerler, kortikosteroidler ve opioidler bulunur. Ek olarak, üreteral obstrüksiyon durumunda oldukça sık görülen bulantı veya kusmanın eşlik etmesi durumunda antiemetikler de kullanılabilir.

Obstrüksiyon durumunda bir diğer değerlendirilmesi gereken husus üst üriner sistemin akut drenaj

ihtiyacının belirlenmesidir. Dekompresyon, retrograd üreteral stent veya antegrad nefrostomi kateter yerleştirilmesi yadaprimer kaynağın (üreter taşı)tedavi edilmesi ile sağlanabilmektedir. Üst üriner sistemin dekompresyonu eşlik eden enfeksiyon varlığında acil olarak gerçekleştirilmelidir. Sepsis veya ciddi enfeksiyon varlığında dekompresyon tedavinin en kritik basamağını oluşturmaktadır. Ayrıca, enfeksiyon varlığında yalnızca drenajın sağlanmasıdefinitif tedavinin elektif olarak planlanması gerekmektedir. Enfeksiyonun eşlik ettiği obstrüksiyondaüriner sistemin aşırı manipülasyonu ölümcül olabilmektedir. Akut drenajın diğer endikasyonları çift taraflı obstrüksiyon veya soliter böbreğin obstrüksiyonudur.

## Üst Üriner Sistem Drenaj Yöntemleri

- Retrograd Üreteral Stent Yerleştirilmesi

Retrograd üreteral stent yerleştirilmesi çoğu üreteral obstrüksiyon olgusundaöncelikle tercih edilir. Bu yaklaşımın avantajı mevcut anatomi ve açıklıkların kullanılması ile idrarın mesane geçişinin sağlanmasıdır. Hafif sedasyon ile başarılı bir şekilde stent yerleştirilebilmektedir. Ayrıca kanama riski yüksek olan hastalarda da işlem gerçekleştirilebilmektedir. Retrograd stent yerleştirmenin dezavantajları arasında sistoskopi gereksinimi ve üreteral orifisinanatomik lokalizasyonunda olması gerekliliği yer almaktadır. Üriner diversiyon(ileal loop, ortotopik mesane) veya litotomi pozisyonunun verilmesineengeldurumların varlığıişlemi zorlaştırabilmektedir. Retrograd üreteral stentin yerleştirilmesinde bir diğer zorluk ise impakte taş ve yastenez gibi böbreğe geçişin tamamen engellendiği ciddi komplet obstrüksiyon varlığıdır. Benzer şekilde, ilerlemiş malignite, sütür veya klipsle iatrojenik hasar durumunda görülebilen yüksek dereceli dışsal bası, retrograd geçişi imkânsız hale getirebilmektedir.

- Antegrad (Perkütan) Nefrostomi KateteriYerleştirilmesi

Üst üriner sistem drenajını sağlamanın diğer bir yöntemi böbreğe perkütan nefrostomi kateteri yerleştirilmesidir. Bu yaklaşımın avantajı en hızlı ve kesin bir şekilde hedefe ulaşılması, potansiyel olarak daha kesin sonuçlar sağlamasıdır.Dezavantajları işlemin daha invaziv olması ve kateterin doğrudan böbrek parankimi içinden yerleştirilmesini gerektirmesidir. Sonuç olarak kanama potansiyeli daha yüksektir ve bu nedenle bu yaklaşım, tedavi edilmemiş koagülopatisi olan hastalarda kontrendikedir.



## KAYNAKLAR

- Hamdy FC, Eardley I. Oxford textbook of urological surgery. Oxford University Press; 2017.
- Beganović A, Klijn AJ, Dik P, De Jong TP. Ectopic ureterocele: long-term results of open surgical therapy in 54 patients. *The Journal of urology*. 2007;178(1):251-4.
- Tan BJ, Smith AD. Ureteropelvic junction obstruction repair: when, how, what? *Current opinion in urology*. 2004;14(2):55-9.
- Gimpel C, Masioni L, Djakovic N, Schenk J-P, Haberkorn U, Tönshoff B, et al. Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood. *Pediatric nephrology*. 2010;25:1679-86.
- Rodriguez MM. Developmental renal pathology: its past, present, and future. *Fetal and pediatric pathology*. 2004;23(4):211-29.
- Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatric nephrology*. 2010;25:687-97.
- Wiener SV, Stoller ML. Pathophysiology of Renal Obstruction. *Urologic Principles and Practice*. 2020:185-200.
- Cendron M, Sant G, Klauber G. Ureteral pathophysiology. *Pathophysiologic Principles of Urology* Boston, Blackwell Scientific. 1994:61-92.
- Moody T, Vaughn Jr E, Gillenwater J. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. *Investigative urology*. 1975;13(3):246-51.
- Stoller ML, Lue TF. *Urinary Obstruction & Stasis*. Smith & Tanagho's General Urology, 19e New York, NY: McGraw Hill. 2020.
- Gnech M, van Uiter A, Kennedy U, Skott M, Zachou A, Burgu B, et al. European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines on Paediatric Urology: Summary of the 2024 Updates. *European Urology*. 2024.
- Laing FC, Jeffrey Jr RB, Wing VW. Ultrasound versus excretory urography in evaluating acute flank pain. *Radiology*. 1985;154(3):613-6.
- Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, Honey RJDA. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology*. 2010;76(2):295-300.
- Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, Bengiamin RN, Camargo Jr CA, Corbo J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(12):1100-10.
- Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(4):885-92.
- Whitaker RH, Buxton-Thomas MS. A comparison of pressure flow studies and renography in equivocal upper urinary tract obstruction. *The Journal of urology*. 1984;131(3):446-8.
- Smith R, Verga M, McCarthy S, Rosenfield A. Diagnosis of acute flank pain: value of unenhanced helical CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;166(1):97-101.
- El Nahas A, El-Ghar MA, Shoma A, Eraky I, El-Kenawy M, El-Kappany H. Role of multiphasic helical CT in planning surgical treatment of ureteropelvic junction obstruction. *European Urology Supplements*. 2003;1(2):145.
- Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of non-contrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*. 2002;40(3):280-6.
- Yamashita S, Kohjimoto Y, Iwahashi Y, Iguchi T, Nishizawa S, Kikkawa K, et al. Noncontrast computed tomography parameters for predicting shock wave lithotripsy outcome in upper urinary tract stone cases. *BioMed Research International*. 2018;2018(1):9253952.
- Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU international*. 2007;99(6):1363-70.
- Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World journal of urology*. 2020;38:1165-75.
- Chu W, Lam W, Chan K, Yeung C, Lee K, Sihoe J. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance urography for assessing drainage in dilated pelvicalyceal systems with moderate renal function: preliminary results and comparison with diuresis renography. *BJU international*. 2004;93(6):830-4.
- El-Nahas AR, Abou El-Ghar ME, Refae HF, Gad HM, El-Diasty TA. Magnetic resonance imaging in the evaluation of pelvi-ureteric junction obstruction: an all-in-one approach. *BJU international*. 2007;99(3):641-5.
- Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1330-6.
- Razavi SA, Sadigh G, Kelly AM, Cronin P. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. *Academic Radiology*. 2012;19(9):1134-40.
- O'Reilly P, Aurell M, Britton K, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37(11):1872-6.
- Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Wein AJ. *Campbell Walsh Urology, E-Book: 3-Volume Set*. Elsevier Health Sciences; 2020.
- Reynard J, Brewster S, Biers S. *Oxford handbook of urology*. OUP Oxford; 2013.

# Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonları

Eyyup Sabri PELİT

Üriner sistem, renal papillar, renal kalisyel sistem, ureterler mesane ve uretradan oluşan boşaltım sistemidir. Renal papillalardan ureter orfisine kadar olan kısım üst üriner sistem, mesane, uretra ve external uretral meatusa kadar olan kısım ise alt üriner sistem olarak sınıflandırılmaktadır. Alt üriner sistem obstrüksiyonuna yenidoğan ve çocukluk çağında posterior uretral valv (PUV) gibi konjenital malformasyonlar sebep olabileceği gibi yetişkin ve yaşlı popülasyonda uretral darlıklar, mesane boynu yüksekliği, benign prostat hipertropisi (BPH) gibi farklı sebepler obstrüksiyona neden olabilmektedir.

Bu bölümde alt üriner sistem obstrüksiyonunun en sık nedenlerinden PUV, uretra darlığı, BPH gibi mekanik nedenlerin yanı sıra alt üriner sistem obstrüksiyonuna neden olan nörojenik nedenler ele alınacaktır.

## POSTERİOR ÜRETRAL VALV

Fetal obstrüktif üropati, 10.000 canlı doğumda 2,2'yi etkiler ve temel olarak posterior uretral valv kaynaklıdır (%64) daha az olarak uretral (%36) patolojiler neden olmaktadır.

Üretral atrezi ve PUV, alt üriner sistem obstrüksiyon vakalarının %50'sine neden olur. Daha nadir görülen nedenleri anterior uretral valv, kloakal malformasyonlar ve prolabe ureterosel, mea stenozu, orta uretral hipoplazi, obstrüktif uretrosel, kloakal distrofi gibi anomalilerdir.

Obstrüktif üropati hem antenatal hem de doğumdan sonra çeşitli semptom ve özelliklerle ortaya çıkabilir. Obstrüksiyonun yerine ve şiddetine bağlı olarak ultrasonografi (USG) bulguları değişkenlik göstermektedir. USG' de tek taraflı veya iki taraflı hidronefroz, dilate posterior uretra ve dolu mesane (anahtar deliği bulgusu), dilate ureterler, oligohidramnios veya anhid-

ramnios mevcudiyeti alt üriner sistem obstrüksiyonunu düşündürmelidir. Alt üriner sistem obstrüksiyonu ilerleyen dönemlerde böbrek parankiminde dejenerasyona da neden olmaktadır. Obstrüksiyonun doğum öncesi tespiti, doğum öncesi değerlendirme seçeneği sunar ve ebeveynlerle olası doğum öncesi ve doğum sonrası tedavileri ve potansiyel sonuçları ve prognozlarını tartışma fırsatları sunar.

## Patofizyoloji

Distal obstrüksiyonda, mesanenin hipertrofisi ve dilatasyonu ile kompanse edilen artan işeme basıncı vardır. Mesane fonksiyon bozukluğu aynı zamanda basıncın ureter ve renal pelvis'e iletilmesine yol açarak veziko ureter reflüye, hidronefrozun kötüleşmesine ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açar. En sonunda mesane kontraktilesi bozulur ve üst sistem dilatasyonu ile dekompanse olur. Glomerüler ünite üzerindeki basınç artması ile yapısal değişikliklere neden olur. PUV'lerde görülen böbrek fonksiyon bozukluğunun, yukarıda belirtildiği gibi obstrüktif üropatiden veya böbrek displazisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

PUV'li hastaların %50-60'inde vezikoüreteral reflü (VUR) görülür. Yüksek dereceli VUR, çoğunlukla ipsilateral fonksiyon bozukluğu olan böbrek ünitesinde ortaya çıkar ve kontralateral fonksiyon gösteren ünite korunur; bu bir "pop off" mekanizmasıdır. Bunun kontralateral böbreği kurtaran fizyolojik bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir.

## Tanı

PUV çoğunlukla doğum öncesi USG takibi sırasında teşhis edilir ve doğum sonrası görüntüleme ile doğrulanabilir. Antenatal dönemde USG de dolu mesane, bilateral hidroüreteronefroz, dilate posterior uretra ve

oligohidroamnios bulgularına rastlanabilir. PUV obstrüksiyon derecesine bağlı olarak antenatal dönemde fark edilemeyip infant ve çocukluk döneminde de tanılabilmektedirler. Bu hastalar çocukluk çağında miksiyon da zorlanma, miksiyon kalibrasyonun da azalma, idrar kaçırma, idrarı tam boşaltamama; geç dönemde ise böbrek fonksiyonlarında bozulma ve böbrek yetmezliği ile başvurabilirler. voiding sistoüretro grafi (VCUG), USG ve idrar akım testlerinde obstrüksiyondan şüphelenilen durumlarda hem tanı hem de tedavi amaçlı tanınal sistoskopi yapılmalıdır. İlerlemiş vakalarda mesane dekompanyonu gelişebilir ve üst sistemi korumak amaçlı basınç-akım çalışmaları yapılmalıdır.

### Tedavi

Prenatal dönemde fark edilen hastalarda vezikoamniyotik şantın (VAŞ) yerleştirilmesi, amniyotik sıvı döngüsünü yeniden sağlamak için tasarlanmış doğum öncesi bir tedavidir. Ancak yüksek oranda (%21-59) komplikasyon rapor edilmiştir. Meta-analizler VAŞ yerleştirmenin böbrek fonksiyonu üzerinde uzun vadeli bir fayda sağlamadığını göstermektedir.

Post-natal dönemde üretral katater veya sistostomi ile drenaj sağlanmalıdır. Postnatal dönemde stabilizasyon sonrası pediatrik rezekteskoplar ile valv rezeksiyonu yapılmalıdır. Endoskopi esnasında mesane boynu yüksekliği saptanan hastalarda mesane boynu insizyonu yapılabilir. Hastanın endoskopik cerrahiye giremeyecek kadar küçük olması, endoskopik valv rezeksiyonunun başarısız olması veya valv rezeksiyonunu takiben klinik ve biyokimyasal iyileşme olmaması durumunda vezikostomi endikasyonu ortaya çıkar. Tekrarlayan enfeksiyonlarını önlemek, böbrek fonksiyonunu iyileştirmek ve/veya üst sistem dilatasyonunu azaltmak için mesane drenajının yetersiz olduğu durumlarda, üst üriner sistem diversiyonları düşünülmelidir.

Bu hastaların takipleri ömür boyu yapılmalıdır.

### Takip

Valv ablasyonu yapılmış olsa bile ilerleyen yaşlarda mesane disfonksiyonu ve renal yetmezlik sık karşılaşılan problemlerdir. Ürodinamik çalışmalar, özellikle mesane disfonksiyonu şüphesi olan hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır, ancak bu tür çalışmaların optimal zamanlaması veya sıklığı konusunda fikir birliği yoktur.

PUV hastalarının %65 kadarında kronik böbrek hastalığı gelişir ve bunların yaklaşık %20'si son dönem böbrek yetmezliğine doğru ilerler. Bu hastalarda böbrek nakli güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir.

## ÜRETRA DARLIĞI

İşlevsel olarak alt üriner sistemi tıkayan skar dokunun neden olduğu üretral obstrüksiyonlar üretral darlık olarak tanımlanmaktadır. Obstrüksiyon sonucunda, hastanın yaşam kalitesini büyük ölçüde bozulabilir; ayrıca darlık, proximalinde kalan üriner sistemde dilatasyona neden olarak böbrek fonksiyon kaybına yol açabilirler. Bu nedenle, her yaşta ve hem erkeklerde hem de kadınlarda ortaya çıkabilen üretra darlıklarının erken tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi önemlidir.

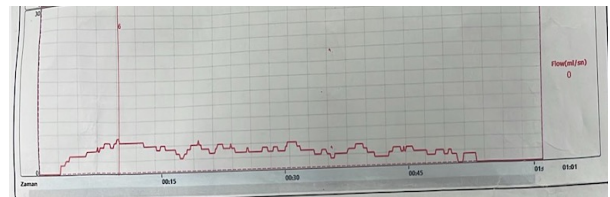
Nedeni belirlenebilen darlıkların neredeyse tamamı edinseldir. En büyük grup (%45) iatrojeniktir ve üretral manipülasyonlardan (travmatik kalıcı kateter, transüretral girişimler, hipospadias onarımı, transüretral prostatektomi, brakiterapi, lazer enükleasyon teknikleri) kaynaklanmaktadır. Daha nadir olarak deplase pelvik kırıklar, bakteriel üretrit gibi nedenlerde üretra darlığına neden olmaktadır.

Üretra, darlığın olduğu bölgeye göre farklı 2 segmente bölünmüştür. Prostatik üretra ve membranöz üretra, posterior üretra olarak adlandırılırken; bulber, penil ve glandüler üretra anterior üretra olarak isimlendirilmektedir.

Üretral darlığın ana semptomları, obstrüktif işeme semptomlarıdır. Miksiyon süresinin uzaması, mesanenin tam olarak boşaltılmaması, işeme sıklığının artmasıyla ve miksiyon kalibrasyonunda azalması ana belirtilerdir. Özellikle daha önce transüretral girişim geçirmiş veya başka bir hastalığın tedavisi sırasında uzun süreli kalıcı kateteri olan hastalarda bu üretra darlığı ön planda düşünülmelidir.

Tanıda üroflowmetride darlık paterni olarak adlandırılan plato fazını oluşturmamış düşük akımda ve uzamış miksiyon zamanı grafiği tipik bulgudur (Figür 1.). Tanıyı ve tedavi planını netleştirmek adına retrograd üretrografi çekilebilir.

Üretral darlık tanısı konulan hastaların tedavisinde darlığın yeri, boyutu, daha önceki girişim sayısı gibi parametreler tedavi seçeneğini belirler. Endoskopik olarak soğuk bıçakla veya lazer üretrotomi yapılabilirken, açık üretroplastiler tekrarlayan uzun segment darlıklarda tercih edilmektedir.



Figür 1. Darlık paterni ile uyumlu üroflowmetri.

## NÖROJENİK KAYNAKLI ALT ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI

Nörolojik birçok hastalığı takiben üriner retansiyon meydana gelebilir. Opiatlar, antikolinergik özelliklere sahip ilaçlar (örn. nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar, antikolinergik etkili solunum ajanları ve mesane için antimuskarinik ajanlar) ve  $\alpha$ -adrenoseptör agonistler, mesanenin tam olarak boşaltılmamasından glob vesikaleye kadar değişen bir işeme fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.

Üriner Retansiyona Neden Olabilecek Nörojenik Nedenler:

1. Konus medullaris veya kauda ekuina lezyonları
  - a. Kompresyon lezyonları
  - b. Omurga kırığı
  - c. İntervertebral disk prolapsusu
  - d. Yer kaplayan lezyonlar – tümör, granülom, apse
  - e. Vasküler – enfarktüs, AV malformasyonu
  - f. Enflamasyon – miyelit, menenjit
  - g. Enfeksiyon – herpes simpleks, varisella zoster, sitomegalovirüs
2. Diğer nörolojik durumlar
  - a. Spina bifida
  - b. Multiple sistem atrofisi
  - c. Otonom nöropatiler
3. Diğer
  1. İlaçlar, opioidler, antikolinergikler, retigabin
  2. Radikal pelvik cerrahi

Nörojenik hastalığı olan veya üriner sistemi etkileyecek ilaç kullanımı olan ve birlikte alt üriner sistem semptomları olan hastalar ilk olarak üriner sistem USG si ile değerlendirilmelidir.

Glob vesikale, yüksek post-void rezidü, üst üriner sistem dilatasyonu, renal skar oluşumunu mesanenin nörojenik olarak etkilendiğini gösterir ve bu hastalarda ürodinamik basınç akım çalışması yapmak gerekmektedir.

Sistometri ve basınç-akım çalışması, detrüsrör ve mesane çıkış fonksiyonunu değerlendirir ve detrüsrör basıncı ve kompliyansı hakkında bilgi sağlar, üst sistem hasarı riskini değerlendirmede de bir araç olarak hizmet eder.

Nörojenik mesanesi olanlarda tedavinin amacı kontinans, sağlamak, yaşam kalitesini artırmak, üriner enfeksiyonları önlemek ve üst üriner sistem fonksiyonunu korumaktır. Nörojenik tutulumla bağlı olarak depolama semptomları ön planda ise bu hastalarda, davranış terapisi, antimuskarinik ajanlar, desmopressin, detrüsröre onabotulinumtoksina enjeksiyonu, beta-3 reseptör agonistleri, tibial nöromodu-

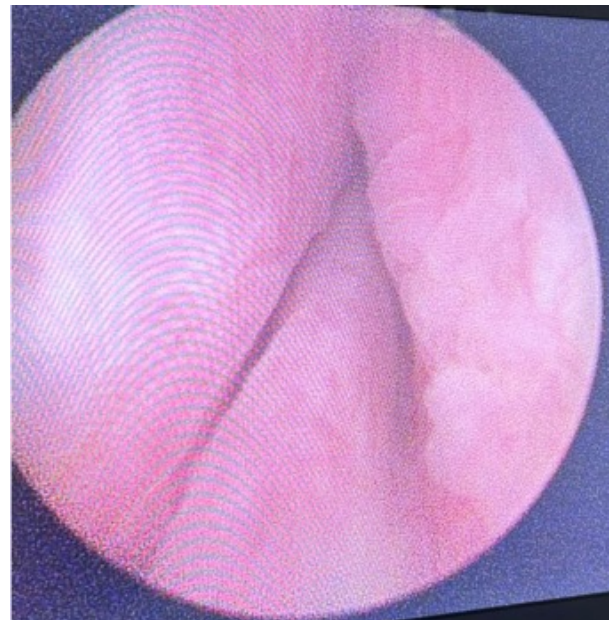
lasyon uygulanan yöntemlerdendir. Eğer bu hastaların işeme disfonksiyonu mevcut ve üriner obstrüksiyon bulguları varsa tedavi seçenekleri aralıklı kateterizasyon, kalıcı kateterizasyon, alfa bloker ilaçlar, sfinktere onabotulinumtoksina'nın enjeksiyonu gibi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir.

## BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Prostatın tranzisyonel zon ve periüretal alandaki epitelial, fibromusküler dokuların düzensiz hiperplastik büyümesine bağlı olarak prostat bezinin iyi huylu büyümesi BPH neden olur.

Normal prostat büyüklüğünün 20 gram olduğu kabul edilir. Prostat histopatolojisi çalışmaları, histolojik olarak 51 ile 60 yaş arasındaki erkeklerin %50'sinin BPH ile uyumlu patolojik özellikler gösterdiğini göstermiştir. Her erkek etkilenirse de, BPH'nin neden olduğu en yaygın sorun alt üriner sistem semptomlarıdır. BPH'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Histolojik olarak periüretal bölgedeki glandüler elementlerin ve tranzisyonel zondaki stromal elementlerin hiperplazisi semptomlardan sorumludur ve bu bölgelerin büyümesi hem testosteronun hem de dihidrotestosteronun biyoyararlanımına bağlıdır. BPH bağlı obstruktif semptomlar prostatın sadece mekanik büyüklüğüne bağlı üretral alanı komprese edip tıkanıklığa bağlı olarak oluşmaz (Figür 2.). Aynı zamanda obstrüksiyona bazı reseptörler (alfa-adrenergik, muskarinik ve fosfodiesteraz-5) aracılık eder.



**Figür 2.** Prostat loblarının üretrayı kapattığını gösteren endoskopik görüntü.

Artan yaşın yanı sıra, BPH gelişimi için risk faktörleri arasında Afrika kökenli Amerikalı ırk, obezite, tip 2 diyabet, yüksek düzeyde alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik yer almaktadır.

## ALT ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLU HASTAYA YAKLAŞIM

### Anamnez

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile polikliniğe başvuran hastanın sadece şikayetlerinin BPH bağlı olmadığını akılda tutulmalıdır. AÜSS birçok hastalık sebep olabilmektedir (Figür 3.). Hastaların obstrüktif veya irritatif semptomlar ile gelip gelmediği, ağrı mevcudiyeti, hematüri varlığı sorgulanmalıdır. Hastaların yaşı, geçirilmiş cerrahileri, komorbideleri klinisyenin ayırıcı tanı yapmasını kolaylaştırmaktadır.

Detaylı anamnez alınamayan hastalardan işeme günlüğü doldurulmalıdır. Valide edilmiş semptom skorlama sistemleri takip ve tedavi planlama açısından önemlidir.

### Fizik Muayene

Çocukluk çağı dönemindeki hastalarda mea darlığı, labial yapışıklıklar, hipospadiasa bağlı maetus darlığı fizik bakı ile tanı konabilmektedir.

Erişkin erkek hastalarda genital muayene ve parmakla rektal muayene yapılmalıdır. Kadın hastalarda ise litotomi masasında detaylı ürojinekolojik muayene yapılmalıdır. organ prolapsusu, üretral karinkül, labial

yapışıklıklar muayene ile tanı konulabilen obstrüksiyon nedenlerindedir.

### Laboratuvar

AÜSS ile başvuran ve obstrüksiyon düşündüğümüz hastalardan tam idrar tahlili (TİT) rutin olarak istenmesi gerekmektedir. Basit bir TİT ile üriner enfeksiyonlar, hematüri, glikozüri ve proteinüri tanısı konulabilir ve hastaların ayırıcı tanısında önemlidir.

Elli yaş üstü erkeklerde ve aile de prostat kanseri anemenezi olan 45 yaş üstü erkeklerde PSA kontrolü yapılmalıdır. PSA değeri 1 ng/dl üzerinde olan 40 yaş üstü erkeklerde ve PSA değeri 2 ng/dl üstü olan 60 yaş üzeri erkeklerde PSA ölçüm sıklığı 2 yılda bir kez olmalıdır. Bu değerler altındaki hastalarda takip aralığı 8 yıla kadar uzatılabilir.

### Görüntüleme

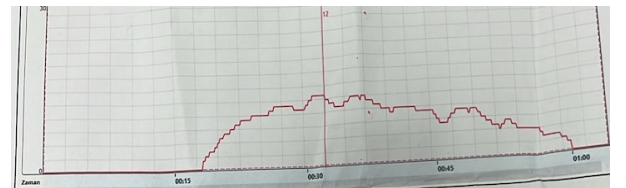
Üriner obstrüksiyondan şüphelenilen durumlarda ilk istenmesi gereken görüntüleme yöntemi üriner sistem USG olmalıdır. Üriner USG ile post-void rezidü (PVR) miktar, glob vesikale mevcudiyeti, prostat hacmi, mesanede obstrüksiyon yapabilecek lezyonlar, hidronefroz varlığı ve derecesi görüntülenebilir. Bu hastaların girişimsel işlemlerine kılavuzluk yapılabilir ve takiplerinde klinisyene yardımcı olmaktadır. PVR alt sınırını 50 ml kabul edildiğinde mesane çıkım obstrüksiyonu tahmin etmedeki tanılabilirliği %63'tür. Yüksek bir PVR, izlem ve medikal tedavi için kontraendikasyon değildir ancak kötü prognoz olduğu akılda tutulmalıdır. PVR miktarının 350 ml üzerinde olması semptomların progrese olacağı anlamına gelmektedir.

### Üroflovetri

Üroflovetri, idrar akış hızını ölçmenin ve kaydetmenin basit, güvenli, ucuz ve non-invaziv yolunu sunan bir testtir. Üroflovetride ana parametreler maximum akım hızı (Qmax), işenen hacim, PVR ve akış paternidir. Üroflovetri de işeme hacmi > 150 mL olacak şekilde değerlendirilmelidir. İşenen hacim < 150 mL ise, Qmax veya akış paterni anormalse üroflovetri ölçümlerinin tekrarlanması faydalıdır. En sık görülen üretral darlık ve BPH bağlı üroflovetri paternleri figür1,4. de gösterilmiştir.



Figür 3. AÜSS sebep verebilecek hastalıklar.



Figür 4. BPH bağlı obstrüktif patern

## Voiding Sistoüretrografi

VUCUG, tek başına, AÜSS ile başvuran hastalarda rutin tanı çalışması olarak önerilmez, ancak veziko-üretal reflü, üretra darlığı veya üretra obstrüksiyonların tespiti için yararlı olabilir. Retrograd üretrografi, daha önceden travmatik üretal girişimi olan, üretra darlığı cerrahisi geçirmiş, üretra darlığı cerrahisi planlamada, üroflowmetride darlık paterni olan hastalarda, darlık bölgesinin yeri ve uzunluğu hakkında ek olarak yararlı olabilir.

## Ürodinami

AÜSS ile başvuran hastalarda miksiyon sorunun obstrüksiyona mı bağlı yoksa detrusör aktivite azlığına bağlı olduğunu anlamak görüntüleme ve üroflowmetri ile anlamak mümkün değildir. Bu 2 ana nedeni ayırt etmek için basınç akım çalışması yapılmalıdır.

Basınç akış çalışmalarında obstrüksiyon göstergesi; boşaltma sırasında artan detrusör basıncı ve azalan idrar akış hızıdır. Detrusör underaktivitesinde ise akım hızı yavaşken detrusör basınçları düşüktür. Mesane çıkım tıkanıklığı  $p_{det}Q_{max} - 2Q_{max}$  denklemine göre hesaplanır bu denkleme göre sonuç  $>40 =$  obstrüksiyon var;  $BOO 20-40 =$  gri-zon; ve  $BOO < 20 =$  obstrüksiyon yok şeklinde raporlanabilir. Alt üriner sistem obstrüksiyonu olan her hastadan ürodinamik çalışmalar rutin bir tanı yöntemi değildir.

## Tanısız Sistoskopi

Sistoskopi, üretra ve mesanedeki patolojileri saptamanın yanında obstrüksiyone sekonder olarak gelişen mesane bulgularını görmemiz açısından da önemlidir. Obstrüksiyon değerlendirilmesi için yapılan sistoskopide, üretra darlığı, PUV, prostat hiperplazisi, mesane boynu yüksekliği gibi obstruktif patolojilerin tanısı konulabilir, ayrıca mesanedeki trabekülasyon, mesane kapasitesi, selül ve divertikül gibi obstrüksiyonun dolaylı göstergelerinde direk görme imkanı sağlar.

Alt üriner sistem obstrüksiyonları değerlendirilirken hastaların yaşı, cinsiyeti, önceden geçirilmiş cerrahileri, nörojenik hastalıkları, komorbiditeleri göz önüne alınarak bir tanı algoritimi oluşturulmalı ve tedavi planı tanıya göre yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Anumba DO, Scott JE, Plant ND, Robson SC. Diagnosis and outcome of fetal urinary tract obstruction in the northern region of England. *Prenat Diagn* 2005; 25:7–13.
2. Lissauer D, Morris RK, Kilby MD. Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:464–470

3. Bernardes LS, Aksnes G, Saada J, Masses V, Elie C, Dumez Y, Lortat-Jacob SL, Benachi A. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:419–423
4. Holcomb GW III, Patrick Murphy J, St Peter SD. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery. 7th ed.; 2019. p.884–885.
5. Karmarkar SJ. Long term results of posterior urethral valves: a review. *Pediatr Surg Int*. 2001.p.17:8–10.
6. Sarhan OM, El-Ghoneimi AA, Helmy TE, Dawaba MS, Ghali AM, Ibrahim E-HI. Posterior urethral valves: multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. *J Urol*. 2011;185:2491–2496.
7. Ibrogba, E.R., et al. Fetal lower urinary tract obstruction: What should we tell the prospective parents? *Prenat Diagn*.2020; 40: 661.
8. Debska, M., et al. Early vesico-amniotic shunting - does it change the prognosis in fetal lower urinary tract obstruction diagnosed in the first trimester? *Ginekol Pol*, 2017;88: 486.
9. Sarhan, O., et al. Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. *J Pediatr Urol*. 2010; 6: 11.
10. Coleman, R., et al. Nadir creatinine in posterior urethral valves: How high is low enough? *J Pediatr Urol*. 2015; 11: 356.
11. Lemmens, A.S., et al. Population-specific serum creatinine centiles in neonates with posterior urethral valves already predict long-term renal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28: 1026.
12. Lumen N, Hoebeke P, Willemsen P, De Troyer B, Pieters R, Oosterlinck W. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol*. 2009;182:983–987.
13. Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology*. 2005;65:1055–1058.
14. Santucci RA, McAninch JW. Urethral reconstruction of strictures resulting from treatment of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2002;29:417–427.
15. Tasci AI, Ilbey YO, Tugcu V, Cicekler O, Cevik C, Zoroglu F. Transurethral resection of the prostate with monopolar resectoscope: single-surgeon experience and long-term results of after 3589 procedures. *Urology*. 2011;78:1151–1155.
16. Das S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans—a review. *World J Urol*. 2000;18:382–387.
17. Smith M D, Seth J H, Fowler C J, Miller R F, Panicker J N. Urinary retention for the neurologist. *Pract Neurol*. 2013;13(05):288–291.
18. Panicker J N, Fowler C J, Kessler T M. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015;14(07):720–732.
19. Fowler C J, Panicker J N, Drake M. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(05):470–477.
20. Sarma AV, Wei JT. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *N Engl J Med* 2012;367(3):248–57.
21. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5-alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2000;37:367–80.
22. Simon RM, Howard LE, Moreira DM, et al. Does prostate size predict the development of incident lower urinary tract symptoms in men with mild to no current symptoms? Results from the REDUCE trial. *Eur Urol*. 2016;69:885–91.
23. Schwinn DA, Roehrborn CG. a1-Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*. 2008;15:193–9.
24. Roehrborn, C.G. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology*. 1998;51: 19.
25. Roehrborn, C.G., et al. Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. *Urology*. 2001;57: 1087.

26. Bosch, J.L., et al. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol.* 2004; 46: 753.
27. Kayikci, A., et al. Free prostate-specific antigen is a better tool than total prostate-specific antigen at predicting prostate volume in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology.* 2012; 80: 1088.
28. Oelke, M., et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol.* 2007; 52: 827.
29. Abrams, P., et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29: 213.
30. J.N. Cornu (Chair), M. Gacci, H. Hashim, T.R.W. Herrmann, S. Malde, C. Netsch, C. De Nunzio, M. Rieken, V. Sakalis, M. Tutolo Guidelines Associates: M. Baboudjian, N. Bhatt, M. Creta, M. Karavitakis, L. Moris. *EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) European Association of Urology 2024*

Ramazan UĞUR, Abdülmuttalip ŞİMŞEK

## 1. GİRİŞ

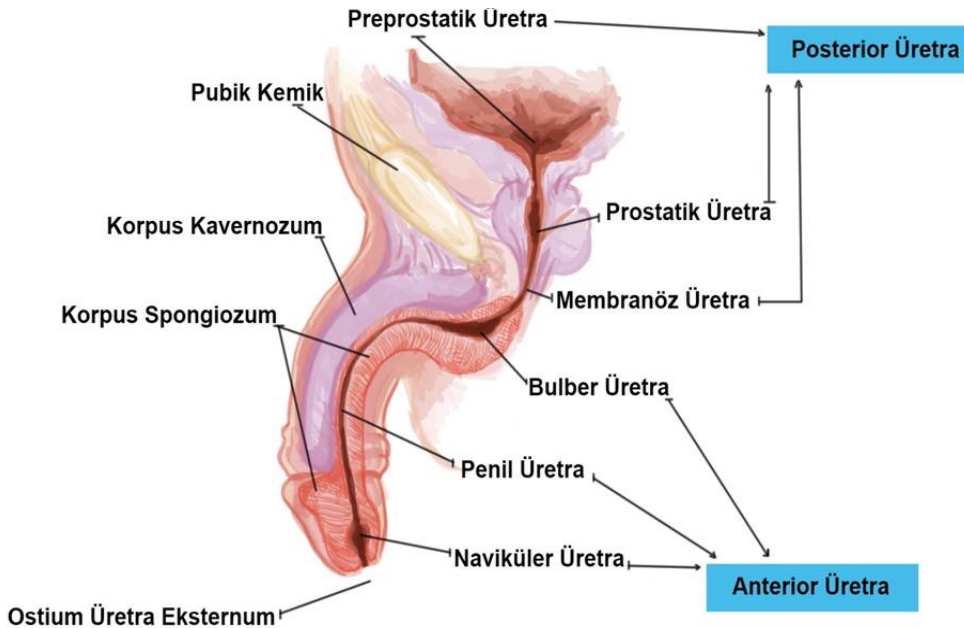
Üretra darlığı, üretranın herhangi bir nedenle hasarlanması sonrası, üretra epiteli ya da epitelin hemen altında bulunan korpus spongiosum tabakasının skarla iyileşmesidir. Korpus spongiosumun subepitelyal dokusunda gelişen skar, komşu dokulara yayılarak spongiyofibrozise neden olur ve progresif olarak ilerleyebilir. Temel patofizyolojik olay; üretral epitel kaybı sonrası idrarın aralıklı olarak spongios doku içerisine sızması, bu sızıntıya verilen doku reaksiyonu ile spongiyofibrozis oluşumu ve neticede üretral çapın daralmasıdır. Normal üretral spongios doku % 75 oranında tip I kollajen ve % 25 oranında tip III kollajenden oluşur. Üretra darlığında ise daha esnek yapıda olan tip III kollajen miktarın-

da azalma (% 16'ya düşer) ve tip I kollajen miktarında artış (% 84'e çıkar) gözlenir. Sonuç olarak gelişen skar dokusu nedeniyle üretra lümeni daralır ve semptomatik durum oluşur.

## 2. ÜRETRA ANATOMİSİ

Erkeklerde üretra, mesane boynunda ostium üretra internum'dan başlayıp glans penis'in ucunda ostium üretra eksternum'da vücut dışına açılır. Ortalama 18-20 cm uzunluğundadır ve normal çapı 8-9 mm'dir (Resim-1).

Anterior üretra ve posterior üretra olmak üzere iki kısma ayrılır. Posterior üretra hareketsiz ve sabitken, anterior üretra mobil yapıdadır. Anterior üretra;



Resim 1. Erkek üretra anatomisi (İllüstrasyon Dr. Emre Korkmaz tarafından yapılmıştır ve izniyle kullanılmıştır).



naviküler üretra, penil üretra ve bulber üretra olmak üzere üç bölümden oluşur. Posterior üretra ise; preprostatik üretra, prostatik üretra ve membranöz üretradan oluşur. Preprostatik üretra, üretranın mesane boynu içerisinde kalan yaklaşık 1-1,5 cm uzunluğundaki kısmıdır. Daha sonra üretranın en fazla genişleyebilme yeteneğine sahip olan 3-4 cm uzunluğundaki prostatik üretra gelir. Posterior üretranın son kısmı, ortalama 1,2 cm uzunluğunda, üretral meatustan sonra üretranın en dar, en az genişleyebilen ve de en kısa bölümü olan membranöz üretradır. Kadınlarda ise üretra, erkeklere oranla daha kısa, ortalama 4 cm uzunluğundadır ve vaginal açıklığa açılır.

### 3. EPİDEMİYOLOJİ

Üretra darlığı her yaş grubunda görülmekle birlikte erkeklerde ortalama görülme yaşı 45'dir ve 55 yaşından sonra belirgin bir artış gösterir. İnsidansı 100.000 erkekte 229-627'dir. Erkeklerde en sık anterior üretra darlığı görülür (%92.2), anterior üretrada da en sık bulber üretra darlığı (%46.9) görülür.

Kadınlarda üretra darlığı erkeklere göre daha az görülür ve ilk planda öne çıkan tanılar arasında yer almayabilir. İnataç ve tekrarlayan alt üriner sistem semptomları (%2-29) ile başvuran hastaların %4-20 (%0.08-5.4)'sinde gerçek üretra darlığı görülür.

### 4. ETİYOLOJİ

Etiyolojik nedenler; coğrafik faktörler, sosyoekonomik faktörler ve sağlık hizmetlerine erişim gibi birçok faktöre göre değişkenlik gösterir. Gelişmiş ülkelerde %41 oranıyla idiyopatik nedenler daha ön planda seyrederken, %35 oranıyla iatrojenik nedenler (hipospadias cerrahisi, endoskopik cerrahiler) ikinci sırada yer alır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise en sık neden %36'luk oran ile travmadır.

Meatal ve penil darlıklarda genellikle Liken sklerozis (LS) ve hipospadias cerrahisi etkenken, posterior darlıklar ise travma ve prostata yönelik cerrahlere bağlı(transüretral prostat rezeksiyonu, radikal prostatektomi vb.) gelişir.

Liken sklerozis, daha çok genç ve orta yaş erkekleri etkileyen önemli bir inflamatuvar nedendir. Genellikle glans inflamasyonu ile başlayan LS'de %20 oranında üretra tutulur ve proksimale doğru ilerleyerek panüretral darlık da yapabilir ki % 48,6 ile panüretral darlığın en sık nedenidir. Fizik muayene ile tanısı koyulabilir ve sık tekrar etme özelliği gösterir. Etiyolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da otoimmünite en önemli faktör

olarak düşünülmektedir. Daha yüksek ortalama vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, tütün kullanımı, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda sünnetsiz kişilerin sünnetli kişilere oranla daha fazla LS riski taşıdığı ve sünnetin LS açısından koruyucu olduğu tespit edilmiştir.

Geçmişte %40 oranında önemli paya sahip olan cinsel yolla bulaşan hastalıklara bağlı (Özellikle Gonokoksik enfeksiyon) gelişen inflamatuvar üretral darlıklar, günümüzde güvenli cinsel uygulamaların teşviki, cinsel sağlık tedavilerine daha kolay erişim ve uygun antibiyotiklerin kullanımı sayesinde çok daha nadir görülmektedir (gelişmiş ülkelerde vakaların %0,9 ila %4,6'sını oluşturmaktadır). Burada üretral darlığın, tek bir enfeksiyondan daha çok uygun şekilde tedavi edilmemiş, tekrarlayan ve neticede kronikleşmiş enfeksiyonlar sonucu oluştuğu bilinmelidir. Düşük gelirli ülkelerde ise %41,6 ile hala en önemli neden olmaya devam etmektedir.

İatrojenik üretra darlıkları, gelişmiş ülkelerde en önemli nedenlerden biri olarak gösterilmektedir (%32-79). Üretral kateterizasyon, transüretral prostat ve mesane rezeksiyonu, radikal prostatektomi, retrograd ureter veya renal taş cerrahisi ve pelvik radyoterapi gibi girişimlerin artması ile etiyojisi de önemini artırmaktadır. Üretral kateterizasyona bağlı üretra darlığının önlenmesinde, ürologlar tarafından üroloji dışı hekimlere ve hemşirelere verilecek eğitim ile önemli katkı sağlanacaktır.

Eksternal travma erişkinlerde en sık ikinci nedendir. Eksternal travmatik darlıklar daha çok ata biner tarzda oluşan bulber üretral travmalara bağlı gelişir. Penis mobil yapıda olması nedeniyle, penil üretra travmaya daha az maruz kalır ve sonuç olarak travmaya bağlı penil üretra darlığı daha nadir görülür. Penil fraktür ilişkili darlıklar %15 oranında görülür. İdiyopatik nedenler genç hastalarda görülmektedir. Bu durum çocuklukta geçirilen ve fark edilmeyen travmalara veya embriyolojik gelişimde füzyon bölgelerinde darlık gelişmesine bağlanmıştır. Yaşlılardaki idiyopatik darlıklarda ise, azalmış kan akımı ve iskemi sorumlu bulunmuştur.

Posterior darlıklar daha çok pelvik fraktürler olmak üzere, prostat cerrahileri ve prostata yönelik radyoterapi sonrası gelişir. Mesane boynu ve prostatik üretra darlıkları genellikle prostata yönelik cerrahi veya radyoterapi sonrası gelişirken, membranöz üretra darlıkları iatrojenik veya distraksiyon defekti olarak isimlendirilen travmaya bağlı gelişir. Travmatik hasarın şiddetine göre, üretral defekt, üretranın bozulmadan incelipl uzamasından, kısmen veya komplet rüptürüne kadar deği-

şebilir. Bu nedenle erektil disfonksiyon (ED) görülme ihtimali en fazla olan gruptur.

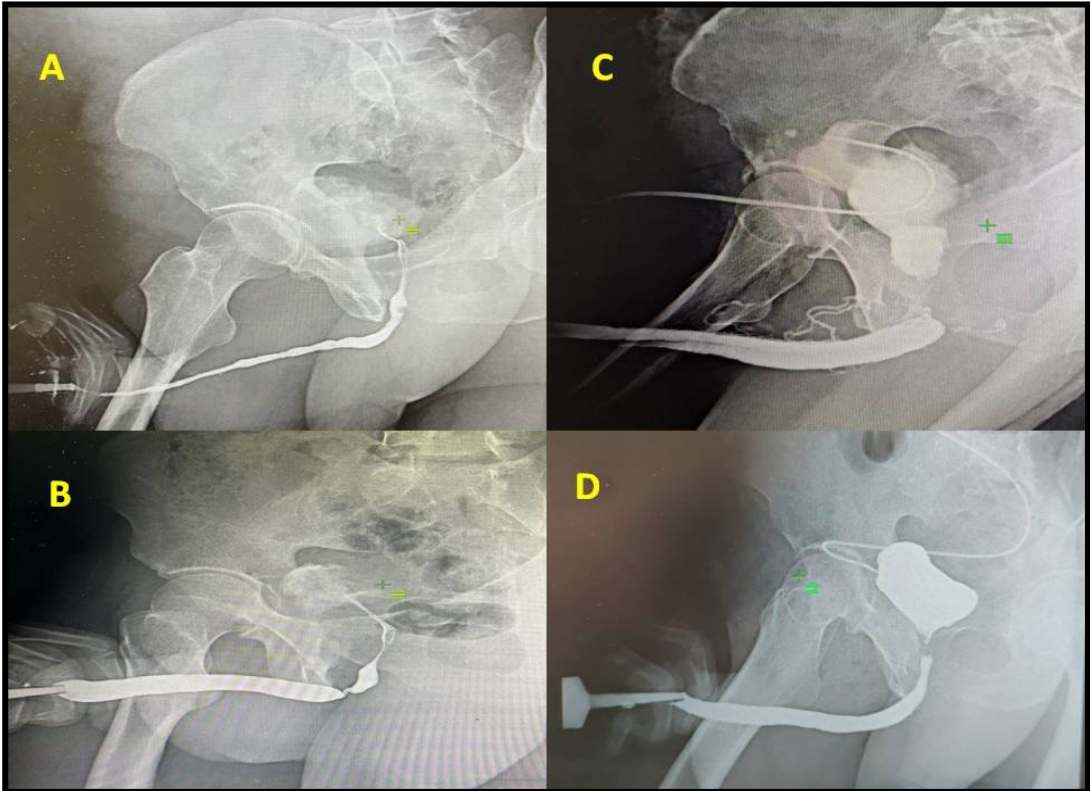
Kadınlarda üretra darlığı etiyojisi, %48,5 idiyo-patik, %24,1 iatrojenik, %16,4 travma kaynaklıdır. Zorlu/travmatik kateterizasyon, tekrarlayan üretral dilatasyon, divertikül ameliyatı, fistül onarımı ve idrar inkontinans cerrahileri gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Üretranın en sık etkilenen segmenti orta veya orta-dis-tal kısmıdır (%58). Panüretral darlıklar kadınlarda nadirdir.

## 5. SINIFLANDIRMALAR

Üretra darlıklarının sınıflandırılması lokalizasyon ve darlığın derecesine göre iki grupta değerlendirilir. Darlığın lokalizasyonuna göre anterior ve posterior üretra darlığı olarak iki sınıfa ayrılır. Anterior üretral darlıklar; meatal, penil, bulber, ve penobulber darlıklardan oluşurken, membranöz, prostatik ve mesane boynu darlıkları da posterior üretra darlığı başlığı altında incelenir. Üretral lümen çapına göre ise; 0-5 arasında "0" normal çap, "5" tam tıkalı darlık olmak üzere kategorize edilir. Lümen çapı 11-16 Fr arasındaki darlıklar düşük dereceli darlıklar, 10 Fr ve altındaki darlıklar ise yüksek dereceli darlıklar olarak değerlendirilir.

## 6.TANI

Tanısal değerlendirmeye öncelikle tam bir tıbbi öykü alınarak başlanmalı, eksiksiz genitouriner sistem muayenesi yapılmalıdır. Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçüsü(PROM) kullanılarak objektif veriler elde edilmelidir. İdrar analizi yapılmalı, piyürü saptanması halinde idrar kültürü alınarak uygun antibiyotik ile tedavi edilerek cerrahi öncesi idrar sterillliği sağlanmalıdır. Üretra darlığı tanısında kolay uygulanması, invaziv olmaması ve rahatlıkla tekrarlanabilmesi gibi avantajları olan üroflovetri ile maksimum idrar akım hızı ve işeme paterni değerlendirilmeli, rezidüel idrar miktarına bakılmalıdır. Üretra darlığının lokalizasyonunu tam olarak belirlemek ve uzunluğunu değerlendirmek için üretrografi çok önemli bir tanı aracıdır. Özellikle anterior üretra darlığı tanısında altın standart olarak kabul edilen retrograd üretrografi (RUG), ilk kez 1910 yılında Cunningham tarafından kullanılmıştır. Ancak posterior üretra darlıklarında ve mesane boynu patolojilerinde RUG tek başına yetersiz kalacağından, bu olgularda RUG, antegrad üretrografi/miksiyonel sistoüretrografi (MSUG) ile birlikte yapılmalıdır (Resim-2). Darlık şüphesi olan durumlarda, darlığın netleştirilmesi ve detaylandırılması için üretrosistostopi yapılabilir. Fleksible sistoskop ile retrograd veya sistostomi yolu ile antegrad



**Resim 2.** A ve B' de RUG, C ve D'de RUG ve MSUG'a ait görüntüler. A:Panüretral darlık, B:Eksternal travma nedeniyle oluşan bulber üretral darlık, C: Prostat cerrahisi sonrası gelişen prostatik üretradan membranöz üretraya uzanan darlık, D: Radikal prostatektomi sonrası gelişen veziköüretral anastomoz darlığı.

yapılan üretroskopi, darlığın yeri ve uzunluğunu tespit etmede ve planlanacak cerrahi tipini belirlemede çok önemli katkılar sunar. Ultrasonografik olarak da spongiofibrozisin uzunluk ve dansitesini belirlemek mümkündür. Ultrasonografi, radyasyon maruziyetini azaltmada önemli bir avantaj sağlarken operatör bağımlı olması nedeniyle kullanım oranı düşük kalmaktadır. Manyetik rezonans(MR) görüntüleme erkek üretrasının değerlendirilmesinde, maliyetin yüksek olması ve teknik zorluklar nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. Son zamanlarda aktif periüretral inflamasyonlu ve özellikle de pelvik fraktür sonrası komplet rüptürlü olgularda; periüretral yumuşak doku, prostatın lokalizasyonu ve eşlik eden pelvik hematoma hakkında ayrıntılı bilgi edinme imkânı sunması nedeniyle MR üretrografi kullanımını giderek artmaktadır. Ancak rutin olarak kullanımını önerilmemektedir.

## 7. TEDAVİ

Darlık etiyojisi, yeri ve uzunluğu netleştirildikten sonra sıra operasyon şeklini belirlemeye gelmektedir. Hangi tedavi uygulanacağı darlığın lokalizasyonuna göre farklılık arz eder. Tedavi seçeneklerine bakıldığında genel olarak bunların; üretral dilatasyon (UD), direkt visual internal üretrotomi (DVIU) ve açık onarım-üretroplastisi oldukları görülmektedir.

### 7.1 .Suprapubik Kateter

Üretranın herhangi bir şekilde kateterize edilememesi, travmaya bağlı üretral bütünlüğün kaybolması durumunda, endoskopik ve açık cerrahi onarıma uygun olmayan frajil hastalarda suprapubik mesane kateteri ile üriner diversiyon sağlanır. Ayrıca tekrarlayan self-kateterizasyon yapan ve kalıcı üretral kateteri olup üretroplastisi planlanan hastalarda darlık segmentinin stabilizasyonu için üretral istirahat (rest) amaçlı yine suprapubik kateter kullanılmaktadır.

### 7.2 .Endoskopik tedaviler (Dilatasyon, İnternal üretrotomi, İlaç kaplı balon dilatasyonu İntralezyonel enjeksiyonlar, Üretral stentler)

Üretral dilatasyon, kısa segment darlıklarda (<1 cm), hızlı çözüm isteyen hastalarda, ek başka girişimi kaldıramayacak çoklu eşlik eden hastalığı olan ve sınırlı yaşam beklentisi olan hastalarda tercih edilebilir. Meatal darlıklarda ilk tercih edilecek tedavi yöntemlerinden biridir. Üretral dilatasyon sıklıkla lokal anestezi altında yapılırken genel anestezi, spinal anestezi ve sedasyon ile de yapılmaktadır. Üretra dilatasyonu direkt endoskopik

görüş altında yapılabilirken kör şekilde de yapılmaktadır ancak direkt görüş altında yapılmasına göre komplikasyonları daha fazladır.

Direkt visual internal üretrotomi ise "0" derece optik eşliğinde 17-20 Fr sistoskop ile kısa üretra darlığının soğuk bıçak ile saat 12 hizasından insize edilmesi şeklinde, ilk tanımlandığı 1973 yılından beri yaygın olarak kullanılır. Değişik başarı oranlarına rağmen kolay uygulanması, düşük maliyeti, hastanede kısa kalış süresi ve tekrarlanabilir olması nedeniyle sık tercih edilmektedir. Özellikle saat 10 ve 2 pozisyonunda yapılan derin insizyonlar korpus kavernoza ve korpus spongioza arasında fistüle yol açarak ED'ye yol açabildiği için insizyon derinliğine dikkat edilmelidir. Lazer üretrotomi ise Argon, carbon dioxide, excimer, diode, KTP ve Nd:YAG gibi çeşitli lazer türleri kullanılarak yapılmaktadır ve genel olarak lazer üretrotomisinin soğuk bıçak üretrotomi ile benzer başarı oranına sahip olduğu bildirilmektedir. İster soğuk bıçak isterse lazer üretrotomi olsun, genel olarak üretrotomisinin başarısı, ortalama %20-25 civarında olmakla birlikte %8 ile %70 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir.

Gerek UD gerekse de DVIU penil üretral darlıklarda önerilmemektedir. Soliter darlıklar, bulber üretral darlıklar, uzunluğu 2 cm'den kısa darlıklarda tercih edilebilir. Önceki tedaviden 3 ila 6 ay sonra darlık nüksü gibi uygun durumlarda DVIU veya UD tekrar yapılabilir. İlk DVIU veya UD sonrası 3 ay veya daha kısa sürede tekrarlayan darlık, ikinci dilatasyondaki zayıf başarı oranının göstergesidir ve 48 ay sonra hiçbir değerinin olmadığı bulunmuştur. Öte yandan, eğer darlık ilk işlemde 6 ay sonra tekrarlırsa, DVIU veya UD tekrarı 48 ayda %40'lık bir üretral açıklık oranı sağlayabilir. Hastada üretroplastisi düşünülüyorsa, DVIU/UD, darlık uzunluğu ve karmaşıklığını artırıp üretroplastisi başarı oranını azaltacağı için ikiden fazla yapılmamalıdır. Üretroplastisi sonrası çok kısa segment, membran şeklinde darlıklarda genelde ilk planda DVIU/UD tercih edilir.

İntraluminal tedaviler sonrası, üretral skarlaşmayı azaltmaya yönelik, fibroblastların proliferasyonunu önlemek amacıyla, adjuvan intralezyonel enjeksiyonlar (Steroidler, Mitomycin C, Trombositten zengin plazma (PRP)) önerilmektedir. İntralezyonel enjeksiyonların eklenmesinin sadece DVIU'a yapılanlara göre erken dönemde üretral açıklık oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Öte yandan bu tedavilerin off-label uygulanması, deneyimin azlığı, ilaçların dozu, miktarı ve uygulama tekniklerindeki belirsizlikler ve uzun dönem sonuçlarının yeterli olmaması nedeniyle klinik çalışmalar dışında rutin klinik uygulamalarda kullanılmamalıdır.

Intralezyonel enjeksiyonlarla benzer amaçlı kullanım anlayışına sahip ilaç kaplı balon dilatasyonda (İKBD)(*Drug-coated balloon dilatation*) amaç yine skarlaşmayı azaltarak nüksü önlemektir. Bir kemoterapotik ilaç olan ve antimitotik etkiye sahip Paklitaksel ile kaplı balon kullanılır. Çok merkezli randomize kontrollü çalışma olan ROBUST III çalışmasında, en fazla iki defa tekrarlamış, çoğunluğu bulber üretra darlığı olan, <3 cm anterior üretral darlıklarda, İKBD kombinasyonunun sadece DVIU/UD göre altı aylık anatomik açıklık (%75'e karşılık %27) ve bir yıllık tedavisizlik oranlarında (%83.2'ye karşılık %21.7) üstün olduğu görülmüştür. Komplikasyonlar açısından İKBD tedavisinden sonra daha sık görülen hematüri ve dizüri dışında (her iki olay için de %11'e karşılık %2), ROBUST III' teki tedavi kollarında çoğu yan etkinin benzer olduğu görülmüştür. Tedaviden sonraki altı aya kadar semende paklitaksel tespit edilmesi nedeniyle, partnerin çocuk doğurma potansiyeli varsa, doğum kontrolü yapılmalıdır.

Üretral stentler, üretra darlığı tedavisinde önerilmekle birlikte bulber üretrada DVIU/UD sonrası sadece geçici stent olarak üretroplasti için uygun olmayan/istemeyen hastalarla sınırlı bir grupta tercih edilebilmektedir. Üretral stentlere bağlı hematüri, üretral ağrı, üriner inkontinans ve kronik idrar yolu enfeksiyonu gibi komplikasyonların yüksek oranda görülmesi ve darlığın daha komplike hale gelerek, gerek stent çıkarılması gerekse daha sonra yapılacak olan üretroplasti başarısını zorlaştırdığı ve tedavi başarısını azalttığı için önerilmemektedir.

### 7.3.Üretroplasti

Endolüminal tedavi modaliteleri, semptomatik rahatlama sağlayan, küratif olmayan sık tekrarlanan ve bu nedenle hasta memnuniyeti düşük yöntemlerdir. Maliyet etkinlik, hastanede kalış süresi, anestezi riski ve komplikasyonlar açısından bakıldığında, ilk planda birebir kıyaslamada DVIU/UD' ye göre daha dezavantajlı gibi görünüyor olsa da, tekrarlayan işlemler ve komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda, üretroplastinin maliyet-etkinliğinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Üretroplasti, üretra darlığında küratif tek tedavi yöntemidir ve başarı oranı %80-95 arasındadır. Üretroplasti ile darlık, ya eksizyon ve primer anastomoz (EPA) ile veya flep/greft kullanılarak augmentasyon üretroplasti (AU) şeklinde yapılmaktadır. Genellikle; travmatik, kısa segment (<2 cm), yoğun spongiofibrozis içeren ve lümenin tam obstrükte olduğu darlıklarda EPA tercih edilirken daha uzun darlıklarda AU uygulanır. Üretroplastide başarılı bir tedavinin anahtarı; fibrotik alanın tamamen çıkartılması, üretral uçların

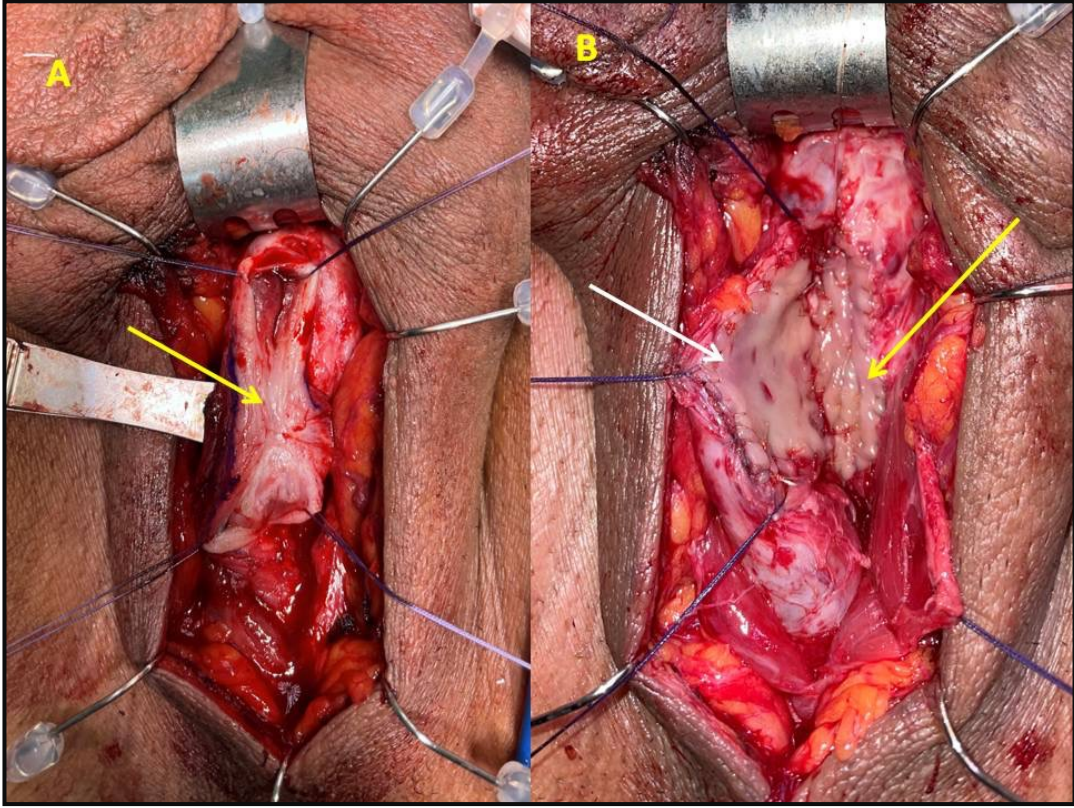
spatüle edilerek yeterli lümen oluşturacak çapa ulaşılması, anastomoz edilecek üretral uçların tamamen sağlam mukozadan oluşması, oval, gerilimsiz ve geniş bir anastomoz yapılmasıdır.

#### 7.3.1.Meatal ve Fossa Navikülaris Darlıklarında Meatotoplasti/Üretroplasti

Meatal darlıklarda genellikle ilk planda meatotomi/üretrotomi gibi daha az invaziv yöntemler kullanılır. Bu tedavinin başarısız olduğu durumlarda definitif tedavi olarak meatoplasti/üretroplasti yapılır. Başarı oranı %57-100 arasındadır. Bu amaçla penil flep ve oral mukozal greft (OMG) gibi çeşitli flep ve greftler kullanılarak tek veya çok aşamalı onarım yapılır.

#### 7.3.2.Penil Üretra Darlıklarında Üretroplasti

Penil üretrada endolüminal tedaviler sık nüks etme özelliği gösterdiğinden açık cerrahi onarım endoskopik tedaviye oranla daha fazla tercih edilir ve genellikle AU yapılır. Anastomotik üretroplasti kordi riskinden dolayı >1 cm'den uzun penil üretral darlıklarda yapılmamalıdır. Substitüsyon; flep, greft veya bazen her ikisi birlikte kullanılarak yapılırken en sık bukkal mukozal greft (BMG) tercih edilir. Özellikle LS ilişkili darlıklarda, nüks ihtimali nedeniyle genital dokular, greft ve flep olarak kullanılmamalıdır. Liken skleroziste OMG kullanılmalı, engel bir faktör olmadıkça prosedür tek aşamalı olarak yapılmalıdır. Penil üretrada ventral spongios doku kalınlığı bulber üretraya göre daha ince olduğundan, sakkülasyon ve yetersiz beslenme gibi komplikasyonları önlemek için greftler sıklıkla dorsal onlay olarak yerleştirilir. Greftler en sık dorsal veya dorsolateral olmak üzere, ventral ve double(dorsal+vental) onlay teknikleri kullanılarak yerleştirilir. Penil veya skrotal greft/flep dokuları da benzer şekilde dorsal veya ventral yerleştirilir (Resim-3). Penil üretrada AU tercih edilmekle birlikte prosedür tek veya çok aşamalı yapılabilir. Cerrahi tedavi kararı, etiyojiye, lokalizasyona, lümen çapına, uzunluk ve spongiofibrozisin derecesine göre değişmektedir. Geçirilmiş ameliyat öyküsü, üretral plate varlığı-yokluğu ve kalitesi, flep veya greft olarak kullanılacak dokuların bulunup bulunmaması, cerrahi tecrübe ve doku transfer tekniklerine hakimiyet de alınan kararı etkileyen faktörlerdendir. Karar verilmesi gereken diğer bir konu ise yapılacak cerrahinin tek aşamalı mı yoksa çok aşamalı yapılacağıdır. Önceleri iki-aşamalı terminolojisi kullanılırken, yapılan çalışmalarda ikinci aşama öncesi kullanılan greft veya flepte kontraktür, nekroz ve yetersizlik gibi nedenlerle yaklaşık %20-38 oranda iki aşamadan daha fazla



**Resim 3.** Bulber üretrada tama yakın oblitere segmentin de bulunduğu yaklaşık 3,5 cm'lik darlığı olan hastada yapılan double-face AU. A: Sarı renkli ok ile oblitere üretral kısım gösterilmektedir. B: Beyaz ok spongioz doku üzerine, Sarı ok ise korpu kavernozum üzerine tespiti yapılan OMG gösterilmektedir.

onarım yapıldığından “çok aşamalı” terminolojisi daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Geçirilmiş hipospadias onarımı öyküsü, birden fazla başarısız onarım, apse veya taşla ilişkili fistülize komplike darlık, üretral plate'in ileri derecede daralmış olduğu yoğun fibrotik ve skarlı olduğu durumlarda, yetersiz uygun spongioz doku, penil/skrotal cilt ve dartos dokusu yokluğunda çok aşamalı teknikler tercih edilir. Komplike ve kompleks olmayan, tek aşamalı onarım yeterli ve uygun üretral lümen (>6 Fr) ve greft/flep varlığı ve hastanın çoklu cerrahi prosedür istememesi ve LS gibi durumlarda ise tek aşamalı teknikler kullanılabilir. Mangera ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tek ve çok aşamalı tekniklerde, çok aşamalı tekniklerin tek aşamalı tekniklere göre daha yüksek oranda üretral açıklık sağladığı ve tüm prosedür tipleri için genel başarı oranlarının sırasıyla; %75,7 ve 90,5% olduğu bildirilmiştir.

### 7.3.3. Bulber üretra Darlıklarında Üretroplasti

Bulber üretrada kısa segment (< 1cm) darlıklarda, yoğun spongiofibrozis olmadığı durumlarda genellikle bir defa DVIU/UD çoğu otör ve merkezin tercih ettiği yaklaşımdır. Endoskopik tedavinin başarısız olduğu

durumlarda üretroplasti yapılır. Komorbiditesi olmayan, yaşam beklentisi yüksek ve küratif tedavi isteyen hastalarda birinci basamak tedavi seçeneği olarak da üretroplasti yapılabilir.

Kısa segment darlıklarda ki bu segment uzunluğu <2 cm altındaki darlıklar olarak genel kabul görmektedir, EPA tercih edilir. Bu tür darlıklar, genelde ata binner tarzda olan yaralanmalar sonucu oluşur. Tedavide amaç tam veya tama yakın oblitere skarlı ve spongiofibrotik dokunun eksiz edilmesi ve oval, mukoza-mukoza olacak şekilde gerilimsiz bir anastomozun sağlanmasıdır. Kısa segment darlıklarda EPA için genel başarı oranı %85 ile %98,5 arasında değişmektedir. Bu prosedürde spongioz doku transekte edildiği ve buna bağlı ED, penil kısalma, kordi, penil duyu bozukluğu ve kaybı, soğuk glans gibi komplikasyonlar bildirilmesi sonrası non-transekting EPA tekniği geliştirilmiş ve bu komplikasyonların daha az görüldüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde ED ve penil komplikasyonlara yol açmamak adına BMG üretroplasti (BMGU) de kısa segment darlıklarda tercih edilebilir ancak üretral açıklık oranı açısından başarı oranı EPA' dan düşüktür (iki ayrı çalışmada %91,5'a karşı %70 ve %88'e karşı %87).

Daha uzun segment bulber üretral darlıklarda ise greft ile AU tercih edilir. Genel başarı oranı %88-91 arasında değişmektedir. Kısmen daha uzun ancak bir bölümünde tam veya tama yakın oblitere darlık segment olması durumunda, gergin anastomozu önlemek adına, tam oblitere kısmın eksizyon ve ventralden primer anastomozu takiben dorsal onlay yerleştirilen greft ile augmentasyon yapılması tekniğine “*Augmente Anastomotik Onarım*” denilir ve başarı oranı %88-92 arasındadır. Spongioz dokunun transekte edilmediği “*Non-Transekting Augmente Anastomotik Onarım*” diğer bir alternatif tekniktir. *Non-Transekting-Heineke Mikulicz Striktüroplastisi* ve *Non-Transekting ve Damar Koruyucu Üretroplastisi* bulber üretrada alternatif diğer üretroplastisi teknikleridir. Bu tekniklerde temel amaç doğal anatomik yapıyı mümkün olduğu kadar koruyup cerrahi ile değiştirmemektir. Vasküler korucu teknikte bulber arter korunduğu için ereksiyon fonksiyonunun korunmasında avantaj sağladığı (%14’e karşı %4), üretral açıklığı sağlamada ise EPA ile benzer olduğu bildirilmiştir.

Bulber üretroplastisi sırasında bulbospongioz kas ventralden kesilerek açıldığı için kas ve perineal sinir hasarına neden olabilir. Bu düşünceden hareketle kas ve sinir koruyucu teknikler tanımlanmıştır. Sinir ve kas koruyucu olmayan yöntemle karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada bunun sadece operasyon sonrası ejakülasyon bozukluğunu (%8’e karşı %40) ve işeme sonrası damlamada (%4’e karşı %36) avantaj sağladığı tespit edilmiştir.

Bulber üretral darlıklarda üretroplastisi sonrası darlığın nüksetmesi durumunda, darlık kısa segment ise çoğunlukla ilk olarak DVIU/UD yapılır. Endoluminal tedaviye rağmen tekrarlayan veya uzun segment darlıklarda ise ReDo üretroplastisi yapılabilir. ReDo üretroplastisi başarı oranı primer üretroplastisi ile kıyaslanabilir seviyededir ve darlığın karakteristikleri, kullanılan revizyon üretroplastisi tekniklerine göre %71 ile %94 arasında değişmektedir.

Greft yerleşimi için ilk olarak klasik ventral onlay teknik tanımlanmıştır. Barbagli tarafından dorsal onlay teknik tanımlandıktan sonra en sık uygulanan tedavi modalitesi olmuştur. Ancak bu yöntemle gerek korpus spongiozum, gerekse de korpus kavernozum üzerinde aşırı diseksiyon yapmanın nörovasküler yapılaraya çok fazla hasar verdiği gerekçesiyle Kulkarni tarafından üretranın tek taraflı mobilize edilerek greft yerleşiminin tek taraflı dorsolateral onlay yapıldığı teknik tanımlanmıştır. Tek taraflı onlay dorsolateral AU ile %90’ın üzerinde başarı bildiren çalışmalar mevcuttur. Daha sonra dorsal inlay, ventral inlay, ventral üretrotomi dorsal inlay (Asopa), ventral üretrotomi dorsal inlay ve venral onlay (Palminteri) ve augmente anastomotik

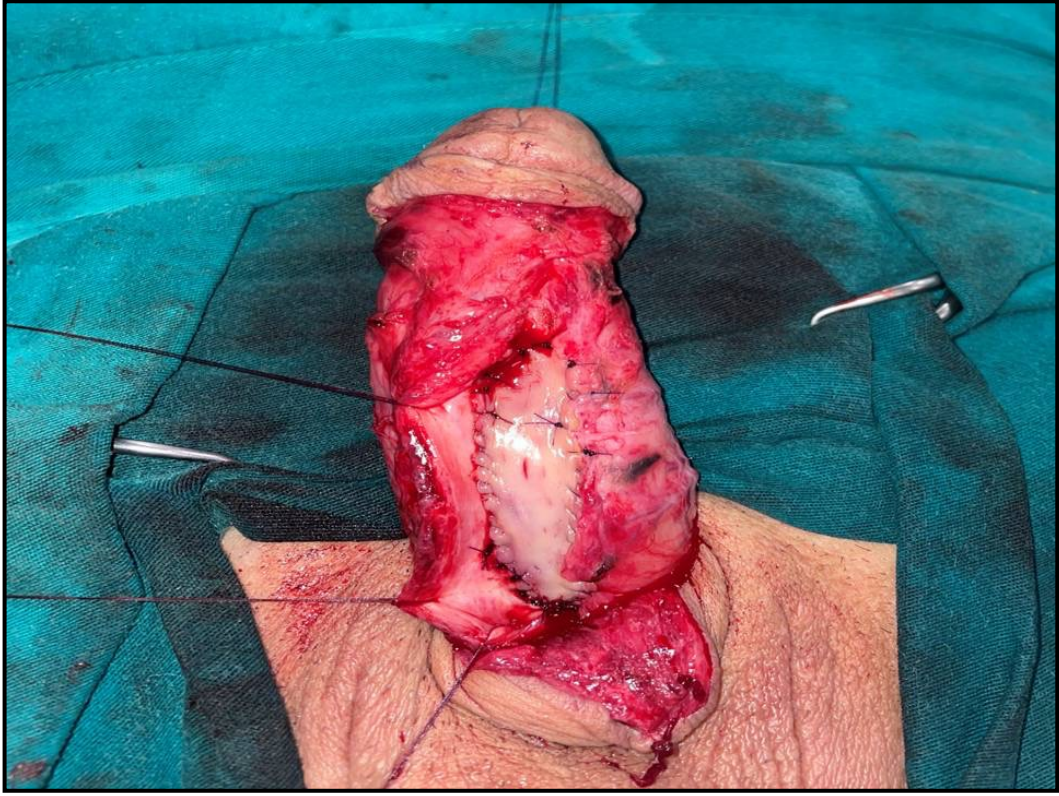
üretroplastisi teknikleri tanımlanmıştır. Dorsal onlay yaklaşım, daha ince dorsal spongiozumdan daha az kanama olması, greftin corpora cavernosa’ya daha stabil sabitlenmesi, daha zengin besleyici bir greft yatağı ve neredeyse hiç sakkülasyon görülmemesi gibi avantajlara sahipken, diseksiyon zorluğu ve üst cerrahi deneyim gerektirmesi dezavantajlı yönüdür. Ventral onlay ise daha iyi bir ekspozure sağlanması, radyasyona bağlı darlıklarda veya özellikle uzun darlıklı yüksek riskli hastalarda avantajlıyken sakkülasyon ve üretrokütanöz fistül riskinin daha yüksek olması açısından dezavantajlıdır. Greft yerleşiminin üretral açıklığı sağlamadaki başarısına baktığımızda ise lokalizasyonun üretral açıklık üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir.

### 7.3.4. Panüretral Darlıklarında Üretroplastisi

Darlık segmenti penil ve bulber üretrayı birlikte etkilemişse “*panüretral darlık*” terminolojisi kullanılır. Ayrıca penil ve bulber üretrada ayrı ayrı çoklu darlık segmentlerinin aynı anda bulunması da panüretral darlık diye ifade edilir. Panüretral darlık diyebilmek için tanımlanmış net bir uzunluk olmamakla birlikte çoğunlukla 10 cm üzerindeki darlıklar olarak kabul edilir. Panüretral darlıkların tedavisi kısa segment üretral darlıklara göre daha zordur. Bu darlıklar daha komplikedir ve fasiokütanöz flep, greft ve diğer doku transfer teknikleri gibi birçok tekniğin veya bu tekniklerin kombinasyonlarının beraber kullanılmasını gerektirir. Bu cerrahiler üretral rekonstrüksiyonda deneyimli cerrahlarca yüksek volümlü merkezlerde yapılmalıdır. Darlık etiyojisi ve özelliğine göre tek ve çok aşamalı teknikler kullanılır.

Çok aşamalı tekniklerin ilki Johanson tarafından tanımlanan iki aşamalı onarım tekniğidir. Bu tekniğin ilk aşamasında darlık segmenti en distalden başlanıp en proksimalde sağlıklı üretral lümeneye uzanacak şekilde, cilt insizyonu devamında üretrotomi ile üretranın tamamen açılır ve mukozal uçları penil cilt ile sütüre edilir. Dört-altı ay sonra yapılacak ikinci aşamada ise yeterli penil cilt varlığında üretral kateter üzerinden tübularizasyon sağlanarak prosedür tamamlanır. Bracka tekniğinde ise Johanson tekniğinden farklı olarak sonraki aşamada tübülerize edilecek doku için penil cilt, prepupal doku veya daha çok OMG tercih edilir.

Liken sklerozis gibi iki aşamalı prosedürlerde nüks ihtimali olan durumlar, tek aşamalı onarım için yeterli üretra veya flep/greft varlığı ve hastanın çoklu operasyon istememesi gibi durumlarda tek aşamalı onarımlar tercih edilmektedir. Tek aşamalı onarım greft veya flep ile yapılabilir. Cilt grefti kullanımı ilk olarak 1953 yılında Presman ve Greenfield tarafından tanımlanmıştır.



**Resim 4.** Dorsolateral onlay AU.

1993 yılına gelindiğinde El-Kassaby ve arkadaşlarının erişkin hipospadias onarımı için greft olarak bukkal mukoza kullanmaları, greft tercihinde bukkal mukoza yönünde ciddi bir dönüşüm ve değişim başlatmıştır. Bu konuda çığır açıcı yenilik ise Barbagli ve ark. tarafından BMG dorsal yaklaşımla tunika albuginea üzerine fiks ederek augmentasyon sağlaması olmuştur. Kulkarni dorsolateral onlay greft tekniği ile panüretral darlıklarda tek aşamalı onarımın mümkün olduğunu ortaya koymuştur (Resim-4). Penil invaginasyon ile tüm penil üretra ve bulber üretra tek seferde vizüalize edilerek panüretral darlıklarda ilave sirkümsizyon insizyonu gibi başka bir manevra ihtiyacı ortadan kaldırılmıştır.

Flep ile onarım ilk olarak 1968 yılında Orandi tarafından ventral penil cilt flebi olarak tanımlanmıştır. 1983 yılında Quartey transvers distal prepusyal veya penil cilt ada flebi kullanarak yeni bir teknik tanımlamıştır. 1993 yılında McAninch ise sirküler fasiokütanöz penil cilt flebi kullanarak yeni ve en sık kullanılan tekniği tanımlamıştır. Diğer bir yöntem ise greft ve flep dokusunun tek aşamada tübülize edilerek onarımın sağlanmasıdır ki başarı oranı oldukça düşüktür ve pek fazla tercih edilmez.

### 7.3.5. Posterior Üretra Darlıklarında Üretroplasti

Posterior üretrada darlık terimi için genel literatürde, “stricture” yerine “stenosis” terimi tercih edilir. Tedavi etiyolojisiye göre farklılık gösterir. Prostata yönelik cerrahiler ve radyoterapi sonrası gelişen posterior üretral stenoz (PUS)’larda genellikle; UD, DVIU ve transüretal rezeksiyon yapılır. Rekonstrüksiyon açısından deneyimli cerrahlarca yüksek volümlü merkezlerde açık/robotik onarım ile fibrotik segment tamamen çıkarılıp mesane boynu rekonstrüksiyonu da yapılır.

Travmatik PUS’larda, öncelikle çok dikkatli şekilde fleksible sistoskop eşliğinde üretral kateter yerleştirilmeye çalışılır. Üretral kateter yerleştirilebilirse hastanın genel durumunun düzelmesi sonrası kateter çekilip yeniden değerlendirilir ve duruma göre takip, internal üretrotomi veya üretroplasti yapılır. Üretral kateter yerleştirilemediği durumlarda muhtemelen parsiyel veya komplet rüptür oluşmuştur ve bu nedenle lümen bütünlüğü kaybolmuştur. Bu durumda suprapubik mesane kateteri takılarak idrar drenajı sağlanır ve 3 ila 6 ay sonra üretroplasti yapılır. Geç onarım tercih edilmesinin nedeni, travmaya bağlı oluşan hematoma rezolüsyonu ve prostatın normal lokalizasyonuna inmesi sayesinde defektif iki üretra ucu

arasındaki mesafenin azalması ve gerilimsiz uç uca anastomoz yapılmasına olanak sağlamasıdır.

Travmatik olmayan posterior üretral stenoz, benign prostat hiperplazisine bağlı cerrahiler, radikal prostatektomi, radyoterapi, kriyoablasyon ve HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) sonrası görülür. Darlık; bulbomembranöz bileşkede, prostatik üretrada, mesane boynunda veya vezikoüretral anastomoz hattında görülebilir. Tedavi kararı verilirken hastanın mevcut erekسیون fonksiyonu ve üriner kontinans durumu, operasyon sonrası inkontinans gelişmesi halinde artifisyel sfinkter takılması gerekebileceği ve hasta beklentileri ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Öncelikle daha az invaziv olan ve komplikasyonları daha az olan, ancak nüks ihtimalinin oldukça yüksek olduğu açıkça belirtilerek UD, DVIU ve trasüretral rezeksiyon tedavileri uygulanabilir. Başarısız olunması veya hastanın kalıcı çözüm istemesi durumunda açık/robotik onarım yapılır. Darlık segmenti bulbomembranöz darlıklarda 2.5 cm üzerinde ise AU, altında ise EPA yapılır. Prostatik üretral ve mesane boynu stenozunda ise Y-V plasti, T plasti ve oral mukozal greft ile subtrigonal inlay onarım yapılır. Vezikoüretral anastomoz darlıkları açık olarak perineal, abdominal ve abdominoperineal yolla veya robotik olarak abdominal yapılır. İnkontinans gelişim açısından abdominal onarımın perineal onarıma üstün olduğu tespit edilmiştir (%10'a karşı %83).

## 8. PERİNEAL ÜRETROSTOMİ

Normal üretral yoldan işemeyi sağlayacak onarım sağlanamadığı durumlarda perineal üretrostomi (PU) bir

tedavi seçeneğidir. Başarısız olmuş tekrarlayan hipospadias onarımı ve LS' ye bağlı kompleks ve komplike durumlar, tekrarlayan endoskopik girişimlere ve üreteroplastiye yanıt alınamaması, kanser kaynaklı üreterektomi ve penektomi yapılması, hastanın çoklu eşlik eden hastalığının olması ve birden fazla ameliyat gerekliliği durumunda hastanın bunu istememesi halinde PU tercih edilebilir. Perinostomi, ifade edilen nedenlerle kalıcı olarak uygulanabileceği gibi aşamalı onarım durumlarında, ikinci aşama öncesi geçici olarak da uygulanabilir. Johanson, Gil-Vernet-Blandy ve 7 Flap gibi çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Perineal insizyon; huni, ters U, lambda ve 7 rakamı şeklinde yapılır. Darlığın proksimal bulber üretra ve membranöz üretraya ulaştığı durumlarda OMG de kullanılır. Genel başarı oranı %70-95 olarak bildirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonu, kanama, skrotal ağrı ve uyuşukluk hissi, skrotal apse, ürosepsis ve yara yerinde açılma gibi komplikasyonlar beraberinde görülebilir (Resim-5).

## 9. KADIN ÜRETRA DARLIKLARININ YÖNETİMİ

Kadınlarda üretral darlıkların semptomları spesifik değildir ve bu nedenle genellikle tanısız değildir. Depolama ve boşaltım semptomları birlikte görülür. En sık işeme sıklığında artma (frequency)(%63) olmak üzere aciliyet ve ani sıkışma hissi, mesaneyi tam boşaltamama, idrar akımında zayıflama, idrar kaçırmama, zor işeme, enfeksiyon, noktüri ve disüri gibi semptomlarla kendini gösterir. Tanısal amaçlı ayrıntılı fizik muayene yapılarak vulvovaginal atrofi, olası skar dokuları ve diğer der-



Resim 5. Perineal Üretrostomi



matolojik değişiklikler tespit edilmelidir. En kolay ve tanısal değeri yüksek olan işeme testi ve sonrasında ultrason ile rezidü idrar ölçümüdür. Darlık şüphesi olması halinde, üretroskopi, MSUG, ürodinami/videoürodinami çekilmelidir. Özellikle dıştan bası ve malignite şüphesi olan durumlarda pelvik MR da tanısal değere sahiptir. Pediatrik enstrümanlar ile dahi endoskopik görüntülemenin yapılamadığı ve video ürodinami için üretral kateterizasyonun mümkün olmadığı ileri derecede darlıklarda, jel infüzyonlu translabial ultrason ile hem darlık tespiti hem de spongiofibrozis hakkında tanısal değerlendirme yapılabildiğini gösteren yenilikçi çalışmalar bulunmaktadır. Tedavide ilk seçenek 40-41 Fr'e kadar UD yapılmasıdır. Bu direkt dilatasyon ile yapılabilirken DVIU sonrası da yapılabilir. Nüks etmesi veya hastanın endolüminal tedaviye uyumsuz olması halinde ikinci basamak tedavi yöntemi olan üretroplastie geçilir. Oral mukozal greft, labial/vaginal/vestibüler greft ve flepler veya bunların kombinasyonu şeklinde AU yapılır. Başarı oranı %65-95 arasındadır.

## 10. ÜRETRAL DARLIK TEDAVİLERİNDE TAKİP-İZLEM PROSEDÜRÜ

Takip ve izlem protokolü ile ilgili konsensüs sağlanmış net bir algoritma bulunmamaktadır. Kateter süresi boyunca antibiyotik kullanılmalı ve OMG alınan hastalara antibiyotik tedavisine ilaveten oral antiseptik tedavi de verilmelidir. İnternal üretrotomi sonrası üretral kateterin 3 gün kalması yeterlidir. Herhangi bir olumsuzluk ve komplikasyon yaşanmayan EPA onarımı sonrası 14.gün, AU yapılan hastalarda ise 21. gün hasta kontrolle çağrılmalıdır. Kontrolde öncelikle perikateteral RUG yapılarak ekstrevasiyon olup olmadığı değerlendirilmeli, ekstrevasiyon saptanmayan hastalarda öncelikle üretral kateter çekilip sistofiks klemlenerek tercihen bir gün daha takip edilmelidir. Sorun saptanmayan hastalarda sistofiks sonraki gün çekilir. Operasyon sonrası altıncı hafta, üçüncü, altıncı ve on ikinci ayda ve daha sonra yıllık kontrol şeklinde takipler uygulanmakla birlikte hasta bazlı risk değerlendirmesi yapılarak en uygun takip çizelgesi oluşturulmalıdır. Bu kontrollerin hepsinde PROM anketleri ile hastanın subjektif sonuçları ve memnuniyet durumu belirlenmelidir. Rutin olarak üroflowmetri ve fleksible sistoskopi üretroskopi yapılmalı, gereklilik halinde RUG de eklenmelidir. Üretroplastie sonrası nüks en sık (en fazla ilk altı ay içinde olmak üzere) bir yıl içinde görülür. Uzun dönem sonuçlarına baktığımızda, beş ve on yıllık sonuçlarda darlık nüksünün artarak devam ettiği görülmektedir. Bu konuda hastalar bilgilendirilerek takip protokollerine uymaları sağlanmalıdır.

## 11. TRANSSEKSÜEL HASTALARDA ÜRETRAL DARLIK YÖNETİMİ

Transseksüel erkeklerde darlık tedavisi, neofallik rekonstrüksiyondan sonraki süreye, darlığın konumuna, darlığın uzunluğuna ve yerel dokularının kalitesine bağlıdır. Neofallik rekonstrüksiyon sonrası dokularda stabilizasyon 6 ayda sağlanır. Bu nedenle zorunlu olmadıkça neoüretral girişim ve onarım yapılmamalı, suprapubik kateter yerleştirilmelidir. Doku stabilizasyonu sonrası gelişen darlıklarda en fazla iki defa endoskopik tedaviler uygulanabilir. Açık onarım gerektiği durumlarda ise aşamalı onarım yapılmalıdır ve başarı oranı falloplasti ve metoidoplasti de sırasıyla; %55-88 ve %100'dür.

Transseksüel kadınlarda üretral darlık gelişmesi halinde ilk tedavi seçeneği UD'dir. Başarısız olunması halinde kısa meatal darlıklarda (<1cm) Y-V plasti, daha uzun darlıklarda ise lokal flepler kullanılarak onarım yapılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Baskin LS, Constantinescu SC, Howard PS, McAninch JW, Ewalt DH, Duckett JW, et al. Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue. *J Urol*. 1993 Aug;150(2 Pt 2):642-7.
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh urology. Eleventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
3. Peterson AC, Webster GD. Management of urethral stricture disease: developing options for surgical intervention. *BJU Int*. 2004 Nov;94(7):971-6.
4. McAninch JW, Laing FC, Jeffrey RB. Sonourethrography in the Evaluation of Urethral Strictures: A Preliminary Report. *The Journal of Urology*. 1988 Feb 1;139(2):294-7.
5. Chapple C, Barbagli G, Jordan G, Mundy AR, Rodrigues-Netto N, Pansadoro V, et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int*. 2004 Jun;93(9):1195-202.
6. Uğur R, Şimşek A. The best method for erection function in urethroplasty; is excision and primary anastomosis or buccal mucosal graft urethroplasty? *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2024 Mar;48(2):170-176. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuroe.2023.11.002. Epub 2023 Nov 20. PMID: 37981167.
7. The European Association of Urology (EAU) Urethral Strictures Guidelines. <https://uroweb.org/guidelines/urethral-strictures/panel>
8. Chapple C, Andrich D, Atala A, Barbagli G, Cavalcanti A, Kul-karni S, Mangera A, Nakajima Y. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology*. 2014 Mar;83(3 Suppl):S31-47. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.012. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24411214.
9. Rourke KF, Welk B, Kodama R, Bailly G, Davies T, Santesso N, et al. Canadian Urological Association guideline on male urethral stricture. *Can Urol Assoc J*. 2020 Oct;14(10):305-16.
10. Andrich DE, Mundy AR. What is the best technique for urethroplasty? *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1031-41.
11. Bayne DB, Gaither TW, Awad MA, Murphy GP, Osterberg EC, Breyer BN. Guidelines of guidelines: a review of urethral strictu-

- re evaluation, management, and follow-up. *Transl Androl Urol*. 2017 Apr;6(2):288–94.
12. Sachse H. Treatment of urethral stricture: transurethral slit in view using sharp section. *Fortschr Med*. 1974 Jan 10;92(1):12–5.
  13. Soliman C, Pan H, Mulholland CJ, Furrer MA, Agarwal DK, Lawrentschuk N, Sathianathan NJ. Effect of local steroids on urethral strictures: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol*. 2022 May;63(3):273–284. doi: 10.4111/icu.20210391. PMID: 35534216; PMCID: PMC9091821.
  14. Zheng X, Han X, Cao D, Xu H, Yang L, Ai J, et al. Comparison between cold knife and laser urethrotomy for urethral stricture: a systematic review and meta-analysis of comparative trials. *World J Urol*. 2019 Dec;37(12):2785–93.
  15. Shaw NM, Venkatesan K. Endoscopic Management of Urethral Stricture: Review and Practice Algorithm for Management of Male Urethral Stricture Disease. *Curr Urol Rep*. 2018 Feb 26;19(3):19.
  16. Mundy AR. Anastomotic urethroplasty. *BJU Int*. 2005 Oct;96(6):921–44.
  17. Morey AF, Lin HC, DeRosa CA, Griffith BC. Fossa navicularis reconstruction: impact of stricture length on outcomes and assessment of extended meatotomy (first stage Johanson) maneuver. *J Urol*. 2007 Jan;177(1):184–7; discussion 187.
  18. Barbagli G, Sansalone S, Romano G, Lazzeri M. Bulbar urethroplasty: transecting vs. nontransecting techniques. *Curr Opin Urol*. 2012 Nov;22(6):474–7.
  19. Morey AF, Kizer WS. Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach--what are the limits? *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2145–9; discussion 2149.
  20. Kulkarni S, Barbagli G, Sansalone S, Lazzeri M. One-sided anterior urethroplasty: a new dorsal onlay graft technique. *BJU Int*. 2009 Oct;104(8):1150–5.
  21. Erickson BA, Wysock JS, McVary KT, Gonzalez CM. Erectile function, sexual drive, and ejaculatory function after reconstructive surgery for anterior urethral stricture disease. *BJU Int*. 2007 Mar;99(3):607–11.
  22. Blaschko SD, Sanford MT, Cinman NM, McAninch JW, Breyer BN. De novo erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2013 Sep;112(5):655–6.
  23. Campbell J, Vanni AJ, Kowalik CG. An Update on Female Urethral Stricture Disease. *Curr Urol Rep*. 2022 Nov;23(11):303–308. doi: 10.1007/s11934-022-01113-w. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36308672.
  24. Agochukwu-Mmonu N, Srirangapatanam S, Cohen A, Breyer B. Female Urethral Strictures: Review of Diagnosis, Etiology, and Management. *Curr Urol Rep*. 2019 Nov 8;20(11):74. doi: 10.1007/s11934-019-0933-1. PMID: 31705324.
  25. Biers SM, Harding C, Belal M, Thiruchelvam N, Hamid R, Sahai A, Parkinson R, Barratt R, Ali A, Reid S; BAUS Section of Female, Neurological and Urodynamic Urology. British Association of Urological Surgeons (BAUS) consensus document: Management of female voiding dysfunction. *BJU Int*. 2022 Feb;129(2):151–159. doi: 10.1111/bju.15402. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33772995.
  26. Gomez RG, Segura FJ, Saavedra A, Campos RA. Female urethral reconstruction: dorsal buccal mucosa graft onlay. *World J Urol*. 2020 Dec;38(12):3047–3054. doi: 10.1007/s00345-019-02958-6. Epub 2019 Sep 21. PMID: 31542825.
  27. Wang AMQ, Tsang V, Mankowski P, Demsey D, Kavanagh A, Genoway K. Outcomes Following Gender Affirming Phalloplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med Rev*. 2022 Oct;10(4):499–512. doi: 10.1016/j.sxmr.2022.03.002. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36031521.
  28. Ding C, Khondker A, Goldenberg MG, Kwong JCC, Lajkosz K, Potter E, Millman A, Krakowsky Y, Perlis N. Urinary complications after penile inversion vaginoplasty in transgender women: Systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2023 Apr;17(4):121–128. doi: 10.5489/cuaj.8108. PMID: 36486178; PMCID: PMC10073518.
  29. Ortengren CD, Blasdel G, Damiano EA, Scalia PD, Morgan TS, Bagley P, Blunt HB, Elwyn G, Nigriny JF, Myers JB, Chen ML, Moses RA. Urethral outcomes in metoidioplasty and phalloplasty gender affirming surgery (MaPGAS) and vaginectomy: a systematic review. *Transl Androl Urol*. 2022 Dec;11(12):1762–1770. doi: 10.21037/tau-22-174. PMID: 36632157; PMCID: PMC9827403.
  30. Hu CH, Chang CJ, Wang SW, Chang KV. A systematic review and meta-analysis of urethral complications and outcomes in transgender men. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 Jan;75(1):10–24. doi: 10.1016/j.bjps.2021.08.006. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34607781.
  31. Jun MS, Crane CN, Santucci RA. What urologists need to know about female-to-male genital confirmation surgery (phalloplasty and metoidioplasty): techniques, complications, and how to deal with them. *Minerva Urol Nefrol*. 2020 Feb;72(1):38–48. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03611-7. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31692307.



# Benign Prostat Hiperplazisinde Etiyoloji, Doğal Seyir ve Tanı

Ş.Öğuz DEMİRDÖĞEN, Şenol ADANUR

## GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH); yaşlanan erkeklerde oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. BPH prevalansı yaşa bağlı bir fenomen olup 60 yaşındaki sıklığı %50 ve 85 yaşında ise %90 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasında 50 yaş üzeri erkeklerde genel prevalans oranı %13.84 olarak tespit edilmişken, 2019 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise ülkemizde 40 yaş üzeri yaşa göre standardize edilmiş prevalansı 100.000'de 950 olarak bildirilmiştir.

BPH'nin etiyojisi tam olarak anlaşılammakla ve neden-sonuç ilişkileri tam olarak kurulammakla birlikte, etiopatogeneizde hormonlar, inflamasyon, apoptozis, büyüme faktörleri, metabolik faktörler ve prostatik doku yeniden şekillenmesinde (remodelling) rol oynayan lokal parakrin - lüminokrin pleiotrop mekanizmalar gibi konular üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Artan yaşın yanı sıra BPH gelişimi için Afro-Amerikan ırkı, obezite, tip 2 diabetes mellitus, yüksek düzeyde alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik risk faktörleri arasında gösterilmektedir.

BPH, asemptomatik seyir gösterebileceği gibi kişinin hayat kalitesini bozabilecek alt üriner sistem semptomlarıyla (AÜSS) birliktelik gösterebilir. BPH yaşlanan erkekte AÜSS'nin en önemli sebeplerinden birisidir. AÜSS, işeme semptomları, depolama semptomları ve işeme sonrası semptomlar olarak ayrılabilir. İşeme semptomları genellikle obstrüksiyon ve/veya mesanenin detrusör yetersizliği ile ilişkiliyken depolama semptomları büyük ölçüde urgency, sık idrara çıkma, noktüri ve urge inkontinans gibi altta yatan bir detrusor aşırı aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen semptomlar bütünüdür. İşeme sonrası semptomlar miksiyon sonrası gelişen ve yaşam kalitesini bozan damlama gibi rahatsız edici semptomları ifade eder. Erkeklerde AÜSS'nin klinik yansıması olarak sadece prostatın yarattığı obstrüksiyonla izah eden görüşler artık günümüzde konuyu açıklamada oldukça yetersiz kalmaktadır. Benign prostatik obstrüksiyonun yanı sıra günümüzde erkekte AÜSS'nin önemli bir kısmına yaşa bağlı detrusor disfonksiyonu, poliüri, uyku bozuklukları ve prostatik obstrüksiyonla ilgili olmayan birçok çeşitli sistemik tıbbi durumun(distal üreter taşı, mesane tümörü, üriner enfeksiyon, yabancı cisim, üretral darlık, aşırı aktif mesane, kronik pelvik ağrı sendromu vs.) neden olduğu bilinmektedir. AÜSS'ye neden olan karmaşık patolojilerin anlaşılmasıyla BPH'nin alt üriner sistem üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek ve hastalığı tedavi etmek için alternatif stratejilere sahip olmak amaçlanmaktadır.

Bu bölümde, BPH etiyojisinde suçlanan mekanizmalar, hastalığın doğal seyri ve tanısal değerlendirme basamakları güncel literatür eşliğinde detaylıca gözden geçirilecektir.

## ETİYOLOJİ

BPH histopatolojik olarak prostatın periüretral bölgesinde artan sayıda epitelyal ve stromal hücre ile karakterizedir. Bu nedenle bu süreç terminolojik olarak hiperplazi olarak ifade edilir. Bu hiperplastik sürecin kesin moleküler etiyojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Hücre sayısındaki bu artış, epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyonu sonucu olabileceği gibi, programlı hücre ölümü dengesinin bozulması sonucu hücrelerin birikimi neticesinde de olabilir. BPH'nin ilerleyen dönemlerinde antiapoptotik yol genlerinin (örneğin BCL2) artan ekspresyonu bu hipotezi desteklemektedir. BPH gelişimi için ilerlemiş yaş ve andro-

jenlerin gerektiği bilinmektedir. Androjenler prostatta hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını desteklemenin yanında, hücre ölümünü de aktif olarak inhibe ederler. Ayrıca nöral sinyal yollarının -özellikle de  $\alpha$ -adrenerjik olanlar- hücre ölümü ve çoğalması arasındaki dengeye etki ettikleri bilinmektedir. Bunların yanı sıra normalde fetal gelişim döneminde olması beklenen yeni epitelyal gland formasyonunun, BPH'da yetişkin prostatik stromadaki indükleyici potansiyelin yeniden uyanışı sonucu geliştiği ileri sürülmüştür. Kök hücrelerin reaktivasyonu ile prostatın büyümesini açıklamaya çalışan bu kavram embriyonik yeniden uyanma olarak da adlandırılmaktadır. Androjenler, östrojenler, stromal-epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri, nörotransmitterler ve suçlanan diğer mekanizmaların hiperplastik sürecin etiyojisinde tek başına veya kombine halde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

## ANDROJENLERİN ROLÜ

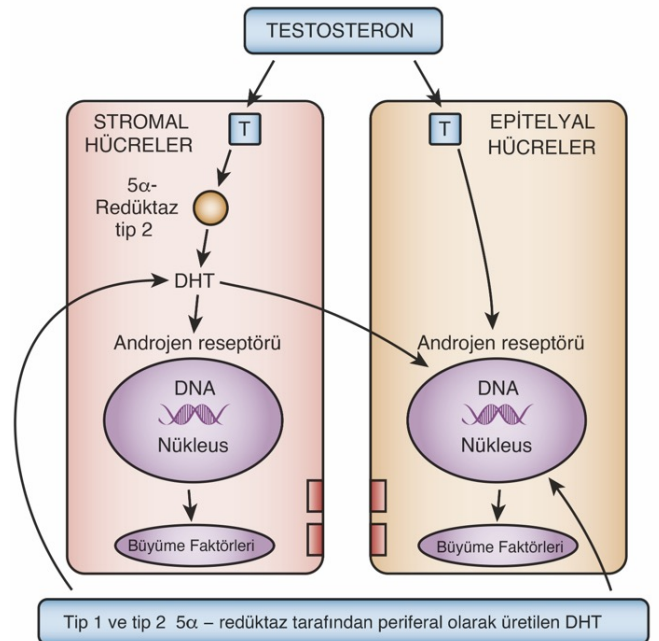
BPH'nın gelişimi için testiküler androjenlerin varlığı gerekmektedir. Puberte öncesinde kastre edilenlerde ve androjen etkisini veya üretimini engelleyen genetik hastalıklara sahip olanlarda BPH gelişmediği bilinmektedir. Androjenlerin prostat üzerinde embriyonik dönemde ve puberte sonrası dönemde prostat bezinin gelişim ve fonksiyonlarını sürdürmesi gibi birçok fonksiyonu vardır.

Prostatta nükleer membrana bağlı  $5\alpha$ -redüktaz enzimi, testosteronu bu dokudaki başlıca androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürür.  $5\alpha$ -redüktazın iki tipi vardır. Tip-2  $5\alpha$ -redüktaz prostatın normal gelişiminden ve ilerleyen yaşta büyümesinden sorumludur. Tip-1 ise karaciğer ve deri gibi dokularda daha yoğun olarak bulunur. Tip-2  $5\alpha$ -redüktaz primer olarak stromal hücrelerde lokalizedir. Bunun sonucunda, androjene bağlı prostat büyümesinde stromal hücrelerin önemli bir rol oynadığı ve  $5\alpha$ -redüktaz enziminin de anahtar androjenik amplifikasyon basamağı olduğu ortaya çıkmaktadır. Tip-1  $5\alpha$ -redüktaz etkisiyle ortaya çıkan periferik DHT'nin de prostatik epitelyal hücreler üzerinde etkisi gösterilmiştir. Prostat androjeninin % 90'ı, esas olarak testiküler androjenlerden üretilen DHT formundadır. Adrenal androjenler, toplam prostat androjeninin %10'unu oluşturur ve bu hormon kaynağı BPH etiyojisinde önemsizdir. Hücre içinde hem testosteron hem de DHT, aynı yüksek afiniteli androjen reseptör proteinine bağlanır. DHT'nin, AR'ye yüksek afinitesi ve reseptörüyle oluşturduğu kompleksin daha stabil olması testosterona göre yak-

laşık 100 kat daha etkili olmasına sebep olmaktadır. Hormon reseptörü daha sonra çekirdekdeki spesifik DNA bağlanma bölgelerine bağlanır ve bu da androjene bağımlı genlerin transkripsiyonunun artmasına ve nihayetinde protein sentezinin uyarılmasına neden olur. Ters durumda, androjene duyarlı dokudan androjen çekilmesi, protein sentezinde ve doku involyasyonunda bir azalma ile sonuçlanmaktadır.

Yaşlanan erkekte periferik testosteron düzeylerinin azalmasına rağmen, prostat dihidrotestosteronu ve androjen reseptör (AR) düzeyleri yüksek kalmaktadır. Androjenlerin normal prostat gelişimi ve salgı fizyolojisindeki önemine rağmen, yaşlı erkeklerde prostatın büyümesi için testosteron veya DHT'nin doğrudan mitojen olarak hizmet ettiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, birçok proinflatuar sitokinin yanı sıra büyüme faktörleri ve reseptörleri androjenler tarafından düzenlenmektedir. Böylece, prostatta testosteron ve DHT'nin etkisine, otokrin ve parakrin yollar aracılığıyla dolaylı olarak aracılık edilir.

Yapılan çalışmalar, yaşlanan erkeklerde serum testosteron düzeyi, prostat büyüklüğü ve PSA arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir. Yüksek testosteron-dihidrotestosteron (DHT) oranının daha düşük BPH riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında yapılan çalışmalar daha yüksek bazal serum DHT düzeylerinin, BPH riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.



Şekil 1. Testosteronun prostat üzerindeki etkisi (9)

## ÖSTROJENLERİN ROLÜ

Östrojenlerin BPH patofizyolojisinde, AR'yi uyarmak ve prostatı androjenlerin etkilerine karşı daha duyarlı hale getirmek gibi mekanizmalarla rol oynadıkları hayvan çalışmalarında gösterilmiş olsa da, insanlardaki rolü tam olarak açıklanamamıştır. İnsanlarda, yaş ilerledikçe östrojen seviyeleri testosterona göre daha fazla artış göstermektedir. Ayrıca, intraprostatik östrojen seviyelerinin de arttığı iddia edilmektedir. Bununla birlikte, büyük hacimli prostata sahip erkeklerde östrojen seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Prostatın östrojenik yanıtı östrojen reseptörleriyle (ÖR) düzenlenir ve en az iki tip östrojen reseptörü tanımlanmıştır; bunlardan östrojen reseptör- $\alpha$  prostat stromal hücrelerinden eksprese edilirken, östrojen reseptör  $\beta$  ise epitelyal hücrelerde eksprese edilmektedir. ÖR-  $\alpha$  aktivasyonu anormal proliferasyona, inflamasyona ve premalign lezyonların gelişimine yol açarken, ÖR-  $\beta$  aktivasyonu prostatik stromal-epitelyal hücre sinyalleşmesinde kritiktir ve proliferatif durumu dengeleyen antiproliferatif etkilere aracılık etmektedir.

Testosteronun çok az bir kısmı kanda serbest halde bulunurken büyük bir kısmı seks hormonu bağlayıcı globulin(SHBG) ve albumin gibi proteinlerle taşınarak prostata ulaşır. Daha sonra enzimatik reaksiyonlarla DHT'ye dönüşür. Ayrıca testosteron aromataz enzimiyle periferik dokuda östradiole dönüştürülür. Östrojenler SHBG üretimini artırır. Artan SHGB'ye afinitesi östrojenden daha yüksek olan testosteron daha yüksek oranda bağlanır. Yaşla beraber artan östrojenle beraber SHBG de artar. Bunun sonucunda serbest östrodiol/serbest testosteron oranında bir artış meydana gelmektedir. Bu oransal değişikliklerle birlikte östrojenlerin androjenlerle birlikte prostatın büyümesi üzerinde sinerjistik bir etki ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

Tüm bu mekanizmalara rağmen insan BPH'sında östrojenlerin rolü androjenlerin rolü kadar kesin olarak belirlenememiştir. Ayrıca normal ve hiperplastik prostatta yüksek düzeyde progesteron reseptörü vardır. Bununla birlikte, progesteron reseptörünün normal prostat fizyolojisindeki ve BPH'deki rolü henüz tanımlanamamıştır.

## APOPTOZİS

Normal glandüler homeostaz, sırasıyla hücre proliferasyonunu sınırlayan veya indükleyen, aynı zamanda hücre ölümünü önleyen veya modüle eden büyüme inhibitörleri ve mitojenler arasında bir denge gerektirir. Programlanmış hücre ölümü (apoptoz), normal glandüler homeostazın sürdürülmesi için çok önemli olan

fizyolojik bir mekanizmadır. BPH etiyojisinde suçlanan faktörlerden birisi de prostatta proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengenin bozulmasıdır. Androjenlerin prostatta programlanmış hücre ölümünü bastırdığı düşünülmektedir. Kastrasyonla birlikte, lümen epitelyal ve her kanalın distal bölgesinde aktif hücre ölümü artmaya başlamaktadır.

BPH gibi anormal hiperplastik büyüme paternleri, lokal büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörü anormallikleri tarafından indüklenebilmektedir. Bu durumun proliferasyonun artmasına veya programlanmış hücre ölümü seviyelerinin azalmasına neden olabileceği düşünülmektedir.

## STROMAL-EPİTELYAL ETKİLEŞİM

Prostatta stroma ve epitelyal hücreler arasında karmaşık bir parakrin tip iletişimi sürdürüldüğünü gösteren pek çok kanıt bulunmaktadır. Stromal hücreler tarafından salgılanan ekstraselüler matriks (ESM) gibi proteinler, epitelyal hücrelerin kısmi olarak farklılaşmasını sağlar. BPH etiyojisinde üzerinde durulan konulardan birisi de, normalde hücre çoğalmasını engelleyen ve proliferasyon için normal bir frenleme mekanizmasının kaybıyla sonuçlanan stromal bileşendeki bir kusur olduğudur.

Hiperplastik prostatta yeni bezlerin, prostat stromasının epitelyal hücre gelişimini indüklemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu durum embriyonik gelişimin yeniden uyanması olarak izah edilmektedir. Bu etkileşimler büyüme faktörleri ve ESM tarafından düzenlenmektedir. BPH'lı dokulardan artmış olduğu tespit edilen CRY61, ESM ile ilişkili bir protein olup epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyonunu arttırmaktadır.

## ENFLAMASYON VE SİTOKİNLER

BPH etiyojisinde üzerinde çalışılan konulardan birisi de enflamatuvar yolaklar ve sitokinlerdir. T hücrelerinin BPH'lı dokularda artmış olduğu bildirilmiştir. T hücrelerinin, güçlü bir epitelyal mitojen olan vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) eksprese ettiği bilinmektedir. Ayrıca T hücrelerinin, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF/FGF-2) dahil olmak üzere çeşitli diğer büyüme faktörlerini ürettiği ve salgıladığı da bilinmektedir. Bu nedenle, lokal prostat ortamında bulunan T hücrelerinin, stromal ve glandüler hiperplaziyi uyaran güçlü epitelyal ve stromal mitojenleri salgıladığı düşünülmektedir.

Yakın zamandaki çalışmalarda, BPH patogenezindeki potansiyel rolünü aydınlatmak için spesifik inflamatuvar mediatör yolakları ayrıntılı olarak incelenmiştir. BPH dokusunda çok sayıda sitokin ve bunların reseptörleri bulunmaktadır. BPH dokusunda, spesifik olarak önemli seviyelerde Interlökin-2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-17, interferon gamma (IFN $\gamma$ ) ve bunların ilgili reseptörleri gözlenmiştir. IL-2, IL-7 ve IFN $\gamma$  prostatik stromal hücrelerin in-vitro proliferasyonunu uyarmaktadır. Prostatik epitel hücre yaşlanması IL-8 ekspresyonunun artmasıyla sonuçlanmaktadır. IL-8 yaşlanmamış epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyonunu arttırmaktadır. BPH'daki kronik inflamasyonun, glandüler epitelyumda siklooksijenaz 2'nin (COX-2) fokal yukarı regülasyonu ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Ancak tüm bu bulgulara rağmen bugüne kadar prostatik inflamasyon, ilgili sitokin yolakları ve stromal-epitelyal hiperplazi arasında kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır.

Yapılan çalışmalar metabolik sendrom ve BPH gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişkinin nedeni tam izah edilememekle birlikte metabolik sendromda mevcut olan sistemik enflamatuvar sürecin prostat büyümesine katkı sağladığı düşünülmektedir.

## BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Büyüme faktörleri, hücre bölünmesi ve farklılaşma süreçlerini uyaran, bazı durumlarda da inhibe eden, küçük peptit yapıdaki moleküllerdir. Büyüme faktörlerine yanıt veren hücreler, yüzeylerinde özel reseptörlere sahiptir ve bunlar da çeşitli transmembran ve hücre içi sinyal mekanizmalarına bağlıdır. Büyüme faktörleri ve steroid hormonlar arasındaki etkileşimlerin, hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirmek suretiyle BPH gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bunun dışında yapılan çalışmalar büyüme faktörlerinin, prostat düz kas hücresinin fenotipini modüle etmede de önemli rol oynayabileceğine işaret etmektedir. bFGF, asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF-1), FGF-3, keratinosit büyüme faktörü (KGF [FGF-7]), transforming büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) prostatik büyümede etkisi olduğu gösterilmiş faktörlerdir. Ayrıca hücresel çoğalma BPH'nın patogenezinde bir bileşen olduğundan, FGF-1, FGF-2, FGF-7 ve FGF-17 ile VEGF ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) bu süreçte rol oynaması muhtemeldir.

TGF- $\beta$  epitelyal hücrelerde proliferasyonu inhibe edici etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, prostat kanserinde çoğalan hücrelerin TGF- $\beta$ 'nin bu proliferasyonu inhibe edici etkisinden kurtuldukları görülmüş-

tür. Bu kurtulmaya benzer şekilde BPH'da da epitelyal hücrelerin bu inhibe edici etkiden kurtularak birikime devam ediyor olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar BPH'da histolojik olarak normal bezlerle karşılaştırıldığında FGF-2'nin iki ile üç kat arttığını göstermiştir. Diğer çalışmalar, hem FGF-2 hem de FGF-7'nin BPH dokularında aşırı eksprese edildiğini göstermiştir. FGF-7'nin prostat epitelinin stromal hücre bazlı hormonal düzenlenmesine aracılık ettiği düşünülmektedir. Çalışmalar stromal FGF-7 üretimindeki bozuklukların veya epitelyal FGF-7 reseptöründeki anormalliklerin, prostatta epitelyal hücre proliferasyonunu indükleyebileceğini düşündürmektedir. FGF-7'nin bir homologu olan FGF-10'un, fare prostatında özellikle düz kas kaynaklı stromal hücrelerde yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. FGF-10 ekspresyonu androjenler tarafından artırılır ve FGF-10'un prostat epiteli üzerinde mitojenik bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda literatürdeki diğer çalışmalar, FGF-7'yi eksprese eden hücrelerin, epitelyumun hemen bitişiğindeki stromada lokalize olduğunu ve epitel hücrelerinin FGF-7 ekspresyonunu indükleyebileceğine işaret etmektedir. Bu etkiden büyük olasılıkla sorumlu olan parakrin faktör, interlökin (IL)-1a'dır.

Bazı araştırmacılar, prostattaki lokal hipoksinin FGF üretimini indükleyen ilk olay olduğunu öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar BPH nodüllerinin daha fazla büyümesinin kan akışını engelleyebileceğini ve daha fazla hipoksiye yol açabileceğini bildirmişlerdir. Hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in düzenlenmesine yol açar, bu da stromal hücrelerden FGF-2 ve FGF-7'nin salgılanmasını artırır.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri, bağlayıcı proteinler ve reseptörler prostat büyümesinin önemli modulatorleri arasında gibi görünmektedir. IGF-1'in aşırı ekspresyonuna sahip bir transgenik fare modeli prostatta büyümeyi göstermiştir. Ayrıca BPH dokusu çalışmaları, IGF-2'nin periüretal alanda periferik bölgeye göre daha yüksek bir konsantrasyonda bulunduğunu göstermektedir.

Tüm bu öne sürülen mekanizmalara rağmen büyüme faktörlerinden ve büyüme faktörü reseptörlerinden hangilerinin BPH hastalığı sürecinin temel araçları olduğunu belirlemek güçtür.

## DİĞER UYARI YOLAKLARI

BPH etiyojisini aydınlatmak için birçok başka mekanizma ve uyarı yolları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan birisi sempatik sinir sistemidir. Prostatta hiperplastik büyüme sürecinin patogenezinde sempatik yolların önemli olabileceğine dair artan kanıtlar mev-

cuttur.  $\alpha$ -adrenerejik yolların prostattaki düz kas hücre fenotipinin düzenlenmesinde görev almasının yanı sıra alfa reseptör blokajının, bazı model sistemlerde apoptozisi indükleyebildiği gösterilmiştir. Bu konuda üzerinde durulan bir diğer uyarı yolağında Renin-Anjiyotensin sistemidir(RAS). RAS'ın tüm bileşenleri prostat dokusunda bulunmaktadır. Sempatik modülasyondan bağımsız olarak, lokal RAS yolaklarının hücre proliferasyonuna ve düz kas kasılmasına katkıda bulunabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca PSA'yı ve birçok büyüme faktörünü bağlayan büyük bir protein olan  $\alpha$ 2-makroglobulinin insan prostatında çok yüksek oranda eksprese edilmesi ve BPH'da yukarı regülasyonunun gösterilmesi BPH etiolojisinde ilgi çekici konulardan biri olarak görülmektedir.

## GENETİK FAKTÖRLER

BPH etiolojisinde üzerinde durulan konulardan birisi de genetik faktörlerin rolüdür. Yapılan çalışmalarda daha sıklıkla 1, 6, 8, 13, 16, 18 kromozomlarında olmak üzere; delesyon, translokasyon, inversiyon ve mozaik gibi majör kromozomal anormallikler gözlenmiştir.

Birinci derece akrabasında BPH varlığı daha büyük prostat hacmine sahip olmayla ilişkili bulunmuştur. Ek olarak BPH konkordans oranı monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre daha yüksek olarak bulunmaktadır. Ailesel özelliklerin BPH'da etkin olması birtakım genlerin hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynadığını düşündürmektedir.

## DİĞER ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

BPH gelişiminin birçok mekanizma ile ilişkisi gösterilmiş olsa da bu konuda hala izaha muhtaç birçok nokta bulunmaktadır. Bunlardan birisi memeli canlılar içerisinde neden sadece insanlarda ve köpeklerde BPH geliştiği konusudur. Ayrıca ilginç bir şekilde, yaşam boyunca androjene duyarlı kalan başka bir glandüler organ olan seminal vezikülde hiperplazi gelişmemesi, zorunlu olarak araştırmacılara, insanları ve köpekleri hastalığa duyarlı hale getiren başka mekanizmaların ne olduğu sorusunu sordurmaktadır. Eksojen androjen ile tedavi edilen testisleri intakt olan farelerde, eksojen androjen ile tedavi edilen testisleri alınmış farelere göre daha yüksek derecede prostat büyümesi gözlenmiştir. Bununla birlikte insan spermatozoid sıvısının kültürde hem insan prostat epiteli hem de stromal hücreler için mitojenik olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar BPH gelişiminde testisin kritik bir rol oynadığını düşündürmekte ve testisten vas deferens veya deferansiyel kan damarları yoluyla prostata iletilen androjenik olmayan

maddelerin BPH gelişiminde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

## BPH'NİN PATOFİZYOLOJİSİ

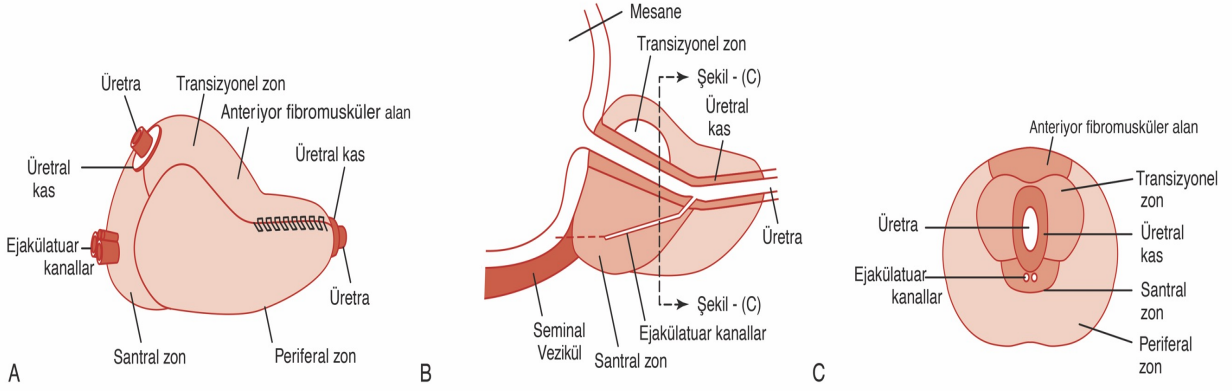
BPH'nin patofizyolojisi karmaşıktır. Prostat hiperplazisi sonucu üretral direncin artması mesane fonksiyonunda bazı değişikliklere neden olmaktadır. Üretral direncin artması, mesanenin obstrüksiyonu aşırı idrar akımını sağlamak için detrusör basıncında artışa neden olmakta ve sonuçta mesanenin depolama fonksiyonlarını etkilemektedir. Obstrüksiyona sekonder olarak gelişen detrusör fonksiyonlarındaki değişiklikler ve yaşa bağlı mesane ve sinir sistemi değişiklikleriyle birlikte sık idrara çıkma, urgency ve nokturi gibi rahatsız edici semptomlar ortaya çıkmaktadır. Çıkım obstrüksiyonunun yanında, mesanenin obstrüksiyona verdiği 'detrüsör instabilitesi ve detrusör kontraktilesinde azalma' gibi iki temel cevap, semptomların ortaya çıkmasına önemli katkı sağlamaktadır. Obstrüksiyona bağlı mesane disfonksiyonunun anlaşılmasıyla BPH patofizyolojisi daha iyi anlaşılacaktır.

BPH'nin transizyonel zondan geliştiği ilk olarak 1978 yılında McNeal tarafından gösterilmiştir. Transizyonel zon, prostatik sfinkterin hemen dışında bulunan iki ayrı bezden oluşur. Transizyonel zonun ana kanalları, üretral duvarın lateralinde verumontanuma yakın üretral açılanma noktasında ortaya çıkar. Transizyonel zon kanallarının başladığı yerin hemen proksimalinde, periüretral zonun glandülleri bulunur. Tüm BPH nodülleri transizyonel ve periüretral zonda oluşur. Prostatın zonal anatomisi şekil-2 de gösterilmiştir.

Prostat kapsülü, insan prostatının en önemli özelliklerinden birisidir. Kapsül, doku genişlemesinin basıncını üretraya iletir ve üretral dirençte bir artışa yol açar. Bu durum obstrüksiyon ve AÜSS'ye katkı sağlamaktadır. BPH'nin geliştiği bir diğer memeli olan köpeklerde obstrüksiyon ve AÜSS sık gözlenmez. Bu durum köpeklerde prostatik kapsülün olmamasıyla izah edilebilir. Sadece prostatik kapsülün kesilmesiyle mesane çıkış obstrüksiyonunda önemli iyileşmeler olduğunu gösteren seriler mevcuttur. Mesane boynunda, periüretral nodüllerin büyümesiyle, transizyonel zon dokusu içermeyen orta lob meydana gelebilir. Hangi BPH'lı erkekte orta lob geliştiği konusu ise açık değildir.

Prostatik düz kaslar prostatın önemli bir hacmini temsil etmektedir. Prostatik düz kasların kasılma özelliklerinin diğer organlardaki düz kaslara benzer olduğu düşünülmektedir. Prostatik düz kaslarının prostat dokusundaki oluşturduğu kuvvetler BPH patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. İnsan prostatındaki





**Şekil 2.** Prostatın zonal anatomisi (32)

aktif düz kas tonusu, adrenerjik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Adrenerjik sinir sisteminin uyarılması, prostatik üretral dirençte dinamik bir artışla sonuçlanmaktadır. Bu uyarının alfa adrenerjik reseptör blokerleri tarafından bloke edilmesi bu yanıtı azaltmaktadır. İnsan prostatında en çok bulunan adreno reseptör alt tipi alfa-1A adreno reseptörlerdir. Alfa-1 adreno reseptörler ayrıca mesane boynunun düz kasında ve prostat kapsülünde bulunur.

Sonuç olarak BPH’da mesane çıkımında oluşan obstruksiyonun iki bileşeni olan statik ve dinamik bileşeni anlamak, hem patofizyolojiyi anlamak hem de terapötik stratejileri belirlemek için oldukça önemlidir. Statik bileşen, prostatın oluşturduğu mekanik obstruksiyondan kaynaklanır. Prostatın boyutunu küçülten veya prostatta rahat işlemeyi sağlamak için kanal açıldığı terapötik modaliteler öncelikle bu bileşene yöneliktir. Obstruksiyonun dinamik bileşeni, prostatik düz kaslardan kaynaklanır. Prostatik düz kasının gerilimi adrenerjik sistemin uyarılması ve alfa-1 adrenerjik reseptörlerin aracılık etmesiyle olur. Prostatik intra-üretral basınç, bir alfa reseptör antagonistinin sistemik uygulamasından sonra deneysel olarak %40’a kadar düşürülebilir. Bu dinamik bileşen, zaman içinde birçok hasta tarafından deneyimlenen semptomlardaki iyi bilinen varyasyonlardan sorumlu olabilir ve bazı kişilerin belirli yiyeceklere, içeceklerle, sıcaklıktaki değişime ve stres seviyelerine yanıt olarak deneyimlediği semptomların alevlenmesinden sorumlu olabilir.

## BPH’NİN DOĞAL SEYRİ

BPH nedeniyle ortaya çıkan AÜSS’nin seyri oldukça değişkendir. Hastalık genellikle zamanla ilerleyen bir karakter göstermesine karşın tedavi edilmeyen bazı hastalarda spontan iyileşme de görülebilir.

Tedavi edilmemiş hastalığın doğal seyrine ilişkin bir dizi raporda; 1 ila 5 yıllık bir süre içinde klinik BPH’lı hastaların yaklaşık %15-30’unun semptomlarında subjektif bir iyileşme ve %15-50’sinin semptomlarında kötüleşme beklendiği bildirilmiştir. 1-5 yıllık sürede hastaların %15-55’inde semptomlarda değişiklik olmayacağı raporlanmıştır. Çalışmalarda 3-5 yıl içerisinde hastaların %15-25’inin akış hızlarında bir artış meydana geleceğini, %15’inde değişiklik olmayacağını ve %60-70’inin idrar akış hızlarında kötüleşme beklendiği bildirilmiştir. BPH genellikle yavaş ilerleyen bir hastalık olarak kabul edilir. Pek çok hasta, dikkatli bir şekilde komplikasyonsuz olarak uzun zaman takip edilebilse de, hastalığın doğal seyri istenmeyen sonuçları içerebilir ve hastalık nadiren hayatı tehdit edebilir. Hastalığın seyrinde şiddetli AÜSS, mesane disfonksiyonu, akut üriner retansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, ürosepsis, kronik böbrek yetmezliği, mesane taşları, inkontinans ve hematüri gibi istenmeyen semptom ve komplikasyonlar meydana gelebilir. BPH’nin progresyon riskinin büyük prostatlı, daha yaşlı, daha düşük idrar akım hızı ve yüksek PSA’lı kişilerde arttığı bildirilmiştir. Takip ve tedavi stratejileri hastalığın doğal seyrinde ortaya çıkabilecek olan semptomlarda kötüleşme, akut idrar retansiyonu ve cerrahi müdahale ihtiyacının ortaya çıkmasını önleme ve bunlardan kaçınmayı amaçlamaktadır. Akut idrar retansiyonu BPH’lı erkeklerin en çok etkilendiği durumlardan birisidir. Literatürde akut üriner retansiyonunun insidansı 3-5 yıl içerisinde %2-35 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Hastalıkta cerrahi müdahale ihtiyacının ortaya çıkması istenmeyen bir sonuçtur. Cerrahi tedavinin tanımları ve prostatektomi dışında farklı invaziv tedavilerin endikasyonları ve tetikleyicileri nedeniyle cerrahi müdahale ihtiyacının insidansı ile ilgili veri oldukça azdır.

## BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE TANI

Erkeklerde AÜSS birçok farklı sebebe bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. BPH'ya bağlı gelişen AÜSS varlığında ayırıcı tanıların değerlendirilmesi ve hastaların klinik profillerinin belirlenmesi, uygun tedavi seçeneğini belirlemek için önemlidir.

Hastaların başlangıç değerlendirmesinde dikkatli bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde AÜSS'ye neden olabilecek tıbbi durumlar, nörolojik hastalıklar, ilgili komorbiditeler belirlenmeye çalışılmalıdır. Bunun yanında başlangıç değerlendirmesinde hastanın kullandığı ilaçlar, yaşam tarzı alışkanlıkları ve psikolojik faktörler gözden geçirilmelidir. Değerlendirmenin bir parçası olarak semptomları nesnelleştirmek ve ölçmek için semptom anketinin kullanımı önerilmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan anketlerden birisi Uluslar arası Prostat semptom skorudur (IPSS). IPSS, mevcut AÜSS'nin derecesini, yaşam kalitesini ne derece etkilediğini göstermede, tedaviyi planlamada ve tedavi sonrası takipte oldukça kullanışlıdır. Ayrıca AÜSS değerlendirilirken belirgin bir depolama semptomu olan veya nokturisi olan hastalarda en az üç günü içeren mesane günlüğünün kaydedilerek değerlendirilmesi önerilmektedir.

Fizik muayenede eksternal genital organlar, perine ve alt ekstremiteler dikkatlice değerlendirilmelidir. Üretral akıntı varlığı, meatal stenoz, fimozis ve penis kanseri gibi durumlar ekarte edilmelidir. Bunların yanında bu hastalarda fizik muayene mutlaka parmakla rektal incelemeyi içermelidir. Parmakla rektal inceleme gerçek prostat hacmiyle korelasyonu düşük olmasına karşın prostat hacmi ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Parmakla rektal inceleme aynı zamanda prostat kanseri ile ilgili muayene bulgularına ulaşmamızı sağlayarak tanı sürecine katkı sağlayabilir. Palpe edilebilen nodül, sertlik ve asimetri gibi şüpheli muayene bulgusu olan hastaların yaklaşık üçte birinde prostat kanseri tanısı konulduğu unutulmamalıdır.

AÜSS ile başvuran hastalarda üriner enfeksiyon, hematüri ve diyabetes mellitus gibi durumları tanımlamak için ilk değerlendirmeye idrar tahlili dahil edilmelidir. PSA, prostat hacmini değerlendirmek için iyi bir prediktif değere sahiptir. Hastalığın progresyonu ile ilgili bilgi verebilir. AÜSS olan hastalarda tanı ve tedavi sürecine yardımcı olacağı düşünülen durumlarda ve prostat kanseri tanısı ve tedavi yaklaşımında, değişime neden olarsa PSA ölçümü önerilmektedir. Anamnez ve fizik muayene sonrası böbrek yetmezliğinden şüphelenilmişse, hidronefroz varsa veya cerrahi tedavi planlanıyorsa böbrek fonksiyon testleri ölçülerek değerlendirilmelidir.

Erkek AÜSS'nin ilk değerlendirmesinde işeme sonrası rezidüel idrar (PVR) ölçümü önerilmektedir. PVR obstruksiyonun ve/veya kötü detrüör fonksiyonunun bir sonucu olabilir. PVR'deki değişikliklerin izlenmesi akut üriner retansiyon riski taşıyan hastaların belirlenmesine imkan verebilir. Başlangıç değerlendirmesinde PVR miktarının bilinmesi hastaya antikolinergik tedavi planlanmasında ve tedavinin takibinde önemlidir. Ayrıca yüksek PVR, hematüri ve taş hastalığı hikayesi gibi durumların varlığında, hastanın üriner ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunun yanında girişimsel tedavi planlanan hastalarda, tedavinin seçimi için ve 5 alfa-redüktaz inhibitörü başlanması planlanan hastalarda tedavi öncesi, prostat boyutunun değerlendirilmesi ve prostatın görüntülenmesi önerilmektedir. Prostat görüntülemesi klinik pratikte genellikle suprapubik ve transrektal ultrasonografi ile yapılmakla beraber bu amaçla uygun hastalarda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.

Üroflowmetri yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir testtir.  $Q_{max}$  ve akış paterni üroflowmetrinin önemli parametreleridir. Tercihen işeme miktarı 150 ml üzerinde olan testler değerlendirilmelidir. Üroflowmetri tedavi sonuçlarını takip etmek ve semptomları objektif bulgularla ilişkilendirmek için kullanılabilir. Hastaya medikal yada cerrahi tedavi planlanıyorsa tedavi öncesinde üroflowmetri yapılması önerilmektedir.

AÜSS ile başvuran hastalarda, makroskopik veya mikroskopik hematüri, üretra darlığı veya mesane kanseri öyküsü varlığında tanısal değerlendirme ve ayırıcı tanı için üretrosistoskopi yapılmalıdır.

Erkek AÜSS'de en yaygın kullanılan invaziv ürodinamik testler, dolun sistometrisi ve basınç-akım çalışmasıdır. Ürodinamik çalışma; 50 yaşından genç ve 80 yaşından büyük hastalarda, bilinen veya şüpheli nörolojik bozukluğu olanlarda, işenen idrar miktarı 150 ml nin altında olanlarda, işeme semptomları belirgin ve PVR'si 300 ml nin üstünde olanlarda ve bir önceki invazif tedaviden sonra halen semptomları düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavi düşünülüyorsa yapılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
2. Noweir A, Abusamra A, Al Zarooni A, et al. A. Prevalence of benign prostatic hyperplasia among the adult general population of five Middle Eastern Countries: Results of the SNAPSHOT programme. *Arab J Urol*. 2022 Jan 23;20(1):14-23.
3. GBD 2019 Benign Prostatic Hyperplasia Collaborators. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia

- sia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 2022 Nov;3(11):e754-e776.
4. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2016;43(3):279-288.
  5. American Urological Association Practice Guidelines Committee: AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations, *J Urol* 170(2 Pt 1):530-547, 2003.
  6. Roehrborn CG, Strand DW. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. *Campbell-Walsh-Urology*. 12. ed. Elsevier; 2021:3305-3342:chap 144.
  7. Mirone V, Rocca RL, Franco M, Venturino L. Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia, Pathologic Triggers Related to LUTS and BPH Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. Elsevier; 2018:15-29:chap 2.
  8. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 10, 2020.
  9. Girman CJ. Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia: relationship among urologic measures. *Urology*. 1998;51(4A Suppl):8-12.
  10. Izumi K, Mizokami A, Lin WJ, Lai KP, Chang C. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. *Am J Pathol.* 2013;182(6):1942-1949.
  11. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008;20 Suppl 3:S11-S18
  12. Nicholson TM, Ricke EA, Marker PC, Miano JM, Mayer RD, Timms BG, vom Saal FS, Wood RW, Ricke WA. Testosterone and 17 $\beta$ -estradiol induce glandular prostatic growth, bladder outlet obstruction, and voiding dysfunction in male mice. *Endocrinology.* 2012 Nov;153(11):5556-65.
  13. Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1155:174-186.
  14. Mosli HA, Al-Abd AM, El-Shaer MA, Khedr A, Gazzaz FS, Abdel-Naim AB. Local inflammation influences oestrogen metabolism in prostatic tissue. *BJU Int.* 2012;110(2):274-282.
  15. Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol.* 1996;27(7):668-675.
  16. Tenniswood M. Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: an hypothesis. *Prostate.* 1986;9(4):375-385.
  17. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1784-1791.
  18. Cunha GR. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal and abnormal development of the mammary gland and prostate. *Cancer.* 1994;74(3 Suppl):1030-1044.
  19. Isaacs JT. Prostate stem cells and benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2008;68(9):1025-1034.
  20. Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest.* 1992;66(1):96-107.
  21. Steiner GE, Stix U, Handisurya A, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest.* 2003;83(8):1131-1146.
  22. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int.* 2013;112(4):432-441.
  23. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate.* 2004;61(1):60-72.
  24. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease?. *Eur Urol.* 2007;51(5):1202-1216.
  25. Monti S, Di Silverio F, Iraci R, et al. Regional variations of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and receptor type I in benign prostatic hyperplasia tissue and their correlation with intraprostatic androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1700-1706.
  26. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, de Gouvello A, Desgrandchamps F. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS): an observational study in a 4666 European men cohort. *BJU Int.* 2015;116(1):124-130.
  27. Lepor H, Tang R, Shapiro E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate.* 1993;22(4):301-307.
  28. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;171(3):1029-1035.
  29. Balachandar V, Kumar BL, Devi SM, et al. Identification of chromosome aberrations among benign prostatic hyperplasia patient in Tamil Nadu, Southern India. *Int. J Hum Genet* 2010;10:159-164
  30. Altok M, Bağcı Ö, Umul M, et al. Chromosomal aberrations in benign prostatic hyperplasia patients. *Investig Clin Urol.* 2016;57(1):45-49.
  31. Partin AW, Page WF, Lee BR, Sanda MG, Miller RN, Walsh PC. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology.* 1994;44(5):646-650
  32. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1994;152(1):115-119.
  33. Sutkowski DM, Kasjanski RZ, Sensibar JA, et al. Effect of spermatocele fluid on growth of human prostatic cells in culture. *J Androl.* 1993;14(4):233-239.
  34. Mock S, Dmochowski R. Benign Prostatic Hyperplasia and Related Entities. *Penn Clinical Manual of Urology*. Second ed. 2014:462-504:chap 15.
  35. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006 Apr;97 Suppl 2:3-6; discussion 21-2.
  36. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol.* 1996;155(2):595-600
  37. Barry MJ, Fowler FJ Jr, Bin L, Pitts JC 3rd, Harris CJ, Mulley AG Jr. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol.* 1997;157(1):10-15
  38. EAU Guidelines, Management of Non-neurogenic Male LUTS. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4
  39. Kaplan SA, Wein AJ, Staskin DR, Roehrborn CG, Steers WD. Urinary retention and post-void residual urine in men: separating truth from tradition. *J Urol.* 2008;180(1):47-54.

# Benign Prostat Hiperplazisinin Medikal Tedavisi

Reha ORDULU, Ekrem AKDENİZ, Mustafa Kemal ATILLA

Benign prostat hiperplazisi (BPH) klinik olarak alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile karakterize olup yaşlanan erkeklerin en sık karşılaştığı hastalıklardan birisidir. Prostat bezindeki glandüler hücre hiperplazisi veya prostat ve mesane boynundaki düz kas tonusu artışı üretrada basınç artışına yol açmakta ve bu durum mesane çıkım tıkanıklığına neden olmaktadır. BPH'ye bağlı AÜSS'nin hastanın klinik durumuna ve semptomların şiddetine göre farklı tedavi alternatifleri vardır. Bu tedavi alternatiflerinden biri de medikal tedavilerdir. BPH'ye bağlı AÜSS'nin medikal tedavisinde fitoterapik ajanlar, antimuskarinikler, fosfodies-teraz 5 inhibitörleri, beta-3 agonistler ve desmopressin gibi ajanlar kullanılsa da bu grubun temel ilaçlarını alfa blokerler ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARİ) oluşturmaktadır.

## ALFA BLOKERLER

Alfa adrenoseptörler ve beta adrenoseptörler olarak iki ana gruba ayrılan adrenerjik reseptörler alfa-1 reseptörler aracılığı ile prostat, mesane boynu, üretra, seminal veziküller ve ejakulatuar kanallardaki düz kasların kasılmasını sağlarlar. Alfa blokerler, alfa-1 adrenoseptörü bloke ederek prostat ve mesane boynundaki düz kasları gevşetir ve işeme semptomlarında düzelme sağlar. Alfa adrenerjik reseptörlerin dokuz farklı subtipi belirlenmiş olsa da en çok alfa-1A, alfa-1B ve alfa-1D subtipi bulunur. Prostat ve mesane boynunun primer alfa-1 reseptörü ise alfa-1A'dır. Alfa-1A reseptörlerinin bloke edilmesi prostat, mesane boynu, üretra, seminal veziküller ve ejakulatuar kanallardaki düz kasların relaksasyonuna neden olur. Alfa-1B reseptörleri daha çok damarlarda bulunur ve bu reseptörlerin blokajı hipotansiyona neden olabilir. Alfa-1D reseptörleri daha çok mesane, spinal kord ve nazal

bölgede yerleşmiştir. Nazal konjesyon ve sersemlik hali alfa-1D reseptörlerinin blokajı ile ortaya çıkan en önemli etkilerdendir.

Klinik üroloji pratiğinde güncel olarak kullanılan alfa-1 blokerler, alfuzosin, doksazosin, terazosin, silodosin, tamsulosin ve naftopidildir. Alfuzosin, doksazosin ve terazosin selektif olmayan alfa-1 reseptör blokleri iken, silodosin ve tamsulosin selektif alfa-1A, naftopidil ise selektif alfa-1D reseptör bloklerleridir.

Uzun süreli etkinlik bakımından değerlendirildiği zaman tüm alfa-1 blokerler uygun dozlarda aynı klinik etkinliği göstermektedir. Ayrıca farklı yaş grupları arasında benzer etkinlik oranlarına sahiptir. Kullanımıyla idrar akım hızındaki düzelme plaseboya göre günler hatta saatler içinde ortaya çıkarken klinik etkilerin ortaya çıkışı birkaç haftayı alır. Yapılan kontrollü çalışmalarda alfa-1 blokerlerin IPSS'yi yaklaşık %30-40 oranında azalttığı ve maksimum idrar akış hızını yaklaşık %20-25 oranında artırdığı görülmüştür. Alfa-1 blokerler hem dolum hem de boşaltım fazı semptomlarında etkilidir. Bir yıldan uzun süreli yapılan çalışmalarda alfa bloker kullanımının daha küçük hacimli prostatlarda (<40 mL) etkili görüldüğü belirtilmiştir. Prostat hacmini küçültmede etkileri yoktur fakat akut üriner retansiyonu düzeltmede (alfuzosin, tamsulosin ve silodosin) etkilidir.

$\alpha$ 1-blokerler selektif ve non-selektif olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Prazosin AÜSS için ilk bulunan selektif alfa blokerdir fakat günde en az iki kez kullanılma gerekliliği nedeniyle geri planda kalmış ve yarılanma ömrü daha uzun olan, günde bir kez kullanılan terazosin ve doksazosin gibi alfa blokerleri ön plana çıkarmıştır.

$\alpha$ 1-blokerlerin en sık görülen yan etkileri asteni, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Doksazosin ve terazosin'in vazodilatör etkileri en belirgindir, alfuzo-

sin ve tamsulosin ile daha az vazodilatasyon görülür. Kardiyovasküler hastalık ya da başka bir nedenle vazodilatatif ilaç kullanan hastalarda alfa-1 blokerler daha dikkatli kullanılmalıdır. Fakat  $\alpha$ -1A seçici bloker silodosin ile hipotansiyonun sıklığı plasebo ile aynı düzeydedir. 66 yaş üstü alfa bloker tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların düşme ve kırık riski muhtemel hipotansiyon kaynaklı olarak daha yüksek bulunmuştur. Non-selektif alfa bloker tedavisi verilen özellikle yaşlı hastalar ortostatik hipotansiyon açısından bilgilendirilmelidir. Alfa bloker kullananlarda katarakt cerrahisi sonrası gelişen İntraoperatif Floppy İris Sendromu (IFIS) 2005 yılında bir yan etki olarak bildirilmiştir. Tüm alfa blokerlerde bu yan etki görülmesine rağmen tamsulosin için bu risk çok daha yüksektir. Planlanmış bir katarakt cerrahisinden önce alfa bloker tedaviye başlamamak gerekir. Göz hekimleri katarakt cerrahisi öncesi alfa bloker kullanımı hakkında bilgilendirilmelidir.

Yapılan bir sistematik derlemede alfa blokerlerin libidoyu etkilemediği, erektil disfonksiyon üzerinde bir nebze faydalı olduğu ve anormal ejakülasyona neden olduğu belirtilmiştir. Yeni veriler anormal ejakülasyonun retrograd kaynaklı değil seminal sıvı azalması nedeniyle olduğunu belirtmiştir. Ayrıca genç yaş bu durum için bir risk faktörüdür. Selektif alfa-1 bloker tedavisi alan hastalar meni gelmeyeceği konusunda bilgilendirilmelidir. Tamsulosin ve silodosin ejakülasyon disfonksiyonları ile sık ilişkili iken doksazosin ve terazosin de bu risk çok düşüktür. Yapılan bir metaregryonda ejakülasyon disfonksiyonu yüksek olan hastaların beraberinde AÜSS'lerinde ileri derecede iyileşme izlenmiş olup ejakülasyon disfonksiyonu insidansı ne kadar yüksekse alfa bloker etkinliği o kadar fazla olduğu düşünülmüştür. Alfa blokerler idrar retansiyonu oluşumu ve ameliyat ihtiyacını engellemese de hızlı etkileri ve düşük yan etki profilleri ile AÜSS için ilk basamak medikal tedavi seçeneği olmuştur.

Alfa blokerlere ait farmokodinamik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

## 5- ALFA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

Testosteron (T) ve daha fazla afinitesiyle dihidrotosteron (DHT) androjen reseptörlerine bağlanan iki steroid hormon formudur. Prostat hücrelerinin nükleusundaki T/DHT-androjen reseptör kompleksi, transkripsiyonu ve translasyonu başlatarak hücre büyüme destekler. BPH, büyüme ve apoptozis arasındaki büyüme lehine dengesizlik nedeniyle gelişir ve hücre kütlelerinde artışa neden olur. 5-alfa redüktaz enzimi aracılığıyla testosterondan sentezlenen DHT, afinitesi nedeniyle daha güçlü androjenik steroid hormon olarak kabul edilir. 5-alfa redüktaz enziminin tip I ve tip II olarak bilinen iki izoenzimi bulunur. Tip I karaciğer ve deride, tip II prostatta baskın olarak bulunur. 5-alfa redüktaz enziminin inhibisyonu prostat epitelyal hücrelerinde apoptozisi tetikler ve prostat hacmini küçültür. Androjenik steroidlerin prostat büyümesi üzerindeki etkisini azaltmak için tıbbi ve cerrahi yollar (medikal ya da cerrahi kastrasyon) mevcuttur. Tıbbi yol olarak klinik kullanım için dutasterid ve finasterid olmak üzere iki 5-alfa redüktaz inhibitörü (5-ARİ) mevcuttur. Finasterid sadece tip II 5-alfa redüktaz enzimini inhibe ederken dutasterid hem tip I hem de tip II 5-alfa redüktaz enzimlerini inhibe eder. Bu enzimlerin inhibisyonu ile azalan DHT seviyesi prostattaki genel androjenik büyüme uyarısında bir azalmaya, apoptoz ve atrofide artışa ve sonuçta prostatın altı ay sonra ölçülen hacminde %15-25 azalmaya yol açar. Atrofi en çok serum PSA'nın üretimi ve salınımından sorumlu prostatın glandüler epitelyal hücrelerinde belirgindir.

Bir yıllık tedavi sonunda 5-ARİ'ler PSA düzeyinde yaklaşık %50 ve prostat hacminde yaklaşık %30'luk azalmaya yol açarlar. Daha uzun süreli 5-ARİ tedavisi ile serum PSA düzeyi ve prostat hacmi azalması belirginleşir. Prostat kanseri gibi PSA takibi gereken hastalarda 5-ARİ kullanan hastaları bu durumu göz önüne alarak değerlendirmek gerekir. Bir yıldır 5-ARİ kullanan bir hastada PSA değerini iki katını alarak hesaplamak gerekir. 5-ARİ'lerin tam anlamıyla klinik etkin-

**Tablo 1.** Alfa blokerlerin farmakolojik özellikleri

Jenerik	Seçicilik	Titrasyon	Maksimum günlük doz	Piyasa dozları
Alfuzosin	Yok	Hayır	10 mg	10 mg
Doksazosin HS	Yok	Evet	8 mg	2-4 mg
Doksazosin US	Yok	Bazen	8 mg	4-8 mg
Naftopidil	Alfa-1D	Hayır	100 mg	25-50-75 mg
Silodosin	Alfa-1A	Hayır	8 mg	4-8 mg
Tamsulosin	Alfa-1A	Bazen	0,8 mg	0,4 mg
Terazosin	Yok	Evet	10 mg	2-5 mg

likleri en az altı aylık tedaviden sonra görülür. Yavaş etki başlangıcı nedeniyle hastalar uzun süreli tedavi gerekeceği konusunda bilgilendirilmelidir.

İki ila dört yıllık bir 5-ARİ tedavisi hastada IPSS değerini %15-30 ve prostat hacmini %18-28 oranında azaltırken, Qmaks değerini 1,5-2 mL/sn artırır. Semptomların azalması tedavi öncesi prostat hacmine de bağlıdır. Bir yıllık yapılan bir çalışma dutasterid ve finasterid'in AÜSS'ye karşı eşit derecede etkili olduğunu belirtmiştir. Prostat hacmi >30 mL olan ve hastalık progresyonu için daha fazla riske sahip semptomatik erkeklerde dutasterid ile yapılan uzun süreli bir deneme, dutasterid'in AÜSS'yi en az  $\alpha$ 1-bloker tamsulosin kadar azalttığını göstermiştir. 5-ARİ ilaç grubu prostat hacmi daha yüksek hastalarda tercih edilmektedir. 5-ARİ'lerin uzun süreli (bir yıldan fazla) kullanımı akut üriner retansiyon riskini azaltır. Ayrıca bu ilaçlar prostatın vaskülarizasyonunu azalttıkları için olası bir transüretal prostat rezeksiyonu sırasında kanama miktarını azaltabilirler. En yaygın yan etkileri libido azalması, erektil disfonksiyon (ED) ve daha az sıklıkta görülen retrograd ejakülasyon ve azalmış semen hacmi gibi ejakülasyon bozukluklarıdır. Hastaların %1-2'sin de jinekomasti gelişebilir. 5-ARİ'lerin, özellikle dutasterid'in potansiyel kardiyovasküler yan etkileri ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu orta-şiddetli AÜSS'si olan ve hastalık progresyonu riskinde artış (örn; prostat hacmi >40 mL) olan erkeklerde 5-ARİ'leri güçlü derecede önermektedir. Amerikan Üroloji Derneği kılavuzu ise 5-ARİ'lerin prostat hacmi > 30 gr ve PSA>1,5 ng/dl olan AÜSS/BPH hastalarında bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini belirtmiştir.

## MUSKARİNİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Detrüsör kası, başlıca nörotransmitteri asetilkolin olan ve düz kas hücreleri üzerindeki muskarinik reseptörleri uyaran ana kontrolü sakral S2-S4 sinirlerden çıkan parasempatik liflerle innerve edilir. Muskarinik reseptörlerin beş alt tipi (M1-5) bulunur. Mesanede M2 reseptörü sayıca fazla olmasına rağmen M3 reseptör detrüsör kontraksiyonunda daha fonksiyoneldir. Muskarinik reseptörler istemsiz detrüsör kasılmalarından sorumludur ve mesanenin duyusal eşişinin belirlenmesinde rol oynarlar. Bu reseptörlerin antimuskarinikler ile inhibisyonu, istemsiz detrüsör kasılmalarını azaltır ve kasılma eşişini değiştirir, böylece aciliyet hissinin azalmasını ve mesane kapasitesinin artmasını sağlar.

Antimuskarinikler aşırı aktif mesane (AAM) tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. AÜSS'li hastalarda

kullanımı Avrupa ve Amerika kılavuzların da desteklenmiş ve son yirmi yılda kullanımı artmıştır. BPH'ye sekonder AÜSS olan hastalarda %40-70 oranında detrüsör aşırı aktivitesi (DAA) görülmektedir. Bu nedenle DAA'nın yol açtığı depolama semptomları baskın hastalarda muskarinik reseptör antagonistlerinin kullanılması önerilmektedir.

AAM ve depolama semptomlarının tedavisi için günümüzde kullanım onayı olan antimuskarinikler; oksibutinin, tolterodin, darifenasin, propiverin, solifenasin, fesoterodin ve trospium'dur. Bütün moleküller benzer etkinlik gösterirler. Oksibutininin transdermal preparatlar ile klinik kullanımı da mevcuttur. Altta yatan patofizyoloji farklı olsa da hem depolama fazı semptomları içeren AÜSS/BPH hem de AAM aynı semptomlara sahiptir. Antimuskarinikler erkeklerde ve kadınlarda AAM için tek başına kullanılırken, postmikseyonel rezidü (PMR) artması veya akut üriner retansiyon riski nedeniyle AÜSS/BPH hastalarında bunları tek başına kullanma konusunda klinisyenler tarafından isteksizlikler mevcuttur. Ancak çalışmalar uygun seçilmiş hastalarda idrar retansiyonu riskinin düşük olduğunu göstermektedir. EAU kılavuzu esas olarak mesane depolama semptomları olan orta-şiddetli AÜSS'li erkeklerde antimuskarinik kullanımını güçlü şekilde önermektedir. Fakat PMR >150 mL olan erkeklerde antimuskarinik ilaçları kullanmayı önermemektedir. Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarında antikolinergik ajanlar, tek başına veya bir alfa bloker ile kombinasyon halinde, orta/şiddetli derecede depolama semptomları içeren AÜSS'si olan hastalara bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

Muskarinik reseptörler, mesane ürotelyal hücreleri yanında tükürük bezlerinin epitel hücreleri gibi diğer hücre tiplerinde de mevcuttur. MRA kullanımı sonrası en sık görülen yan etki ağız kuruluğudur (%16), daha az sıklıkla konstipasyon (%4), baş dönmesi (%2-5) ve nazofarenjit (%1-3) görülebilmektedir. Antikolinergik ilaç kullanımı ile 55 yaşın üzerindeki hastalarda artan demans riski arasında bir ilişki olduğunu öne süren son yayınlar da bulunmaktadır. Özellikle 70 yaşın üzerindeki hastalarda yan etkiler önemli olabilir ve tedavinin yararları ve riskleri hasta ve ailesine anlatılmalıdır. Antikolinergik ilaçların kullanımı için olağan kontrendike durumlar (örn; mide boşalması / gastrointestinal motilite sorunları, dar açılı glokom) dikkate alınmalıdır. Antimuskarinik monoterapi, tedaviden sonra artan PMR ile ilişkilendirilebilir, ancak başlangıçta PMR hacmi <150 mL olan erkeklerde akut retansiyon nadir görülen bir olaydır. Antimuskarinik tedavi başlanan hastalarda kontrollerde IPSS ve PMR'nin düzenli olarak yeniden değerlendirilmesi tavsiye edilir. Tedaviye baş-

**Tablo 2.** Antimuskarinik ajanların farmakolojik özellikleri

Jenerik	Piyasa dozu	Selektivite	KBB geçme	Ağız Kuruluğu (%)	Kabızlık (%)	Bulantı (%)	Başağrısı (%)
Darifenasin	7,5-15 mg	M3	Düşük	29,7	13,5	0,9	9,5
Fesoterodin	4-8 mg	Nonselektif	Düşük	16,9	3	1,5	4,3
Oksibutin	5 mg	Nonselektif	Yüksek	71	15	12	14
Propiverin	15-30-45 mg	Nonselektif	Düşük	19,6	12	3	2
Solifenasin	5-10 mg	M3	Orta	15,9	8,5	1,5	3,8
Tolterodin	1-2-4 mg	Nonselektif	Orta	23,9	3,7	1,8	4,1
Trospium	20-30 mg	Nonselektif	Düşük	23,3	9,3	0,1	5,3

**Kısaltma:** KBB, kan beyin bariyeri.

ladıktan sonra AÜSS'de veya idrar akışında kötüleşme görülürse ilacı kesmeleri tavsiye edilmelidir. Antimuskarinik ajanlara ait farmokodinamik özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

## BETA-3 AGONİSTLER

Beta-3 adrenoseptörleri mesane detrusör kası hücrelerinde eksprese edilen baskın beta reseptörleridir. Beta-3 adrenerjik uyarı sonucunda detrusörde relaksasyon meydana gelmektedir. Mirabegron AAM'li erişkinlerde kullanım onayı olan, klinik olarak mevcut ilk beta-3 agonistidir. BPH ile ilişkili mesane çıkım obstrüksiyonu olan seçilmiş hasta popülasyonunda mirabegron'un güvenliği ve etkinliği ile ilgili şu anda çok az veri mevcuttur. Ağırıklı kadın popülasyonun olduğu sekiz farklı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi mirabegron tedavisinin hem plasebo hem de tolterodin ile karşılaştırıldığında, sıklığı, aciliyet hissi şikâyetlerini ve urge inkontinans oranlarının azalmasına ve ayrıca işeme hacminde iyileşmeye ve noktürde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmeye yol açtığını bulmuştur. AAM olan kadın hastalarda mirabegron tercih edilebilirken BPH'a sekonder AÜSS'si olan hasta gruplarında etkinliği literatürde kısıtlıdır.

Mirabegron kullanımı sonrası en sık karşılaşılan yan etkiler hipertansiyon (%10,9), nazofarenjit (%5,9) ve baş ağrısıdır (%2,5). Muskarinik reseptör antagonisti kullanımına bağlı sıklıkla karşılaşılan ağız kuruluğu, kabızlık gibi yan etkilerin β3 agonist kullanımını sonrasında plasebo ile benzer sıklıkta olduğu görülmüştür. Mirabegron, kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda (sistolik kan basıncı >180 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 110 mmHg veya her ikisi) kontrendikedir. Tedaviden önce kan basıncı kontrolü yapılmalı, tedavi süresince kontroller devam etmelidir. EAU kılavuzları orta-şiddetli AÜSS'si olan ve esas olarak mesane depolama semptomları olan erkeklerde beta-3 agonistleri kullanımı zayıf derecede önermektedir.

## FOSFODİESTERAZ 5 İNHİBİTÖRLERİ

Fosfodiesteraz (phosphodiesterase, PDE) enzimi siklik fosfodiester bağlarını hidrolize ederek, nitrik oksit (NO) ile tetiklenen relaksasyon sürecinin sonlandırılmasında görev yapmaktadır. NO hücre içi guanilat siklaz aktivitesini artırır ve siklik-guanozin-monofosfat (cGMP) yolağı üzerinden prostat, mesane ve üretrada bulunan düz kas tonusunun azalmasını sağlar. PDE, cGMP hidrolize ederek parçalanmalarına neden olur. PDE'nin bloke edilmesi hücre içi cGMP miktarının artışına ve sonuçta düz kas tonusunun azalmasına yol açar. PDE enziminin 11 subtipi vardır ve ürogenital organlarda tip 5 formu baskın şekilde bulunmaktadır.

PDE inhibisyonu ile NO'nun tetiklediği relaksasyon mekanizmasının devam ettirilmesi sağlanır. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE5İ) hücre içi guanilat siklaz aktivitesini artırarak siklik-guanozin-monofosfat (cGMP) yolağı aracılığıyla mesane boynu, prostat ve üretranın düz kas tonusunu azaltır. Bu sayede depolama ve boşaltım semptomlarının şiddetinin azalması sağlanır. PDE5İ'ler interlökin-8 sekresyonunu ve hipoksi kaynaklı TGF-beta artışını azaltarak prostat dokusunda inflamasyonu azaltır. Ayrıca kan damarlarının endotelial ve düz kas hücreleri düzeyinde inhibisyonu ile oksijenlenmeyi artırır. Böylece prostatın anatomisini ve fizyolojik aktivitesini de normaleştirebileceği öne sürülmektedir. Sariram, ilk kez 2002 yılında PDE5İ'lerin ED için androloji polikliniğine başvuran erkeklerde üriner semptom skorlarını iyileştirebileceğini öne sürmüştür. ED olsun veya olmasın BPH'ya bağlı AÜSS'si olan erkeklerle yapılan bir randomize kontrollü çalışmada AÜSS için etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olarak PDE5İ'lerin önemi ortaya konulmuştur. Ardı sıra yapılan randomize kontrollü çalışmalar, PDE5İ'lerin IPSS'yi ve AÜSS'yi azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı göstermiştir. Fakat aynı çalışmalarda Qmaks değerinin plaseboya göre bir farkı olmadığı bulunmuştur ve tadafilin prostat hacmini azaltıcı bir etkisi gösterilememiştir.

BPH'ye sekonder AÜSS tedavisinde farklı PDE5İ'lerin kullanıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak günümüzde erkek AÜSS tedavisinde sadece günde bir kez 5 mg tadalafil'in kullanım onayı bulunmaktadır. Tadalafil, 2012 yılında ülkemizde BPH'ye sekonder AÜSS için ruhsat almıştır. Günde bir kez 5 mg tadalafil kullanımı ile bir hafta sonunda hastaların %60'ında, dört hafta sonunda %80'inde IPSS'de klinik anlamlı düşüş ( $\geq 3$  puan) olmaktadır. PDE5İ'lerin AÜSS'si olan hastalarda alfa blokerler ile anlamlı derecede benzer etkinliği olduğu fakat Qmaks açısından alfa blokerler gibi etkisi olmadığı ayrıca IIEF skorlarında anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür.

AÜSS'li erkeklerde tüm PDE5İ'lerin plaseboya karşı etkisini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda bildirilen yan etkiler; flashing, gastroözofageal reflü, baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve burun tıkanıklığıdır. En sık görülen yan etkisi ise %14,5 ile baş ağrısıdır. Nitratların herhangi bir formunu, potasyum kanal açıcı nikorandil veya riociguat gibi guanilat siklaz uyarıcıları kullanan hastalarda ve cinsel aktivitenin tavsiye edilmediği kalp hastalığı olan erkeklerde PDE5İ'leri kontrendikedir.

EAU kılavuzları erektil disfonksiyonu olan veya olmayan orta-şiddetli AÜSS'li erkeklerde PDE5İ kullanımını güçlü şekilde önermektedir.

## FİTOTERAPİK AJANLAR

Fitoterapötik maddeler, bitkilerin köklerinden, tohumlarından, kabuğundan veya meyvelerinden elde edilen ekstraktlardan oluşur. Olası ilgili bileşikler arasında fitosteroller,  $\beta$ -sitosterol, yağ asitleri ve lektinler yer alır. Tek bitki preparatları şeklinde mevcut olmaları yanında daha fazla etkinlik sağlama ve tescil edilebilecek benzersiz bir ürün oluşturma amacıyla kombinasyon ürünleri şeklinde de bulunabilirler. Fitoterapötik ajanların biyolojik aktivitesi hem in vitro hem de hayvan çalışmalarında kapsamlı değerlendirilmesine rağmen bu bileşiklerin etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılması hala eksiktir.

Piyasada AÜSS tedavisi amacıyla çok fazla fitoterapik ürün bulunsa da Avrupa İlaç Ajansı, Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi tarafından AÜSS olan hastalara yalnızca heksanla ekstrakte edilmiş serenoa repens kullanımını önerilmektedir. EAU kılavuzlarına göre heksanla ekstrakte edilen serenoa repensin Qmaks'ı iyileştirme ve plaseboya göre noktüriyi azaltma etkisi vardır. Ayrıca cinsel işlev üzerinde ki olumsuz etkileri çok azdır. Kılavuz özellikle cinsel işlevle ilgili olası olumsuz olaylardan kaçınmak isteyen AÜSS'li erkeklerde heksanla

ekstrakte edilmiş serenoa repens zayıf derecede önerilmektedir. Fakat hasta heksanla ekstrakte edilmiş serenoa repens etkinliğinin sınırlı olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

## KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

### Alfa Bloker + 5 alfa-redüktaz İnhibitörleri

$\alpha 1$ -bloker + 5-ARİ kombinasyonu AÜSS için kullanılan en sık kombinasyon tedavilerinden biridir ve etkinliği MTOPS (finasterid + doksazosin) ve CombAT (dutasterid + tamsulosin) randomize klinik çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu iki çalışmaya göre; kombinasyon tedavisi AÜSS şiddetini azaltmada, Qmaks artırmada, akut üriner retansiyon riskini veya ameliyat ihtiyacını azaltmada  $\alpha 1$ -bloker monoterapisinden daha üstündür. CombAT çalışmasında dört yıllık tamsulosin tedavisi ile karşılaştırılan kombinasyon tedavisinin, akut üriner retansiyon riskini %68, BPH nedeniyle cerrahi gereksinimi %71 ve semptom progresyonunu %41 azalttığı tespit edilmiştir.

EAU kılavuzları orta-şiddetli AÜSS'si olan ve hastalık progresyonu riskinde artış (örn. prostat hacmi  $>40$  mL) olan erkeklerde alfa bloker ve 5-ARİ ile kombinasyon tedavisini güçlü şekilde önermektedir.

Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarına göre ise bir alfa bloker + 5-ARİ kombinasyonu yalnızca görüntüleme  $>30$  gr prostat hacmi, PSA  $>1,5$  ng/mL veya direkt rektal muayenede prostat büyümesi olan BPH ilişkili AÜSS'de bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

Kombinasyon tedavisinde yan etki profili alfa bloker monoterapiye göre önemli ölçüde daha yüksektir. BPH için medikal tedavilerin ejakülasyon fonksiyonu üzerindeki etkisini ölçen bir meta-analizde, alfa bloker + 5-ARİ kombinasyon tedavisinin, alfa bloker ile monoterapiye göre ejakülasyon disfonksiyonu riskini üç kat daha fazla olarak bildirmiştir.

Alfa blokerler saatler veya günler içinde klinik etkiler gösterirken 5-ARİ'nin tam klinik etkinlik geliştirmesi birkaç ay sürer. 5-ARİ kullanımında anlamlı klinik etkinin altı aydan sonra ortaya çıkması nedeniyle, kombinasyon tedavisi başlanan hafif-orta derecede AÜSS olan hastalarda, altı ayın sonunda tedaviden alfa blokerlerin çıkarılması değerlendirilmiş ve bu hastalarda semptomatik iyileşmenin devam ettiği görülmüştür. Ancak tedaviden 5-ARİ'nin çıkarıldığı hastalarda ise progresyonun başladığı ve cerrahi gereksinim riskinin arttığı gösterilmiştir. Şiddetli derecede semptomları olan hastalarda ise kombinasyon tedavisinin daha uzun süreli devam ettirilmesi önerilmektedir.



### Alfa bloker + Muskarinik reseptör antagonistleri

Orta-şiddetli AÜSS'si olan hastalarda, depolama semptomlarına karşı alfa bloker monoterapisi yetersizse, alfa bloker ile bir muskarinik reseptör antagonistinin kombinasyon tedavisi EAU kılavuzlarında zayıf derecede öneri olarak yer almaktadır.

BPH hastalarında alfa bloker ve antimuskarinikler ile kombinasyon tedavisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kombinasyon tedavisi, tek başına alfa blokerler ve plasebo ile karşılaştırılmış, depolama semptomlarını (miksiyon sıklığı, aciliyet hissi, idrar kaçırma, noktüri) azaltmada daha etkili olduğu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Alfa blokerler ve antimuskariniklerin kullanıldığı kombine tedavide her iki ilaç grubunun da yan etkileri görülebilir. En sık görülen yan etki ise ağız kuruluğudur. Alfa bloker tedavisine antimuskarinik ilaçlar eklenirken doz ayarlaması gerekli değildir. PMR artışı izlenebilir fakat ilk bir yılda verilen kombine tedavide akut retansiyon riski düşüktür. EAU kılavuzları PMR >150 mL olan erkeklerde kombinasyon tedavisini önermemektedir.

### Alfa bloker + Beta-3 agonisti

$\beta 3$  agonist ajan olan Mirabegron'un alfa blokerler ile kombinasyonunun değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. 0.2 mg tamsulosine 50 mg mirabegron eklenmesinin etkisini araştıran MATCH çalışmasında kombinasyon tedavisi, tamsulosin ile monoterapiye kıyasla AAM semptom skorunda, aciliyet epizodlarında, gündüz işeme sayısında, IPSS'in depolama alt skorunda ve yaşam kalitesi indeksinde daha fazla iyileşme sağlandığı bulunmuştur. Her iki ilaç grubunun yan etkileri birlikte kombinasyon tedavisi şeklinde uygulandıklarında da görülebilir. EAU kılavuzları alfa bloker monoterapisi ile tedaviden sonra kalıcı depolama semptomları olan hastalarda mirabegron ile bir alfa blokerin kombinasyon tedavisini zayıf öneri derecesinde önermektedir.

### Alfa bloker + Fosfodiesteraz 5 inhibitörü kombinasyonu

Tek başına fosfodiesteraz 5 inhibitörü tedavisinin plaseboya göre AÜSS'yi önemli ölçüde azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Günümüzde de AÜSS tedavisinde eşlik eden ED varlığından bağımsız olarak 5 mg tadalafilin AÜSS tedavisinde kullanım onayı bulunmakta ve EAU kılavuzları tarafından önerilmektedir.

Kombine tedavinin değerlendirildiği çalışmalarda alfa bloker tedavisine PDE5 inhibitörlerinin eklenmesi erektil fonksiyonlarda anlamlı semptomatik iyileşme

göstermiştir. İki grup ilacın birlikte kullanıldığında farmakolojik etkileşim göstererek hemodinamide değişikliklere neden olabileceği bilinmelidir. EAU kılavuzunda kombine tedavide üroselektif alfa bloker tercih edilmesi ve etkilerinin stabilize olmasından sonra PDE5İ eklenmesi önerilmektedir. EAU kılavuzlarına göre kombine tedavi rahatsız edici derecede AÜSS'li ve özellikle erektil fonksiyonlarını iyileştirmek isteyen hastalarda tercih edilebilir.

### Alfa bloker + Desmopressin kombinasyonu

Gece uyanıp işeme şikâyeti olarak tanımlanan noktüri AÜSS'nin bir parçasıdır. Kardiyolojik ve nörolojik kökenli sistemik hastalıklar, uyku bozuklukları ve psikojenik sebepler, ürolojik hastalıklar haricinde noktürinin diğer etiyolojik nedenlerindedir. Tedavide psikojenik polidipsi gibi durumlarda sadece davranışsal olarak su kısıtlaması yeterli olabilirken noktürnal poliüride patofizyolojisine bağlı olarak antidiüretik hormonun sentetik analogu olan desmopressin kullanımı önerilmektedir.

AÜSS tedavisinde birinci basamakta yer alan tedavilerin (alfa blokerler, PDE5İ'ler, antimuskarinikler,  $\beta 3$  agonist ve 5ARİ'ler) noktürnal poliüride anlamlı klinik etki sağlamadıkları tespit edilmiştir. BPH'ye sekonder AÜSS'nin bir komponenti olarak ortaya çıkan noktüride ise alfa bloker, antimuskarinik ve 5ARİ moleküllerinin noktüri sıklığında anlamlı azalma ve kesintisiz uyku süresinde anlamlı uzama sağladıkları gösterilmiştir. Ancak AÜSS tedavisinde en dirençli semptomun noktüri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle birincil tedaviye rağmen devam eden noktüri şikâyeti olan hastalarda desmopressin ile kombinasyon tedavileri önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Gup DI, Shapiro E, Baumann M, Lepor H. Contractile properties of human prostate adenomas and the development of infravesical obstruction. *Prostate*. 1989; 15(2): 105-114.
2. Fan Z, Shi H, Zhang J, Wang H, Wang J. Comparative Efficacy of Different Drugs for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:763184.
3. Müderrisoğlu AE, de la Rosette JJMCH, Michel MC. Potential side effects of currently available pharmacotherapies in male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(12):1213-1224.
4. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol*. 2007; 4(7): 368-378.
5. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004; 64(6): 1081-1088.

6. Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*. 1999; 54(4): 670-678.
7. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015;67(6):1099-1109.
8. Wahlstedt E, Graves JL, Wahlstedt J, et al. Adherence to AUA guidelines for the work-up, medical management, surgical evaluation and treatment of BPH: Work from a quality improvement collaborative. *Low Urin Tract Symptoms*. 2024;16(4):e12526.
9. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004; 172(4 Pt 1): 1399-1403.
10. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5  $\alpha$ -reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem*. 1994; 63: 25-61.
11. Kaplan SA. 5  $\alpha$ -reductase inhibitors: what role should they play? *Urology*. 2001; 58 (6 Suppl 1): 65-70.
12. Mostafaei H, Mori K, Quhal F, et al. Placebo Response in Patients with Oral Therapy for Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2022; 8(1): 239-252.
13. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2018; 73(4): 596-609.
14. Sand PK, Heesakkers J, Kraus SR, Carlsson M, Guan Z, Berri-man S. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine in subjects with overactive bladder symptoms stratified by age: pooled analysis of two open-label extension studies. *Drugs Aging*. 2012; 29(2): 119-131.
15. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol*. 2001; 21(5-6): 243-248.
16. Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2019; 367: l6213.
17. Coupland CAC, Hill T, Dening T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2019; 179(8): 1084-1093.
18. Zillioux J, Welk B, Suskind AM, Gormley EA, Goldman HB. SUFU white paper on overactive bladder anticholinergic medications and dementia risk. *NeuroUrol Urodyn*. 2022; 41(8): 1928-1933.
19. Novack GD, Lewis RA, Vogel R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the ocular safety of mirabegron in normotensive IOP research subjects. *Eur Urol Suppl*. 2014; 13: e686.
20. Baboudjian M, Hashim H, Bhatt N, et al. Summary Paper on Underactive Bladder from the European Association of Urology Guidelines on Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*. 2024; S0302-2838(24)02273-5.
21. Wesnes KA, Edgar C, Tretter RN, Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(6): 615-626.
22. Reisch B, Das R, Gardner B, Overton K. Cognitive components of behavioral therapy for overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2021; 32(10): 2619-2629.
23. Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2000(2): CD002113.
24. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, et al. Comparative assessment of the efficacy of on a botulinumtoxin A and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *BJU Int*. 2017; 120(5): 611-622.
25. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J SexMed*. 2014; 11(6): 1554-1566.
26. Baldwin CM, Keating GM. Transdermal oxybutynin. *Drugs*. 2009; 69(3): 327-337.
27. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, et al. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. *Curr Urol Rep*. 2015; 16(9): 60.
28. O'Quin C, White KL, Campbell JR, et al. Pharmacological Approaches in Managing Symptomatic Relief of Benign Prostatic Hyperplasia: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(12):e51314.
29. Jackson EM, Khooblal P, Lundy SD, Bajic P. A Review of Combined Phosphodiesterase-5-Inhibitors and  $\alpha$ -Blockers versus Phosphodiesterase-5-Inhibitors Alone for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Arab J Urol*. 2023;22(1):13-23.
30. Antoniou V, Gauhar V, Modi S, Somani BK. Role of Phytotherapy in the Management of BPH: A Summary of the Literature. *J Clin Med*. 2023;12(5):1899.
31. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an  $\alpha$ -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol*. 2003; 169(6): 2253-2256
32. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with  $\alpha$ -blockers. *Eur Urol*. 2009; 56(3): 534-541.
33. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to  $\alpha$ -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol*. 2009; 182(6): 2825-2830.
34. Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol*. 2005; 174: 1334-1338.
35. Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O, et al. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). *Eur Urol Focus*. 2020; 6(4): 729-737.
36. Bae WJ, Bae JH, Kim SW, et al. Desmopressin add-on therapy for refractory nocturia in men receiving  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2013; 190(1): 180-186.
37. Ahmed AF, Maarouf A, Shalaby E, Gabr AH, Shahin A, Ghobish A. The impact of adding low-dose oral desmopressin therapy to tamsulosin therapy for treatment of nocturia owing to benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2015; 33(5): 649-657.



# Benign Prostat Hiperplazisinin Cerrahi Tedavileri

Lütfi TUNÇ, İrfan Şafak BARLAS

Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik bir tanı olup prostatın transizyonel zonundaki düz kas ve epitel hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşan, erkeklerin çoğunda yaşlarının ilerlemesi sonucu görülen bir durumdur. Hastalarda farklı şiddette alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile bulgu veren benign prostatik obstrüksiyona (BPO) neden olur. AÜSS mesane, mesane boynu ve üretral patolojiler sonucu da oluşabilmektedir, hatta sinir sistemi patolojileri, metabolik sendrom, konjestif kalp yetmezliği gibi farklı organ ve sistemlerin patolojileri sonucunda da oluşabilir. AÜSS, BPO'ya spesifik bir bulgu değildir. Bu durum hastanın yaşam kalitesini bozduğu gibi ciddi sağlık sorunlarına da neden olabilmektedir. BPO tedavisinde, medikal tedavi etkin bir şekilde kullanılsa da bu hastalarda cerrahi tedavi çok önemli yer tutmaktadır. Özellikle BPO sonucu oluşan renal hasar, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, mesane taşları veya hematürisi olan hastalarla, medikal tedaviye dirençli AÜSS ve üriner retansiyon ile başvuran hastalarda zaman kaybetmeden cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Bu amaçla yıllardır açık basit prostatektomi ve transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) çok etkin bir şekilde kullanılmaktadır; özellikle son yıllarda teknoloji ve özellikle cerrahi tekniklerdeki yenilikler BPO tedavisi için uygulanan yaklaşımlarda farklı alternatif cerrahi yöntemlerin uygulanmasına olanak sağlamıştır. BPO tedavisinde, cerrahi tedavi seçeneğinin belirlenmesinde en önemli belirleyici unsur prostat boyutudur. Özellikler 80 ml'nin üzerinde büyük prostatı olan hastalarda uygulanan cerrahi teknikler ile daha küçük prostatı olan hastalara uygulanan cerrahi tedavi seçenekleri farklılık gösterse de prostat boyutundan bağımsız olarak uygulanabilecek cerrahi tedaviler de vardır. Çok çeşitli cerrahi cihaz ve metod olsa da BPO tedavisinde uygulanan cerrahileri beş ana grupta toplamak mümkündür. Bu cerrahi tedavi yöntemlerini;

rezeksiyon, enükleasyon, vaporizasyon, alternatif ablatif teknikler ve ablyasyon yapılmayan teknikler olarak gruplara ayırmak mümkündür.

## 1. PROSTAT REZEKSİYONU

Prostat dokusunun endoskopik yöntemlerle rezekedilmesi ve sonrasında bu dokuların dışarı alınması şeklinde yapılan endoskopik prostat cerrahisi metodudur. Medikal tedaviden çok daha etkili olması ve dokuların dışarı alınması sayesinde patolojik inceleme için doku tanısına imkân vermesinin yanında etkin bir rezeksiyonla vaporizasyon ve alternatif cerrahi yöntemler ile yapılan BPO cerrahi tedavi yöntemlerine göre prostatik lojun daha fazla açılmasını sağlar.

### 1.1. Monopolar ve bipolar transüretral prostat rezeksiyonu (TURP)

Prostatın elektrik enerjisi kullanılarak transüretral rezeksiyonu (TURP) işlemi monopolar (M-TURP) ya da bipolar (B-TURP) olarak yapılabilir. M-TURP'de, rezektoskopa rezeksiyon için takılan telden geçen elektrik enerjisi hastanın vücudunu boyunca yayılır ve topraklama plağı ile nötralize edilir. M-TURP'nin aksine B-TURP'de, elektrik enerjisi bütün vücudu dolaşmadan lokal uygulandığı alanda rezeksiyonda kullanılan telin iki ucundaki farklı kutuplar arasında sınırlandırılır. M-TURP'ye alternatif olarak üretilen B-TURP'nin, kısa ve uzun dönem sonuçları incelendiğinde maksimum idrar akış hızı (Qmax), Uluslararası Semptom Skoru (IPSS) ve yaşam kalitesi (QoL) skoru açısından sonuçların M-TURP'ye benzer olduğu görüldü. Bunun yanında M-TURP'de, transfüzyon ihtiyacı ve operasyon sırasında düşük sodyum içeriğine sahip irigasyon sıvısı kullanılması nedeniyle hastalarda hipo-

natremi gelişmesi üzerine oluşan TUR sendromu riski irigasyon amacıyla izotonik NaCl solüsyonu ile yapılan B-TURP'den belirgin yüksektir. Ancak bunlar dışında B-TURP ile M-TURP'nin birbirlerine belirgin bir üstünlüğü kanıtlanamadığından; hangi cihazın seçileceği teknik olanaklar ve cerrahi tecrübeye göre cerrahın tercihinine bırakılmıştır.

TURP, BPH'ya bağlı oluşan idrar sıkışmaları, idrar yapmadaki zorluklar, idrar süresinin uzaması, idrarı devam ettirmekteki güçlük, gece sık idrar yapma hissi ile uyanma, idrar yaptıktan sonra rezidü idrar kalması ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunu azaltmaktadır. TURP, standart cerrahi tedavinin yöntemi olsa da yeni cerrahi metodların etkinliği ve güvenilirliğinin artması sonucu uygun hasta gruplarında uygulanabilecek tek standart metod olmaktan çıkmıştır. BPO tedavisi için geliştirilmiş farklı cerrahi tedavi yöntemleri olsa da hala yeni çıkan cerrahi tedavi yöntemlerini değerlendirmek için karşılaştırılan referans cerrahi yöntemdir. Günümüzde hâlen klinisyenler tarafından en çok bilinen ve uygulanan cerrahi yöntemlerin başında gelmektedir.

TURP'nin, uygun hastalarda önerilen standart cerrahi tedavilerden birisi olmasının yanında, tamamen zararsız olduğu söylenemez. Teknolojik ve teknik gelişmeler sonrası, morbidite ve mortalitede azalma olsa da geniş hasta grubunda yapılan çalışmalarda yaklaşık mortalitesi %0.1 ve morbiditesi %11 olarak bulunmaktadır. TURP yapılan hastalarda, morbidite ve mortaliteye neden olan kısa ve orta vadeli komplikasyonlar; TUR sendromu, transfüzyon gerektiren kanama, akut üriner retansiyon, mesane hematomu ve idrar yolu enfeksiyonudur. TURP sonrası özellikle morbiditeye neden olan uzun dönem komplikasyonları ise; üriner inkontinans, idrar retansiyonu, ejakülasyon bozuklukları, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, üretral darlık, erektil disfonksiyon ve mesane boynu kontraktürüdür. Bu komplikasyonlar endoskopik prostat cerrahisinde TURP'ye alternatif yeni cerrahi yöntemler geliştirilmesine neden olmuştur.

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ve Amerikan Üroloji Birliği (AUA)'nın 2024 yılında güncelledikleri kılavuzlarında TURP tedavisi özellikle 30-80 ml prostat hacmi olan hastalarda önerilirken; her iki kılavuzda da 30 ml'nin altında prostat hacmi olan hastalarda da uygulanabileceği belirtilmiştir. Ancak EAU kılavuzunda ilk aşamada önerilmese de 80 ml'nin üzerinde prostat hacmi olan hastalarda TURP'ye tedavi alternatifleri arasında yer verilmiştir. Buna karşın, AUA kılavuzunda 80 ml'nin üzerinde prostat hacmi olan hastalara TURP yapılması önerilmemektedir.

## 1.2. Transüretral prostat insizyonu (TUIP)

Transüretral prostat insizyonunun (TUIP) klasik tanımı prostatı 30 ml'den küçük ve prostat orta lobu belirgin olmayan, mesane çıkışı dar olan hastalarda doku çıkarmaksızın mesane boynundan prostatın Collins bıçağıyla elektrik enerjisi ile insize edilmesi işlemidir. Ancak farklı enerji kaynaklarının kullanıma girmesiyle bu işlemin lazer ile yapılması da mümkündür. TUIP 30 ml'nin altında prostat hacmi olan ve özellikle BPH için daha genç bir popülasyonda, postvezikal obstrüksiyon şikayetleriyle başvuran hastalarda, standart tedavi olarak kabul edilir. TUIP ile TURP karşılaştırıldığında, idrar akış hızı ile IPSS skoruları benzer olsa da TUIP sonrası başta TUR sendromu ve transfüzyon gerektirecek kanama olmak üzere postoperatif komplikasyonların az olmasının yanında özellikle retrograd ejakülasyonun prostat rezeksiyonu ve enükleasyonu yapılan hastalardan belirgin daha az görülmesi nedeniyle tercih sebebidir. Ancak TUIP yapılan hastaların, prostat rezeksiyonu yapılan hastalara göre daha çok tekrar operasyon ihtiyacı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. AUA ve EAU kılavuzlarında 30 ml'den küçük prostatı olan hastalarda hala standart tedavi prostat insizyonu olsa da bu hasta grubunda uygun hastalarda rezeksiyon ve enükleasyon tedavilerine ek olarak alternatif cerrahi tedaviler de uygulanabilir.

## 1.3. Holmium lazer ile prostat rezeksiyonu (HoLRP) ve Thulium:yttrium-alüminyum-garnet(Tm:YAG) lazer ile prostat vaporezeksiyonu (ThuVAP)

Holmium lazerin BPO tedavisinde, prostat enükleasyon dışında prostat rezeksiyonunda (HoLRP) da kullanılabilir. Holmium lazer ile yapılan prostat rezeksiyonun diğer tedavi yöntemlerine üstünlüğü gösterilemediği için kullanımı kısıtlı kalmıştır. HoLRP ile ilgili sonuçlarını gösteren çalışmalar olmadığı için BPO tedavi algoritmasında tedavi alternatifi olarak yer almamaktadır.

Holmium lazerden farklı olarak, Thulium:yttrium-alüminyum-garnet(Tm:YAG) lazer 1.940-2.013 nm dalga boyunda yüksek enerji üretir. Bu sayede holmium lazere göre daha etkin vaporizasyon ve rezeksiyona olanak sağlar. Tm:YAG lazer ile prostat vaporezeksiyonu (ThuVAP) kullanımının artması sayesinde, monopolar ve bipolar TURP gibi diğer rezeksiyon yöntemleriyle karşılaştırılmış ve ameliyat etkinliği açısından belirgin bir fark olmadığı görülmüştür. Çalışmalarda ThuVAP'ın ameliyat süresinin daha uzun çıkması dışında, transfüzyon gerektiren kanamanın az olması, daha kısa üretral kateterizasyon ve yatış süresi olması

gibi kısa dönem komplikasyonlarda TURP'den avantajlı olduğu görülmektedir. Üretral darlık ve mesane boynu kontraktürü gibi orta ve uzun dönem komplikasyonlar incelendiğinde ise birbirlerine belirgin üstünlükleri olmadığı görülmüştür. Yine de ThuVARP'ın, TURP yerine tercih edilebilecek bir rezeksiyon yöntemi olduğunu söyleyebilmek için tekniğin standardizasyonuna ve bunun içinde daha fazla yayın yapılması ve etkin cerrahi teknikler geliştirilmesi gerekmektedir.

## 2. PROSTAT ENÜKLEASYONU

Prostat enükleasyonu, prostatın transizyonel zonundaki adenomları, periferik zonundan ayıran prostatın cerrahi kapsülüne kadar çıkarılmasını esas alan BPO tedavi yöntemidir. Etkin yapılan bir enükleasyon operasyonu diğer bütün tedavi yöntemlerinden daha geniş bir prostatik loj elde etmeye imkân verir.

### 2.1. Açık, laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik basit prostatektomi

Açık basit prostatektomi, BPO'ya sekonder gelişen şiddetli AÜSS tedavisi için uygulanan en eski cerrahi yöntemdir. Açık basit prostatektomide, prostat hacmi 80 ml'nin üzerinde özellikle 100 ml'nin üzerinde olan hastalarda; Freyer Tekniği'yle, transvezikal olarak ya da Millin Tekniği'yle, prostat kapsülü anteriordan insize edilerek parmak yardımıyla obstrüksiyona neden olan adenomlar künt olarak enükle edilir. Laparoskopik cerrahinin yaygınlaşmasıyla, prostatta obstrüksiyona neden olan adenomların laparoskopik olarak da çıkarılabileceği görülmüştür. Laparoskopik basit prostatektomi ve laparoskopik ürolojik cerrahilerin hızla robot yardımcı laparoskopik cerrahilere uyarlanması üzerine de bu cerrahi robot yardımcı laparoskopik basit prostatektomi olarak da uygulanmaktadır. Her iki yöntemde de farklı cerrahi teknikler uygulansa da açık basit prostatektomide olduğu gibi transvezikal ya da transkapsüller olarak prostat enükleasyonu yapılmaktadır.

Prostat hacmi 80 ml'nin üzerinde olan hastalarda, açık basit prostatektomi ve TURP karşılaştırıldığında operasyon süresi ve operasyon sırasında kullanılan irigasyon sıvısı miktarı artacağı için özellikle M-TURP gibi sodyum içeriği düşük irigasyon sıvısı kullanılan hastalarda, TUR sendromu gelişme riski ve kanama miktarı arttığı gösterilmiştir. Bu sebepten prostat hacmi 80 ml'den büyük olan hastalarda açık basit prostatektomi, M-TURP'den daha etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında özellikle prostat hacmi 80-100 ml arasında olan hastalarda, B-TURP açık basit prostatektomiye alternatif bir tedavi olarak gösteril-

se de 80 ml'nin üzerinde prostat hacmi olan hastalara, B-TURP yapıldığı takdirde operasyon sırasında izotomatik sodyum içeren sıvı ile irigasyon yapıldığı için TUR sendromu riski daha az olmakla birlikte; operasyon sonrası idrar akış hızının basit prostatektomiden daha az olduğu ve tekrar operasyon ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür.

Açık basit prostatektomi yapılan hastaların, operasyon öncesine kıyasla IPSS ve AÜSS'de %60-80 gerileme, Qmax değerlerinde 3-4 kat artış ve postmiksiyonel rezidü idrar miktarı (PVR) değerlerinde yaklaşık %90 azalma olmaktadır. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik basit prostatektomi yapılan hastaların, postoperatif sonuçlarıyla; açık basit prostatektomi yapılan hastaların, postoperatif sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda, birbirlerine anlamlı bir üstünlükleri gösterilememiştir. Laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik basit prostatektomi yapılan hastalarda, açık basit prostatektomi yapılan hastalara göre operasyon sonrası hastanede kalma süresi, üretral kateterle takip edilme süresinin ve transfüzyon gerektirecek kan kaybının daha az olduğu görülmüştür. Operasyon sonrası hastanede kalma süresi ve üretral kateterle takip edilme süresinin robot yardımcı basit prostatektomi yapılan hastalarda hem açık hem de laparoskopik basit prostatektomiye göre daha kısa olduğu görülmüştür. Ek olarak tek giriş portu kullanılan robotla yapılan basit prostatektomi operasyonunda, robot yardımcı operasyona ek olarak operasyon sonrası ağrısının daha az olduğu görülmüştür. Bu avantajlarına karşın açık basit prostatektomi operasyonun süresi, diğer hem laparoskopik hem de robot yardımcı laparoskopik operasyondan kısa olmakla birlikte; diğer komplikasyonlar açısından hiçbir yöntem diğerinden üstün değildir. Ayrıca laparoskopik ve robotik yardımcı laparoskopik basit prostatektominin maliyeti ve öğrenme eğrisi bunların en önemli kısıtlayıcı unsurlarındandır.

Açık basit prostatektomi sonrası transfüzyon ihtiyacının yanında idrar kaçırma, mesane boynu kontraktürü ve üretral darlık sık komplikasyonlarından bazılarıdır. Ayrıca sıklığı özellikle son 20 yılda azalsa da hala yaklaşık %0,4 mortalitesi vardır.

Açık basit prostatektomi, BPO tedavisinde çok etkin ve etkisi de kalıcı olsa da çok invaziv bir yöntem olması nedeniyle alternatif cerrahi arayışlarına neden olmuştur. Enükleasyonun etkinliğini sağlayacak ama açık prostatektomi kadar yan etkili ve invaziv olmayan cerrahi yöntemler geliştirmek amacıyla laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopik basit prostatektomi gibi minimal invaziv basit prostatektomi metodları geliştirilse de bu yöntemlerin açık basit prostatektomiden daha avantajlı olduğunu gösteren yeterince randomize kont-

rollü çalışma mevcut değildir. Bu sebeplerden dolayı daha sonraki başlıkta da bahsedileceği üzere, lazer ile yapılan prostat enükleasyonu yöntemleri hem cerrahlar hem de hastalar tarafından tercih edilir olmaktadır. Basit prostatektomi, 80 ml'den daha büyük prostat hacmi olan hastalarda lazerle prostat enükleasyonu yapma imkânı olmayan veya cerrahi tecrübenin yeterli olmadığı durumlarda sıkça tercih edilen etkili bir BPO tedavi yöntemidir.

## 2.2. Holmium:YAG (HoLEP), Thulium:YAG (ThuLEP) ve Thulium Fiber (ThuFLEP) lazerler ile prostat enükleasyonu

Holmium:yttrium-alüminyum garnet (Ho:YAG) lazer 2.140 nm dalga boyunda, pulsatil enerji verirken; prostat lazer enükleasyon (LEP) tedavisinde standart olarak kullanılan 2.013 nm dalga boyunda, devamlı enerji üreten Thulium:yttrium-alüminyum garnet (Tm:YAG) lazere ek olarak yine 2.013 nm dalga boyunda, pulsatil enerji üreten Tm:YAG lazer (p-Tm:YAG) geliştirilmiştir. Pulsatil enerji üreten Thulium lazerin şu an için litotripside etkinliğini gösteren çalışmalar olsa da LEP'te kullanımıyla ilgili henüz çalışma yoktur. Bu lazerlere ek olarak 1.940 nm dalga boyunda, pulsatil ve devamlı enerji veren Thulium Fiber lazer (TFL) geliştirilmiş olup; LEP'te etkin ve güvenli kullanılabileceği gösterilmiştir. LEP'te kullanılan lazerlerin verdiği enerji, su içeren dokularda su tarafından çok hızlı absorbe edilir. Bu sayede, Ho:YAG lazerin enerjisi, lazerin temas ettiği noktadan dokuya 4 mm, Tm:YAG da 2mm derinliğe etki ederken; TFL ise dokuya daha az penetre olarak, hızlı vaporizasyon ve koagülasyon nekrozu oluşturarak etki etmektedir. Dokuda bu derinliklerdeki hızlı vaporizasyon ve oluşan koagülasyon nekrozu sonucu etkin kanama kontrolü sağlayabilmektedirler. Lazerlerde kullanılan enerji, TURP'de kullanılan elektrik enerjisinin aksine, kontrolsüzce derin dokuya penetrasyon yapmadığı için çevre dokulara daha az zarar vermekte ve koagülasyonu da daha etkin olmaktadır. Bu özellikleri enükleasyon operasyonu için lazer enerjilerinin kullanımını daha öncesinde kullanılan enerji kaynaklarına göre avantajlı hale getirmiştir.

Lazer ile prostat enükleasyonu, ilk olarak Gillig PJ ve ark. tarafından Ho:YAG lazer kullanılarak prostat enükleasyonu (HoLEP) yapılmıştır. Enükleasyonda kullanılan ilk lazer enerji kaynağı Ho:YAG lazer olması nedeniyle HoLEP daha önceki standart tedavilerle karşılaştırılarak, LEP etkinliği ile güvenilirliği incelenmiş ve günlük kullanıma girmiştir. HoLEP ameliyatının avantajları, etkinliği ve güvenilirliği görüldükçe bu amaçla kullanılabilecek daha kullanışlı lazer enerji kay-

nakları geliştirmek için çalışmalar yapılması sonucu, başta Tm:YAG ve TFL olmak üzere çeşitli lazerler geliştirilse de, birbirlerinden farklı durumlarda avantajları olduğu gösterilen bu lazer tiplerinden mutlak üstünlük kuran olmamış ve farklı merkezlerden cerrahın deneyimlerine yada merkezi olanaklarına göre kullanımları devam etmektedir.

HoLEP ameliyatı, ilk olarak açık basit prostatektomi operasyonuna alternatif bir endoskopik yöntem olarak kullanıma girmiştir. Bu yöntemle, 80-100 ml'den büyük prostatı olan BPO hastaların cerrahi tedavisinde o zamana kadarki standart tedavi olan açık basit prostatektomi operasyonu ile karşılaştırıldığında, postoperatif orta ve uzun dönemde benzer Qmax, PVR, IPSS, QoL skoru ve tekrar operasyon gereksinimi açısından benzer olduğu gözlenmiştir. HoLEP operasyonu, açık prostatektomi operasyonu ile benzer etkinlikte bir tedavi imkânı vermesinin yanında daha iyi bir kozmetik sonuç, üretral kateterizasyon ve hospitalizasyon sürelerinin daha az olması gibi avantajlarının yanında daha az kanamaya neden olmaktadır. Açık basit prostatektomi operasyonunun, HoLEP operasyonundan tek avantajlı olduğu durum operasyon süresi olsa da günümüzde geliştirilen standart ve kontrollü LEP teknikleriyle bu süre gittikçe azalmakta ve fark kapanmaktadır.

LEP yöntemleri, düşük komplikasyon oranları ve fonksiyonel parametrelerde belirgin düzelmeye neden olurlar. Farklı LEP yöntemlerinin fonksiyonel sonuçlar ve komplikasyonlar açısından her biri incelendiğinde birbirlerine benzer oldukları görülmüş ve BPO tedavisinde bu yöntemlerin her birisi güvenle tercih edilebilmektedir. HoLEP operasyonu sırasında dokularda saçaklanma ve hava baloncukları görüntü kalitesinde bozulmaya neden olarak enükleasyon süresinin uzamasına neden olmaktadır. Tm:YAG lazerle prostat enükleasyonu (ThuLEP) da karbonizasyona neden olmaktadır. Bu durum özellikle enükleasyonda kat planlarını ayırt etmekte zorluğa neden olur. Bu özelliği Tm:YAG lazerin vaporeksiyon yapılan ThuVARP operasyonlarda dezavantaj oluşturmazken, hızlı rezeksiyon yapması vaporeksiyon yapılan hastalarda Ho:YAG'a tercih edilmesine neden olmaktadır. TFL ile prostat enükleasyonunda (ThuFLEP) kullanılan lazer enerji tipini pulse ya da devamlı olarak kullanabilme avantajının yanında doku penetrasyonu diğer lazerlerden daha azdır. TFL, Tm:YAG lazere göre daha az karbonizasyona neden olurken; Ho:YAG lazer gibi saçaklanmaya neden olmazlar ve daha az hava baloncuğu oluştururlar. Bu özellikleri sayesinde ThuFLEP ile, HoLEP'ten daha hızlı enükleasyon yapılabilmesinin yanında HoLEP'e göre daha fazla prostat dokusu çıkartılabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Her ne kadar TFL, Tm:YAG

ve Ho:YAG lazere göre daha düşük enerji üretse de Tm:YAG ve Ho:YAG lazerlerle benzer etkinlikte hemostaz sağladığı görülmüştür. Ho:YAG lazerin, Tm:YAG ve TFL ile kıyasla en az karbonizasyon yapan lazer enerji kaynağı olması, enükleasyon sırasında kat planlarını ayırt etme kolaylığı sağlar. Bu sayede Ho:YAG lazerle prostat enükleasyonu tecrübesi daha az olan cerrahlarda LEP operasyonlarına başlangıç aşamasında daha etkin ve güvenli enükleasyon yapmalarına olanak sağladığı için diğer enerji kaynaklarına tercih edilmektedir. EAU kılavuzunda LEP operasyonlarında en önemli faktörlerden birisinin cerrahi tecrübe olduğu vurgulanmıştır. Bütün bu özelliklerinin yanında bu lazer enerji kaynaklarının hepsinin benzer etkinlik ve güvenilirlikle kullanılabilceği gösterilmiştir.

LEP sonrası görülen stress tipi idrar kaçırma, üretra ve mesane boynu darlıkları, kanama miktarı ile operasyon, kateterizasyon ve hastanede kalış süreleri kullanılan enerji kaynağından bağımsız olarak benzerdir. LEP sonrası hasta konforunu en çok kısıtlayan komplikasyon olan stress tipi idrar kaçırma lazer enerji kaynağı tipinden bağımsız olarak hem açık basit prostatektomi hem de TUR operasyonlarından çok daha sık gözlenmektedir. Eksternal üretral sfinkterin zarar görmesi sonucu oluşan stress tipi idrar kaçırmanın önüne geçmenin tek yolu eksternal sfinkter ve onun prostatik üretranın anterioruna uzanan ve üretrayı stabilize eden kas liflerini korumakla mümkündür. Prostatın anteriorundaki bu flebi korumak amacıyla geliştirilen “Omega Sign” tekniği ile bütün lazer enerji kaynaklarıyla bu yapı korunarak LEP gerçekleştirilebileceği gösterilmiştir. LEP kullanımını kısıtlayıcı en önemli komplikasyonlarından birisi olan stress tipi idrar kaçırmanın “Omega Sign” tekniğiyle engellenebileceği Gilling PJ’in 2020 yılında yazdığı editöre mektupta belirtmiştir. Başka birçok enükleasyon metodu tariflense de prostatın bir bütün olarak çıkartıldığı en-blok teknikler ile iki veya üç parça halinde çıkarılmasının birbirlerine herhangi bir avantajı gösterilememiştir. Ameliyat aşamalarını tanımlayarak, standardizasyon sağlayan “Omega Sign” tekniğinden başka bir standart cerrahi teknik henüz geliştirilmemiştir. “Omega Sign” tekniği yayımlandıktan sonra anterior mukozal flebi aynı şekilde korumayı hedefleyen farklı merkezlerden çok sayıda benzer çalışma yapılmıştır. Bunun dışında sadece prostatın en-blok ya da parçalar halinde enükleasyonunu tarif eden ve karşılaştıran yöntemler ameliyatın fonksiyonel sonuçlarına herhangi bir olumlu katkı sunamamışlar ve operasyonun komplikasyonlarını da azaltamamışlardır.

Her ne kadar HoLEP, ilk olarak açık basit prostatektomiye alternatif bir cerrahi olarak ortaya çıkmış olsa da enükleasyon tekniklerinin etkinlik ve güven-

nilirliğinin yüksek olması sonucu 80 ml’den küçük prostatı olan hastalarda BPO tedavisinde, TURP’ye alternatif bir cerrahi olarak uygulanmıştır. Bu amaçla farklı enerji kaynaklarının kullanıldığı LEP ile TURP etkinlik ve güvenlik açısından çokça karşılaştırılmıştır. HoLEP ve TURP’nin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda, operasyon sonrası AÜSS’de düzelmeyi incelemek açısından IPSS ve QoL skorlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, orta ve uzun dönem sonuçlar benzer bulunmuşken; kısa dönem sonuçlar açısından HoLEP’in daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunun yanında TURP ve HoLEP yapılan hastaların, postoperatif Qmax değerleri karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde sonuçların benzer olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi; HoLEP yapılan hastaların erken dönem IPSS ve postoperatif Qmax sonuçlarının TURP yapılan hastalardan daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Buna ek olarak TURP yapılan hastalarda, tekrar BPO tedavisi yapılma oranının, HoLEP yapılanlardan daha fazla olduğu görülmüştür. LEP operasyonları genel olarak, TURP’ye kıyasla daha uzun sürse de, daha kısa hastane yatışı ve üretral kateterizasyon gerektirmesi, daha az kanama ve transfüzyon ihtiyacı olması gibi avantajları mevcuttur. ThuLEP’in TURP ile karşılaştırıldığı çalışmalar ise daha heterojen olsa da kısa, orta ve uzun dönem IPSS, QoL ve Qmax sonuçlarında anlamlı bir fark saptanmamış olup; ThuLEP ve ThuFLEP yapılan hastalarda daha çok prostat dokusu çıkarıldığı, postoperatif hastada kalan prostat dokusunun daha az olduğunu gösteren çalışmalar vardır. HoLEP, ThuLEP ve ThuFLEP karşılaştırıldığında ise enükleasyon süresinin ThuLEP ve ThuFLEP operasyonun daha kısa olduğu gösterilse de toplam operasyon süreleri, kısa dönem komplikasyon oranları, postoperatif hastanede kalış ve kateterizasyon sürelerinde herhangi bir farklılığa neden olmamaktadır. Başta stres tipi idrar kaçırma olmak üzere postoperatif komplikasyonları incelendiğinde HoLEP, ThuLEP ve ThuFLEP arasında belirgin fark bulunmamaktadır.

ThuLEP ile TURP yapılan hastaların cinsel fonksiyon sonuçları karşılaştırıldığında, postoperatif kısa ve orta dönem Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) ve retrograd ejakülasyon görülen hasta oranları benzer olsa da uzun dönem sonuçlarıyla karşılaştıran yeterli çalışma yoktur. Buna karşın, HoLEP yapılan hastalarla ve TURP yapılan hastaların uzun dönem IIEF skorları karşılaştırıldığında sonuçların HoLEP yapılan hastalarda daha iyi olduğu görülmektedir. Operasyon sonrası erektil disfonksiyon gelişme oranının TURP yapılan hastalarda, işlem sırasında kullanılan elektrik enerjisinin lazer enerjisine göre dokuda çok daha derine



penetre olarak sinir hasarına yol açmasına bağlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

LEP cerrahi tecrübesinin artması ve takiplerinde sonuçların önceki standart tedavilerle benzer olduğunun görülmesi üzerine hem EAU hem de Amerika Üroloji Birliği (AUA) kılavuzunda yüksek öneri derecesinde eşdeğer standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

### 2.3. Diode lazer ile prostat enükleasyonu (DiLEP)

Diode lazerler, üretildiği maddeye göre dalga boyları 940 ile 1.470 nm arasında değişen lazerlerdir. Bu lazer ile prostat vaporizasyonu veya LEP operasyonu yapmak mümkündür. Diode lazerlerin enerjisi, diğer enerji kaynaklarından farklı olarak hem su hem de hemoglobinin tarafından absorbe edilir. Diode lazerler farklı dalga boylarında enerjilere sahip olan çok çeşitli lazerler olduğu için hepsini birlikte değerlendirmek doğru değildir. Yapılmış çalışmalar da sınırlı olduğu için henüz standart tedavi olarak kullanılamamaktadır. Diode lazer ile prostat enükleasyonu (DiLEP) ile bipolar transüretal prostat enükleasyonu ve TURP ile benzer postoperatif IPSS, QoL, Qmax, PVR değerleri olduğunu gösteren çalışmalar vardır. DiLEP'in operasyon süresi, TURP'ye kıyasla daha uzun olsa da DiLEP'in postoperatif hastanede kalış ve kateterizasyon süresi, TURP'den daha kısa olmasına ek olarak kanama miktarı da daha azdır.

### 2.4. Bipolar transüretal prostat enükleasyonu (B-TUEP)

Prostatın obstrüksiyona neden olan adenomlarının bipolar elektrik enerjisi kullanılarak endoskopik enükleasyonunu (B-TUEP) gerçekleştirmek için iki yöntem vardır. Bu işlem, prostatın plasmakinetik enükleasyonu (PKEP) ve prostatın bipolar plazma enükleasyonu (BPEP) şeklinde yapılabilmektedir. Basit açık prostatektomi operasyonu ile karşılaştırıldığında B-TUEP daha az invaziv bir tedavi metodu olmasının yanında basit açık prostatektomiyle benzer operasyon süresinde yapılabilmektedir. Bunun yanında basit açık prostatektomiden daha kısa operasyon sonrası hastanede kalış ve kateterizasyon süresi ile daha az kanamaya neden olmaktadır. Bütün bu özelliklerinin yanında benzer komplikasyon oranları vardır. B-TUEP, TURP ile karşılaştırıldığında ise prostat büyüklüğü 80 ml'nin üzerinde olan hastalarda TURP'den daha etkin tedavi sağlarken; 80 ml'den küçük prostatı olan hastalarda PKEP ve BPEP'in her ikisinin de B-TURP ile benzer avantajları ve benzer etkinlikte olduğu, operasyon sonrası IPSS, QoL skorları ve Qmax değerlerinin benzer olduğu gö-

rülmüştür. PKEP'in M-TURP ye göre operasyon sonrası IPSS, QoL skorları ile Qmax ve ürodinamik obstrüksiyon verilerinde daha fazla düzelmeye neden olduğu görülmüştür. Her iki B-TUEP yöntemiyle TURP kıyaslandığında, operasyon sonrası hastanede kalış ve kateterizasyon süreleri benzer olduğu görülürken, IIEF skorları, hemoglobin değerindeki düşüş ve kan transfüzyon ihtiyaçları ile akut üriner retansiyon gelişme ve idrar kaçırma oranları arasında fark saptanmamıştır. B-TUEP yöntemleri, endoskopik enükleasyon operasyonlarının avantajlarına sahip olsalar da kullanılan elektrik enerjisi bipolar olduğu için vücuda daha az yayılmakla birlikte yine de çevre dokulara geçişi lazerden çok daha fazladır. Bu durum çevre dokularda istenmeyen etkiler ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bunun yanında prostatın ince ve kontrollü diseksiyonunu yapmada ve daha iyi görüntü sağlama açısından LEP daha avantajlı olup; B-TUEP'in, LEP'den belirgin bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

### 2.5. Greenlight lazer ile prostat enükleasyonu

Greenlight lazer, Potasyum-Titanil-Fosfat (KTP) ve Lithium triborate (LBO) kristalleri kullanılarak 523 nm dalga boyunda; 80 W, 120 W ve en son 180 W lazer enerjisi oluşturur. Bu enerji özellikle hemoglobin tarafından hızla emilerek dokuda ablasyon ve vaporizasyon oluştururken; dokunun altında oluşturduğu ince bir koagülasyon tabakasıyla hemostaza katkı sağlar. Bu sayede antikoagülan kullanması gereken ve tedavisine ara verilemeyecek hastalarda BPO tedavisinde güvenle kullanılmasını mümkün kılar. Daha çok vaporizasyon yöntemiyle BPO tedavisinde kullanılan bu yöntemle dokunun vaporize edilerek insize edilebileceği ve bu şekilde prostat enükleasyonu da yapılabileceği gösterilmiştir ama kullanılan lazer enerjisinin özellikleri ve uçtan değil yandan enerji vermesi nedeniyle enükleasyonda kullanılan diğer lazerler kadar enükleasyona uygun bir lazer değildir. Günlük pratikte pek de kullanılmayan bu yöntemin sonuçları ve karşılaştırmalı çalışmaları olmadığı için diğer tedavi yöntemlerine göre avantajları ve dezavantajları hakkında yeterli bilgi yoktur.

## 3. VAPORİZASYON

Prostat dokusunda bulunan suyun veya su içeren diğer dokuların hızlı vaporizasyon (buharlaştırma) ile ablasyonudur. Bu yöntemle yapılan operasyonlarda amaç, özellikle riskli gruplardaki hastaları kolay, hızlı ve güvenli tedavi etmektir. Bu yöntemle, prostat dokusu çıkartılmadığı için doku tanısı yapılamaz ve prostatik lojdaki operasyon sonrası genişleme rezeksiyon ve

özellikle enükleasyon yöntemlerindeki kadar fazla olmamaktadır. Vaporizasyon yöntemleriyle BPO tedavisi yapılan bazı hastalarda operasyon sonrası prostatik loj veya mesane boynu kontraksiyon ile iyileşebilmektedir. Bu yöntemle ejakülasyonun rezeksiyon ve enükleasyon operasyonlarından daha çok korunabileceği düşünülse de daha üstün olduğu gösterilememiştir

### 3.1. Bipolar transüretal prostat vaporizasyonu (B-TUVP)

Bipolar transüretal prostat vaporizasyonu (B-TUVP), standart elektrik enerjisi ile rezeksiyon tekniği olan TURP'nin modifiye edilmesi ile oluşturulmuş BPO tedavisine yönelik bir vaporizasyon işlemidir. TUVP'de TURP'den farklı olarak kesici halka tel yerine yuvarlanan küresel, yarım küre, mantar şeklinde veya çeşitli yapılarda silindir bir elektrot yardımıyla prostat dokusunda geniş bir yüzey boyunca yüksek oranda iyonize parçacıklardan oluşan ince bir tabakada plazma alanı ile oluşan yüksek frekanslı bipolar enerji yapılıdır. M-TURP'ye göre daha ince bir koagülasyon alanı oluşturur bu sayede iritatif semptomlar ve idrar yolu enfeksiyonu gibi yan etkiler daha az görülür. Buna karşın B-TURP ve B-TUVP karşılaştırıldığında, kısa dönem IPSS, QoL skorları, Qmax ve PVR sonuçları benzer olsa da orta ve uzun dönem yeterli karşılaştırmalı sonuçları bulunmamaktadır. Standart rezeksiyon yöntemlerinden operasyon sırasındaki görüntü kalitesi iyi olması, kan kaybının daha az olması, daha hızlı operasyon yapılabilmesi ve daha az morbiditeye neden olması gibi perioperatif avantajları mevcuttur. Ayrıca B-TUVP ve TURP'yi karşılaştıran çok sayıda çelişkili yayın mevcuttur. B-TUVP'de erektil disfonksiyonun daha az gelişmesi, ejakülasyonun daha çok korunması ve üretral darlık riskinin daha düşük olması amaçlansa da bunları gerçekleştirmediğini söylemek doğru değildir. Ayrıca çalışmalarda beklenenin aksine, B-TUVP ve TURP sonrası tekrar operasyon ihtiyacı gelişen hasta oranlarının benzer olduğu görülmüştür.

B-TUVP ile TURP'yi karşılaştıran çalışmalarda B-TUVP'i daha avantajlı kılan özelliğinin bipolar enerji ile yapılıyor olması gösterilmiştir. Bu nedenle B-TUVP özellikle erken dönem sonuçları TURP'den daha iyi bulursa da B-TURP ile benzerdir ve orta-uzun dönem sonuçları hakkında çıkarım yapmak için yeterli güvenilir veri bulunmamaktadır.

### 3.2. Greenlight lazer ile prostat vaporizasyonu

Fotoselektif prostat vaporizasyonu (PVP) yöntemi olan Greenlight lazer, KTP ve LBO kristalleri yardımı

ile 532 nm dalga boyunda; 80 W, 120 W ve 180 W enerji üreten yandan ateşleme yapan bir lazerdir. Lazerin enerjisi vaporizasyon ile doku ablasyonu yapar. Bu enerji hemoglobin başta olmak üzere su içeren dokular tarafından absorbe edilir, bu özellik Greenlight lazerin hemostaz sağlamadaki avantajına neden olmaktadır. İşlem izotonik irrigasyonu ile yapıldığından standart M-TURP tedavisinde kullanılan düşük sodyumlu sıvıların irrigasyonla oluşabilecek TUR sendromu olasılığını azaltır. Bu işlemin amacı, prostatin transizyonel zonunda bulunan prostat adenomunu, vaporize ederek ve prostat lojda hastanın idrarını yapabileceği bir açıklık sağlamaktır.

Greenlight lazer ile prostat vaporizasyonu sonrası kısa vadede TURP ve HoLEP ile benzer IPSS ve Qmax'a sahip olsa da özellikle prostat boyutu büyüdükçe tedavinin etkinliğinin azaldığı ve tekrar operasyon ihtiyacının arttığı görülmüştür. B-TUVP ile karşılaştıran çalışmalar, her iki vaporizasyon yönteminin benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir. TURP ile karşılaştırıldığında ise her iki yöntemin de üretral darlık, mesane boynu striktürü, akut üriner retansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve idrar kaçırma gibi postoperatif komplikasyonlar ile postoperatif retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon oranlarıyla IIEF-5 skorlarının benzer olduğu gözlenmiştir. Buna karşın, TURP ile karşılaştırıldığında daha kısa operasyon sonrası kateterizasyon ve hastanede kalış süresi olmasının yanında kan transfüzyonu ihtiyacının da daha düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle PVP, antikoagülan kullanan riskli hastalarda için tercih edilebilir.

### 3.3. Diode lazer ile prostat vaporizasyonu

Prostatın lazerle vaporize edilerek ablasyonu için kullanılan lazer enerji kaynaklarından birisi de Nd:YAG lazerdir. Çok sayıda ve çeşitli diode lazerler mevcuttur. Bu lazerin yaydığı enerji, özellikle hemoglobin tarafından emilirken dokuda yaklaşık 1 cm'lik derinliğe nüfuz edebilir. Nd:YAG lazerin dokuya nüfuz ettiği derinlik Greenlight lazerden çok daha fazladır. Diode lazer ile prostat vaporizasyonunun en önemli avantajı hemostaz kontrolü sağlamasıdır. Bu tedavi yönteminin özellikle antikoagülan tedavi kullanan yüksek riskli hastalarda, BPO tedavisinde tercih edilebilirler. Ama diode lazerler hemoglobin ve su tarafından yüksek oranda absorbe edildiği için operasyon sırasında irrigasyon için kullanılan sıvının uygulanan enerji nedeniyle sıcaklığı artabilmektedir. Yüksek enerjili veya sürekli lazerler sıcaklık artışı oluşturmaları açısından daha yüksek risklidir. Aşırı ısınmış irrigasyon sıvısı başta mesane olmak üzere dokuda termal yaralanmaya neden olabilir.

Diode lazerin M-TURP ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, postoperatif etkinliğinin diode lazer ile prostat vaporizasyonunun M-TURP'den daha az olduğu; perio-peratif ve postoperatif komplikasyonlar bakımından da M-TURP'den üstün olmadığı görülmüştür. Diode lazer ile prostat vaporizasyonu sonrası postoperatif erken dönemde dizüri ve stres tipi idrar kaçırma şikayetlerine sıkça rastlanırken birçok hastanın yeniden operasyon ihtiyacı olmaktadır.

Bu lazer 1990'lı yıllarda kullanıma girmesine rağmen yan etkileri ve yüksek yeniden ameliyat olma oranları nedeniyle gözden düşmüştür. Son zamanlarda yeniden kullanımı başlasa da bu lazer ile yapılan BPO tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini gösterecek yeterli çalışma yoktur.

## 4. ALTERNATİF ABLASYON TEKNİKLERİ

Prostat dokusunda obstrüksiyon oluşturan adenom dokularına yönelik rezeksiyon, enükleasyon ve vaporizasyon yöntemleriyle prostatik loju genişletmeyi hedefleyen tedavilerin birbirlerine avantajları ve dezavantajları olup tedavi planlarken, hastanın özellikleri göz önünde bulundurularak uygun tedavi seçeneğine karar vermek gerekir. Bu tedavi yöntemlerinin hiçbirisinin diğerlerine mutlak üstünlük kuramamış olması araştırmacıları bu tedavileri geliştirmeye ve yeni tedavi metodları bulmaya yönlendirmiştir. Bunun sonucunda geliştirilen, prostat dokusuna rezeksiyon, enükleasyon ve vaporizasyon yapmaksızın BPO hastalarında obstrüksiyona neden olan prostat adenomlarının ablasyonunu yapan alternatif ablasyon teknikleri de mevcuttur.

### 4.1. Görüntüleme kılavuzluğunda robotik su jet akımı ile prostat ablasyonu (Aquablasyon)

Yüksek basınçlı su ile hidrodiseksiyon yapılarak, kan damarları ve cerrahi kapsül gibi kollajen oranı fazla olan yapıları daha az zarar vererek, prostat parankimini çıkarmak için kullanılan tedavi prensibi Aquablasyon'dur. Aquablasyon amacıyla geliştirilen cihaza AquaBeam adı verilmiştir. Bu cihazla yüksek hızlı izotonik sıvı akışı, eş zamanlı transrektal ultrason rehberliği altında termal enerji üretimi olmadan prostat dokusunun ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Aquablasyon tamamlandıktan sonra lazer ya da diatermi yöntemiyle ısı artışı oluşturarak kanama kontrolü yapmak veya üretral kateterin balonu şişirildikten sonra traksiyon uygulayarak hemostaz sağlanması gerekmektedir.

Prostat hacmi 30-80 ml olan hastalarda, Aquablasyon ile TURP karşılaştırıldığında ablasyon süresi

TURP'ye göre çok daha kısa olsa da toplam operasyon süresi benzerdir. Hastaların operasyon sonrası, kısa ve uzun dönem IPSS, QoL skorları ile Qmax ve PVR sonuçları benzer olmakla birlikte; Aquablasyon yapılan hastalarda yeniden operasyon ihtiyacı gelişme ihtimali daha fazladır. Aquablasyon'un ablasyon işleminin daha kontrolsüz olmasından kaynaklı olarak, işlem sırasında kanama ve inkontinans ihtimali Aquablasyon'da daha fazladır. TURP'ye göre Aquablasyon'da daha az dokuya ablasyon uygulanması nedeniyle Aquablasyon'da ejakülasyon daha çok korunmaktadır. Aquablasyon, prostat hacmi 80-150 ml olan hastalarda da obstrüktif semptomları düzeltse de etkinliği azalmakta ve yan etki riski artmaktadır.

### 4.2. Prostatik arter embolizasyonu (PAE)

Prostatik arter embolizasyonu (PAE), lokal anestezi altında gününbirlik bir prosedür ile femoral veya radial arterlerden erişim sağlanarak dijital anjiyografi (DSA) prostatı besleyen uygun prostatik arteri seçilerek embolize edilmesi işlemidir. Özel uzmanlık gerektiren PAE için farklı teknikler tanımlanmıştır. İşlem sırasında skopi kullanıldığı için hastalar işlem sırasında radyasyona maruz kalmaktadır.

Prostatın embolizasyonu sonucu sadece adenomlar değil; prostat global olarak da bir miktar küçüldüğü için prostatik lojda genişleme çok belirgin olmamaktadır. PAE yapılan hastalarda BPO şikayetlerinde iyileşmeye neden olsa da TURP ile kıyaslandığında, TURP'nin etkinliğinin çok daha üstün olduğu görülmüştür. Her ne kadar PAE sonrası semptom skorlarındaki iyileşmeyi TURP'ye yakın bulan çelişkili çalışmalar olsa da PAE sonrası TURP'ye kıyasla Qmax, IPSS ve QoL skorlarında daha az iyileşme olduğu ve daha fazla hastada tekrar operasyon ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte PAE, prostat hacmi ve prostat spesifik antijen (PSA) değerinde de TURP'ye göre daha az gerilemeye neden olur. Buna karşın, intraoperatif hematüri ile postoperatif akut üriner retansiyon, üretral darlık, üriner inkontinans ve seksüel disfonksiyonlar PAE'de çok daha azdır. Uygun hastalarda tercih edilebilmekle birlikte, tedavinin etkinliği nedeniyle mevcut haliyle PAE standart tedavilere eşdeğer bir tedavi yöntemi değildir.

### 4.3. Konvektif su buharı enerjisi ile prostat ablasyonu

Konvektif radyofrekans ile yüksek termal enerji içeren su buharı üreten, Rezum adı verilmiş cihaz aracılığıyla transüretral olarak prostat transizyonel zona uygulanır. Prostat dokusuna Rezum tarafından üretilen yüksek enerjili su buharı temas ettiğinde buhar hızlı bir şekilde

de suya dönüşür ve buhar formunda depolanmış termal enerji hızla prostat dokusuna geçerek dokuyu denatüre eder. Denatürasyon sonucu prostat adenomu küçülür ve prostatik loj genişler. Su buharını transüretal yolla prostat içerisine enjeksiyon yaparak BPO tedavisi ameliyathaneye ihtiyaç olmaksızın gününbirlik bir işlem olarak yapılabilir. Bu işlem prostat hacmi, 30-80 ml olan hastalarda median lob hipertrofisi olsun ya da olmasın uygulanabilmektedir.

Konvektif su buharı enerjisi ile prostat ablasyonu sonrası hastaların IPSS ve QoL skorları ile Qmax değerlerinde kısa ve uzun dönemde anlamlı düzelme gözlemlendiğini iddia eden çalışmalar olsa da tekrar operasyon ihtiyacı gelişen hasta miktarının fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Birbirinden farklı sonuçlara ulaşan çelişkili çalışmalar mevcuttur. Ayrıca tedavi sonrası hastaların PVR değerlerinde de belirgin bir azalmaya neden olmadığı görülmüştür. Buna karşın konvektif su buharı termal tedavisinden sonra ereksiyon ve boşalma fonksiyonunun yüksek oranda korunduğu, IIEF skorunda azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Özellikle erken dönemde, BPO sekonder semptomlarda belirgin gerileme sağlayan, seksüel disfonksiyona nadiren neden olan bu tedavi yöntemi kolay uygulanabilir olması nedeniyle kısa sürede hızlı bir popüleriteye ulaşmıştır. Uzun dönem sonuçlarıyla ilgili yeterli veriler olmaması ve standart tedavilerle karşılaştırılmamış olması standart tedavilere bir alternatif olup olmayacağı ile ilgili yorum yapmayı zorlaştırmaktadır.

## 5. ABLATİF OLMAYAN TEKNİKLER

Prostatik lojda obstrüksiyon oluşturan prostat adenomlarını ortadan kaldırmadan prostatik loju genişleterek BPO semptomlarını ortadan kaldırmayı amaçlayan tedavi yöntemleridir. Özellikle uzun dönem etkinlikleri ablatif yöntemler kadar yüksek olmasa da ablasyon içeren tedavilerin uygulanmadığı durumlarda tercih edilirler.

### 5.1. Prostatik üretral askı

Prostatik üretral askı (PUL) operasyonu, lokal veya genel anestezi altında yapılan minimal invazif bir yaklaşımdır. Obstrüksiyona neden olan lateral loblar, sistoskopi kılavuzluğunda küçük, absorbe olmayan sütür bazlı implantlar lateral lobları prostatın periferine çekerek sıkıştırır ve bu sayede prostatik üretrada prostatik loj boyunca sürekli bir açıklık sağlanmasına neden olur. Bu tedavi yöntemi standart tedaviler kadar etkin olmasa da IPSS ve QoL skorları ile Qmax değerlerinde özellikle erken dönemde belirgin düzelme

sağladığı gösterilmiştir. Operasyon sonrası en sık bildirilen komplikasyonları hematüri, dizüri, pelvik ağrı, urgency, erken dönemde uzamış idrar kaçırma ve idrar yolu enfeksiyonu olsa da şiddetli şikayetlere neden olmaz. Ayrıca postoperatif semptomlarda da erken düzelme sağlamaktadır, ereksiyon ve ejakülasyon işlevlerinde de bozulmaya neden olmaz. Bu avantajlarının yanında yeniden operasyon ihtiyacı olan hastaların fazla olması, özellikle prostat median lobu büyük hastalar ile büyük prostati olan hastaların tedavisinde yetersiz kalması ve uzun dönem sonuçlarını gösteren yeterli çalışma olması tedavi seçenekleri içinde değerlendirildiğinde standart tedavilerden daha az tercih edilmesine neden olmaktadır.

### 5.2. İntraprostatik enjeksiyonlar

Prostata Botulinum toksin-A (BoNT-A), feksapodid triflutat (NX-1207) ve PRX302 başta olmak üzere çeşitli maddeler enjekte ederek AÜSS'yi iyileştirmeyi amaçlayan BPO tedavi yöntemidir. BoNT-A, kolinerjik nöronlardan nörotransmitter salınımının inhibisyonuna yol açarken; NX-1207 ve PRX302'nin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır ancak deneysel veriler, her iki ilacın da apoptoz yaparak prostatta atrofiye neden olduğunu düşündürmektedir. Her ne kadar intraprostatik enjeksiyon tedavilerin, standart tedavilerden daha az seksüel disfonksiyona neden olarak hastaların obstrüktif semptomlarını azalttığını gösteren çalışmalar olsa da BoNT-A ve PRX302'nin BPO tedavisinde kullanılmasının faydası olmadığını gösteren kapsamlı çalışmalar vardır. Bununla birlikte transrektal yolla prostatına NX-1207 yapılan hastaların kısa ve orta vadede takiplerinde IPSS skorlarının azaldığı, daha az akut üriner retansiyon geliştiği ve daha az hastanın BPO için ek tedavi ihtiyacı olduğu görülmüştür. İntraprostatik enjeksiyonlar anlamlı bir yan etki profiline sahip olmamalarına rağmen günlük kullanımda daha fazla tercih edilebilmeleri için özellikle BPO tedavisinde etkin olduklarını gösterecek daha geniş, uzun ve güvenilir çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 5.3. Geçici olarak intraprostatik cihaz yerleştirilmesi (TIPD)

Prostatik loja yerleştirilen geçici intraprostatik cihaz üç uzun kolu ve bunları birleştiren bir gövdeden oluşan bir nitinol cihazıdır. Geçici olarak intraprostatik cihaz yerleştirilmesi (TIPD) işleminde cihaz sistoskop yardımıyla açılarak prostatın içine yerleştirilir. Amaçlanan etki şekli, cihazın açılmış haliyle obstrüksiyona neden olan dokuyu sıkıştırıp, bası yaparak iskemik nekroza yol açması

ve lojda insizyon oluşturmak şeklindedir. Yerleştirilen bu cihaz beş gün boyunca yerinde bırakılır ve daha sonra sistoskop yardımıyla günübürlük yatışla çıkarılır.

TIPD işlemi sonrası hastaların IPSS ve QoL skorları ile Qmax değerlerinde anlamlı değişiklik olsa da TURP kadar düzelme sağlayamamaktadır. TIPD tedavisi genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edilir ama erken dönemde üriner retansiyon, cihazın dislokasyonu nedeniyle inkontinans ve idrar yolu enfeksiyonu gibi komplikasyonlara da neden olabilir. Ejakülasyon veya erektil bozukluklarına neden olmazlar ve ciddi komplikasyon bildirilmemiştir. Ciddi yan etkilere neden olmayan nispeten güvenli bir tedavi olmasının yanında etkinliğinin az olması ve uzun vadede tekrar BPO tedavisi ihtiyacı olma ihtimali yüksek olması nedeniyle standart tedavilerin uygulanamadığı ya da tercih edilmediği nadir durumlarda uygulanabilir.

## KAYNAKLAR

- Spangberg A, Ahlstrand C, Bergqvist D. Benign prostatic obstruction. A systematic review Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment. 2011.
- Baboudjian M, Hashim H, Bhatt N, Creta M, De Nunzio C, Gacci M, et al. Summary Paper on Underactive Bladder from the European Association of Urology Guidelines on Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. European Urology. 2024.
- Sandhu JS, Bixler BR, Dahm P, Goueli R, Kirkby E, Stoffel JT, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): AUA Guideline Amendment 2023. Journal of Urology. 2024;211(1):11-9. doi:doi:10.1097/JU.0000000000003698.
- Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. Journal of endourology. 2008;22(8):1587-96.
- Xie C-Y, Zhu G-B, Wang X-H, Liu X-B. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. Yonsei medical journal. 2012;53(4):734.
- Alexander CE, Scullion MM, Omar MI, Yuan Y, Mamoulakis C, N'Dow JM, et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(12).
- Bansal A, Sankhwar S, Kumar M, Jhanwar A, Purkait B, Aeron R, et al. Holmium laser vs monopolar electrocautery bladder neck incision for prostates less than 30 grams: a prospective randomized trial. Urology. 2016;93:158-63.
- Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. European urology. 2006;49(6):970-8.
- Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Piccard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. World journal of urology. 2010;28:23-32.
- Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. The Journal of urology. 2008;180(1):246-9.
- Eredics K, Wachabauer D, Röthlin F, Madersbacher S, Schauer I. Reoperation rates and mortality after transurethral and open prostatectomy in a long-term nationwide analysis: have we improved over a decade? Urology. 2018;118:152-7.
- Madersbacher, Marberger. Is transurethral resection of the prostate still justified? BJU international. 1999;83(3):227-37.
- Bach T, Muschter R, Sroka R, Gravas S, Skolarikos A, Herrmann TR, et al. Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. European urology. 2012;61(2):317-25.
- Cui D, Sun F, Zhuo J, Sun X, Han B, Zhao F, et al. A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. World journal of urology. 2014;32:683-9.
- Jiang H, Zhou Y. Safety and efficacy of Thulium laser prostatectomy versus transurethral resection of prostate for treatment of benign prostate hyperplasia: a meta-analysis. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms. 2016;8(3):165-70.
- Zhu Y, Zhuo J, Xu D, Xia S, Herrmann TR. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate for benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. World journal of urology. 2015;33:509-15.
- Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. Urology. 2004;64(2):306-10.
- Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. The Journal of urology. 2007;177(4):1419-22.
- Mariano MB, Tefilli MV, Graziottin TM, Morales CMP, Goldraich IH. Laparoscopic prostatectomy for benign prostatic hyperplasia—a six-year experience. European Urology. 2006;49(1):127-32.
- Sotelo R, Clavijo R, Carmona O, Garcia A, Banda E, Miranda M, et al. Robotic simple prostatectomy. The Journal of urology. 2008;179(2):513-5.
- Li J, Cao D, Peng L, Ren Z, Gou H, Li Y, et al. Comparison between minimally invasive simple prostatectomy and open simple prostatectomy for large prostates: a systematic review and meta-analysis of comparative trials. Journal of Endourology. 2019;33(9):767-76.
- Fuschi A, Al Salhi Y, Velotti G, Capone L, Martocchia A, Suraci PP, et al. Holmium laser enucleation of prostate versus minimally invasive simple prostatectomy for large volume ( $\geq 120$  mL) prostate glands. A prospective multicenter randomized study. Minerva urology and nephrology. 2021;73(5):638-48.
- Lucca I, Shariat SF, Hofbauer SL, Klatte T. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. World journal of urology. 2015;33:563-70.
- Gilfrich C, Leicht H, Fahlenbrach C, Jeschke E, Popken G, Stolzenburg J, et al. Morbidity and mortality after surgery for lower urinary tract symptoms: a study of 95 577 cases from a nationwide German health insurance database. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2016;19(4):406-11.
- Tubaro A, Carter S, Hind A, VICENTINI C, MIANO L. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. The Journal of urology. 2001;166(1):172-6.
- Mebust W, Holtgrewe H, Cockett A, Peters P, Bueschen A, Carlton Jr C, et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. The Journal of urology. 1989;141(2):243-7.
- Ou R, You M, Tang P, Chen H, Deng X, Xie K. A randomized trial of transvesical prostatectomy versus transurethral resec-

- tion of the prostate for prostate greater than 80 mL. *Urology*. 2010;76(4):958-61.
28. Simforoosh N, Abdi H, Kashi AH, Zare S, Tabibi A, Danesh A, et al. Open prostatectomy versus transurethral resection of the prostate, where are we standing in the new era? A randomized controlled trial. *Urology Journal*. 2010;7(4):262-9.
  29. Geavlete B, Bulai C, Ene C, Checherita I, Geavlete P. Bipolar vaporization, resection, and enucleation versus open prostatectomy: optimal treatment alternatives in large prostate cases? *Journal of endourology*. 2015;29(3):323-31.
  30. Ganesan V, Steinberg RL, Garbens A, Trivedi H, Sorokin I, Roehrborn CA, et al. Single-port robotic-assisted simple prostatectomy is associated with decreased post-operative narcotic use in a propensity score matched analysis. *Journal of robotic surgery*. 2022;1-6.
  31. Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD, Fraundorfer MR. Holmium laser resection of the prostate: preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996;47(1):48-51.
  32. Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, Westenberg AM, Frampton CM, Fraundorfer MR. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU international*. 2012;109(3):408-11.
  33. Naspro R, Manica M, Meneghini A, Ahyai S, Aho T, Fiori C, et al. From "gold standard" resection to reproducible" future standard" endoscopic enucleation of the prostate: what we know about anatomical enucleation. *Minerva Urologica e Nefrologica= the Italian Journal of Urology and Nephrology*. 2017;69(5):446-58.
  34. Lin Y, Wu X, Xu A, Ren R, Zhou X, Wen Y, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of urology*. 2016;34:1207-19.
  35. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *European urology*. 2008;53(1):160-8.
  36. Li M, Qiu J, Hou Q, Wang D, Huang W, Hu C, et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2015;10(3):e0121265.
  37. Tunc L, Yalcin S, Kaya E, Gazel E, Yilmaz S, Aybal HC, et al. The "Omega Sign": a novel HoLEP technique that improves continence outcomes after enucleation. *World Journal of Urology*. 2021;39:135-41.
  38. Kosiba M, Filzmayer M, Welte MN, Hügenell L, Keller AC, Trumann MI, et al. Thulium fiber laser vs. holmium laser enucleation of the prostate: results of a prospective randomized non-inferiority trial. *World Journal of Urology*. 2024;42(1):49.
  39. Hartung FO, Kowalewski K-F, von Hardenberg J, Worst TS, Kriegmair MC, Nuhn P, et al. Holmium versus thulium laser enucleation of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European urology focus*. 2022;8(2):545-54.
  40. Zhang F, Shao Q, Herrmann TR, Tian Y, Zhang Y. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. *Urology*. 2012;79(4):869-74.
  41. Oh S-J. Current surgical techniques of enucleation in holmium laser enucleation of the prostate. *Investigative and clinical urology*. 2019;60(5):333.
  42. Gilling PJ. HoLEP is the complete technique for treating BPH. *BJU international*. 2020;126(1).
  43. Elshal AM, Soltan M, El-Tabey NA, Laymon M, Nabeeh A. Randomised trial of bipolar resection vs holmium laser enucleation vs Greenlight laser vapo-enucleation of the prostate for treatment of large benign prostate obstruction: 3-years outcomes. *BJU international*. 2020;126(6):731-8.
  44. Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *The Journal of urology*. 2004;172(3):1012-6.
  45. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, et al. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *European urology*. 2006;50(3):569-73.
  46. Sun N, Fu Y, Tian T, Gao J, Wang Y, Wang S, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a randomized clinical trial. *International urology and nephrology*. 2014;46:1277-82.
  47. Świniarski PP, Stępień S, Dudzic W, Kęsy S, Blewniewski M, Różański W. Thulium laser enucleation of the prostate (TmLEP) vs. transurethral resection of the prostate (TURP): evaluation of early results. *Central European journal of urology*. 2012;65(3):130.
  48. Peng B, Wang Gc, Zheng Jh, Xia Sq, Geng J, Che Jp, et al. A comparative study of thulium laser resection of the prostate and bipolar transurethral plasmakinetic prostatectomy for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU international*. 2013;111(4):633-7.
  49. Bozzini G, Seveso M, Melegari S, de Francesco O, Buffi N, Guazzoni G, et al. Thulium laser enucleation (ThuLEP) versus transurethral resection of the prostate in saline (TURis): a randomized prospective trial to compare intra and early postoperative outcomes. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2017;41(5):309-15.
  50. Yang Z, Liu T, Wang X. Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a randomized prospective trial with 5-year follow-up. *Lasers in medical science*. 2016;31:1797-802.
  51. Wei H, Shao Y, Sun F, Sun X, Zhuo J, Zhao F, et al. Thulium laser resection versus plasmakinetic resection of prostates larger than 80 ml. *World journal of urology*. 2014;32:1077-85.
  52. Chang C-H, Lin T-P, Chang Y-H, Huang WJ, Lin AT, Chen K-K. Vapoenucleation of the prostate using a high-power thulium laser: a one-year follow-up study. *BMC urology*. 2015;15:1-7.
  53. Fu WJ, Zhang X, Yang Y, Hong BF, Gao JP, Cai W, et al. Comparison of 2- $\mu$ m continuous wave laser vaporesction of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. *Urology*. 2010;75(1):194-9.
  54. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *Bmj*. 2007;334(7583):25.
  55. Roehrborn CG, Wilson TH, Black LK. Quantifying the contribution of symptom improvement to satisfaction of men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT trial. *The Journal of urology*. 2012;187(5):1732-8.
  56. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, Roberts RO, Guess HA, Liberman MM. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *The Journal of urology*. 1999;161(4):1174-9.
  57. Kim SB, Cho I-C, Min SK. Prostate volume measurement by transrectal ultrasonography: comparison of height obtained by use of transaxial and midsagittal scanning. *Korean Journal of Urology*. 2014;55(7):470.
  58. Fwu C-W, Eggers PW, Kirkali Z, McVary KT, Burrows PK, Kusek JW. Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. *The Journal of urology*. 2014;191(6):1828-34.

59. Huang S-W, Tsai C-Y, Tseng C-S, Shih M-C, Yeh Y-C, Chien K-L, et al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2019;367.
60. You C, Li X, Du Y, Wang H, Wei T, Zhang X, et al. Comparison of different laser-based enucleation techniques for benign prostate hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2021;94:106135.
61. Zhang X, Shen P, He Q, Yin X, Chen Z, Gui H, et al. Different lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6(1):23503.
62. Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Journal of British Surgery*. 2007;94(10):1201-8.
63. Yin L, Teng J, Huang C-J, Zhang X, Xu D. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of endourology*. 2013;27(5):604-11.
64. Liu Y, Cheng Y, Zhuo L, Liu K, Xiao C, Zhao R, et al. Impact on sexual function of endoscopic enucleation vs transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endourology*. 2020;34(10):1064-74.
65. Kwok JL, Ventimiglia E, De Coninck V, Panthier F, Barghouthy Y, Danilovic A, et al. Pulsed Thulium:YAG laser - What is the lithotripsy ablation efficiency for stone dust from human urinary stones? Results from an in vitro PEARLS study. *World J Urol*. 2023;41(12):3723-30. Epub 2023/10/13. doi: 10.1007/s00345-023-04640-4. PubMed PMID: 37831156; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10693514.
66. Lusuardi L, Mitterberger M, Hruby S, Kunit T, Kloss B, Engelhardt PF, et al. Update on the use of diode laser in the management of benign prostate obstruction in 2014. *World journal of urology*. 2015;33:555-62.
67. Zhang J, Wang X, Zhang Y, Shi C, Tu M, Shi G. 1470 nm diode laser enucleation vs plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a randomized study. *Journal of Endourology*. 2019;33(3):211-7.
68. Zou Z, Xu A, Zheng S, Chen B, Xu Y, Li H, et al. Dual-centre randomized-controlled trial comparing transurethral endoscopic enucleation of the prostate using diode laser vs. bipolar plasmakinetic for the treatment of LUTS secondary of benign prostate obstruction: 1-year follow-up results. *World journal of urology*. 2018;36:1117-26.
69. Lusuardi L, Myatt A, Sieberer M, Jeschke S, Zimmermann R, Janetschek G. Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1967-71.
70. Zhang K, Sun D, Zhang H, Cao Q, Fu Q. Plasmakinetic vapor enucleation of the prostate with button electrode versus plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic enlargement > 90 ml: perioperative and 3-month follow-up results of a prospective, randomized clinical trial. *Urologia internationalis*. 2015;95(3):260-4.
71. Zhao Z, Zeng G, Zhong W, Mai Z, Zeng S, Tao X. A prospective, randomised trial comparing plasmakinetic enucleation to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: three-year follow-up results. *European urology*. 2010;58(5):752-8.
72. Zhang Y, Yuan P, Ma D, Gao X, Wei C, Liu Z, et al. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2019;22(4):493-508.
73. Liu Q-L, Yang L. Comparison of the transurethral resection of the prostate by traditional versus preserved urethral mucosa of the prostatic apex. *Journal of Endourology*. 2020;34(4):482-6.
74. Rieken M, Bachmann A. Laser treatment of benign prostate enlargement—which laser for which prostate? *Nature Reviews Urology*. 2014;11(3):142-52.
75. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European urology*. 2013;64(1):118-40.
76. Gomez Sancha F, Rivera VC, Georgiev G, Botsevski A, Kotsev J, Herrmann T. Common trend: move to enucleation—is there a case for GreenLight enucleation? Development and description of the technique. *World journal of urology*. 2015;33:539-47.
77. Botto H, Leuret T, Barré P, Orsoni J-L, Hervé J-M, Lugagne P-M. Electrovaporization of the prostate with the Gyrus device. *Journal of endourology*. 2001;15(3):313-6.
78. Reich O, Schlenker B, Gratzke C, Tilki D, Riecken M, Stief C, et al. Plasma vaporisation of the prostate: initial clinical results. *European urology*. 2010;57(4):693-8.
79. Gallucci M, Puppo P, Perachino M, Fortunato P, Muto G, Breda G, et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection: Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *European urology*. 1998;33(4):359-64.
80. Robert G, de la Taille A, Herrmann T. Bipolar plasma vaporization of the prostate: ready to replace GreenLight? A systematic review of randomized control trials. *World journal of urology*. 2015;33:549-54.
81. Kaya C, Ilktac A, Gokmen E, Ozturk M, Karaman IM. The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. *BJU Int*. 2007;99(4):845-8. Epub 2007/03/24. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06683.x. PubMed PMID: 17378844.
82. Wroclawski ML, Carneiro A, Amarante RD, Oliveira CE, Shimanoe V, Bianco BA, et al. 'Button type' bipolar plasma vaporisation of the prostate compared with standard transurethral resection: a systematic review and meta-analysis of short-term outcome studies. *BJU Int*. 2016;117(4):662-8. Epub 2015/08/25. doi: 10.1111/bju.13255. PubMed PMID: 26299915.
83. Elhilali MM, Elkoushy MA. Greenlight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: evidence from randomized controlled studies. *Translational Andrology and Urology*. 2016;5(3):388.
84. Ghobrial FK, Shoma A, Elshal AM, Laymon M, El-Tabey N, Nabeeh A, et al. A randomized trial comparing bipolar transurethral vaporization of the prostate with GreenLight laser (xps-180watt) photoselective vaporization of the prostate for treatment of small to moderate benign prostatic obstruction: outcomes after 2 years. *BJU international*. 2020;125(1):144-52.
85. Cornu J-N, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *European urology*. 2015;67(6):1066-96.
86. Zhou Y, Xue B, Mohammad NA, Chen D, Sun X, Yang J, et al. Greenlight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of the published results of randomized controlled trials. *Lasers in medical science*. 2016;31:485-95.
87. Alivizatos G. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas > 80 ml: 12-mo results of a randomized prospective study. *Eur Urol*. 2007;54:4027-37.

88. Razzaghi MR, Mazloomfard MM, Mokhtarpour H, Moeini A. Diode laser (980 nm) vaporization in comparison with transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Urology*. 2014;84(3):526-32.
89. MacRae C, Gilling P. How I do it: aquablation of the prostate using the AQUABEAM system. *Can J Urol*. 2016;23(6):8590-3.
90. Gilling PJ, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, et al. Randomized controlled trial of aquablation versus transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia: one-year outcomes. *Urology*. 2019;125:169-73.
91. Gilling PJ, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, et al. Five-year outcomes for Aquablation therapy compared to TURP: results from a double-blind, randomized trial in men with LUTS due to BPH. *Can J Urol*. 2022;29(1):10960-8.
92. Desai M, Bidair M, Zorn KC, Trainer A, Arther A, Kramolowsky E, et al. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80–150 mL): 6-month results from the WATER II trial. *BJU international*. 2019;124(2):321-8.
93. Nguyen DD, Barber N, Bidair M, Gilling P, Anderson P, Zorn KC, et al. Waterjet Ablation Therapy for Endoscopic Resection of prostate tissue trial (WATER) vs WATER II: comparing Aquablation therapy for benign prostatic hyperplasia in 30–80 and 80–150 mL prostates. *BJU international*. 2020;125(1):112-22.
94. Abt D, Hechelhammer L, Müllhaupt G, Markart S, Güsewell S, Kessler TM, et al. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *Bmj*. 2018;361.
95. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, Kluth LA, Hechelhammer L, Mordasini L, et al. Prostatic artery embolization versus standard surgical treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *European urology focus*. 2019;5(6):1091-100.
96. Xiang P, Guan D, Du Z, Hao Y, Yan W, Wang Y, et al. Efficacy and safety of prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European radiology*. 2021;31:4929-46.
97. Gao Y-a, Huang Y, Zhang R, Yang Y-d, Zhang Q, Hou M, et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology*. 2014;270(3):920-8.
98. Aybal HC, Yilmaz M, Barlas IS, Duvarci M, Tuncel A, Tunc L. Comparison of HoLEP, ThuLEP and ThuFLEP in the treatment of benign prostatic obstruction: a propensity score-matched analysis. *World J Urol*. 2024;42(1):374. Epub 2024/06/14. doi: 10.1007/s00345-024-05082-2. PubMed PMID: 38871959.
99. McVary KT, Gange SN, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, et al. Erectile and ejaculatory function preserved with convective water vapor energy treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: randomized controlled study. *The journal of sexual medicine*. 2016;13(6):924-33.
100. Kang TW, Jung JH, Hwang EC, Borofsky M, Kim MH, Dahm P. Convective radiofrequency water vapour thermal therapy for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(3).
101. Jung JH, Reddy B, McCutcheon KA, Borofsky M, Narayan V, Kim MH, et al. Prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(5).
102. Roehrborn CG, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, et al. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the LIFT Study. *The Journal of urology*. 2013;190(6):2161-7.
103. Perera M, Roberts MJ, Doi SA, Bolton D. Prostatic urethral lift improves urinary symptoms and flow while preserving sexual function for men with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;67(4):704-13.
104. Magistro G, Stief CG, Gratzke C. New intraprostatic injectables and prostatic urethral lift for male LUTS. *Nature Reviews Urology*. 2015;12(8):461-71.
105. Shim SR, Cho YJ, Shin I-S, Kim JH. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2016;48:19-30.
106. Denmeade SR, Egerdie B, Steinhoff G, Merchant R, Abi-Habib R, Pommerville P. Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2011;59(5):747-54.
107. Shore N, Tutrone R, Efros M, Bidair M, Wachs B, Kalota S, et al. Fexapotide trifluate: results of long-term safety and efficacy trials of a novel injectable therapy for symptomatic prostate enlargement. *World journal of urology*. 2018;36:801-9.
108. Chughtai B, Elterman D, Shore N, Gittleman M, Motola J, Pike S, et al. The iTind temporarily implanted nitinol device for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a multicenter, randomized, controlled trial. *Urology*. 2021;153:270-6.





## KISIM 6

# ÜRİNER İNKONTİNANS ve NÖROÜROLOJİ



# Alt Üriner Sistemin Nörofizyolojisi ve Üriner Kontinans Mekanizmaları

Hakan ÇAKIR, Salih Zeki SÖNMEZ, M. Murat DİNÇER

## GİRİŞ

Üriner sistemin nörofizyolojisinin incelenmesi, alt idrar yolunun anatomisi ve fonksiyonel düzenlemesi hakkında bilgiler sağlaması açısından büyük önem taşır. Mesane, üretra ve ilişkili kasları içeren alt idrar yolu, idrar depolama ve boşaltma arasındaki dengeyi sağlamak için hassas sinir kontrolü altında çalışır. Bu sistemdeki işlev bozukluğu, dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen ve derin fiziksel, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir durum olan idrar tutamamaya yol açabilir. Alt üriner sistem fonksiyonunu yöneten sinir yollarının, nörotransmitterlerin ve duyuşal geri bildirim mekanizmalarının karmaşık etkileşimini anlamak, bu tür bozuklukları teşhis etmek, yönetmek ve tedavi etmek için önemlidir.

Dahası, bu bilgi, normal mesane fonksiyonunu geri kazandırmayı ve idrar bozuklukları olan hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan farmakolojik, cerrahi ve nöromodülasyon teknikleri de dahil olmak üzere yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesinin temelini oluşturur. Ürotelyal duyuşal modülasyon ve nöroplastisitenin anlaşılmasındaki ilerlemeler, mesane kontrolünün dinamik doğasını daha da vurgulayarak, alanda araştırma ve inovasyon için yeni yollar açar [1,2]. Bu bölüm, alt idrar yolu anatomisinin, nörofizyolojisinin ve inkontinansın patofizyolojisinin temel prensiplerini birleştirerek, hem klinisyenler hem de araştırmacılar için kapsamlı bir kaynak görevi görür.

## ALT ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Mesane, üretra ve ilişkili yapılardan oluşan alt üriner sistem, idrarı kontrollü bir şekilde depolamak ve boşaltmak konusunda kritik bir rol oynar. Mesane, sim-

fizis pubisin arkasında, pelvik boşlukta bulunan içi boş, şişirilebilir bir organdır. Duvarı, her biri işlevine katkıda bulunan birkaç farklı katmandan oluşur. En içteki katman olan ürotelyum (transizyonel epitelyum), geleneksel olarak bir bariyer olarak kabul edilse de fizyolojik uyarıları algılama mekanizmaları da dahil olmak üzere duyuşal nöron benzeri özellikleri ile de giderek daha fazla tanınmaktadır. Ürotelyum hücreleri, otokrin ve parakrin sinyalleme yoluyla sinirler, interstisyel hücreler, düz kas ve kan damarları gibi mesane yapılarıyla etkileşime girer. Bradikinin, nörotrofinler, purinler, norepinefrin, asetilkolin, proteazla aktive edilen reseptörler, mekanosensitif sodyum kanalları, prostaglandin E2 ve çeşitli TRP kanalları için reseptörler bulunur ve karmaşık duyuşal ve sinyalleme rollerini üstlenir [1,3,4,5]. (Şekil 1)

Ürotelyumun altında, kan damarlarını, lenfatikleri, duyuşal sinirleri ve interstisyel hücreleri barındıran bir bağ dokusu katmanı olan lamina propria bulunur. Bu tabaka, ürotelyum ve detrusor kası arasında bir iletişim arayüzü görevi görerek duyuşal sinyalleri güçlendirir ve düzenler. Lamina propria içindeki stroma, mesane duvarına yapısal destek ve elastikiyet sağlayan kollajen ve elastin gibi hücre dışı matris bileşenleri içerir.

Düz kasın kalın bir tabakası olan detrusor kası, boşaltma sırasında mesane kasılmalarından sorumludur. Lifleri, idrar atılımı için gerekli olan koordineli kasılmalara izin veren iç içe geçmiş bir desende düzenlenmiştir. Detrusor, özellikle M3 alt tipi olmak üzere muskarinik reseptörler aracılığıyla aracılık edilen parasempatik kontrol altındadır. Depolama fazı sırasında detrusorun gevşemesi,  $\beta_3$ -adrenerjik reseptörler aracılığıyla sempatik innervasyonla kolaylaştırılır. Mesane tabanında, üreter orifisleri ve üretra açıklığı tarafından tanımlanan üçgen bir bölge olan trigon, boşaltma sırasında bir huni görevi görerek idrarı üretraya yönlendirir.

dirir. Mesanenin geri kalanından farklı olarak, trigon nispeten hareketsizdir ve daha az gerilebilir [1].

İdrarın dışarı boşaltılması için tübüler bir kanal olan üretra, erkekler ve kadınlar arasında anatomik olarak farklılık gösterir. Erkeklerde üretra yaklaşık 18-20 cm uzunluğundadır ve prostatik (3-4cm), membranöz (1-2cm) ve spongiyöz (15cm) segmentlere ayrılmıştır. İdrar ekskresyonu ve semen ejakülasyonu olmak üzere iki fonksiyonu vardır. Kadınlarda üretra daha kısa, yaklaşık 4 cm kadardır ve vajinal açıklığın önüne açılır. Sadece üriner fonksiyonu vardır, Üreme ile ilgili rol üstlenmez. Üretral sfinkterler idrar akışını düzenler, internal üretral sfinkter istemsiz kontrol altındaki düz kaslardan oluşur, erkeklerde ejakülasyonun dışarı olmasını da sağlar ve eksternal üretral sfinkter pudental sinir yoluyla istemli kontrol altındaki iskelet kaslarından oluşur. Eksternal sfinkter, tonu korumak için yavaş kasılan lifler ve öksürme veya hapsirme gibi aktiviteler sırasında sfinkter gücünde hızlı artışlar sağlamak için hızlı kasılan lifler içerir.

Mesane ve üretra, idrar depolama ve boşaltmanın hassas kontrolünü sağlayan sinir sistemine karmaşık bir şekilde bağlıdır. T11'den L2'ye kadar uzanan simpatik sinir sistemi, detrusoru gevşeterek ve mesane boynunu ve üretrayı kasarak idrar depolamayı sağlar. Tersine, S2'den S4'e kadar uzanan parasempatik sinir sistemi, detrusoru kasarak ve internal üretral sfinkteri gevşeterek boşaltmayı kolaylaştırır. İdrara çıkma üzerindeki istemli kontrol, eksternal üretral sfinkteri kontrol eden pudental sinir aracılığıyla somatik sinir

sistemi tarafından sağlanır. Mesane duvarından gelen duyu afferentler, mesane doluluğuyla ilgili bilgileri beyin sapına ve omuriliğe iletir, burada pontin işleme merkezi bu sinyalleri entegre ederek mesane kasılmasını ve sfinkter gevşemesini koordine eder. Anatomik yapıların ve sinir kontrol mekanizmalarının bu karmaşık etkileşimi, alt üriner sistemin düzgün çalışmasını sağlar [1, 6, 7, 8, 9]. (Şekil 1)

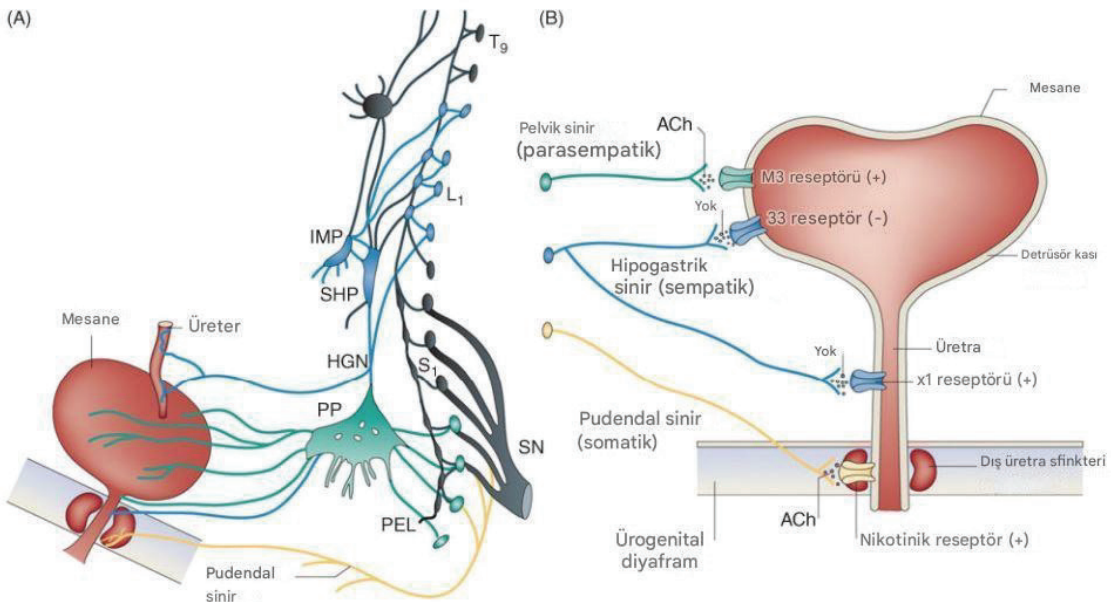
## Detrusor Kasındaki Motor Duyusal Ağ

### Detrusor Kasının Yapısı:

Esas olarak düz kas liflerinden oluşan detrusor kası, mesane duvarını oluşturur. İdrar depolaması sırasında gevşeme ve boşaltma sırasında kasılma olmak üzere iki temel mod sergiler. Detrusor içinde, duyu ve motor sinyalleme yardımcı olan interstisyel hücreler ve afferent sinir uçları bulunmaktadır.

### Duyusal İnnervasyon:

Mesaneden gelen duyu uyarı A Delta ve C-lif afferentleri tarafından taşınır. Mesane gerilmesine duyarlı olan A Delta lifleri, dolun hakkında bilgi iletir. Genellikle ağrı kesici olan C-lifleri ise kimyasal ve inflamatuvar uyarılara yanıt verir. Bu lifler, dorsal kök ganglionlarında sinaps yaparak omuriliğe işlenmek üzere projeksiyon yaparlar [1]. Afferent yollar ayrıca, ATP ve nitrik oksidin mesane genişlemesine verilen yanıtları modüle ederek merkezi refleks arklarını etkilediği ürotelyal aracılı sinyalleri de içerir.



Şekil 1. Alt Üriner Sistemin İnnervasyonu

**Motor Yolları:**

Detrusor kasının motor innervasyonu, kasılmayı başlatan M3 muskarinik reseptörlere bağlanan asetilkolin salgılayan parasempatik kolinerjik nöronlarla olur. Ek olarak, purinerjik sinirler tarafından salgılanan ATP, özellikle detrusor aşırı aktivitesi gibi patolojik durumlarda P2X reseptörlerini aktive eder [1].

**ALT ÜRİNER SİSTEMİN (AÜS) NÖRAL KONTROLÜ**

- **Merkezi Sinir Sistemi Yolları:**  
AÜS fonksiyonları beyin sapı, omurilik ve periferik sinirleri içeren hiyerarşik bir nöral kontrol sistemi tarafından düzenlenir. Orta beyindeki periakuatuktal gri madde (PAG) mesane duyuşal sinyallerini entegre ederken, pontin işeme merkezi (PİM) detrusor kasılmasını ve sfinkter gevşemesini koordine ederek boşaltmayı başlatır [1].
- **Periferik Sinir Sistemi Yolları:**  
AÜS'in motor ve duyuşal işlevlerine üç ana sinir grubu tarafından aracılık edilir:
  - Parasempatik sinirler (pelvik sinirler): Detrusor kasılmasını başlatır.
  - Sempatik sinirler (hipogastrik sinirler): Depolama sırasında mesane gevşemesini ve üretra kasılmasını destekler.
  - Somatik sinirler (pudental sinirler): eksternal üretral sfinkterini kontrol ederek istemli kontinansı sağlar [1].

**Ürotelyumun Rolü:**

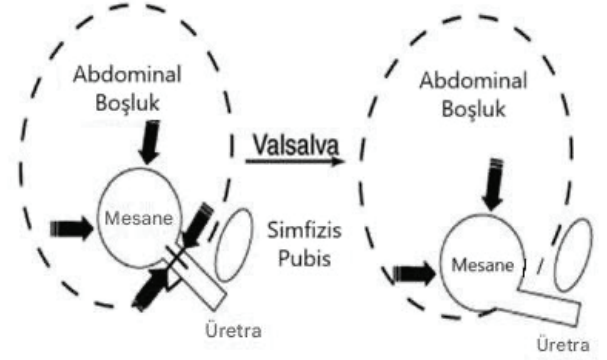
Ürotelyum bariyer görevinin yanı sıra gerilmeye yanıt olarak ATP ve nitrik oksit (NO) salgılayan duyuşal özelliklere sahiptir. Bu araçlar, mesane duyumunu ve refleks aktivitesini modüle ederek subürotelyal afferentlerle etkileşime girer [1].

**Erkeklerde ve Kadınlarda Kontinans Mekanizması****Erkek Kontinans Mekanizmaları:**

- **İnternal üretral sfinkter:** Özellikle mesanenin dolması sırasında istemsiz kontrol sağlar.
- **Eksternal üretral sfinkteri:** Somatik kontrol altında, artan karın basıncı sırasında kapanmayı korur.
- **Prostat ve mesane boynu:** Çıkış direncine katkıda bulunur.

**Kadın Kontinans Mekanizmaları:**

- **Pelvik taban kasları:** Mesaneye ve üretraya yapısal destek sağlar.

**Şekil 2.** Hamak Teorisi

- **Üretra sfinkter kompleksi:** Hem düz hem de çizgili kas bileşenlerini içerir.
- **Hormonal etki:** Östrojen, kontinans için kritik olan üretra mukozal uyumunu ve damarlanmasını artırır [10, 11, 12, 13].

**Hamak Teorisi:**

Hamak teorisi, puboüretral bağların, pelvik fasya ve levator ani kaslarının destekleyici bir askı oluşturduğunu varsayar. Bu yapı, karın basıncı arttığında üretrayı sabitleyerek idrar sızıntısını önler. Bağ dokularının ve kas aktivasyonunun etkileşimi, özellikle kadınlarda kontinans için önemlidir [14]. (Şekil 2)

**Karşılaştırmalı Analiz:**

Her iki cinsiyet de pasif destek ve aktif sfinkter mekanizmalarının bir kombinasyonuna sahiptir. Erkekler daha uzun bir üretra ve prostattan gelen ek dirençten faydalanırken, kadınlar pelvik taban zayıflaması nedeniyle stres inkontinansına daha yatkındır. (Şekil 3)

**Pelvik Taban Kasları****Anatomi ve İşlev:**

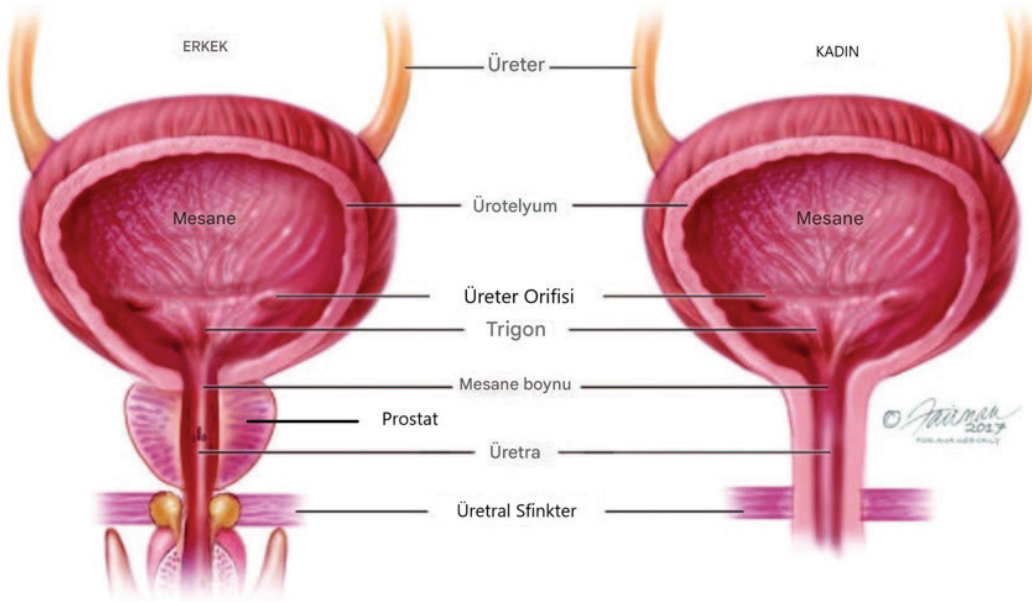
Pelvik taban, levator ani (pubokoksigeus ve iliokoksigeus dahil) ve koksigeus kaslarından oluşur. Bu kaslar mesaneyi, üretrayı ve rektumu destekleyerek kontinans için kritik bir rol oynar. (Şekil 4)

**Sinirsel Kontrol:**

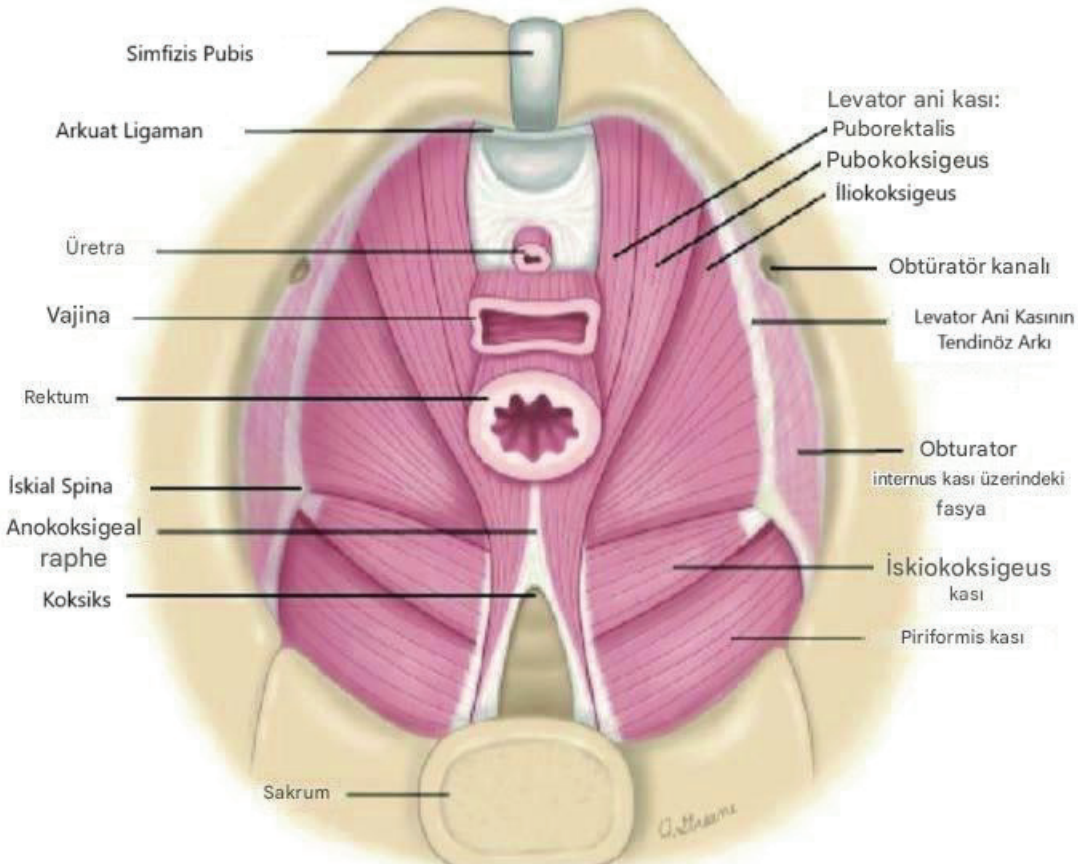
Pudental sinir, pelvik tabanın istemli kasılmasını sağlayan motor innervasyonu sağlar. Refleksif aktivasyon, öksürme veya hapşırma gibi karın içi basıncında ani artışlar sırasında meydana gelir.

**Pelvik Taban Disfonksiyonu:**

Pelvik tabanda zayıflama veya yaralanma -doğumda yaygın- stres inkontinansa neden olabilir. Pelvik taban



Şekil 3. Erkek ve Kadın Alt Üriner Sistem Anatomisi



Şekil 4. Pelvik Taban Kasları

kas eğitimi (PFMT), işlevi geri kazandırmada ve kontinansı iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır [7, 13, 15].

## İdrar Kaçırma: Türleri ve Mekanizmaları

### Stres İnkontinans:

Karın basıncını artıran aktiviteler sırasında sızıntı ile karakterize edilen stres inkontinansı, zayıflamış pelvik taban desteği ve üretra hipermobilitelerinden kaynaklanır. Hamak teorisi, bu tür koşullar altında bağ dokusu ve kas desteğinin dinamik başarısızlığını daha da açıklar [12, 14].

### Acil İşeme Hissi ile İnkontinans (Urge):

Aşırı aktif mesane (OAB) ile ilişkili acil inkontinans, anormal duyuşal işleme veya yüksek parasempatik aktivite tarafından tetiklenen istemsiz detrusor kasılmalarını içerir [4].

### Karma (Mikst) Tipte İnkontinans:

Genellikle yaşlı yetişkinlerde görülen stres ve acil inkontinans özelliklerini birleştirir.

### Nörojenik İnkontinans:

Sinir sistemi veya omurilik yaralanmaları veya multipl skleroz gibi periferik sinir lezyonlarından kaynaklanır. Sinir yollarının bozulması detrusor-sfinkter dissinerjisine veya aşırı aktiviteye yol açar.

## Ortaya Çıkan Tedaviler ve Gelecekteki Yaklaşımlar

### Nörostimülasyon Teknikleri:

- Sakral nöromodülasyon: Omuriliğe afferent sinyali düzenleyenler.
- Posterior tibial sinir stimülasyonu: OAB tedavisi için minimal invaziv bir alternatif sunar.

### Farmakolojik Gelişmeler:

- Muskarinik reseptör antagonistleri ve  $\beta$ 3-adrenerjik reseptör agonistleri: Detrusor aşırı aktivitesini hedefler.
- Botulinum toksin enjeksiyonları: Refrakter vakalarda detrusor kasını gevşetir.

### Rejeneratif Tıp:

Kök hücre uygulamaları ve doku mühendisliği dahil olmak üzere ortaya çıkan tedaviler detrusor ve sfinkter onarımı için umut vadedyor.

## Sonuç

İdrar tutma ve boşaltma, kas, sinir ve ürotelyal mekanizmaların karmaşık bir etkileşimi tarafından yönetilir. Nöroürolojideki gelişmeler, bu süreçlere ilişkin anlayışımızı geliştirmeye devam ederek, inkontinansın etkili bir şekilde yönetilmesi için umut sunmaktadır. Nöral kontrol prensiplerini hedefli terapilerle bütünleştirerek, klinisyenler hasta sonuçlarını ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.

## KAYNAKLAR

1. de Groat WC, Griffifhts D, Yoshimura N. Neural control of the low urinary tract. *Comprehensive Physiology*. 2015 Jan 1;5(1):327-96 Pubmed PMID: 25589273.
2. Kavia RB, Dasgupta R, Fowler CJ. Functional imaging and the central control of the bladder. *J Comp Neurol* 2005; 493 (1): 27-32.
3. Fowler CJ, Harper M, Fry CH. Voiding and the sacral reflex arc: Lessons from capsaicin instillation. *Scand J Urol Nephrol* 2002; Suppl 210 : 46-50.
4. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006 ; 49 (4) : 644 - 650.
5. Clare J, Fowler DG, and William C. de Groat. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008 June.
6. Wahle GA, Young GPH, Raz S. Anatomy and pathophysiology of pelvic support. *Female Urology by ShlmoRaz* (ed), Philadelphia, WB Saunders, 1996.
7. DeLancey JO, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. *Gastroenterology* 2004 ; 126 (Suppl 1) : S23 - S32.
8. DeLancey JO. Stress urinary incontinence: Where are we now, where should we go? *Am J ObstetGynecol* 1996 ; 175 : 311319
9. A. Shafik, Levator ani muscle: new physioanatomical aspects and role in the micturition mechanism, *World J Urol* 1999 Oct;17(5):266-73. doi: 10.1007/s003450050144.
10. Zinner NR, Sterling AM, Ritter RC. Role of inner urethral softness and urinary continence. *Urology* 1980; 16 : 115 - 117.
11. Enhörning G. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure. *Acta Chir Scand* 1961 ; 276 (Suppl) : 168
12. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. *Experimental and clinical considerations. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990 ; 153 : 731.
13. Christopher R. Chapple, Francesca Manassero, pathophysiology of stress incontinence, chepter 7, fig 27-2
14. Magon N, Kalra B. Stress urinary incontinence: What, when, why, and then what?, 2011:57-64
15. Lammers K, Prokop M, Vierhout ME. A pictorial overview of pubovisceral muscle avulsions on pelvic floor magnetic resonance imaging. *Insights Imaging*. 2013 Aug;4(4):431-41.doi:10.1007/s13244-013-0261-9. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23756995; PMCID: PMC3731469.



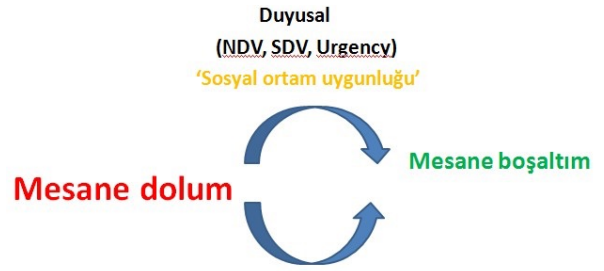


Uğur ÖZTÜRK, Cenk GÜRBÜZ

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) uzun yıllar boyunca alt üriner sistem disfonksiyonu ile ilişkili semptom, bulgu, ürodinamik gözlem ve durumların standart tanımlarının geliştirilmesine öncülük etmiştir. Normal alt üriner sistem fonksiyonu, idrarın mesanede depolanması ve kişiye uygun bir zamanda idrar yapma (işeme) yeteneğine dayanır. Bu iki depolama ve işeme modu arasındaki değişim miksiyon döngüsü olarak bilinir (Şekil 1).

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), işeme döngüsü ile ilişkili olarak deneyimlendikleri zamana göre kategorize edilir.

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS); depolama semptomları, işeme ve işeme sonrası semptomları olarak, pelvik taban disfonksiyonu ile birlikte değerlendirmeye almıştır. ICS tarafından geliştirilen terminolojiye göre 'obstruktif semptomlar' tanımı, 'işeme ve işeme sonrası semptomlar' olarak değişmiştir. Avrupa üroloji klavuzlarına (EAU) göre de erkek ve kadın alt üriner sistem semptomları depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlar olarak sınıflandırılmaktadır. Mevcut belge, ürolojide kullanılmak üzere AÜSS ile ilgili temel terminolojinin bir özettir.



Şekil 1. Miksiyon döngüsü. (NDV: normal işeme isteği, SDV: şiddetli işeme isteği)

## A. DEPOLAMA SEMPTOMLARI

**İdrar sıklığında artış (frequency):** ICS'ye göre kişinin normal kabul ettiğinden daha fazla idrar yapmaya çıkması ve bu durumdan şikâyetçi olmasıdır. Yeterli miktarda sıvı tüketen erişkinin günde ortalama 5-6 defa yaklaşık 300 ml idrar yapması normal kabul edilir. Artış, mesane kapasitesindeki azalma veya fazla idrar üretimine bağlı ortaya çıkabilir.

**Poliüri:** İdrar üretiminde artış sonucu idrar yapma sıklığı ve miktarında artış olmasıdır. Diurnal poliüride gündüz idrar üretimi yüksektir. Nokturnal poliüride

Tablo 1. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS)

AÜSS		
Depolama	İşeme	İşeme Sonrası
<ul style="list-style-type: none"><li>- Sıklık artışı</li><li>- Poliüri</li><li>- Noktüri</li><li>- Duyusal: Urgency, diğer.</li><li>- İnkontinans; Sıkışma, Stres, Karışık, Taşma, Devamlı, diğer.</li><li>- Enürezis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- İşeme gücünde azalma</li><li>- Tutukluk</li><li>- İkinma</li><li>- Aralıklı akım</li><li>- Disüri</li><li>- Son damlama</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- İşeme sonrası damlama</li><li>- Tam boşaltamama hissi</li><li>- Üriner retansiyon</li></ul>

gece idrar üretimi yüksektir. Daha çok metabolik (diabetes insipidus, diabetes mellitus) hastalıklarda görülür. Aşırı sıvı alımına bağlı olabilir. Üriner obstrüksiyonun ortadan kalkması da geçici poliüriye neden olabilir.

**Noktüri:** Kişinin uykusunu bölerek idrara çıkmasıdır. Öncesinde ve sonrasında uyku durumu vardır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. 40 yaşından genç erişkinlerde noktüri, kadınlarda erkeklerden biraz daha siktir. 60 yaş üzerinde iki cinsiyette prevelans benzerdir. Gece idrara çıkmanın ikiden fazla olması klinik olarak anlamlı bir eşik olarak kabul edilir. Noktüri, yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilen yaygın bir şikâyetdir. Patofizyoloji genellikle çok faktörlüdür. Yetersiz uyku, gece poliürisi veya düşük mesane kapasitesinden tek başına veya bunların kombinasyonundan kaynaklanabilir. Nokturnal poliüri, yaşlı erişkinlerde noktürinin en sık görülen nedenidir. Kalp hastalıkları, özellikle arteriyel hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği, gece poliüri ile yakından ilişkilidir. Yatar pozisyonunda intravasküler hacim ve idrar çıkışı artar. Kardiyovasküler bozukluklarda sıklıkla kullanılan bazı ilaçların noktüriye yol açtığı düşünülmektedir. Diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri ve  $\beta$ -blokerler nokturnal poliüriyi ve dolayısıyla noktüriyi indüklerken, alfa blokerler noktüriyi iyileştirir.

### Mesane dolumu duysal semptomları

*Artan mesane dolum hissi:* mesane dolum hissi daha erken ve yoğundur. *Mesane dolum hissini azalması:* mesane dolum hissini daha geç ve daha az yoğun hissedilmesidir. *Mesane dolum hissini olmaması:* mesane doluluğu hissi ve işeme isteği yokluğu. *Non-spesifik (atipik) mesane dolum hissi:* Belli belirsiz abdominal şişkinlik, bulantı, kusma, baygınlık gibi semptomların olması. *Urgency:* aniden ortaya çıkan ve geciktirilmesi mümkün olmayan acil idrar yapmaya gitme isteğini ifade etmektedir.

### İnkontinans

Çoğunlukla istemsiz olarak herhangi bir hacimde idrar kaçırma olarak bilinmektedir.

**Sıkışma tipi (Urge) İnkontinans:** acil sıkışma hissi ile birlikte istemsiz olarak idrar kaçırmadır. Aşırı aktif mesane sendromu en sık sebebidir. Ayrıca enfeksiyon, mesane çıkım obstrüksiyonu gibi ikinci bir patolojiye sekonder olabilir. Bu durumun tedavisi urge inkontinansın da tedavisi olabilir.

**Stres inkontinans:** Karın içi basınç artmasına neden olan, öksürme, aksırma, eğilme, efor gibi durumlarda istem dışı idrar kaçmasıdır. Erkeklerde en sık prostat cerrahi tedavisi sonrası görülse de travma sonrası veya nörolojik rahatsızlık sonucu olabilir.

**Karışık tip (mikst) inkontinans:** Sıkışma hissi yanı sıra karın içi basıncı arttıran durumlarda da görülen istemsiz idrar kaçırma durumudur.

**Taşma inkontinans:** Boşaltılmamış dolu mesanedeki idrarın kontrolsüz kaçmasıdır. Mesane çıkım obstrüksiyonu veya detrusor yetmezliği gibi durumlarda üriner retansiyon gelişimine bağlı görülür. Taşma inkontinans genellikle uzunca bir zaman içinde gelişir. Çoğu zaman hasta mesanesini tam olarak boşaltmadığının farkında değildir.

**Devamlı inkontinans:** Sürekli idrar kaçırma yakınmasıdır. En sık üriner fistüllere bağlı olarak görülür. Kadınlarda vezikovajinal fistül en sık nedendir. Çocuklarda ektopik ureterde görülür. Erkeklerde ektopik ureter genelde dış üriner sfinkterin proksimaline açıldığı için inkontinans görülmez.

**Fonksiyonel inkontinans:** Hastaların, mental bozukluk veya fiziksel kısıtlılıkları (nörolojik, ortopedik) nedeniyle, tuvalete zamanında uygun şekilde gidememesine bağlı idrar kaçırmasıdır.

**Koital inkontinans:** Koital inkontinans, cinsel ilişki sırasında veya sonrasında istemsiz idrar kaçırma şikâyeti olarak tanımlanır. Penetrasyon veya orgazm esnasında olabilir. Mesane aşırı aktivitesi orgazm esnasında, stres inkontinans penetrasyon esnasında inkontinansda suçlanmıştır.

**İnsensible üriner inkontinans:** idrar kaçırmanın olduğu yerde birey idrar kaçağının farkında olup nasıl ve ne zaman oluştuğundan habersizdir.

**Postural üriner inkontinans:** Postur veya pozisyon değişikliği esnasında olan idrar kaçırmadır. Örneğin, sırtüstü yatarken veya otururken ayağa kalkma esnasında olan idrar kaçırma.

**Enürezis:** Uyku esnasında olan idrar kaçırmadır. Enürezis diyebilmek için enaz üç ay süreyle, haftada enaz iki defa olmalıdır. Karışıklığı önlemek için Uluslararası Çocuk Kontinansı Derneği, enürezisi geceleri meydana gelen ıslatma olarak tanımlamıştır. Enürezis terimi

nocturnal enürezis ile eş anlamlı kullanılmaktadır. Normal kabul edildiği sınır yaş beştir. Beş yaşından sonra devam ediyorsa primer enürezisdir. Sekonder enürezis ise en az altı ay boyunca gece kuruluğu döneminden sonra başlayan bir durumdur.

## B. İŞEME VE İŞEME SONRASI SEMPTOMLAR

### a) İşeme Semptomları

**İşeme gücünde azalma:** Mesane çıkım obstrüksiyonu veya detrusör yetersizliği sebep olabilir. İleri yaş erkeklerde prostat hipertrofisi, genç erkeklerde üretral darlık, çocuklarda posterior üretral valf, kadınlarda sistosel, rektosel, üretral karünkül en sık mesane çıkım obstrüksiyon nedenidir. İdrar akım gücünde ya da kalibresindeki değişiklik yavaş yavaş ortaya çıktığı için hastalar tarafından fark edilmeyebilir. Sonradan eşlik eden diğer obstuktif semptomlar daha sık tanımlanır.

**Tutukluk (hesitancy):** İdrar akımını başlatmakta gecikme olarak tariflenir. Üriner sfinkter gevşemesi ile idrar akımının başlaması arasındaki birkaç saniyelik sürenin, genellikle mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı gecikmesidir.

**İkinma (straining):** İşemeyi başlatmak, sürdürmek veya idrar akışını arttırmak için kişinin abdominal kaslarını kullanılmasıdır. Normalde işemenin son aşaması hariç abdominal kasları kullanmaya gerek yoktur.

**Aralıklı akım (intermittency):** İstemsiz olarak idrar akımının kesilip tekrar başlamasıdır. Erkeklerde genellikle büyümüş prostat lateral loblarının yarattığı obstrüksiyon nedeniyle görülür.

**Disüri:** Genellikle enflamasyonun neden olduğu ağrılı idrar yapma durumudur. İdrar yaparken meatusa yansıyan ağrı şeklinde hissedilir. İdrar yapmanın başlangıcında hissedilmesi üretral bir patolojiyi düşündürürken sonunda hissedilmesi mesane kaynaklı olabileceğini düşündürür.

**Son damlama (terminal dribbling):** İşemenin son bölümünde idrar akımının oldukça azalarak damlama şeklinde olması, böylelikle işeme süresinin uzamasıdır.

**Parürezis:** Ortamda başka kişiler varken idrar yapmayı başlatamama. **Epizodik işeme yetersizliği:** iyice gevş-

meye veya valsalva, suprapubik bastırma gibi manevralara rağmen idrar yapamama. **Püskürmeli idrar yapma:** idrarın dağınık gelmesi. **Pozisyona bağlı işeme:** belirli pozisyonları benimseme, örneğin oturur pozisyonda işeme ihtiyacı. **Strangüri;** Düşük akımlı, zor, ağrılı, genelde damla damla idrar yapma. **Hematüri:** Kanlı idrar yapma. Ayrıca **Pnömatüri:** idrar yapma sırasında hava gelmesi, **Fekalüri:** gayta gelmesi, diğer işeme semptomları arasında sayılabilir.

### b) İşeme sonrası semptomlar

**İşeme sonrası damlama (postvoid dribbling):** İdrar yapma bittikten sonra istemsiz olarak idrar damlalarının gelmesidir. Normalde prostatik ve bulbar üretradaki idrar işeme sonrası mesaneye döner. Mesane çıkım obstrüksiyonu olan erkeklerde bu idrar bulbar üretraya kaçarak işemenin sonunda damla damla sızar.

**Tam boşaltamama hissi:** İdrar yaptıktan sonra mesanenin tam boşaltılmadığı hissidir.

Ayrıca ICS ye göre; *idrar yaptıktan sonra tekrar idrar yapma isteği, idrar yaptıktan sonra idrar kaçırma, idrar yaptıktan sonra urge hissi* de işeme sonrası semptomlar arasında sayılmaktadır.

**ÜrinerRetansiyon:** Akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut idrar retansiyonu, hastanın idrar çıkaramadığı durumlarda ağrılı, ele gelen veya perküsyonla hissedilen mesane olarak tanımlanır. Kronik idrar retansiyonu, hasta idrar çıkardıktan sonra elle hissedilebilir veya perküsyonla hissedilebilir, ağrısız bir mesane olarak tanımlanır. Olgularda obstruktif işeme bulguları olup, rahatsızlık ve ağrı duymayabilir. Bu olgular taşma tarzı idrar kaçırabilir.

### Semptom anketleri

EAU, AÜSS'nin ilk değerlendirme, tedavi ve sonrasında yeniden değerlendirme için semptom skoru anketi kullanmayı önermektedir. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (*The International Prostate Symptom Score, IPSS*): yedi semptom sorusu ve bir QoL (yaşam kalitesi) sorusundan oluşan sekiz maddelik bir ankettir. IPSS skoru 'asemptomatik' (0 puan), 'hafif semptomatik' (1-7 puan), 'orta derecede semptomatik' (8-19 puan) ve 'ciddi semptomatik' (20-35 puan) olarak kategorize edilir. Kısıtlamalar arasında idrar kaçırmanın ve işeme sonrası semptomların değerlendirilmemesi yer almaktadır (Tablo2). Alt üriner sistem disfonksiyonu semptomları araştırma ağı adı altında yeni bir sorugulama formu (*The Symptoms of Lower Urinary Tract*

*Dysfunction Research Network, LURN-SI-10*): IPSS ile güçlü bir korelasyon gösterir. AÜSS'li erkeklerde idrar kaçırma ve mesane ağrısı gibi ilave önemli semptomatolojiyi tanımlar.

İnkontinans için Uluslararası İnkontinans Konseyi Anketi Kısa Formu (*International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form, ICIQ SF*) gibi formlar tariflenmiştir. İşeme fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan sorgulama formları ve özellikleri Tablo3' de verilmiştir.

## Mesane günlüğü

*İşeme zaman çizelgesinde* hacim miktarına bakılmaksızın en az 24 saat boyunca işeme sıklığı not edilir. *Sıklık-hacim çizelgesinde* işeme sıklığı ve hacim kaydedilir. *Mesane günlüğü* ise işeme zamanı ve işeme hacimlerine ek olarak inkontinans epizodlarını, ped kullanımını, sıvı alımını, aciliyet derecesini ve inkontinans derecesi gibi ek bilgiler de içerebilir (Tablo 4). Üriner inkontinans değerlendirmesinde 3-7 günlük mesane günlüğü istenmelidir. Avrupa üroloji klavuzu, AÜSS'li hastaların değerlendirilmesinde enaz üç günlük mesane günlüğü doldurulmasını güçlü olarak önermektedir.

**Tablo 2.** Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)

ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU (IPSS)						
Son bir ay içerisinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yarıdan az (arasıra)	Yarı yarıya	Yarıdan fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman (genellikle)
1. İşedekten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
2. İşedikten sonraki iki saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
3. Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
4. İdrarınız geldiğinde tutamadığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
5. İdrarın akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
6. İdrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
	Hiç	1 defa	2 defa	3 defa	4 defa	5 defa
7. Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5
Toplam skor: Hafif 0-7 Orta: 8-19 Şiddetli: 20-35						
ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ						
Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar durumunuz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?						
Çok mutlu	Mutlu	İyi	Bazen iyi bazen kötü	Çoğunlukla kötü	Mutsuz	Berbat
0	1	2	3	4	5	6

**Tablo 3.** İşeme fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan sorgulama formları ve özellikleri

Sorgulama formu	Özelliği	Artı yönleri
Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)	Benign prostat hiperplazisi	Türkçe validasyonu var Postoperatif üroflowmetri ile uyumlu Kolay uygulanabilir
Alt üriner sistem disfonksiyonu semptomları araştırma ağı (LURN-SI-10)	Benign prostat hiperplazisi	AÜSS'li erkeklerde idrar kaçırma ve mesane ağrısı gibi ilave önemli semptomatolojiyi tanımlar.
Amerikan Üroloji Değerlendirme Semptom Skoru (AUA SS)	Benign prostat hiperplazisi	Postoperatif üroflowmetri ile uyumlu Kolay uygulanabilir
Çekirdek Alt Üriner Sistem Semptom Skoru (CLSS)	Alt üriner sistem değerlendirilmesi	Çeşitli alt üriner sistem semptomlarını sorgulayabilme Yaşam kalitesi değerlendirme
Inkontinans Semptom İndeksi (ISI)	Üriner inkontinans	İdrar kaçırma ile ilgili şikayetleri sorgular
Uluslararası İnkontinans Konseyi Anketi Kısa Formu (ICIQ SF)	Üriner inkontinans	İdrar kaçırma ile ilgili şikayetleri sorgular Türkçe validasyonu var
Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu (OABV8)	Üriner inkontinans	İdrar kaçırma ile ilgili şikayetleri sorgular Türkçe validasyonu var
Uluslararası İnkontinans Konseyi Kadın Alt Üriner Sorgulama Formu (ICIQ-FLUTS) ve Uluslararası İnkontinans Konseyi Erkek Alt Üriner Sorgulama Formu (ICIQ-MLUTS)	Kadın ve erkek alt üriner sistem değerlendirilmesi	İdrar kaçırma ile ilgili şikayetleri sorgular
Üretra darlığı Cerrahisi Hasta Bazlı Değerlendirme Formu (USS PROM)	Üretra darlığı semptom değerlendirilmesi	Üretra darlığı ile ilgili şikayetleri sorgular Türkçe validasyonu var Psikolojik değerlendirme
Uluslararası Üretra Darlığı Semptom ve Etki Değerlendirme Formu (USSIM)	Üretra darlığı semptom değerlendirilmesi	Üretra darlığı ile ilgili şikayetleri birçok yönden sorgular Yaşam kalitesi değerlendirilmesi

**Tablo 4.** MesaneGünlüğü

Ne kadar sıvı aldığınızı ve tuvalete her gittiğinizde ne kadar idrar çıkardığınızı kaydetmek için bu günlüğü kullanın. Ölçüm kabı yardımı ile çıkardığınız idrar miktarını kolaylıkla ölçebilirsiniz. Ani idrar yapma isteği veya idrar kaçırma durumunuzu belirtiniz. Bu bilgiler semptomlarınızın giderilmesinde doktorunuza yardımcı olabilir.

Örnekte günlüğü nasıl kullanacağınız gösterilmektedir. Her gün yeni bir sayfa kullanın.

Tarih:	Uyanma Zamanım:	Yattığım Zaman:
--------	-----------------	-----------------

Zaman	İçecekler (tip ve miktar)	İdrar miktarı (ml)	Ani idrar yapma isteği hissettiniz mi?	İdrar kaçırma?
<b>Örnek</b>	<i>Bir fincan çay – 200ml</i>	<i>500 ml</i>	<input checked="" type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input checked="" type="radio"/> Hayır
06:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
07:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
08:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
09:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
10:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
11:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
12:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
13:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
14:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
15:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
16:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
17:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
18:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
19:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
20:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
21:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
22:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
23:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
00:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
01:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
02:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
03:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
04:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
05:00			<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır

## KAYNAKLAR

1. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. Standardisation Steering Committee ICS and the ICS Working Group on Terminology for Male Lower Urinary Tract & Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2019 Feb;38(2):433-477. doi: 10.1002/nau.23897.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78. doi: 10.1002/nau.10052.
3. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Hermann TRW, Malde S, Netsch C, et al. EAU guidelines 2024. Non- Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms.
4. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, Groen J, et al. EAU guidelines 2024. Management of Non-Neurogenic female Lower Urinary Tract Symptoms.
5. Gerber SG, Brendler CB. *Campbell-Walsh Urology*. Wein JA. Elsevier inc. 10th eds. Section II. Chapter 3; 2014: 73-98.
6. Chapple CR, Milson I. *Campbell-Walsh Urology*. Wein JA. Elsevier inc. 10th eds. Section XIV. Chapter 63; 2014: 1871- 1895.
7. Van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. *Neurourol Urodyn*. 2014 Apr;33 Suppl 1:S2-5. doi: 10.1002/nau.22595.
8. Tyagi S, Chancellor MB. Nocturnal polyuria and nocturia. *Int Urol Nephrol*. 2023 Jun;55(6):1395-1401. doi: 10.1007/s11255-023-03582-5.
9. Lombardo R, Tubaro A, Burkhard F. Nocturia: The Complex Role of the Heart, Kidneys, and Bladder. *Eur Urol Focus*. 2020 May 15;6(3):534-536. doi: 10.1016/j.euf.2019.07.007.
10. Lugo T, Riggs J. Stress Incontinence. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30969591.
11. Koch GE, Kaufman MR. Male Stress Urinary Incontinence. *Urol Clin North Am*. 2022 Aug;49(3):403-418. doi: 10.1016/j.ucl.2022.04.005
12. El-Azab AS, Yousef HA, Seifeldein GS. Coital incontinence: relation to detrusor overactivity and stress incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2011 Apr;30(4):520-4. doi: 10.1002/nau.21041.
13. Gomez Rincon M, Leslie SW, Lotfollahzadeh S. Nocturnal Enuresis. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31424765.
14. Barry, MJ, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*, 1992. 148: 1549.
15. Glaser AP, Kristof TW, Judge C, Javitch G, Hirsch S, Talaty P, et al. The 10-item LURN Symptom Index (LURN SI-10) Detects Additional Symptoms and Shows Convergent Validity With the IPSS in Men Presenting With Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*. 2023 Jan;171:184-189. doi: 10.1016/j.urology.2022.10.019.





Kerem TAKEN

## ÜRODİNAMİK İNCELEME

İdrarın düşük basınçla depolanmasını sağlamak, uygun yer ve zamanda sosyal olarak hiçbir korku olmadan boşalmasını sağlamak sağlıklı bir insanda arzu edilen durumdur. Alt Üriner Sistemin (AÜS) işlevini ve işlev bozukluğunu uygun bir yöntemle değerlendiren tüm ölçümleri tanımlayan genel terim olarak 'ürodinami' kullanılır.

Ürodinami, idrarın taşınması, depolanması ve boşaltılması hakkında bilgi edinmek için tek tek veya toplu olarak kullanılan bir dizi dinamik testten oluşur. Hastanın semptomlarının ve AÜS'İ etkileyen bir bozukluğun olması gibi basit bir neden ürodinamik testlerin uygulanması için tek gerekçe olamaz.

Randomize kontrollü çalışmalar, ürodinamik testlerin kullanımının ilaç reçete etme veya ameliyattan kaçınma olasılığını artırdığını göstermiştir. Ancak, karar verme üzerindeki bu etkinin tedavinin klinik sonucunu değiştirdiğine dair bir kanıt yoktur.

Ürodinamide en önemli şey, klinisyenin çalışma öncesi cevap aradığı net sorulardır. Ürodinami yalnızca tanı hakkında değil, aynı zamanda tedavi planlaması için önemli bilgiler sağlar. İnkontinans hastalarının değerlendirilmesinde ürodinami endikasyonları net değildir.

Ürodinami doğal olmayan bir ortamda gerçekleştirildiğinden her zaman gerçek bulguları gösteremeyebilir. Bir anormallik kaydedildiğinde şikayetlerle veya semptomlarla uyumlu olmayabilir.

Ürodinamiden sonuç alınamazsa, aynı veya daha sonraki bir seansta tekrar edilebilir.

Kullanılan antikolinergik ilaçlar mümkünse testten önce kesilmelidir.

Amerikan Üroloji Derneği Ürodinami Kılavuzunun 2012 yılında yayımladığı bildirmede invaziv giri-

şim planlan hastalara cerrahi tedavi öncesi multikanal ürodinamik incelemelerin yapılmasını öneri düzeyi C olarak belirtmektedir. Yine aynı öneri düzeyinde, üretral fonksiyon değerlendirilmesi için, valsalva kaçırma noktası basıncı (VLPP) tespit edilmesi gerektiği rapor edilmiştir. Karışık idrar inkontinansı olup konservatif yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda, planlanacak invaziv girişimler öncesi; dolun sistometrisi, basınç akım çalışmaları uygulamasının öneri düzeyi C olarak belirtilmektedir. Yine aynı kılavuz mesane boyuna yapılan işlemler sonrasında gelişen sıkışma tip idrar inkontinansı için basınç akım çalışmasının öneri düzeyini Uzman Görüşü olarak bildirmişlerdir.

## ÜRİNER İNKONTİNANS TÜRLERİ

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) üriner inkontinansı (UI) istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlamaktadır. Yaşla birlikte inkontinans artmaktadır.

**Stres üriner inkontinans (SUI);** hapşırma, öksürme egzersiz veya efor gibi abdomen basıncın üretral basıncı aşması durumunda ortaya çıkan kaçırmadır, mesane kontraksiyonlarına bağlı oluşmaz. SÜİ, üretral hiper-mobilite ve sfinkter yetmezliğinden kaynaklanmakta olup, kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Erkeklerde sadece external üretral sfinkterin hasar gördüğü prostatektomiden sonra ortaya çıkar. Ürodinamik inceleme aşırı aktif mesane ve sfinkter yetmezliği tanısında azalma, işeme disfonksiyon tanısında artışa neden olurken, stres üriner inkontinans tanısını değiştirmemiştir. Günlük pratikte konservatif işlemlerin başarısız olduğu ve cerrahi tedavi planlanan indeks stres üriner inkontinans hastalarında; dolun sistometrisi ve basınç akım çalışmaları uygulanmaktadır.

Komplike olmayan SUI için orta üretral sling yerleştirilmesinden önce yapılan ürodinami operasyon

kararını değiştirmez. Komplike olmayan Stres üriner inkontinans (SUI)'li indeks hastalarda ve muayenede inkontinans gösterildiğinde, ürodinami yapılmasına gerek yoktur.

**Sıkışma tip (Urgency) üriner inkontinans (UUI);** ani ve zorlayıcı idrar yapma hissi ile birlikte olan idrar kaçırma değildir. Aşırı aktif mesane sendromunun bir parçasıdır. UUI yaşayan hastaların %90'ında ürodinamik çalışmalarda detrusör aşırı aktivitesi (DO) görülür, intravezikal basınç artışı, çıkım direncinden fazla olduğunda inkontinans oluşur. Ürodinamik, DO'nun varlığını belirlemede esastır, ancak yokluğu yalnızca semptomlara dayanan aşırı aktif mesane tanısını engellemez.

**Mikst tip inkontinans (MUI);** stres ve sıkışma tipi idrar kaçırmanın birlikte görülmesidir. Bu durum erkeklerde nadirdir, ancak prostatektomiden sonra da ortaya çıkabilir. Yetişkin hastaların üçte birinde karışık tip Üİ görülür.

**Taşma tipi inkontinans;** detrusor kontraktilesinin bozulması, mesane çıkım obstrüksiyonu veya her iki nedenden dolayı ortaya çıkmakta, ve mesane aşırı distansiyonuna yol açabilmektedir.

**Fonksiyonel inkontinans;** hastaların bilişsel, fonksiyonel ve hareket kısıtlılığından kaynaklı tuvalate gidememe durumunda ortaya çıkan inkontinanstır.

SUI, UUI ve karışık tip UI mesanenin depolama fazında, taşma ve fonksiyonel tip üriner inkontinans ise boşaltma fazında meydana gelen inkontinans çeşitleridir.

Ayrıca devamlı üriner inkontinans, okkult stres İnkontinans, postural inkontinans, nokturnal enürezis, insensible inkontinans, koital inkontinans, kıkırdama inkontinansı, kronik retansiyonla ilişkili inkontinans, postprostatektomi inkontinans gibi inkontinans türleri de vardır.

**Prostatektomi sonrası inkontinans (PPI);** radikal prostatektomi sonrası rapor edilen inkontinans oranları %2,9 ile %87 arasında değişmektedir. Normal erkek kontinansı, internal ve externa üriner sfinkterler tarafından korunur. Prostatın çıkarılmasıyla internal sfinkter veya mesane boynu olmayacağından, external sfinkterin değişmesi veya yetersizliği, PPI ile ilişkili işlev bozukluğudur. Eksternal sfinkter disfonksiyonunun PPI'nin en yaygın nedeni olsa da detrusor yetersizliği (DU), azalmış mesane kompliyansı (BC), detrusör aşırı aktivitesi (DO) de inkontinansa neden olabilir.

## İNKONTİNANSI OLAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İlk yapılması gereken doğru bir anemnezin alınmasıdır. Temelde sorun bir depolama sorunu mu, bir boşaltma sorunu mu yoksa ikisi birlikte mi belirlenmelidir.

Kaçırmanın fiziksel aktivite ile ilişkisi, ani idrara çıkma hissinin eşlik edip etmediği, hastanın idrarını kaçırdığının farkında olup olmaması, kaçırma sıklığı miktarı, zamanlaması, günde kullanılan ped sayısı ve ped ağırlığı, kıyafet değiştirme sıklığı sorgulanmalıdır. Alt üriner sistem semptomları tam sorgulanmalı, idrar yaparken ıkınma veya pozisyon değişikliği ihtiyacı sorgulanmalı ve obstruktif açıdan bilgi edinilmelidir. Travma öyküsü, geçirilmiş pelvik veya lomber cerrahiler, obstretrik öykü ve doğum sonrası kaçırma şikayetleri, proplapsus, kullanılan ilaçlar, radyasyon öyküsü sorgulanmalıdır. Erkeklerde geçirilmiş prostat veya üretra ameliyatları, alt üriner sistem enstrümantasyonu öyküsü sorgulanmalıdır. İnkontinans hastanın günlük yaşamını nasıl etkilediğini ortaya koymak için yaşam kalitesi formları kullanılması önerilmektedir.

Ayrıca hasta, nörolojik, kalp yetmezliği, diabetes insipidus gibi hastalıklar ve diüretik kullanımı gibi kullanılan ilaçlar açısından da sorgulanmalıdır.

İdrar tahlili, idrar inkontinansı olan hastaların değerlendirilmesinde ilk planda olmalıdır. Hematüri, piyüri, glukozüri veya proteinüri gibi sekonder inkontinansa neden olabilecek patolojiler hakkında bilgi sağlar. Sistometri yapılacak hastada kültür negatifliğini sağlamak gerekir.

Anemnez ile elde edilen günlük ped kullanımı, idrar kaybını ölçmek için sıklıkla kullanılan ancak güvenilir olmayan bir inkontinans ölçüsüdür. Bir saatlik test esnasında pedde ölçülen ağırlık artışı 2 gramdan az ise normal, 2-10 gr arasında ise hafif, 10-50 gr arasında ise orta, 50 gramdan fazla ise şiddetli inkontinans lehine yorumlanır.

Hastaların 3 günlük işeme çizelgeleri alınmalıdır. Hastaların 24 saat boyunca işeme saatleri ve işedikleri idrar miktarı yazmaları istenir. İdeali en az 2-3 günlük işeme günlüğü tutmalarıdır. Bu günlükler, hastanın mesane fonksiyonu açısından oldukça bilgi verici olduğundan ürodinamik incelemenin bir parçası olarak görülebilir.

Q tip testi, bayan hastalarda üretral hipermobilité değerlendirmesinde kullanılır. Hasta litotomi pozisyonuna alınır, uretradan mesaneye steril pamuklu çubuk itilir. İstirahat ve ıkınma sırasındaki çubuğun ucu ile horizontal düzlem arasında açı 30 dereceden büyükse SUI lehine üretral hipermobilité düşünülür.

Şüpheli bir üreterovajinal fistül durumunda, intravezikal metilen mavisi, vajinal tampondaki boyama patternine dayalı olarak fistülün yerini aydınlatılabilir. Oral fenazopiridin (günde üç kez 100 mg veya 200 mg) idrarı turuncuya boyar ve bu basit test, fistülden sızan sıvının gerçekten idrar olduğunu doğrulayabilir. Sistoskopiyle intravezikal veya intraüretral patolojiyi değerlendirilir.

## ÜRODİNAMİK TESTLER

### 1-Non-invaziv Ürodinamik Testler:

#### 1.1.Üroflowmetri

İşenen hacim, akım hızı, maksimum akım hızı (Qmax), ortalama akım hızı, işeme süresi, akış süresi, maksimum akışa kadar geçen süre hesaplanabilir. Bunlara ek olarak, üroflow eğrisinin paterni veya şekli de önemlidir. Normal bir üroflow eğrisi çan şeklindedir. Üroflowmetri çok kanallı ürodinaminin bir parçasıdır. Anormal işeme difonksiyonunu dışlamada, negatif kestirim değeri %97.3'tür.

Test, oturarak ya da ayakta ve rahatsız etmeyen bir normal işeme mesane doluluğunda yapılmalıdır. Hastanın yalnız olması ve işeme esnasında rahatsız edilmemesi şarttır. İdeal bir ölçüm için en az 150-200 mL mesane doluluğu ve farklı 2 ölçüm gereklidir.

Kadınlarda Qmax'ın 20-25 mL/sn'in üzerinde, erkeklerde ise Qmax 15-20 mL/sn'in üzerinde olması beklenir. Qmax'ın 10 mL/sn altında olması obstrüksiyon lehine ciddi bulgudur.

ICI konsültasyonları ve klinik uygulama kılavuzları üroflowmetriyi birinci basamak test olarak doğrulamışlardır. SUI, UUI ve mix tip inkontinans normal değerler karşımıza çıksada inkontinansı ekarte ettirmez. Özellikle obstriktif bir paterni ve DSD olgularını değerlendirmede önemlidir. Abdominal işemeyi kesik kesik işeme paterniyle bize gösterir.

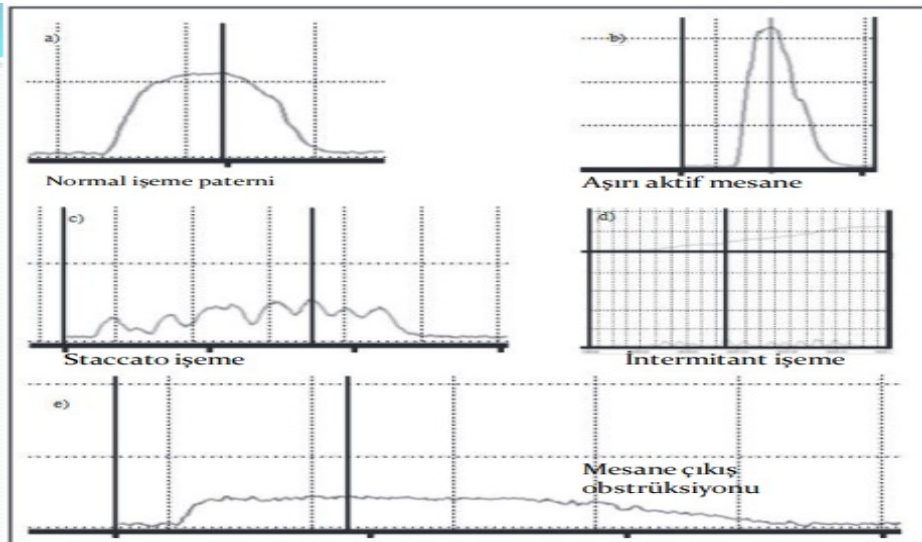
### 1.2.PMR (Post miksiyonel rezidü idrar)

Post miksiyonel rezidü volüm (PMR), tüm inkontinans hastalarında bakılması gerektiği önerilmiştir. USG ile ölçülebileceği gibi mesane kataterizasyonu sonrası gelen hacim olarak da ölçülebilir. Overflow (taşma) inkontinans tanısında yardımcıdır. Artmış bir PMR, daha fazla test yapılmasını gerektirebilir. İnkontinans cerrahisi planlanan stres üriner inkontinans hastalarında veya azalan mesane kontraktilesi için tedavi planlanan urge inkontinansı olan hastalarda işlem öncesi mesane boşaltım fonksiyonlarını belirlemek gereklidir. 50 cc'den düşük PMR yeterli boşaltmayı gösterirken, 200 cc'den büyük PMR yetersiz boşaltmayı gösterir. 50 ile 200 cc arasındaki PMR'nin önemi konusunda fikir birliği yoktur. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), 200- 300 mL'den büyük bir PMR'yi patolojik olarak değerlendirmektedir. Avrupa Üroloji Birliği kılavuz bilgilerinde, PMR ölçümleri sürekli 100 mL üzerinde olan hastalarda işeme bozukluğunun araştırılması önerilmektedir.

### 2-İnvaziv Ürodinamik Testler:

#### 2.1.Çok kanallı ürodinami

İyi bir ürodinamik inceleme, hastayla interaktif bir şekilde uygulanmalıdır. Hastanın semptomlarının test sırasında oluşup oluşmadığı hastayla tartışılmalıdır. Test esnasında sinyaller dikkatli ve devamlı bir şekilde gözlenmelidir. Artefaktlardan kaçınılmalı ve eğer oluşmuşsa hemen düzeltilmelidir, aksi durumda sonradan düzeltilmesi neredeyse imkansızdır.



Şekil 1. Üroflowmetrik sonuçlar

Günlük uygulamada ürodinami terimi invaziv ürodinamik test anlamına gelir. Dolum sistometrisi ve basınç/akım çalışmalarını içerir. Kateterler mesaneye ve rektuma yerleştirilir. Mesane kateteri mesane içindeki vezikal basınç (Pves) olarak adlandırılan gerçek basıncı ölçer. Abdominal basınç (P abd) mesaneye dışarıdan gelen basınçtır (rektal, vajinal, ekstrapitoneal basınçtan veya bağırsaklardan kaynaklanabilir). Vajinal ve stomal kateter ile abdominal basınç ölçümüne dair veriler sınırlı olduğundan rektal kateter kullanımı önerilmektedir. Detrüsör basıncı (Pdet), karın içi basıncın etkilerinden bağımsız olarak detrusor tarafından oluşturulan basıncı temsil eden hesaplanmış bir değerdir;

$$Pdet = Pves - Pabd$$

Sistometri (CMG), dolum basıncını, hissi, istemsiz detrusor aktivitesini, kompliyansı ve kapasiteyi ölçebilir.

ICS dolum sistometrisi çalışma sonuçlarının standartizasyonu açısından tercih edilen dolum hızları, fizyolojik dolum hızları (kg-4ml/dk) olmalıdır. Standart olarak uygulanan dolum sistometrisinde, standart dolum hızı 50 ml/dakika şeklindedir. Bu fizyolojik olmayan dolum hızıdır.

İşlem supin veya ayakta yapılabilir de genelde supin pozisyonda yapılır. Rahat bir ortamın sağlanması hastanın fizyolojik değerlerini yakalama açısından önemlidir. Ayrıca verilen sıvının vücut sıcaklığında olması irritatif etkiyi ortadan kaldırır. İşlemin başlangıcında serbest ürofovetri, takiben iki dolum sistometri ve basınç akım çalışmasıyla sonlandırma şeklindedir.

İlk idrar hissini takiben valsalva, öksürük, ıknama uygulanır ve LPP (kaçırma basıncı noktası) saptanır. Klinik olarak stres testinin pozitif olduğu ancak ürodinamik olarak valsalva kaçırma basıncının saptanamadığı durumlarda; üretral kateterin alınarak abdominal basınç artırma manevrasının yapılması önerilmektedir. Vajinal prolapsus varlığında; vajinal tamponla prolapsusun redükte edilmesinden sonra, gizli (occult) stres üriner inkontinansın değerlendirilmesi önerilmektedir.

Normal üretral kapanma mekanizması, artan abdominal basınç varlığında bile mesane dolumu sırasında pozitif bir üretral kapanma basıncını korur. Yetersiz üretral kapatıcı mekanizma, detrusor kasılması yokluğunda idrarın kaçmasına izin veren mekanizma olarak tanımlanır.

## Dolum sırasında detrüsör kontraksiyonlarının değerlendirilmesi

Normalde, mesane idrarı düşük bir basınçta depolama ve istemsiz olarak kasılmamalıdır. Düşük basınçlı depolama, böbrekleri korumak ve kontinansı sağlamak için gereklidir. İstemsiz detrüsör kasılması işemenin başlangıcında, external sfinkterin gevşemesinden hemen önce başlar. Normal olarak detrusor basıncı, istemsiz işeme başlayana kadar tüm dolum döngüsü boyunca sifıra yakın kalmalıdır ve istemsiz kasılmalar gözlenmemelidir.

## Detrusor Aşırı Aktivitesi (DO)

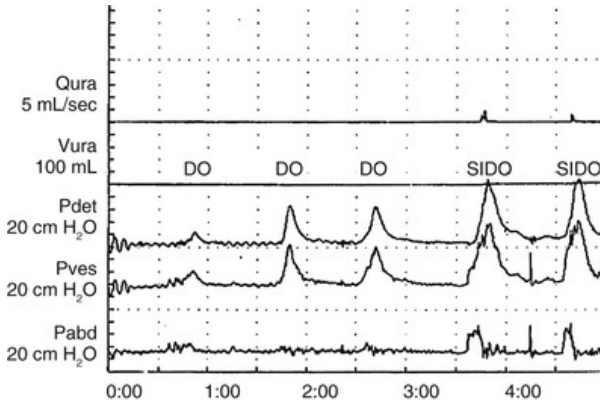
Doldurma sırasında istemsiz detrusor kasılmaları genellikle urgency ve urge inkontinans ile ilişkilidir. Nörojenik DO veya idiyopatik DO olarak sınıflandırılabilir. İkisi de CMG'de aynı görünebilir. Bu terimler, istemsiz detrüsör kasılmalarının CMG görünümüyle değil, hastanın nörolojik durumuyla alakalıdır.

Nörojenik DO'da semptomatik olmadan ortaya çıkabilir ve önemli olmasına rağmen, DO'ya urgency veya urge inkontinansının eşlik etmesi beklenir. Bununla birlikte, DO aynı zamanda test kaynaklı veya klinik olarak önemsiz olabilir. Sağlıklı asemptomatik gönüllülerin %14 ila %18'inde DO bildirilmiştir. Urgency inkontinanslı kadınların %50 kadarının ürodinami'de DO göstermediği bilinmektedir.

DO fazık, sporadik veya terminal olabilir. Ayrıca önlenemez veya kaçırılamaz olabilir, kaçırılamaz veya erken işemeye neden olabilir. Obstrüksiyonla ilişkili aşırı aktif mesane semptomları, DO sürekli veya sporadik olmaktan ziyade tek bir terminal istemsiz detrüsör kasılması olarak meydana geldiğinde müdahale ile (örneğin, TURP) çözme olasılığı daha yüksektir.

## Stres kaynaklı detrüsör aşırı aktivitesi (SIDO)

Bazen detrüsör aşırı aktivitesi, abdominal basınçtaki bir artışla tetiklenebilir. Bu nedenle, semptom stres inkontinansı gibi görünebilir, ancak semptomu neden olan durum aslında sfinkterik yetmezlik değil, istemsiz kasılmadır. Stres kaynaklı detrüsör aşırı aktivitesi (SIDO) olan bir hastada, ürodinamik SUI ve/veya DO olup olmadığının not edilmesi önemlidir. Benzer şekilde, ICS (2017) öksürük ile ilişkili detrusor aşırı aktivitesi terimine dahil etmiştir. Bu, öksürük basıncı zirvesinden hemen sonra meydana gelen DO (kaçırma olan veya olmayan ) olarak tanımlanır.



**Şekil 2.** Stres kaynaklı detrusör aşırı aktivitesi. Bu durumda, iki stres kaynaklı detrusör aşırı aktivitesi (SIDO) epizodundan önceki üç detrusör aşırı aktivitesi (DO) var. SIDO durumunda, Pabd arttıkça Pves'in de arttığına dikkat edin. Bundan kısa bir süre sonra, Pdet yükselir ve Pabd bazale döndükten sonra da devam eder. Her iki stres kaynaklı aşırı aktivite epizodunda, akış (Qura) eğrisinde görülebileceği gibi inkontinans meydana gelmiştir. (In Nitti VW, ed. *Practical uroynamics*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998:28-51.)

### Kaçak noktası basınçlarının değerlendirilmesi

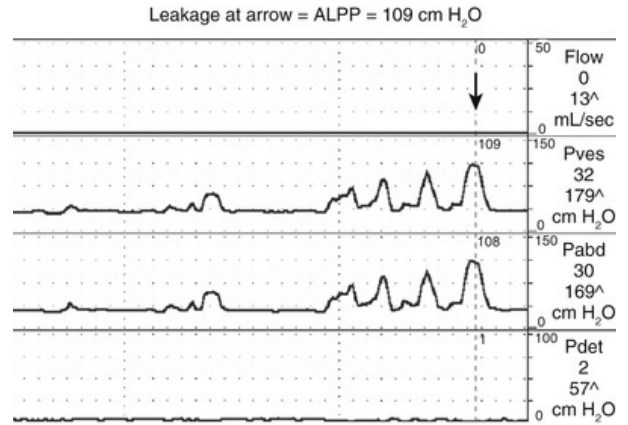
Kaçak noktası basıncı (LPP), sıvının üretrada görüldüğü anda mesanedeki basınçtır. Sadece inkontinans olan hastalarda ölçülür. Spontan veya provoke edilmiş şekilde olabilir. Abdominal LPP, öksürük LPP, Valsalva LPP, veya detrusör LPP mevcuttur.

Pratikte abdominal kaçak noktası basıncı (ALPP) ve detrusör kaçak noktası basıncı (DLPP) kullanılmaktadır. İkisi birbirinden bağımsızdır ve kavramsal olarak tamamen farklı şeyleri ölçer.

### Abdominal kaçak noktası basıncı (ALPP)

ALPP, detrusör kontraksiyonu olmaksızın artan abdominal basınç nedeniyle idrar kaçağının meydana geldiği intravezikal basınçtır. Bir başka ifadeyle sfinkterin abdominal basınçtaki değişikliklere direnme yeteneğinin bir ölçüsüdür. Sadece SÜİ hastalarda gösterilebilir. ALPP ne kadar düşükse, sfinkter daha zayıf veya daha az dirençlidir. Stres inkontinansı olmayan hastalarda herhangi bir fizyolojik abdomen basıncında kaçırma olmayacağından normal bir ALPP yoktur. ALPP'nin orijinal tanımı 150 mL'lik mesane hacminde yapılmıştır; ancak bazı durumlarda mesaneyi daha fazla doldurmak gerekir. ALPP'nin belirlendiği hacim not edilmelidir, yüksek hacimlerde azalmış olarak saptanabilir. Teste 150 mL'de başlanır ve daha sonra SUI gösterilene kadar her 50 mL'de bir test edilir.

Hasta artan abdomen basıncıyla kaçırıyorsa SÜİ yerine ürodinamik stres inkontinans (USI) olduğu söy-



**Şekil 3.** Abdominal kaçak noktası basınç ölçümü. Progresif valsalva manevralarının sonuncusunda 109 cm H<sub>2</sub>O'da (ok) kaçak gösteriliyor. Pdet'te artış yok.

lenir; SÜİ, ürodinami yapılmadan önceki semptomlara göre konulan klinik tanıdır.

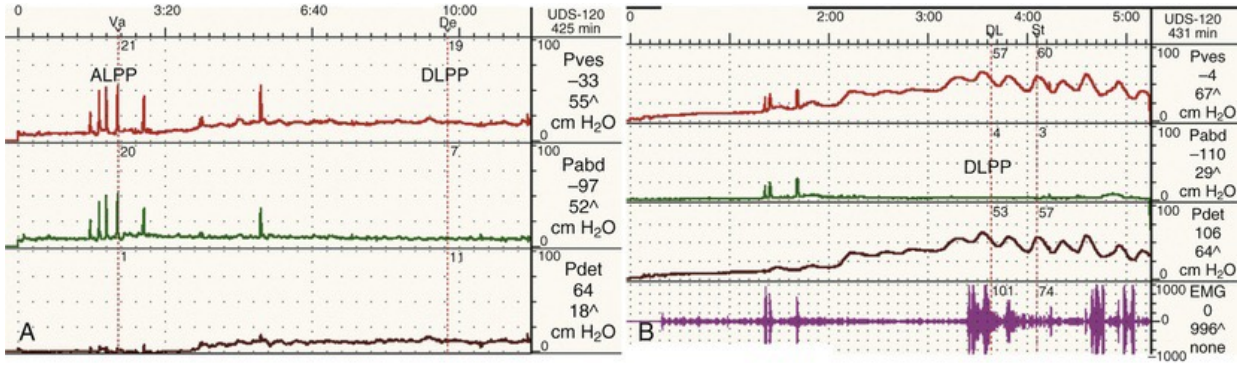
60 cm H<sub>2</sub>O'dan küçük ALPP, intrinsik sfinkter yetmezliğini belirtirken, 90 cm H<sub>2</sub>O'dan büyük ALPP, intrinsik sfinkter yetmezliğinin çok az olduğunu veya olmadığını gösterir.

ALPP, üretral kateterin varlığından veya boyutundan da etkilenebilir. SÜİ'li kadınlarda kateter ne kadar büyükse ALPP'nin o kadar düşük olduğu gösterilmiştir. ALPP, rektal (vajinal veya stomal) bir kateter aracılığıyla karın basıncını değerlendirerek üretral kateter olmadan da ölçülebilir. SÜİ'si olan kadınların %15'inde ve prostatektomi sonrası SÜİ'si olan erkeklerin %35'inde sadece üretral kateter çıkarıldığında ALPP gösterilmiştir.

Kadınların çoğu normalde Pdet'te neredeyse hiç yükselme olmadan işemektedir. Ürodinami sırasında hastada USI veya öksürüğe bağlı DOI (detrusör aşırı aktivitesine bağlı inkontinans) olup olmadığından emin olunamıyorsa, mesaneyi yatar pozisyondaiken doldurmak faydalı olabilir, bu durumda DO oluşma olasılığı daha düşüktür. Hasta öksürerek kaçırıyorsa, bu sadece DOI'si olduğunu gösterir. DO olmadan uzanırken kaçırıyorsa, hastada USI vardır ve bu nedenle DOI ve USI, yani mikst ürodinamik olarak kanıtlanmış UI vardır. Ürodinami yapıldıktan ve tanı doğrulandıktan sonra invaziv cerrahi tedavi önerilebilir.

### Detrusör kaçak noktası basıncı (DLPP)

Detrusör kontraksiyonu veya artmış abdominal basınç olmadan idrar kaçağının meydana geldiği en düşük detrusör basıncıdır. Üretral direnç ne kadar yüksek olursa, DLPP o kadar yüksek olur. Kötü kompliyanslı bir mesanede, eğer çıkış direnci düşükse, inkontinansın



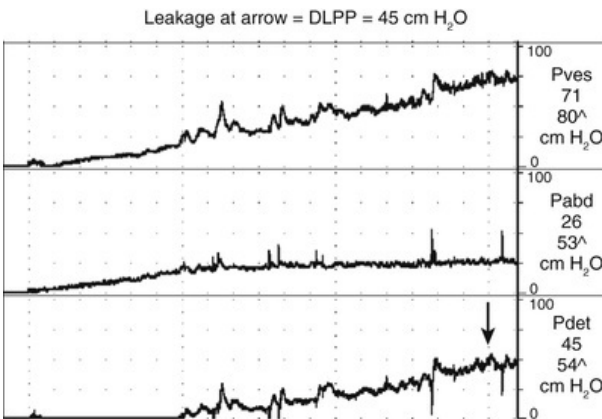
**Şekil 4.** Çıkış direnci, kompliyansın bozulmasına neden olur. Aynı nörolojik sorunu ve semptomları olan ancak farklı bulguları olan iki çocuğun ürodinamisi. (A) Kateterizasyonlar arasında idrarını tutamayan spina bifidalı genç bir çocuğun ürodinamisi. Çalışma, zayıf çıkım direncine ve stres inkontinansa (ALPP gösterilmiştir) ve düşük DLPP'ye sahip düşük basınçlı bir sistem göstermektedir. Üst üriner sistem korunuyor. (B) Kateterizasyonlar arasında idrarını tutamayan spina bifidalı genç bir kızın ürodinamisi. Çalışma, güçlü çıkım direncine ve yüksek DLPP'ye sahip yüksek basınçlı bir sistemi göstermektedir. Stres inkontinansı yok ve üst üriner sistem risk altındadır. Bu iki durumdaki fark, çıkım direncindeki farkın neden olduğu depolama basınçlarındaki farktır.

nispeten düşük veya güvenli bir basınçta gerçekleşeceği düşünülebilir. Ancak, çıkış direnci yüksekse, mesane dolduğunda mesanedeki basınç artmaya devam edecektir. Potansiyel olarak daha az inkontinans vardır, ancak sonunda basınç üst üriner sisteme iletilir.

DLPP arttıkça, intravezikal basınç böbreklere transfer edildiğinden üst üriner sistem hasarı ihtimali artar. Bu değer net olarak tanılanmamış olsa da, 40 cm H<sub>2</sub>O'nun üstünde riskin arttığı gösterilmiştir.

## Bozulmuş Kompliyans

Kompliyans, mesane hacmindeki değişiklikler ile detrusor basıncındaki ( $\Delta$  hacim/ $\Delta$  basınç) değişiklikler arasındaki ilişkidir ve mL/cm H<sub>2</sub>O olarak ölçülür. ICS



**Şekil 5.** Bozulmuş kompliyans. Mesane doldurma ile pves (ve pdet) artışı mevcut. Dolum sonundaki pdet yaklaşık 45 cm H<sub>2</sub>O'dur ki bu potansiyel olarak tehlikeli bir durumdur. Bu durumda mesane 300 mL hacme kadar dolduruldu, bu nedenle kompliyans 6.67 mL/cm H<sub>2</sub>O'dur. Ok, detrusor kaçak noktası basıncı (DLPP) olan inkontinansın gösterildiği noktadır.

iki standart nokta önerir: mesane dolumunun başlangıcındaki pdet (genellikle sıfır) ve sistometrik kapasitedeki pdet veya önemli kaçırmaya neden olan herhangi bir detrusor kontraksiyonunun başlangıcından önceki pdet mL/cm H<sub>2</sub>O cinsinden normal kompliyansın ne olduğunu kesin olarak tanımlamak zordur. Ortalama değerlerin 46 ila 124 mL/cm H<sub>2</sub>O arasındadır.

## 2.2. Üretral basınç profili

Üretral basınç profilometrisi (UPP) yöntemi, içinden sıvının sürekli olarak infüze edildiği lateral açıklıklara sahip küçük kateterler kullanılarak yapılır. Kateter üretra boyunca yavaşça geri çekilirken eşzamanlı mesane ve üretral basınç ölçülür. Üretral basınç, kapalı bir üretrayı açmak için gereken sıvı basıncı olarak tanımlanır. Ölçüler yalnızca üretranın genişleyebildiği ve dolayısıyla mükemmel bir sızdırmazlık oluşturabildiği durumlarda kaydedilir.

Üretral kapanma basıncı (UCP) profili, üretral basınçtan intravezikal basıncın çıkarılmasıyla elde edilir. Maksimum üretral basınç (MUP), UPP boyunca ölçülen en yüksek basınçtır. Maksimum üretral kapanma basıncı (MUCP), üretral basınç ile intravezikal basınç arasındaki maksimum farktır.

Fonksiyonel profil uzunluğu, kadınlarda üretra basıncının intravezikal basıncı aştığı üretranın uzunluğudur. Kontinan kadınların çoğunda fonksiyonel üretra uzunluğu yaklaşık 3 cm ve MUCP 40-60 cm H<sub>2</sub>O'dur. MUCP, intrinsik sfinkter yetmezliğini tanımlamak için de kullanılmıştır. Preoperatif MUCP'nin 20 cm H<sub>2</sub>O'dan düşük olması SUI cerrahisinde başarıyı azaltır. MUCP her zaman inkontinansın ciddiyetinin göstergesi değildir. Örneğin, MUCP'si 38 cm H<sub>2</sub>O

olan idrarını tutamayan bir hastanın üretrası ile aynı MUCP'ye sahip kontinental bir kadının üretrası arasında fark vardır.

2002 yılında, ICS standardizasyon alt komitesi üretral basınç ölçümünün klinik faydasının belirsiz olduğu sonucuna varmıştır.

### 2.3. Basınç-Akım Çalışması (BAÇ)

Mesanenin boşalması sırasında mesane içi basıncı ile idrar akım hızı arasındaki durumun değerlendirilmesidir. Detrusor kontraksiyonu esnasında üretral çıkım gücü arasında bilgi verir. BAÇ'nın en yaygın kullanım alanı, erkeklerde mesane çıkım tıkanıklığının varlığının araştırılmasıdır. Genel olarak BAÇ ;

- Düşük (veya normal) detrusor basıncı ve yüksek (veya normal) akım hızı (normal, obstruksiyonsuz işeme)
- Yüksek detrusor basıncı ve düşük (veya normal) idrar akım hızı (obstrükte durum)
- Düşük idrar akımıyla birlikte düşük kontraksiyon basıncı (yetersiz kontraktilete)

şeklinde bilgiler vererek obstrüksiyon varlığı araştırılırken kullanılır.

### 2.4. Elektromiyogram (EMG)

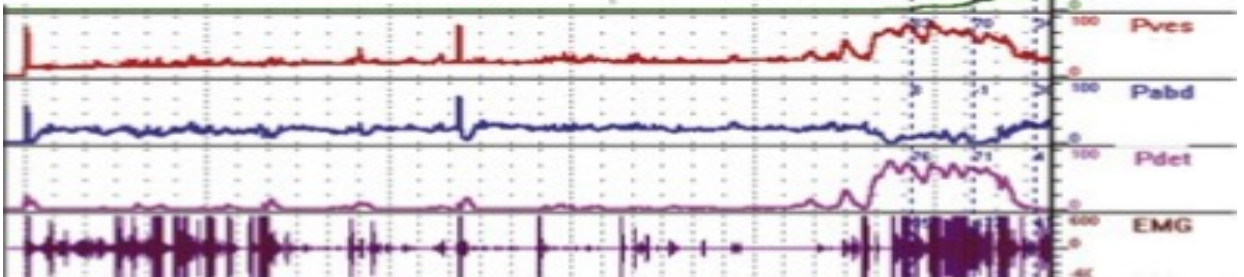
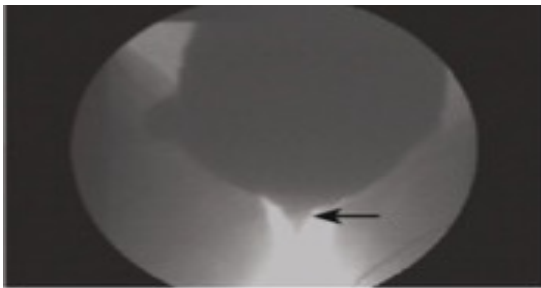
Üretral ve anal sfinkterlerin çizgili kasları ve perine kaslarının depolarizasyonu ile üretilen elektronik potansiyellerin yüzey elektrotlar veya iğne elektrotları kullanılarak ölçülmesidir. İğne elektrotları daha güvenilir sonuçlar vermesine rağmen, hastada neden olduğu rahatsızlık hissi ve teknik için tecrübe gerektirmesi sebebiyle sıklıkla yüzey elektrotları kullanılmaktadır. EMG aktivitesi hem doldurma hem de boşaltma sırasında ölçülür. ICS standardı artık uygun bir referansla perineal yüzey üzerinde iki cilt yüzeyi elektrotu olarak belirtilmektedir. EMG ayrıca vajinal prob ve anal prob ile de elde edilebilir.

EMG tek başına uygulanabileceği gibi genellikle diğer ürodinamik testlerle birlikte uygulanır.

EMG'nin tek başına uygulanmasının amacı, kortikospinal traktın sağlamlığını doğrulayan pelvik taban kaslarının istemli kasılmasının değerlendirilmesidir. Normal EMG çalışmaları, bazı tanıların dışlanmasını sağlar. Ancak en iyi tanısal kullanılabilirliği, işeme fazının bozukluğunu fonksiyonel ve nörolojik nedenlerini doğrulamaktır. Detrusor-sfinkter dissinerjisinin tanısına buna en iyi örnektir.

### 2.5. Videoürodinami

Fizik muayenede görülemeyen idrar kaçağının ortaya çıkarılmasında faydalıdır. İstenen fonksiyon ve anatomiyi değerlendirmek için hastanın uygun şekilde konumlandırılması önemlidir. Örneğin, erkeklerde ve kadınlarda SUI en iyi ayakta durma pozisyonunda değerlendirilir. Floroskopi süresinin her zaman sınırlı olması ve SÜİ'yi göstermek için provakatif manevralar sırasında, bozulmuş kompliyans veya istemsiz kasılmalarla ilişkili basınç artışları sırasında çekilmesi önerilir.



**Şekil 6.** Disfonksiyonel işeme. Urgency inkontinansı olan, tam boşalmayan ve nörolojik hastalığı olmayan 23 yaşında bir kadının ürodinamisi. İşmeden hemen önce bir istemsiz detüsör kasılması vardır. İşeme ile artan EMG aktivitesi vardır. İşeme sırasında çekilen floroskopik resim, external sfinkterde tıkanıklık seviyesi ile karakteristik "dönen üretra". Yüksek basınçlı, düşük akışlı işeme de obstrüksiyonun karakteristiğidir.



## 2.6. Ambulatuvar( ayaktan ) ürodinami

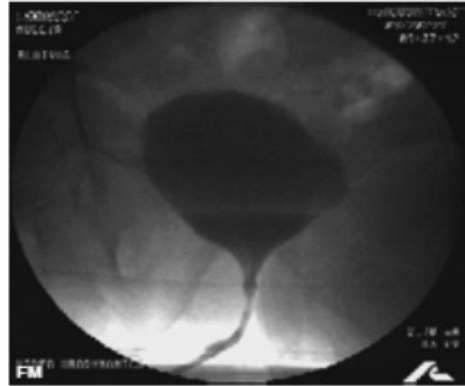
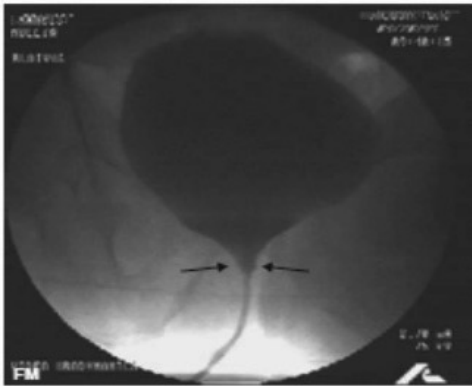
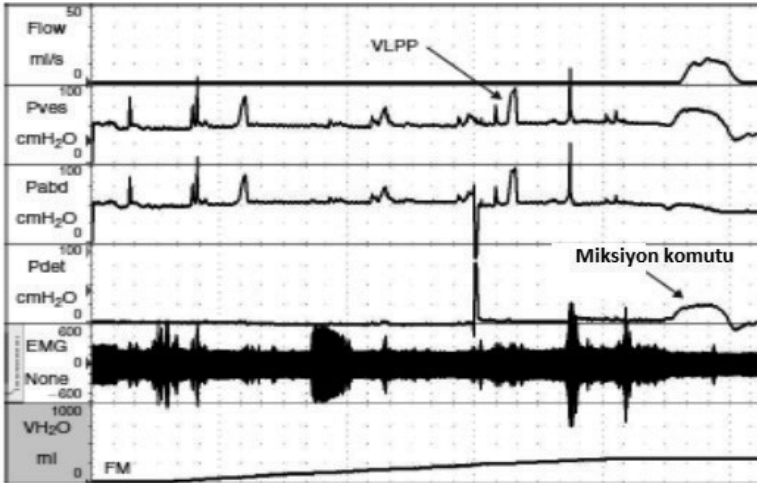
Ayaktan ürodinamik çalışmalar, alt üriner sistemin, doğal dolumu kullanan ve hastanın günlük aktivitelerini yeniden üreten fonksiyonel bir testtir. geleneksel laboratuvar ürodinami'nin sonuçsuz kaldığı durumlarda alt üriner sistem semptomlarını ve işlev bozukluğunu araştırmak için ikinci basamak bir araç olarak düşünülebilir.

Hastalara semptomları nasıl doğru bir şekilde kaydedecekleri, kateter yer değiştirmesini ve donanım arızasını nasıl tespit edecekleri konusunda talimat verildi. transüretral olarak ve abdominal basıncı kaydetmek için transrektal olarak yerleştirilir. Bu kateterler hastaya sıkıca sabitlenir ve taşınabilir bir kayıt cihazına bağlanır. Bazı sistemler, emici elektronik (kapasitans değişimi) bir ped kullanarak idrar kaçağını objektif olarak

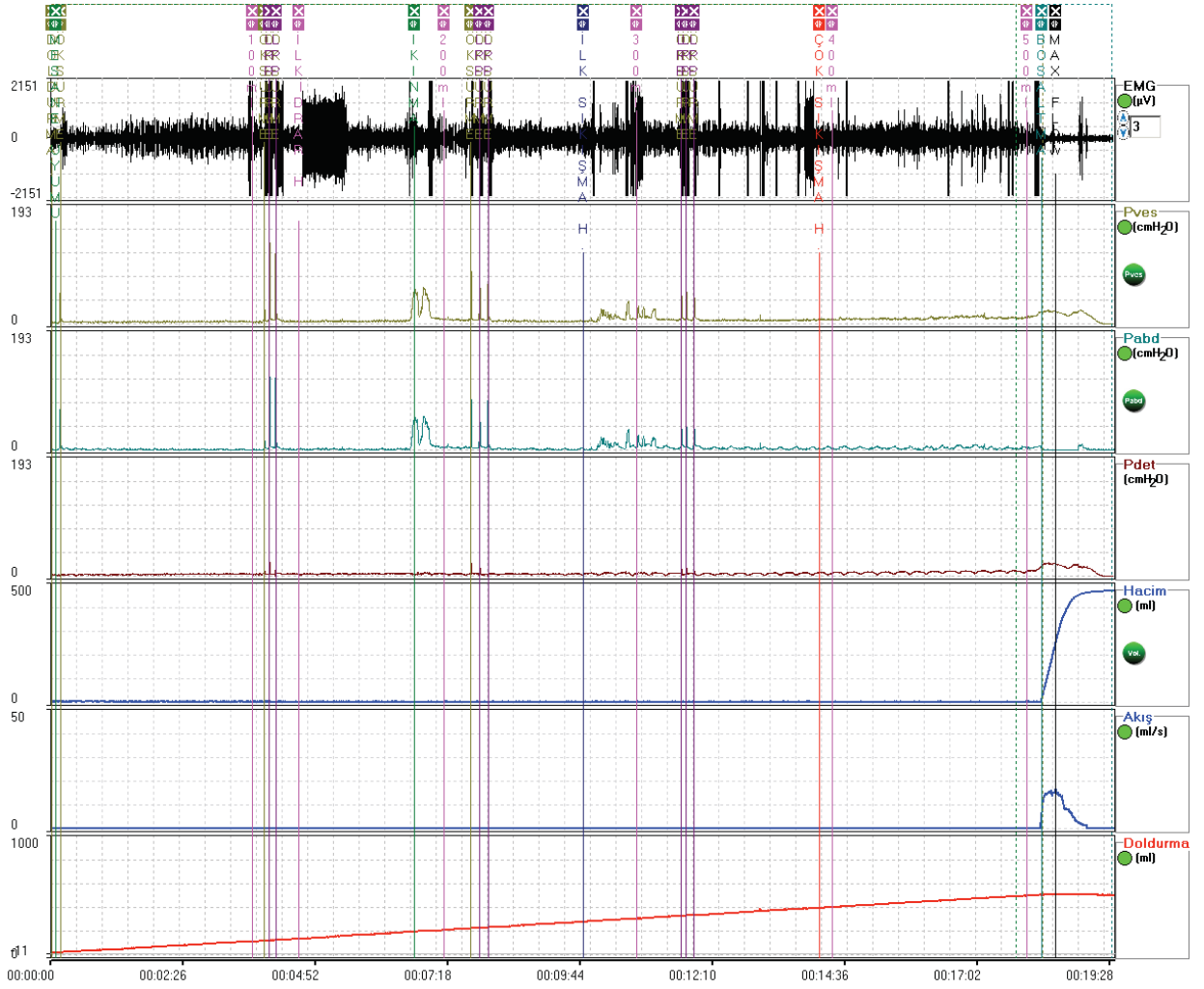
ölçmek için kullanılabilen üçüncü bir kanal içerir. Bu, idrar kaçağının detrusor aktivitesi ile ilişkisi hakkında doğru verilerin elde edilmesini sağlar. Çalışmanın uzunluğuna bağlı olarak zaman alıcı bir süreçtir. Ambulatuvar çalışma semptomları yeniden üretecek şekilde tasarlanmalıdır. Stres inkontinansı olan hastalarda, zıplama, çömelme, öksürme gibi egzersiz protokolleri yapılabilir ve kaydedilebilir. Urgecy inkontinanstan şikayet eden hastalarda ani idrara çıkma hissi cihaza kaydedilerek değerlendirilir.

Diğer bir sınırlama, ayaktan ürodinami sırasındaki inkontinans ölçüsünün sadece hasta tarafından kontrol edilen olay belirteciye dayanmasıdır. Üriner inkontinans şikayeti olan hastaların %85'inin saptanabilir bir kaçırmaması olduğu gösterilmiştir. Normal CMG'si olan 74 kadının %77'sinde ambulatuvar ürodinami ile inkontinans gösterilmiştir.

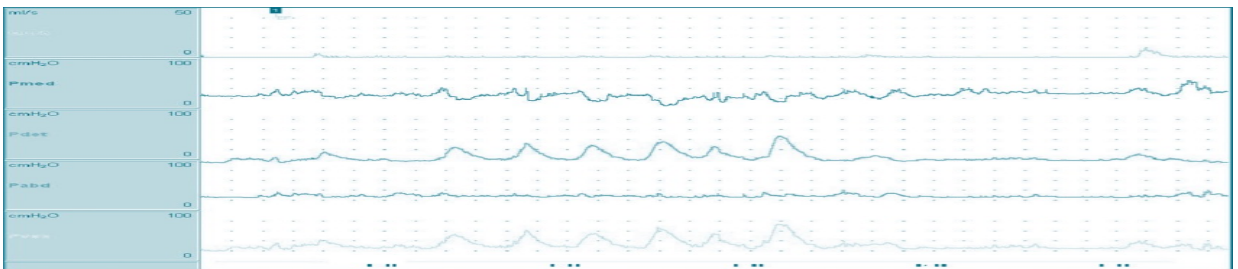
### Örnekler:



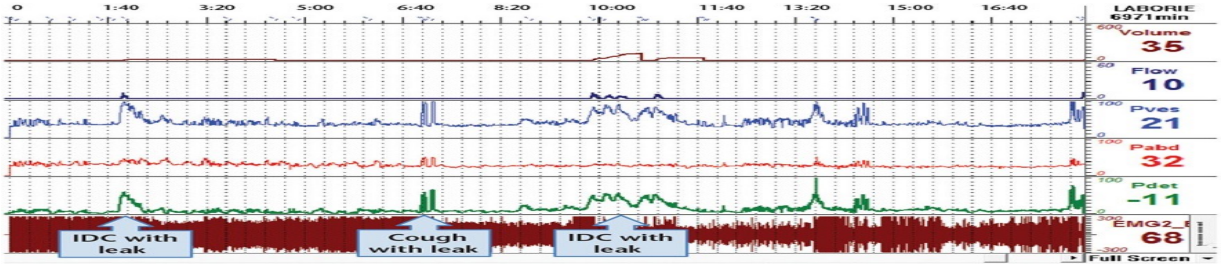
**Örnek 1:**Radikal prostatektomi sonrası sfinkterik inkontinans (Pratik Ürodinami. Gürbüz C, Coşkun B. Nobel Kitapevi, İstanbul, 2017)



**Örnek 2 :** Stress inkontinans ürodinamisi. İşlem öncesi PMR:0 ML, Dolum hızı 130 ml/dk Dolum fazı: İlk dolum hissi: 123ml, İlk iseme hissi: 270ml, şiddetli iseme hissi: 392 ml, Sistometrik kapasite: 506 ml, Kompliyans: 69 ml/cmH<sub>2</sub>O, VLPP: 108 ml hacimde Pves 166 cmH<sub>2</sub>O ile Detrüsör normoaktif, kompliyans normal ürodinamik stres inkontinans saptandı. (*Pratik ürodinami, Gürbüz C, Coşkun B, 2017*)



**Örnek 3 :** Şiddetli refrakter urge inkontinansı olan hasta ürodinamisi; eşlik eden inkontinans ile üretral ve mesane instabilitesi.



**Örnek 4:** Bu, mikst üriner inkontinansı olan bir kadının ürodinamik izleme örneğidir. Klinik olarak, ani sıkışma ile ilişkili kaçırmanın yanı sıra aktivite ile kaçırması olan hasta örneği

## KAYNAKLAR

- Gürbüz MC. İnkontinans ve Ürodinami. Üriner inkontinansa tanı ve tedavi (Editörler: Onur R, Bayrak Ö), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2015;173-81
- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al; International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20.
- 17- Nitti, V. W., and A. J. Combs. "Urodynamics: when, why and how." *Practical urodynamics* (1998): 15-22.
- Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR, et al. Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: AUA/SUFU Guideline. *J Urol.* 2017 Oct;198(4):875-83.
- Haylen BT, Maher CF, Barber MD, et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J.* 2016 Feb;27(2):165-94.
- Tamanini JTN, Pallone LV, Sartori MGF, et al. A populational-based survey on the prevalence, incidence, and risk factors of urinary incontinence in older adults-results from the "SABE STUDY". *Neurourol Urodyn.* 2018 Jan;37(1):466-77.
- Roovers JP, Oelke M. Clinical relevance of urodynamic investigation tests prior to surgical correction of genital prolapse: a literature review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007 Apr;18(4):455-60.
- Asimakopoulos AD, De Nunzio C, Kocjancic E, Tubaro A, Rosier PF, Finazzi-Agrò E. Measurement of post-void residual urine. *Neurourol Urodyn.* 2016 Jan;35(1):55-7.
- Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn.* 2017 Jun;36(5):1243-60.
- Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence. *BJU Int.* 2016 Jan;117(1):20-33.
- Rosier PFWM, Kuo HC, De Gennaro M, et al. International Consultation on Incontinence 2016; Executive summary: Urodynamic testing. *Neurourol Urodyn.* 2019 Feb;38(2):545-52.
- Çulpan M, Gürbüz C. Sistometride stres üriner inkontinans. *Pratik Ürodinami.* (Editörler: Gürbüz C, Coşkun B.), Nobel Kitapevi, İstanbul, 2017;94-5.
- Gajewski JB, Schurch B, Hamid R, et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). *Neurourol Urodyn.* 2018 Mar;37(3):1152-61.

# Aşırı Aktif Mesane ve Sıkışma Tipi İdrar Kaçırma

Yıldırım ÖZER, Abdullah İLKTAÇ, Senad KALKAN, Yusuf Özlem İLBEY

## GİRİŞ VE TANIM

Aşırı aktif mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından 'idrar yolu enfeksiyonu veya başka belirgin bir patolojinin yokluğunda, genellikle sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik ettiği, beraberinde sıkışma tipi idrar kaçırma (İK) olan ya da olmayan ani idrara sıkışma hissi' olarak tanımlanmıştır. AAM bir hastalık değil, çeşitli mesane depolama semptomlarının bir araya gelmesi ile oluşan bir 'sendrom'dur. Tanımından da anlaşılacağı gibi AAM dört ana semptomu içerir: Ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma, noktüri ve ani sıkışma tipi İK. Temel semptom ani sıkışma hissidir (urgency) ve ICS tarafından 'ertelenmesi zor, ani, zorlayıcı idrar yapma isteği' olarak tanımlanmıştır. Sık idrara çıkma gün içinde yediden fazla idrara çıkma, noktüri ise idrar yapma ihtiyacı nedeniyle uykunun bir veya daha fazla kez bölünmesi olarak tanımlanır. Ani sıkışma tipi İK, ani sıkışma sonrası oluşan istem dışı idrar kaçırmadır. AAM'nin tüm semptomları hayat kalitesini etkiler ancak yapılan çalışmalar en negatif etkiyi ani sıkışma ve ani sıkışma tarzında İK'nın yaptığını göstermiştir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Avrupa genelinde yapılan bir çalışmada, AAM prevalansı kadınlarda %12.8 erkeklerde %10.8 olmak üzere toplamda %11.8 olarak tespit edilmiştir. AAM'nin kadınlarda erkeklere göre 1.5-2 kat daha fazla görüldüğü ve ani sıkışma tipi İK oranının kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde 1555 kişi ile yapılan bir prevalans çalışmasında ise AAM'nin erkeklerde %20, kadınlarda %35.7, toplamda ise %29.3 oranında görüldüğü saptanmıştır. Sadece üreme çağındaki kadınları içeren bir başka çalışmada ise AAM prevalansı %20.7 olarak tespit edil-

miştir. AAM semptomlarının görülme sıklıkları yaş ile birlikte artmaktadır.

AAM semptomları zaman içinde dalgalanmalar şeklinde artıp azalır. Vakaların bir kısmı (%37-39) zaman içinde düzelir, ancak hastaların çoğunda yıllarca semptomlar görülür. AAM bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. AAM'si olan kadınların, olmayanlara göre, uyku bozukluğu, azalmış benlik saygısı, azalmış cinsellik ve genel olarak bozulmuş sağlık hissi bildirme oranları önemli ölçüde daha yüksektir. Eşlik eden İK'sı olan bireyler, idrar kaçırması olmayanlara göre daha fazla zorluk yaşamaktadır. Üriner semptomlara bağlı kaçırılan iş günü ve işsizlik oranları, AAM hastalarında diğer bireylere göre anlamlı olarak daha yüksektir. AAM'nin sağlık sistemine olan maliyeti sadece tanı ve tedavi masraflarına indirgenemez. Ped, bez, çamaşır maliyetleri gibi idrar kaçırma nedeniyle oluşan günlük rutin bakım maliyetleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak bakıldığı zaman doğrudan ve dolaylı (üretkenlik kaybı) maliyetler dahil edildiğinde, toplam maliyetin Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında yaklaşık 65.9 milyar dolar iken, bu rakamın 2020 yılında 82.6 milyar dolara yükseldiği düşünülmektedir.

## PATOFİZYOLOJİ

AAM'nin çok faktörlü bir patofizyolojisi olduğu düşünülmektedir. Tarihsel olarak, detrüsor aşırı aktivitesinin (DAA) AAM'nin olmazsa olmaz bir parçası olduğu düşünülmüştür. Ancak günümüzde DAA, artık AAM'nin işlevsel yönünü tanımlamakta kullanılmamakta; bu ürodinamik bulguya daha az vurgu yapılmaktadır. Bunun nedenleri kısmen klinik kullanımdaki eksikliği ve kısmen de ani idrara sıkışma semptomuna dayalı AAM tanımının daha geniş kabul görmesidir. Gerçekten de DAA'li tüm hastaların sa-

dece yaklaşık yarısı ani sıkışma yaşarken, ani sıkışma şikayeti olan hastaların %44 ile %69'unda ürodinami sırasında DAA tespit edilmiştir. Günümüzde AAM patogenezinde ürotelyum, subürotelyum ve merkezi sinir sistemi ile ilişkili alternatif mekanizmaların varlığı üzerinde durulmaktadır. AAM semptom kompleksine 'mesane afferent sinyal' yolağının neden olduğu ve bahsedilen mekanizmaların mesane afferent yolağına farklı seviyelerde etki ederek AAM'ye neden oldukları düşünülmektedir. AAM patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür.

### 1. Ürotelyal Hipotez: Mesane ürotelyumu kaynaklı ani sıkışma

Ürotelyal hücreler mekanik ve kimyasal uyarılara çeşitli reseptörler aracılığı ile reaksiyon gösterip yakındaki afferent sinirleri uyarabilir. AAM'de ürotelyumun tanımlanamayan lokal uyarılara bağlı olarak aktive olduğu ve afferent sinir sinyalizasyonunu normal üstü bir şekilde tetiklediği düşünülmektedir. Bu artmış aktivitenin afferent uyarıyı artırdığı ve ani sıkışma hissi oluşumu ile işeme refleksi aktivasyonuna neden olduğu öne sürülmektedir.

### 2. Myogenik Hipotez: Detrüör kaynaklı ani sıkışma

Miyogenik hipotez, mesane düz kasının spontan uyarılması ve bu aktivitenin mesane duvarının önemli bir bölümünü etkileyerek hızlıca yayılması sonucu aşırı aktif detrüör kasılması oluştuğunu öne sürer. DAA'si olan hastalardan alınan kas hücrelerinin uyarılabilirliğinin artmış olduğu ve uyarılara aşırı yanıt verdiği görülmüştür. Ayrıca, Drake ve ark. afferent sinirler tarafından algılanan fizyolojik ve normalde lokalize kalan mikrohareketlerin (micromotions); AAM'de senkronize olup yayılarak aktif, istemsiz detrüör kasılmasına neden olduğunu ortaya koymuşlardır.

### 3. Nörojenik Hipotez: Beyin ve beyinsapı kaynaklı ani sıkışma

Mesaneden gelen artmış afferent aktiviteye ek olarak, normal afferent sinyallerin anormal olarak yorumlanması da AAM patofizyolojisinde rol oynar. Merkezi sinir sistemi (MSS), gereksiz ve/veya bilinçsiz mesane uyarılarını bastırmak ve afferent sinyalleri hafifletmekten sorumludur. MSS, hastalık veya işlev bozukluğu nedeniyle bu sinyalleri uygun şekilde değiştiremezse, normalde hissedilmemesi gereken bu mesane uyarıları ani sıkışma olarak algılanabilir. MSS'yi etkileyen has-

talıklar mesane üzerindeki inhibisyonu bozarak AAM semptomlarının oluşmasına neden olabilir.

## ETİYOLOJİ

AAM semptomları ile başvuran çoğu hastada altta yatan neden bulunamaz. Çok sayıda nörolojik hastalık AAM semptomları ile ilişkili olmasına rağmen, bu sendromla başvuran kadınların çoğu nörolojik olarak sağlamdır. Yaş önemli bir faktördür ve yaşla birlikte AAM prevalansının arttığı bilinmektedir. AAM hem erkeklerde hem kadınlarda görülür ancak neredeyse tüm çalışmalar genç kadınlarda AAM prevalansının daha fazla olduğunu ve sıkışma tarzı İK'nın kadınlarda daha yüksek oranlarda izlendiğini bildirmiştir. Mesane çıkım tıkanıklığının (MÇT), DAA ve AAM'de bir etiyojik faktör olabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. Kadınlarda, önceki idrar kaçırma ameliyatından kaynaklanan mesane çıkış direnci artışı, irritatif semptomlara ve sıkışma tipi İK'ya neden olabilir. MÇT erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen, AAM'nin kadınlarda daha fazla izlenmesi, MÇT'nin ilişkili bir faktör olmasına rağmen etiyojiyi tam açıklamadığını ortaya koymaktadır. Aşırı aktif mesanesi olan kişilerin daha yüksek düzeyde depresyon, kaygı ve utanç duyma eğiliminde oldukları bilinmektedir. AAM'de ki ırksal/etnik farklılıklara ilişkin epidemiyolojik veriler, arada bir ilişkili olabileceğini düşündürse de kesin olarak kanıtlanmış bir veri yoktur.

## KLİNİK DEĞERLENDİRME

### İlk Değerlendirme

AAM karakteristik alt üriner sistem semptomlarının varlığı ile konulan bir tanıdır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) yayınladıkları kılavuzlarda detaylı bir hikaye, fizik muayene ve tam idrar tahlilinin ilk değerlendirme için yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bazı hastalarda, AAM tanısını doğrulamak, diğer bozuklukları dışlamak ve tedavi planını tam olarak uygulamak için ek tetkik ve değerlendirmeler gerekli olabilir.

### Hikaye

Detaylı bir hikaye alımı AAM değerlendirmesinin ilk adımıdır. AAM semptoma dayalı bir tanıdır ve en önemli semptom karşı konulması zor idrar yapma isteğidir. Bununla beraber sık idrara gitme ve noktüri de eşlik eden diğer semptomlardır. Bazı hastalarda sıkışma tipi İK da bu semptomlara eşlik eder. Her bir semp-

tomun sıklığı ve şiddeti, diğer depolama ve boşaltım semptomları, dizüri, hematüri varlığı detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Semptomların şiddeti, kullanılan ped sayısı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi Türkçeye valide edilmiş anketlerin kullanımı ile değerlendirilebilir. İnkontinans etki sorgulaması (Incontinence Impact Questionnaire-Short form-IIQ-7), Urogenital Distress Inventory (UDI-6), OAB-V8 (Overactive bladder questionnaire) gibi Türkçeye valide edilmiş kullanılabilecek formlar mevcuttur. Semptomların süresi, günlük toplam sıvı alımı miktarı, gazlı içecek, kafein ve alkol tüketimi ve diüretik gibi ilaçların kullanımı da detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Ek pelvik taban semptomlarının (örneğin, bağırsak disfonksiyonu, pelvik organ prolapsusu) varlığı da araştırılmalıdır. Ayrıntılı bir özgeçmiş sorgulaması yapılması önemlidir. Altta yatan bir nörolojik hastalık (örneğin, multipl skleroz) olup olmadığı özellikle incelenmelidir. Ayrıca idrar yakınlıkları ile ilişkili olabilecek endokrin hastalık (diabetes mellitus ve diabetes insipidus), geçirilmiş pelvik cerrahiler, malignite ve radyoterapi hikayesi sorgulanmalıdır. Önceki pelvik cerrahilerle ilgili olarak, kadınlarda geçirilmiş inkontinans cerrahisi veya diğer pelvik organ prolapsusu ameliyatlarının olup olmadığına özellikle dikkat edilmelidir. Erkeklerde prostat, mesane ve üretra cerrahilerinin varlığı sorgulanmalıdır.

## FİZİK MUAYENE

Fizik muayene AAM semptomu olan hastaların değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Genişlemiş bir mesaneyi saptamak için batin muayenesini ve kadınlarda vajina veya erkeklerde prostatın dijital muayenesini içermelidir. Kadınlarda perine muayenesi yapılarak östrojen durumu değerlendirmeli, pelvik taban kaslarının fonksiyonu ve ilişkili herhangi bir pelvik organ prolapsusu varlığı dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Temel bir nörolojik muayene yapılmalı ve hastanın kognitif fonksiyonu değerlendirilmelidir.

## LABORATUVAR

AAM hastalarında ilk yapılması gereken test idrar analizidir. Klinik tablo veya idrar tahliline göre enfeksiyondan şüpheleniliyorsa idrar kültürü alınmalıdır. Serum kreatinin ve üre ölçümü ile böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi rutin olarak endike değildir ancak mümkünse yapılmalıdır. Serum glikoz düzeyi yüksek olan hastalarda poliüri ve polidipsiye bağlı AAM semptomları görülebilir ve kan şekeri regülasyonundan sonra bu şikayetler geriler, bu sebeple açlık kan şekeri ölçü-

mü özellikle idrar tahlilinde glikoz saptanan hastalara önerilmelidir.

## REZİDÜ İDRAR ÖLÇÜMÜ

Hem kadın hem de erkek hastalarda, işeme sonrası rezidü idrar (PMR) ölçümü yapılmalıdır. PMR miktarının fazla olması ileri derecede obstrüksiyon, nörojen mesane ve ileri derecede sistosel gibi durumlarda görülebilir. PMR değeri için konsensüs sağlanmış kesin bir sınır olmasa da 100 ml'den fazla olmasının anlamlı olduğu ileri sürülmüştür. Güncel EAU kılavuzu alt üriner sistem semptomları olan hastalarda ilk değerlendirmede ultrasonografi ile PMR ölçülmesini önermektedir.

## MESANE GÜNLÜĞÜ

İdrara çıkma sıklığının ve AAM semptomlarının şiddetinin ölçümü hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi için önemli yardım sağlar. Kişinin kendi bildirimleri subjektif olabilir. Mesane günlüğü bu değerlendirmenin mümkün olduğunca objektif olmasını sağlar. Mesane günlüğünde hasta aldığı sıvı, çıkardığı idrar miktarı, varsa idrar kaçırma durumunu, nasıl idrar kaçırdığını saatleri ile beraber not eder. Tutulan mesane günlüğünün süresinin 3 ile 7 gün arasında olması önerilmektedir. Mesane günlüğüne bakıldığı zaman kişinin günün hangi saatlerinde ne sıklıkla idrara çıktığı, sıvı olarak neyi ne kadar tükettiği, ne kadar idrar yaptığı, ne kadar idrar kaçırdığı ve kaçırma tipi anlaşılır. Bu veriler hem tedavi için (yaşam tarzı değişiklikleri, sıvı alımının düzenlenmesi) hem de uygulanan tedavilere yanıtı değerlendirmek için takipte kullanılabilir.

## İLERİ DEĞERLENDİRME

Komplike olmayan hastaların ilk değerlendirilmesinde, üriner sistem ultrasonografisinin, ürodinami ve sistoskopinin kullanılması önerilmemektedir. Sistoskopi veya görüntüleme yapma kararı, bu çalışmaları gerektiren semptomların veya idrar tahlili bulgularının (hematüri, striktür şüphesi) varlığında düşünülmelidir. AAM ile ilişkili iki ana ürodinamik tanı DAA ve erken dolulum hissidir. Ürodinami, DAA varlığının kesin olarak saptanmasında gereklidir, ancak ürodinamide DAA'nın saptanamaması, AAM tanısı konulmasına engel değildir. Kılavuzlar, bozulmuş kompliyans, DAA veya diğer ürodinamik anormalliklerin varlığının veya yokluğunun invaziv, geri dönüşü olmayan veya potansiyel olarak morbid bir tedaviyi uygulama veya uygulamama kararını etkileyecekse ürodinami yapılmasını önermektedir.

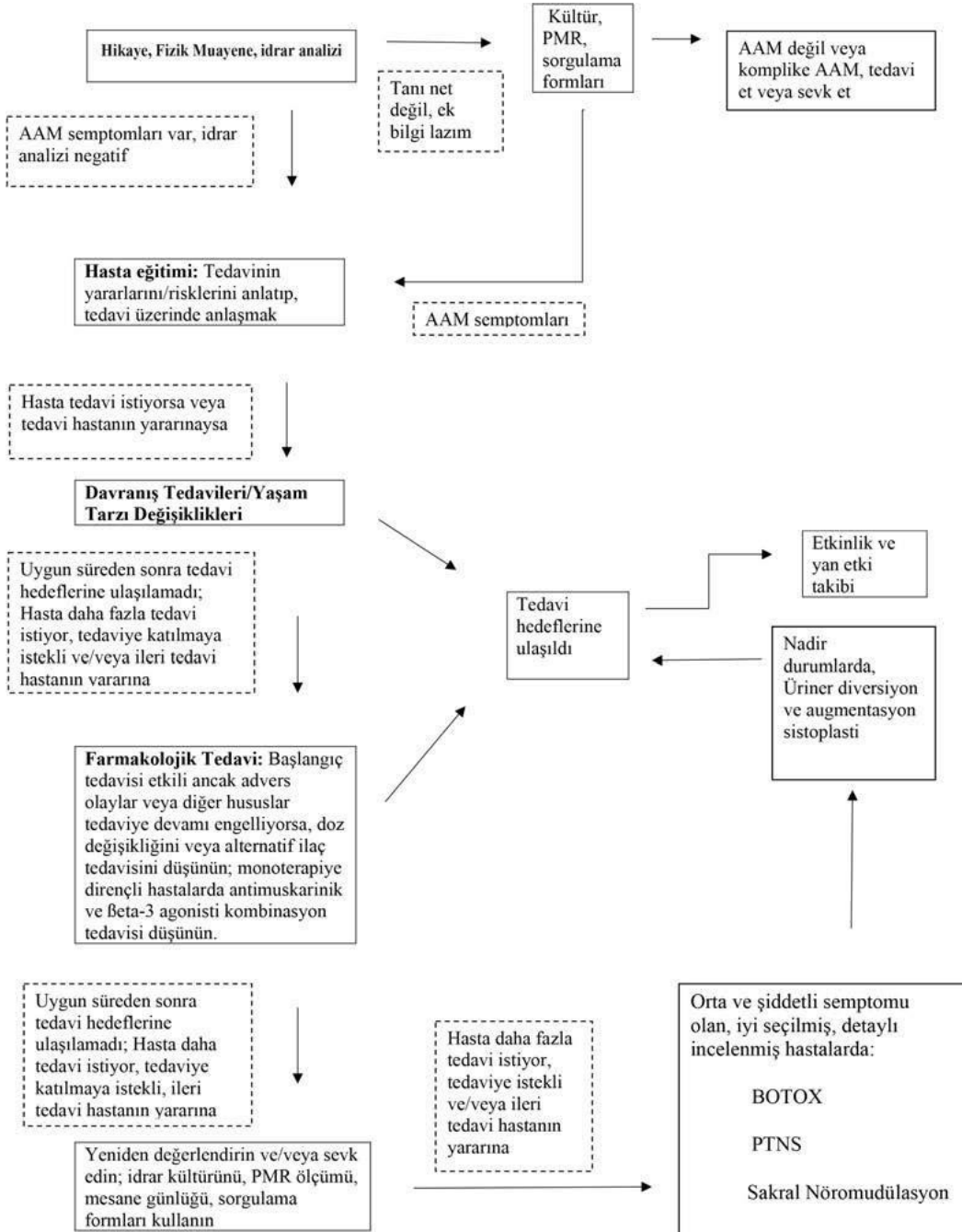
## TEDAVİ

AAM hayat kalitesini önemli derecede etkileyebilir ancak sağkalım üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu durum göz önüne alınarak hastaya bir tedavi uygulanırken tedavinin faydaları, olabilecek yan etkilerle karşılaştırılmalı ve ona göre bir karar verilmelidir. AUA'nın AAM tanı ve tedavi algoritması, tablo 1'de gösterilmiştir.

## 1- İlk Basamak Tedavi

Klinik uygulamada, genellikle en düşük zarar riskini taşıdıkları için cerrahi olmayan tedavilerin ilk olarak önerilmesi uzun zamandır bir gelenek olmuştur. AAM mesane tedavisinde kullanılan bazı ilaçların yan etkileri ile ilgili son dönemde ortaya çıkan kaygılar konservatif tedavi yöntemlerini daha da öne çıkarmıştır. İlk basamak tedavi; hayat tarzı değişiklikleri, saatli işeme, pelvik taban egzersizleri ve mesane eğitimi gibi davran-

**Tablo 1.** Amerikan Üroloji Derneği AAM tanı ve tedavi algoritması.



nışsal tedavileri içerir. Bu tedavi grubu hem etkili olması, hem de tedaviyle ilişkili risklerin çok az olması nedeniyle ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

## A- Hayat Tarzı Değişiklikleri

### 1. Sıvı Alımı

AAM nedeniyle başvuran hastaların çoğu şikayetleri nedeniyle sıvı alımını zaten azaltmış durumdadır. Yeterli sıvı tüketen kişilerde sıvı alımında %25'lik bir azalması, AAM semptomlarında anlamlı bir azalmaya neden olabilir ve uygun kişilerde teşvik edilmelidir.

### 2. Kafein

Birçok içecek, özellikle kahve, çay ve kola kafein içerir. Kafein içeren içeceklerin azaltılmasının sık idrara çıkma ve ani sıkışma şikayetlerini azalttığı bilinmektedir ancak idrar kaçırmayı azalttığı yönünde kesin kanıt yoktur. Hastalara kafeinli içeceklerin semptomlar üzerindeki etkisi konusunda bilgi verilmeli ve bu tür içecekleri fazla tükettikleri halde sık idrara çıkma ve ani sıkışma şikayetlerinin devam edeceği anlatılmalıdır.

### 3. Kilo

Obezitenin alt üriner sistem semptomları ile olan ilişkisi birçok epidemiyolojik çalışma ile kanıtlanmıştır. Kilo kaybı, stres ve sıkışma tipi İK epizotlarını azaltır. Yapılan bir çalışmada obez kadınlarda 7.8 kg'lık kilo kaybının, sıkışma tarzı idrar kaçırmayı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür.

### 4. Sigara

Sigara kullanımı, genel bir sağlık problemidir ancak sigara ile ani sıkışma, sık idrara çıkma ve idrar kaçırma arasında çok zayıf bir ilişki mevcuttur. Sigarayı bırakmanın alt üriner sistem semptomlarını azaltacağı yönünde kanıtlanmış bir ilişki yoktur.

## B. Davranışsal ve Fiziksel Tedaviler

### 1. Programlanmış İşeme ve Saatli İşeme

Programlı saatlik (prompted) işeme terimi, hastanın kendisinden çok ona bakmakla yükümlü olan kişinin (bakıcı veya aile bireyi) işemek için belli aralıklara hastaya tuvalete gitmesini hatırlatması anlamına gelir. Özellikle yaşlı ve bakıma muhtaç hastalarda kullanılır, amaç idrar kaçırmayı azaltmaktır. Yapılan çalışmalar

programlı işemenin standart bakıma kıyasla kontinans üzerine daha olumlu bir etki yaptığını ortaya koymuştur. Zamanlı (timed) işeme, tuvalete gitmek için sabit, önceden belirlenmiş zaman aralıkları konulması olarak tanımlanır. Kişi uyanırken belirlenen saatlerde (örneğin iki saatte bir) idrarı olsun veya olmasın tuvalete gider.

### 2. Mesane Eğitimi

Mesane eğitimi planlı bir işeme rejimi ile birlikte uygulanan bir hasta eğitim programıdır. Amaç işeme aralıklarını kademeli olarak artırmak, sık idrara çıkma gibi hatalı alışkanlık kalıplarını düzeltmek, mesane üzerindeki kontrolü sağlamak, mesane kapasitesini artırmak, idrar kaçırmayı azaltmak ve hastanın mesane fonksiyonunu kontrol etme konusundaki güvenini tekrar sağlamaktır. Mesane eğitiminde; hastaya, idrar hissi geldiğinde en son tuvalete gidişinden bu yana 2 saati geçmemişse, idrarını tutması öğretilir. Hasta idrar hissi gelince oturup pelvik taban kaslarını kasar ve 2 dakika boyunca tuvalete gitmemeye çalışır. 2 dakika sonra mesane spazmının geçmesi ve idrar hissini kaybolması beklenir. Mesane eğitimi hiçbir tedavi uygulamamıyla karşılaştırıldığında sıkışma tipi İK'da anlamlı düzelmeye sağlamıştır.

### 3. Pelvik Taban Kas Egzersizleri

İlk kez Arnold Kegel tarafından levator ani kası ile ilgili bir kasılma programı uygulanarak tanımlanan pelvik taban kas egzersizleri, pelvik tabandaki kasları güçlendirmeyi hedefler. Pelvik taban kasları kasılınca ani sıkışma, detrüör kasılması ve idrar kaçırma inhibe edilmiş olur.

### 4. Elektriksel Stimülasyon

Yüzeysel elektrotlarla elektrik stimülasyonu genellikle kasılmaları başlatamayan kadınlara pelvik taban kaslarını tanımlamaya yardımcı olmak için, AAM ve sıkışma tipi idrar kaçırmayı olan hastalarda ise detrüör kasılmasını inhibe etmek amacıyla kullanılır.

### 5. Akupunktur

Yapılan bazı çalışmalar, akupunkturun AAM semptomlarını azaltmada bir etkisi olabileceğini bildirmektedir ancak bu çalışmaların kalitesi düşüktür.

### 6. Posterior Tibial Sinir Uyarımı

Posterior tibial sinirin elektriksel stimülasyonu, S2-S4 sakral sinir pleksus yoluyla sakral işeme merkezine



elektriksel uyarılar iletir. Stimülasyon, ayak bileğinin medial yüzünün hemen üstüne yerleştirilen ince (34-G) bir iğne ile perkütan olarak yapılır. Tedavi tipik olarak haftada 30 dakikalık on iki hafta süren uygulamalardan oluşur. Güncel kılavuzlarda antikolinergik ilaçlardan fayda görmemiş kadınlarda, AAM tedavisi için bir seçenek olarak düşünülmesi önerilmektedir. Güncel kılavuzlar ışığında posterior tibial sinir stimülasyonunun urge inkontinans ataklarını azaltmada antimuskariniklerden daha etkili olduğu ancak diğer AAM semptomlarını azaltmada üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca transkutanöz PTNS uygulamasının idrar aciliyeti, sıklık ve yaşam kalitesi skorlarındaki iyileşme açısından perkütanöz PTNS'den daha aşağı olmadığı rapor edilmiştir.

## 2. İkinci Basamak Tedavi (Farmakolojik Tedavi)

### A. Antikolinergik İlaçlar

Günümüzde antikolinergik ilaçlar AAM tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Mesanede bulunan M2 ve M3 reseptörleri üzerinden etki gösterirler (Tablo 2). Etken maddelerin reseptör afinitesi, etki biçimleri gibi farmakolojik profilleri ve lipid çözünürlüğü, yarı ömür gibi farmakokinetik özellikleri farklılık gösterir. Tersiyer ve Kuarterner amin olarak ikiye ayrılırlar. Tersiyer aminler, gastrointestinal sistemden iyi emilirler ve teoride bi-

reysel fizyokimyasal özelliklerine bağlı olarak MSS'ye geçebilirler. Kuarterner aminler gastrointestinal sistemden iyi emilmez, sınırlı bir ölçüde MSS'ye geçer ve MSS yan etkilerinin insidansı düşüktür. Günümüzde yeni kuşak antikolinergikler olarak Oksibutin, Tolterodin, Darifenasin, Foseterodin, Solifenasin, Propiverin (tersiyer amin) ve Trospiyum (kuarterner amin) kullanılmaktadır. Hiçbir antikolinergik ilaç, AAM tedavisinde bir diğerinden açıkça üstün değildir. Dar açılı glokomu, idrar retansiyonu, detrüsor yetmezliği, intestinal obstrüksiyonu, Myestania Gravis ve aritmisi olan hastalarda kontrendikedirler. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu ve kabızlıktır. Bunların yanında kaşıntı, baş ağrısı ve bulanık görme de görülebilir (Tablo 3). Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası 1. yılda tedaviyi bırakma oranı %74.8 olarak bildirilmiştir. Bunun en önemli sebebi yan etkilerdir. Antikolinergik ilaçların kür ve ilaç bırakma oranları tablo 4'de gösterilmiştir. Diğer bir endişe, AAM'de kullanılan antikolinergik ilaçların, bilişsel işlev bozukluğu, hafıza bozukluğu, baş dönmesi, yorgunluk ve baş ağrısı gibi MSS yan etkileri ile ilişkili olabilmesidir. Özellikle son dönemlerde, yüksek kümülatif antikolinergik yükün, demans riskini arttırdığına ilişkin sonuçlar bildirilmiştir. Güncel EAU kılavuzu konservatif tedaviden fayda görmeyen AAM'li kişilere antikolinergik tedavi başlanmasını ve mümkün olduğunca uzun etkili formların kullanılmasını önermektedir. Antikolinergik ilaçlar, plaseboyla karşılaştırıldığın-

**Tablo 2.** Aşırı aktif mesane sendromu için kullanılan bazı antikolinergik ilaçlar ve özellikleri

Etken Madde	Selektivite	Kan-beyin bariyerini geçme kapasitesi
Darifenasin	M3	Düşük
Foseterodin	Nonselektif	Düşük
Oksibutin	Nonselektif	Yüksek
Solifenasin	Ağırlıklı M3	Orta
Tolterodin	Nonselektif	Orta
Trospium	Nonselektif	Düşük
Propiverin	Nonselektif	Düşük

**Tablo 3.** Antikolinergik ilaçlar ve yan etkileri

	Ağız Kuruluğu (%)	Kabızlık (%)	Bulantı (%)	Baş ağrısı (%)
Oksibutin	71	15	12	14
Trospiyum	23.30	9.30	0.1	5.3
Tolterodin	23.9	3.7	1.8	4.1
Foseterodin	16.9	3	1.5	4.3
Solifenasin	15.9	8.5	1.5	3.8
Darifenasin	29.7	13.5	0.9	9.5

da aşırı aktif mesane semptomlarını iyileştirmede, urge inkontinans ataklarını azaltmada, günlük aciliyet ve sıklık ataklarını azaltmada ve ortalama işeme hacmini arttırmada daha etkilidir. Öte yandan antimuskariniklerin başka bir tedavi yöntemiyle kombinasyonu AAM'yi iyileştirmede tek başına antimuskarinik kullanımından daha etkili bulunmuştur

## B. Beta-3 Agonistler

Mirabegron, klinik kullanıma giren ilk beta-3 agonistidir. Beta-3 adrenoseptörleri, detrüsrün düz kas hücrelerinde bulunan ana beta reseptörleridir ve bunların uyarılmasının detrüsrör gevşemesini indüklediği düşünülmektedir. Mirabegron'un plaseboya kıyasla İK, ani sıkışma ve işeme sıklığında önemli ölçüde daha fazla azalma sağladığı bildirilmiştir. Mirabegronun en sık görülen yan etkileri hipertansiyon (%7.3), nazofarenjit (%3.4) ve idrar yolu enfeksiyonudur (%3). Şiddetli, kontrolsüz hipertansiyonu olan kişilerde Beta-3 agonist kullanımı bir kontrendikedir. EAU kılavuzunda mirabegronun antikolinerjikler kadar etkili olduğu ve konservatif tedaviye yanıt vermeyen AAM'li kişilerde antikolinerjikle alternatif olarak önerilebileceği söylenmektedir. Öte yandan önemli bir ilaç bırakma nedeni olan ağız kuruluğu oranları antikolinerjikle göre daha düşüktür.

Monoterapiye dirençli olgularda mirabegron antikolinerjik kombinasyonu faydalı olabilir. Literatürde 5 mg solifenasin tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda, 50 mg mirabegron ile kombinasyon tedavisinin, solifenasin dozunun artırılmasından daha faydalı olduğu gösterilmiştir.

## 3. Üçüncü Basamak Tedavi (Cerrahi Tedaviler)

### A. Botulinium toksin A enjeksiyonu

Onabotulinum toksin A (BOTOKS) 100 U, her iki cinsiyetten yetişkinlerde kalıcı veya dirençli sıkışma tipi İK ve AAM'yi tedavi etmek için Avrupa'da lisans almıştır. BOTOKS enjeksiyonunun, idrar sıklığını %29, ani sıkışmayı %38 ve günlük İK olaylarını %59 azalttığı bildirilmiştir. En sık görülen yan etki %20 oranında görülen idrar yolu enfeksiyonu, en önemli yan etki ise çalışmalarda %0-12 arası izlenen idrar yapamamaya bağlı aralıklı kateterizasyon başlanmasıdır. Bu yönden OnabotulinumtoksinA, antimuskariniklere göre daha yüksek oranda işeme disfonksiyonu ile ilişkilidir.

Onabotulinumtoksin A, Urge Uriner İnkontinans (UUI) tedavi etmede daha etkilidir ancak antimuskariniklerle karşılaştırıldığında ortalama UUI ataklarını azaltmada benzer şekilde etkilidir.

**Tablo 4.** Antikolinerjik ilaçların kür ve ilaç bırakma oranlarının randomize kontrollü çalışmalardan derlenen özeti.

İlaç	Çalışma sayısı	n	RR (95% CI) (İK kür oranları)	1 kür sağlamak için tedavi edilmesi gereken hasta (%95 CI)
<b>İnkontinans Tedavisi (kür)</b>				
Fesoterodin	2	2,465	1.3 (1.1–1.5)	8 (5–17)
Oksibutin (IR formları dahil)	4	992	1.7 (1.3–2.1)	9 (6–16)
Propiverin (IR formları dahil)	2	691	1.4 (1.2–1.7)	6 (4–12)
Solifenasin	5	6,304	1.5 (1.4–1.6)	9 (6–17)
Tolterodin (IR formları dahil)	4	3,404	1.2 (1.1–1.4)	12 (8–25)
Tropium (IR formları dahil)	4	2,677	1.7 (1.5–2.0)	9 (7–12)
<b>Yan etkiler nedeniyle ilaç bırakma</b>				
			RR (95% CI) (ilaç bırakma)	1 ilaç bırakma için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (95% CI)
Darifenasin	7	3,138	1.2 (0.8–1.8)	
Fesoterodin	4	4,433	2.0 (1.3–3.1)	33 (18–102)
Oksibutin (IR formları dahil)	5	1,483	1.7 (1.1–2.5)	16 (8–86)
Propiverin (IR formları dahil)	2	1,401	2.6 (1.4–5)	29 (16–77)
Solifenasin	7	9,080	1.3 (1.1–1.7)	78 (39–823)
Tolterodin (IR formları dahil)	10	4,466	1.0 (0.6–1.7)	
Tropium (IR formları dahil)	6	3,936	1.5 (1.1–1.9)	56 (30–228)

CI = confidence interval; IR = hızlı etkili; n = hasta sayısı; RR = relative risk İK: inkontinans

## B. Sakral Nöromodülasyon

Minimal invaziv bir cerrahi yöntemdir. Perkütan olarak S3 foramenin içinden S3 sinir köklerini uyarmak için elektrotlar yerleştirilir ve kalçaya implante edilen bir pil aracılığıyla buraya düşük amplitüdümlü uyarılar gönderilir. Antikolinergik tedaviye dirençli AAM'si olan kişilere önerilir. Beş yıllık başarı oranları %70-80 arasındadır.

## B. Sistoplasti/Üriner diversiyon

Günümüzde, dirençli AAM için augmentasyon sistoplastisi veya üriner diversiyon nadiren uygulanır. AAM'nin hayat kalitesine olan etkisi, bu majör cerrahilerin olası yakın dönem ve uzun dönem riskleri ile karşılaştırılarak bir karar verilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20.
- D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019 Feb;38(2):433-77.
- Milsom I, Kaplan SA, Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS. Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS. *Urology.* 2012 Jul;80(1):90-6.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Populationbased survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006 Dec;50(6):1305-6.
- Choo M-S, Ku JH, Lee JB, et al. Cross-cultural differences for adapting overactive bladder symptoms: results of an epidemiologic survey in Korea. *World J Urol.* 2007 Oct;25(5):505-11.
- Corcos J, Schick E. Prevalence of overactive bladder and incontinence in Canada. *Can J Urol.* 2004 Jun;11(3):2278-84.
- Tikkinen KAO, Auvinen A, Tiitinen A, Valpas A, Johnson TM 2nd, Tammela TLJ. Reproductive factors associated with nocturia and urinary urgency in women: a population-based study in Finland. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug;199(2):153.e1-12.
- Coyne KS, Sexton CC, Vats V, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology.* 2011 May;77(5):1081-7.
- Zumrutbas AE, Bozkurt AI, Tas E, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder and urinary incontinence in western Turkey: results of a population-based survey. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc.* 2014 Oct;21(10):1027-33.
- Sarici H, Ozgur BC, Telli O, Doluoglu OG, Eroglu M, Bozkurt S. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on Quality of life. *Urologia.* 2016 May;83(2):93-8.
- Reynolds WS, Cohn JA. Overactive Bladder. *Campbell Walsh Urology.* 12th edition. Editors Alan W. Partin, Craig A. Peters, Louis R. Kavoussi, Roger R. Dmochowsky, Alan J. Wein. 2020. p.2637-49.
- Møller LA, Lose G, Jørgensen T. The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40-60 years of age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Apr;79(4):298-305.
- S, Mert C, Temml C, Madersbacher S. The natural history of the overactive bladder syndrome in females: a long-term analysis of a health screening project. *Neurourol Urodyn.* 2011 Nov;30(8):1437-41.
- Dmochowski RR, Newman DK. Impact of overactive bladder on women in the United States: results of a national survey. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jan;23(1):65-76.
- Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, et al. Economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology.* 2010 Mar;75(3):526-32, 532.e1-18.
- Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol.* 2006 Jan;175(1):191-5.
- Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol.* 2019 Jun;75(6):988-1000.
- Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet (London, England).* 2001 Aug;358(9279):401-3.
- Chu FM, Dmochowski R. Pathophysiology of overactive bladder. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3 Suppl 1):3-8.
- Kinsey D, Pretorius S, Glover L, Alexander T. The psychological impact of overactive bladder: A systematic review. *J Health Psychol.* 2016 Jan;21(1):69-81.
- Cortes E, Sahai A, Pontari M, Kelleher C. The psychology of LUTS: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn.* 2012 Mar;31(3):340-3.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
- Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol.* 2019 Sep;202(3):558-63.
- Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015 Jun; 67(6): 1099-109.
- Harding CK, Lapitan MC, Arkandis SA et al. EAU guidelines on Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/>
- Raju R, Linder BJ. Evaluation and Treatment of Overactive Bladder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2020 Feb;95(2):370-7.
- Robinson D, Staskin D, Laterza RM, Koelbl H. Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn.* 2012 Mar;31(3):313-6.
- Flanagan L, Roe B, Jack B, et al. Systematic review of care intervention studies for the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes with urinary incontinence as the primary focus (1966-2010). *Geriatr Gerontol Int.* 2012 Oct;12(4):600-11.
- Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2000;2000(2):CD002113.
- Chapple CR, Mironska A, Wagg A, et al. Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex. *Eur Urol Focus.* 2021 May 15;6(3):522-530
- Cui Y, Zong H, Yang C, Yan H, Zhang Y. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol.* 2014 Jan;46(1):275-84.
- MacDiarmid S, Al-Shukri S, Barkin J, et al. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy: Responder Analyses and Patient-Reported Outcomes from the BESIDE Study [corrected]. *J Urol.* 2016 Sep;196(3):809-18.
- Mangera A, Andersson K-E, Apostolidis A, Chapple C, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):784-95.

# Kadında Stres Tip İdrar Kaçırma

Berat Cem ÖZGÜR, Buğra Bilge KESEROĞLU, Çağrı ÖKTEM

Stres üriner inkontinans (SÜİ), Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından “efor veya fiziksel zorlama (örn. spor aktiviteleri) veya hapşırma veya öksürme sırasında istemsiz idrar kaybı şikayeti” olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzuna göre SÜİ “efor veya fiziksel egzersizle istemsiz idrar kaybı” olarak tanımlanmaktadır.

Bu bölümde SÜİ'nin epidemiyolojisi, etyolojisi, patofizyolojisi, tanısal değerlendirilmesi ve tedavisine yer verilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology (EAU)), Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society (ICS)), Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) kılavuzlarının ve Campbell's Walsh-Wein Urology kitabının 12. baskısının güncel bilgileri özetlenmiştir.

## 1. EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ

Üİ kadınlarda yaygındır ve prevalansı dünya genelinde %5 ile %69 arasında değişmektedir. SÜİ prevalansının 45 ile 59 yaş arasında zirve yaptığı görülmektedir. SÜİ yetişkin kadınların %15,7'sini etkilemektedir.

SÜİ ile pozitif ilişkili faktörler arasında gebelik sayısı, obezite, histerektomi veya pelvik cerrahi öyküsü, diabetes mellitus ve pulmoner hastalık yer almaktadır.

SÜİ için iki mekanizma tanımlanmıştır: mesane boynu ve üretranın destek kaybından kaynaklanan üretral hiper-mobilite; ve travma, radyoterapi, önceki pelvik veya üro-jinekolojik cerrahi, nörolojik hastalık veya yaşlanmadan kaynaklanan üriner sfinkterin zayıflığıdır.

## 2. TANISAL DEĞERLENDİRME

### 2.1. Öykü ve fizik muayene

#### Öykü

Üriner inkontinans (Üİ) sıkışma tipi Üİ (UÜİ), SÜİ, karışık tip Üİ (MÜİ), taşma Üİ veya sürekli Üİ olarak sınıflandırılmaktadır. İnkontinansı değerlendirmek için öykü alırken şikayetin ne zaman başladığı, süresi, sıklığı, şiddeti (günlük kullanılan ped sayısı) ve idrar yapma sıklığı değerlendirilmelidir. İnkontinansın tipini ayırt etmek için kaçağın nasıl meydana geldiği sorgulanmalıdır (fiziksel aktivite, sıkışma hissi, duyu-sal farkındalık olmaması vs.). Eşlik eden semptomlar (obstrüktif veya irritatif alt üriner sistem semptomları (AÜSS), nörolojik semptomlar, gastrointestinal semptomlar (kabızlık), seksüel bozukluklar, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (İYE), vajinal bölgede ele gelen kitle (POP) varlığı ve kanama) sorgulanmalıdır. Tetikleyen olaylar (idrara kaçığının hamilelik, vajinal doğum, epizyotomi öyküsü, travma veya pelvik cerrahi sonrası gelişmesi) sorgulanmalıdır.

Nörolojik ya da ürolojik hastalık/travma öyküsü, jinekolojik ve obstetrik öykü, radyasyon tedavisi, oral kontraseptif veya ekzojen hormon kullanım öyküsü alınmalıdır. Mesane ya da sfinkter fonksiyonunu etkileyebilecek ilaçlar (sempatomimetik, alfa blokör, anti-kolinergik) ve idrarı arttıran ilaçlar (diüretik) değerlendirilmelidir.

#### Fizik Muayene

Mesane ele gelen kitle, hassasiyet; litotomi pozisyonunda yapılan vajinal muayenede POP ve vajinal akıntı, lezyonlar; rektal muayenede fekalit, kitle; nöro-üro-

lojik muayenede bulbokavernöz refleks, anal sfinkter tonusu, pelvik taban kas gücü değerlendirilir.

SÜİ'yi muayenede belgelemek için en yaygın yöntem öksürük stres testidir. Ayakta öksürük testi, sırtüstü öksürük testine kıyasla SÜİ tanısı için daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Buna rağmen, ICS, mesanede 200-400 mL sıvı ve 1-4 kez öksürük ile sırtüstü/litotomi pozisyonunu içeren kadın öksürük stres testinin standardizasyonunu önermiştir. Q tip testi ile üretral hareketlilik değerlendirilir. Pamuklu çubuk üretra yoluyla üretraya yerleştirilir ve çubuğun kıknmayla hareket ettiği açı ölçülür (Hipermobilite=30 derecenin üzeri).

## 2.2. Hasta sorgulama formları ve semptom skorlamaları

ICIQ-FLUTS (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Female Lower Urinary Tract Symptoms), 3IQ (3 Incontinence Questions) ve ICIQ-SF (ICIQ-short form) kadınlarda Üİ tiplerini ayırt etme potansiyeline sahiptir.

## 2.3. İşeme sonrası rezidüel hacim

EAU kılavuzu özellikle işeme semptomları veya komplike SÜİ olan hastaları değerlendirirken, işeme sonrası rezidüel (PVR) hacmi ölçülmesini ve PVR hacmini ölçerken, kateterizasyon yerine ultrasonografi (USG) kullanılmasını önermektedir.

## 2.4. İşeme günlüğü

İşeme günlüğünde işeme süresi, sıklığı, hacmi, sıvı alımı, ped kullanımı, inkontinans sayısı ve derecesi gibi parametrelere bakılmaktadır. İlk doğrulanmış işeme günlüğü 2014 yılında ICS tarafından ICIQ işeme günlüğü adı verilen 3 günlük bir işeme günlüğünü oluşturulmuştur. EAU kılavuzu, işeme günlüğünün 3-7 gün yapılmasını önermektedir.

## 2.5. Ped testi

Ped testinde pedlerin test öncesinde ve sonrasında ağırlıkları ölçülür ve test sırasındaki idrar miktarı hesaplanır. Hesaplanan idrar miktarı, Üİ şiddetini belirlemede bilgi verir. 24 saatlik ped testinin 1 saatlik ped testinden klinik olarak daha faydalı olduğu kabul edilmektedir.

## 2.6. İdrar analizi

İdrar yolu enfeksiyonunu değerlendirmek ve hematüri, proteinüri ve glikozüriyi dışlamak için tüm hastalardan idrar tahlili istenmelidir. Tam idrar tahlili inkonti-

nansa neden olabilecek durumların göstergesi olabilen hematüri, piyüri, glikozüri veya proteinüri varlığı gibi önemli bilgiler sağlar.

## 2.7. Ürodinami

Ürodinaminin SÜİ değerlendirmesindeki rolü tam olarak tanımlanmamıştır ve halen tartışılmaktadır. Üretral basınç kapalı bir üretrayı açmak için gereken sıvı basıncıdır ve üretral basınç profili (UPP) üretra boyunca lümen içi basıncı gösteren bir grafikdir. Valsalva kaçırma anı basıncı (VLPP), valsalva manevrası ile idrar kaçırma anındaki mesane veya karın içindeki basıncı ifade eder. SÜİ'de üretral basınç profilometrisi (UPP) ve VLPP ölçümünün tanısal doğruluğu genellikle zayıftır. Maksimum üretral kapanma basıncı (MUCP) ise üretral basınç ile intravezikal basınç arasındaki maksimum farktır. MUCP ölçümü zayıf da olsa inkontinans şiddeti ile ilişkilidir.

EAU kılavuzunda eşlik eden depolama semptomları olan SÜİ vakalarında, inkontinans tipinin belirsiz olduğu vakalarda, işeme disfonksiyonu ve eşlik eden POP veya SÜİ için önceden cerrahi geçirmiş vakalarda bulgular invazif tedavi seçimini değiştirebiliyorsa ürodinamik testler ameliyat öncesi yapılmasını önermiştir. UPP veya VLPP'nin inkontinansın şiddetini derecelendirmek için kullanılmasını önermemiştir.

## 2.8. Görüntüleme

SÜİ hastalarında görüntülemenin rolü sınırlıdır. Hiçbir görüntüleme testinin SÜİ tedavisinin sonucunu öngördüğü gösterilmemiştir. Görüntüleme, mesane boyunu ve üretral hareketliliği ölçmek için güvenilir bir şekilde kullanılabilir, ancak Üİ'li hastalar için klinik fayda sağladığına dair bir kanıt yoktur. EAU kılavuzunda stres üriner inkontinansın rutin değerlendirmesinin bir parçası olarak üst veya alt üriner sistemin görüntülenmesinin yapılmasını önermemiştir.

## 3. TEDAVİ

SÜİ tedavisi; konservatif tedavi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi başlıkları altında incelenmektedir.

### 3.1. Konservatif tedavi

#### 3.1.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişikliklerinin arasında sıvı yönetimi, fiziksel aktivite artışı, mesane irrite edici maddelerin azaltılması (kafeinli veya gazlı içecekler, alkol, baharat

ve tütün), diyet düzenlenmesi, barsak alışkanlığının düzenlenmesi ve kilo kaybı yer almaktadır.

### 3.1.2. Obezite ve kilo kaybı

Obez olmak, AÜSS ve SÜİ için risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Üç randomize kontrollü çalışma kilo kaybının Üİ'yi iyileştirmede faydalı olduğu sonucuna varmıştır. EAU kılavuzunda AÜSS ve stres üriner inkontinansı olan obez kadınları kilo vermeye teşvik edilmesi önerilmektedir.

### 3.1.3. İdrarı kontrol altında tutma

İdrarı kontrol altında tutma; emici pedlerin, üriner kateterlerin, harici toplama cihazlarının ve intravajinal cihazların kullanımını içermektedir. Hafif Üİ'si olan kadınlar için tek kullanımlık pedler en etkili olduğu gösterilmiştir.

### 3.1.4. Pelvik taban kas egzersizleri

Pelvik taban kas eğitimi (PTKE), pelvik tabanın fonksiyonel ve morfolojik parametrelerini iyileştirmek ve böylece üretral stabiliteyi geliştirmek için kullanılır. Tek bir pelvik taban kas (PTK) kasılmasının etkisi levator hiatus alanının daralması, üretral kapanma basıncının artması, mesane ve rektumun kaldırılması ve böylece SÜİ'nin önlenmesidir.

Cochrane incelemesi, ICS ve NICE kılavuzları, SÜİ/MÜİ tedavisinde PTKE'yi desteklemek için en yüksek düzeyde kanıt olduğu sonucuna varmıştır. NICE kılavuzları literatür incelemesine göre, SÜİ ve MÜİ için ilk basamak tedavi olarak 3 aylık denetimli PTKE önermektedir. EAU kılavuzunda SÜİ veya MÜİ'si olan tüm kadınlar (yaşlı kadınlar ve doğum öncesi ve sonrası kadınlar dahil) ilk basamak tedavi olarak en az 3 ay denetimli yoğun PTKE önermektedir.

## 3.2. Farmakolojik Tedavi

### 3.2.1. Duloksetin

Duloksetin serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) ve noradrenalinin (NE) presinaptik geri alımını inhibe eder. Sakral omurilikte, sinaptik aralıktaki 5-HT ve NE konsantrasyonunun artması, pudendal motor nöronlar üzerindeki reseptörlerin uyarılmasını artırır ve bu da üretral çizgili sfinkterin dinlenme tonusunu ve kasılma gücünü artırır. Duloksetinin SÜİ'de uzun vadeli etkisini değerlendiren çalışmalarda bulantı, kusma, ağrı kuruluğu, kabızlık, baş dönmesi, uykusuzluk, uyku hali ve yorgunluk dahil olmak üzere yan etki insidansı

nedeniyle tedaviyi bırakma oranı yüksektir. EAU kılavuzunda diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen SÜİ'si olan ve invaziv tedavi istemeyen hastalara duloksetin (ruhsatlıysa) önermektedir. Kılavuz, duloksetinin yüksek yan etki riski nedeniyle doz titrasyonu kullanılarak başlatılması ve kesilmesi gerektiğini bildirmektedir.

### 3.2.2. Östrojen

Üretral basıncın korunmasında 4 östrojen duyarlı üretral katman mevcuttur olup SÜİ için oral, transdermal ve vajinal yoldan östrojen tedavisi denenmiştir. EAU kılavuzunda SÜİ ve vulvovajinal atrofi semptomları olan postmenopozal kadınlara vajinal östrojen tedavisi önermekte ve hormon replasman tedavisi (HRT) olarak oral konjuge östrojen alan ve SÜİ gelişen veya kötüleşen kadınlarda alternatif HRT'nin tartışılmasını önermektedir.

## 3.3. Cerrahi Tedavi

SÜİ'de uygulanan cerrahi prosedürler üretrovezikal bileşke desteğini iyileştirmeyi ve eksik üretral kapanmayı düzeltmeyi amaçlamaktadır. EAU kılavuzunda konservatif tedavilerde başarısız olan hastalara cerrahi prosedürler arasından avantaj ve dezavantajları bilgilendirilerek seçim yapmaları önerilmektedir.

Cerrahi prosedürler:

1. Retropubik kolposüspansiyon
  - Marshall-Marchetti-Krantz (MMK)
  - Burch
  - Paravajinal onarım
  - Laparoskopik retropubik kolposüspansiyon
2. Askı(Sling)
  - Midüretral sling (retropubik, transobturator)
  - Pubovajinal sling
3. Periüretral dolgu ajanları

### 3.3.1. Retropubik Kolposüspansiyon Ameliyatları

Retropubik kolposüspansiyon, mesane boynu ve üretra yakınındaki dokuların anterior pubik kemiklerin arkasındaki pelvis bölgesine kaldırılmasına yönelik cerrahi yaklaşımdır. Kolposüspansiyon terimi başlangıçta üretranın vajinal duvar tarafından askıya alınmasını ifade etmek için kullanılmıştır; artık genellikle paraüretral fasyayı ve bazen de vajina olmadan sadece bunu içermektedir. Açık retropubik kolposüspansiyonun 4 çeşidi vardır: Burch, Marshall-Marchetti-Krantz (MMK), paravajinal onarım, vajinal obturator raf (VOS).

### 3.3.1.1. Marshall-Marchetti-Krantz:

1949'da tanımlanan MMK prosedürü, vezikouretral bileşkenin (mesane boynu) simfizis pubisin periostuna doğru askıya alınmasıdır. Sütürler paraüretral fasya ve ön vajinal duvardan (mukoza hariç) geçirilerek üretranın her iki tarafına yerleştirilir. En proksimal sütürler mesane boynu seviyesine yerleştirilir. Her sütür simfizis kıkırdak kısmında uygun bir bölgeye geçirilir.

MMK prosedürü kolposüspansiyona benzer bir iyileşme sağlasa da osteitis pubis komplikasyonu gelişebilmektedir. MMK prosedürü SÜİ tedavisi için önerilmemektedir.

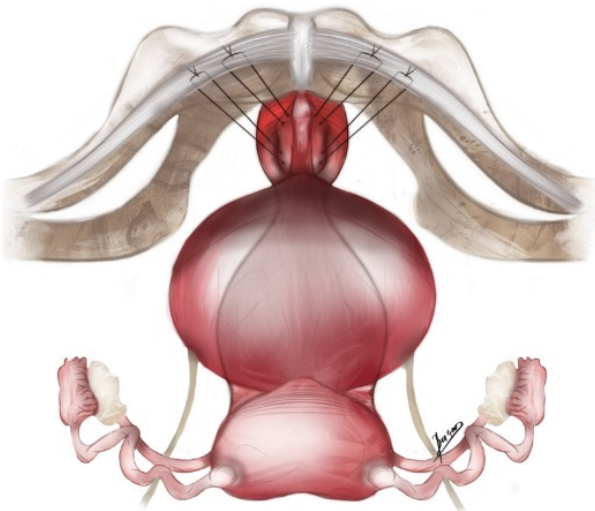
### 3.3.1.2. Burch Kolposüspansiyonu

Burch kolposüspansiyonu, ön vajinal duvarın ve paravezikal dokuların her iki tarafta 2 ile 4 sütür kullanılarak pelvik yan duvarın iliopektineal çizgisine doğru yükseltilmesidir. Her sütür fasya ve vajinal duvardan geçirilir ve vajinal mukozadan geçmemesine dikkat edilir. Paraüretral fasyanın sütürleri mesane boynuna ve üretraya çok yakın yerleştirilmemelidir. Sütürler sıkıca bağlanmamaya çalışılmamalıdır. Genellikle vajinal duvar Cooper ligamanlarına yaklaşmaz ve vajina ile ligamanlar arasında serbest sütür materyali görülür.

Burch, standart açık retropubik kolposüspansiyon prosedürü olarak kabul edilmektedir. Burch, primer ve tekrarlayan SÜİ için uzun ömürlü etkili bir tedavi olarak önerilebilir.

### 3.3.1.3. Paravajinal Onarım

Paravajinal defekt onarımı, pelvik fasyanın internal obrotur fasyaya bağlandığı bölgede lateralde varsayılan



Resim 1. Burch kolposüspansiyonu

bir fasyal zayıflığı kapatmayı amaçlamaktadır. Paravezikal bölgedeki dokuları yükseltmek yerine fasyal defekti kapatmayı amaçlar. Paravajinal defekt onarımı tek başına SÜİ tedavisi için önerilmemektedir.

### 3.3.1.5. Laparoskopik Retropubik Süspansiyon

Açık kolposüspansiyonunda olduğu gibi, sütürler mesane boynunun her iki tarafındaki paravajinal dokulara yerleştirilir ve daha sonra aynı taraftaki iliopektineal ligamanlara bağlanır. Transperitoneal veya ekstraperitoneal teknik kullanılabilir.

Laparoskopik yaklaşımın avantajları arasında daha az postoperatif ağrı, daha kısa sürede hastanede yatış ve daha hızlı iyileşme süreleri yer almaktadır. Dezavantajları arasında ise daha yüksek ameliyat maliyetleri ve daha fazla teknik zorluk bulunmaktadır.

Mesane veya üretral perforasyon oranı laparoskopikte açığa kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (%3,7'ye karşı %0,7). SÜİ tedavisi için hem açık hem de laparoskopik kolposüspansiyon ile yüksek subjektif kür oranları ilişkilidir. Objektif kür oranları açık kolposüspansiyonda laparoskopik kolposüspansiyona kıyasla daha yüksektir. Kolposüspansiyon, midüretral sling (MÜS)'e göre daha yüksek uzun dönem POP riski ile ilişkilidir.

EAU kılavuzunda SÜİ için cerrahi tedavi isteyen kadınlara, diğer cerrahi yöntemlere göre risk ve faydaların kapsamlı bir şekilde tartışılmasının ardından kolposüspansiyon (açık veya laparoskopik) önermektedir.

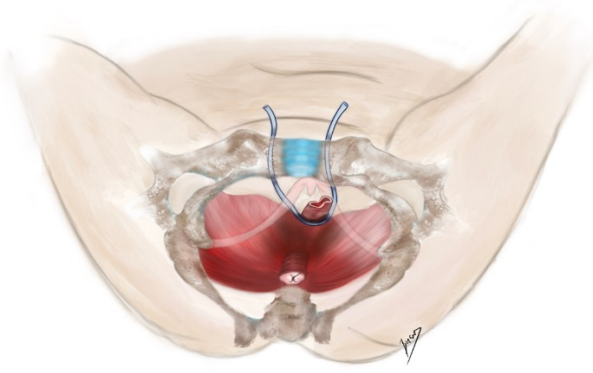
### 3.3.2. Sling (askı) ameliyatları

#### 3.3.2.1. Midüretral sling

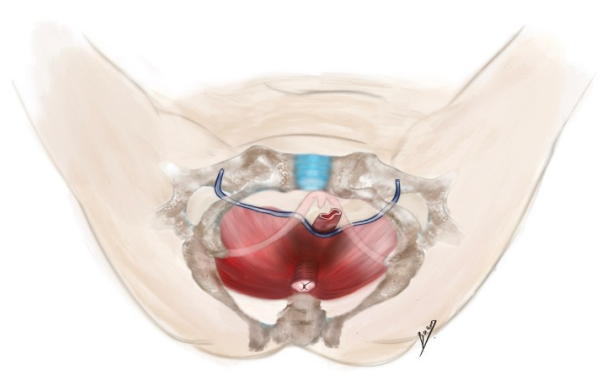
MÜS'ler günümüzde Avrupa'da SÜİ'li kadınlar için en sık kullanılan cerrahi girişimdir.

Geçtiğimiz yüzyıl boyunca, askı yapımı için otolog, allogreft, ksenogreft ve sentetik malzemeler ve teknikler kullanılmıştır.

Petros ve Ulmsten, puboüretral ligamentlerin, subüretral vajinal hamak ve pubokoksigeus kaslarının yeterli işlevinin kadınlarda konstanansın korunması için en önemli faktör olduğunu öne süren integral teoriyi önermiştir. Bu üç bileşenden herhangi birinin ameliyat, doğum, yaşlanma veya hormonal yoksunluk nedeniyle hasar görmesinin orta üretral fonksiyonunun bozulmasına ve idrar kaçırmaya neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ulmsten ve arkadaşları, 1998'de prosedürün adını gerilimsiz vajinal bant (TVT) olarak değiştirmişlerdir. 1998'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), SÜİ'li kadınlarda kullanılmak üzere ilk MÜS'ü onaylamış ve



Resim 2. Retropubik midüretal sling



Resim 3. Transobturator midüretal sling

askı ameliyatı oranı 3 kattan fazla artmıştır. Delorme, idrar yolu, barsak veya nörovasküler yapıların perforasyon potansiyelini en aza indirmek amacıyla transobturator MÜS yaklaşımını tanıtmıştır. İlk raporunda 40 kadının %97,5'inin inkontinansı tedavi edilmiş ve sadece bir kadında komplikasyon görülmüştür.

Amerikan üroloji derneği (AUA/SUFU) kılavuzu, SÜİ için ameliyat seçen hastalara retropubik veya transobturator MÜS'ün önerilebileceğine dair A sınıfı kanıta dayalı orta dereceli bir öneride bulunmuştur.

Richter ve arkadaşları retropubik ve transobturator MÜS prosedürlerinin benzer şekilde etkili ve güvenli olduğunu gösteren bir çalışma yayınlamıştır. Kadınlarda SÜİ tedavisi için retropubik ve transobturator MÜS'ün randomize eşdeğerlik çalışması, on iki ayda objektif iyileşme oranlarının eşdeğer olduğunu ancak 24 ayda eşdeğer olmadığını doğrulamaktadır (retropubik ve transobturator cerrahi için %77,3 ve %72,3 objektif iyileşme oranı).

Komplikasyon olarak retropubik teknikte mesane perforasyonu ve işeme disfonksiyonu oranı daha yüksek, transobturator teknikte inguinal bölge ağrısı olma olasılığı daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Retropubik MÜS cerrahisi için, aşağıdan yukarıya rota, subjektif kür açısından yukarıdan aşağıya göre %10 daha etkiliydi ve daha az işeme disfonksiyonu, mesane perforasyonu ve vajinal erozyon ile ilişkiliydi.

### 3.3.2.2. Pubovajinal sling

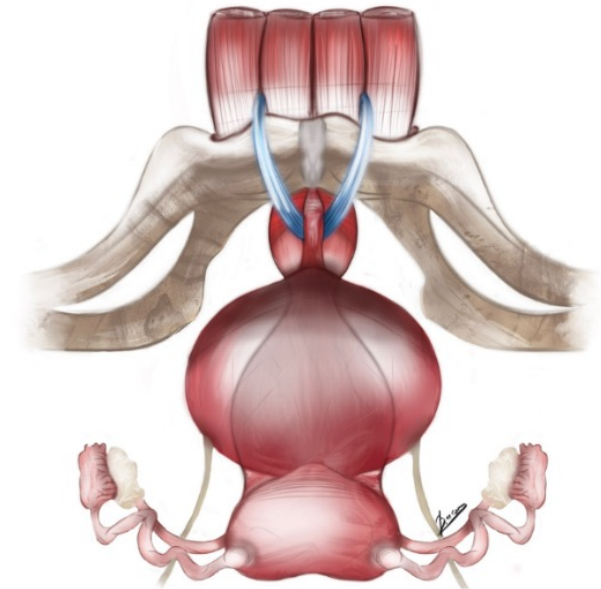
Blaivas ve Olsson, üretral hipermobilitiyi düzeltmek ve karın içi basınç değişikliklerinin neden olduğu basınç iletimini değiştirmek amacıyla mesane boynu askısı, pubovajinal sling (PVS)'i tanımlamaktadır.

Orta üretral kompleksin bir kısmında eksiklik, üretral hipermobilité, intrinsek sfinkter yetmezliği, MÜİ, eşlik eden sistosel, üretral divertikül ve nörolojik durumlarla ilişkili hem komplike olmayan hem komp-

like SÜİ'de yapılan cerrahi bir prosedürdür. Miyelo-displazili kadınlar gibi nörojenik SÜİ'si olan kadınlarda TAK'lar arasında olan SÜİ için etkilidir. Başarısız retropubik süspansiyonlar veya MÜS yerleştirilmesinden sonra tekrarlayan SÜİ tedavisinde etkilidir.

PVS yapımı için ideal malzeme steril, kanserojen olmayan ve biyoyumlu olmalıdır. Otolog materyaller PVS için altın standarttır, doku reaksiyonu ve üretral perforasyon olasılığı yok denecek kadar azdır. Günümüzde, rektus kılıfı veya fasya lata gibi otolog doku kullanımı, en güçlü kanıt tabanı ile en çok çalışılan materyaldir. Materyal boyutu: yaklaşık 2x8 cm olmalıdır. Sentetik materyaller daha yüksek greft enfeksiyonu ve perforasyon oranları ile ilişkilidir.

PVS cerrahisinde dikkat edilmesi gereken hususlar: rektus fasyasının gerginlik olmadan kapatılması gerekir (simfizis pubisten 2 cm veya daha fazla bir mesafenin korunması önemlidir). Endopelvik fasyanın



Resim 4. Pubovajinal sling-otolog



perforasyonu, retropubik boşlukta diseksiyon veya iğne geçişi öncesinde mesanenin boş olduğundan emin olmak önemlidir. Mesane ve uretranın bütünlüğünü sağlamak için ilk trokar geçişinden ve sonraki geçişlerden sonra sistoskopi yapılması önerilir.

### 3.3.3. Periüretal Enjeksiyonlar

Sistoskop kullanılarak periüretal dolgu ajanlarının submukozal enjeksiyonu, SÜİ için minimal invaziv bir tedavidir.

Bir Cochrane sistemik derlemede, 7 farklı intraüretal enjeksiyon türünün 14 denemesinden 2.004 hasta dahil edilmiştir: Sonuçlar, mevcut kanıt tabanının uygulamaya rehberlik etmek için yetersiz kaldığını belirtmektedir. Bulkamid®, kullanımıyla ilişkili erozyon veya ürün migrasyonu vakası olmaksızın daha olumlu bir güvenlik profiline sahip görünmektedir.

Periüretal enjeksiyonu genellikle güvenlidir ve en sık görülen yan etki İYE'dir. Ancak otolog yağ veya hyalüronik asit, sırasıyla ölümcül emboli ve lokal apse oluşumu riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20.
- C.K. Harding (Chair) MCLV-c, S. Arlandis et al. Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms. EAU Guidelines. 2024.
- Hammad FT. Prevalence, social impact and help-seeking behaviour among women with urinary incontinence in the Gulf countries: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;266:150-6.
- Hunskar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int.* 2004;93(3):324-30.
- Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *Jama.* 2008;300(11):1311-6.
- Minassian VA, Stewart WF, Wood GC. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):324-31.
- Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 Pt 1):715-21.
- Toozs-Hobson P, Freeman R, Barber M, Maher C, Haylen B, Athanasiou S, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for reporting outcomes of surgical procedures for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2012;23(5):527-35.
- Alvaro Lucioni MD KCKM. Evaluation and Management of Women With Urinary Incontinence and Pelvic Prolapse. In: Alan W. Partin M, PhD, Roger R. Dmochowski M, MMHC, FACS, Louis R. Kavoussi M, MBA, Craig A. Peters M, editors. Campbell-Walsh-Wein Urology 12th Edition. Elsevier Health Sciences 2021.
- Patnam R, Edenfield AL, Swift SE. Standing Vs Supine; Does it Matter in Cough Stress Testing? *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;23(5):315-7.
- Guralnick ML, Fritel X, Tarcan T, Espuna-Pons M, Rosier P. ICS Educational Module: Cough stress test in the evaluation of female urinary incontinence: Introducing the ICS-Uniform Cough Stress Test. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(5):1849-55.
- Farrell SA, Bent A, Amir-Khalkhali B, Rittenberg D, Zilbert A, Farrell KD, et al. Women's ability to assess their urinary incontinence type using the QUID as an educational tool. *Int Urogynecol J.* 2013;24(5):759-62.
- Hess R, Huang AJ, Richter HE, Ghetti CC, Sung VW, Barrett-Connor E, et al. Long-term efficacy and safety of questionnaire-based initiation of urgency urinary incontinence treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):244.e1-9.
- ICIQ Development Group. International Consultation on Incontinence Questionnaire Female Lower Urinary Tract Symptoms Modules (ICIQ-FLUTS). Bristol, UK: Bristol Urological Institute, <https://icq.net/icq-fluts>. 2014.
- Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):213-40.
- ACOG Practice Bulletin No. 155: Urinary Incontinence in Women. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):e66-e81.
- Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, Lemack GE, Thiruchelvam N, Tubaro A, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2018;73(4):596-609.
- Ghoniem G, Stanford E, Kenton K, Achari C, Goldberg R, Mascarenhas T, et al. Evaluation and outcome measures in the treatment of female urinary stress incontinence: International Urogynecological Association (IUGA) guidelines for research and clinical practice. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(1):5-33.
- Schick E, Dupont C, Bertrand PE, Jolivet-Tremblay M, Tessier J. Predictive value of maximum urethral closure pressure, urethral hypermobility and urethral incompetence in the diagnosis of clinically significant female genuine stress incontinence. *J Urol.* 2004;171(5):1871-5.
- Finazzi-Agrò E, Serati M, Salvatore S, Del Popolo G. Comments on "A randomized trial of urodynamics testing before stress-incontinence surgery" (N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1987-1997) From the Italian Society of Urodynamics. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(3):301-2.
- Morgan DM, Umek W, Guire K, Morgan HK, Garabrant A, DeLancey JO. Urethral sphincter morphology and function with and without stress incontinence. *J Urol.* 2009;182(1):203-9.
- Nguyen L, Jhaveri J, Tewari A. Surgical technique to overcome anatomical shortcoming: balancing post-prostatectomy continence outcomes of urethral sphincter lengths on preoperative magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2008;179(5):1907-11.
- Lugo T, Riggs J. Stress Incontinence. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.*
- Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med.* 2009;360(5):481-90.
- Chen CC, Gatmaitan P, Koepf S, Barber MD, Chand B, Schauer PR, et al. Obesity is associated with increased prevalence and severity of pelvic floor disorders in women considering bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(4):411-5.
- Hunskar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(8):749-57.

27. Gozukara YM, Akalan G, Tok EC, Aytan H, Ertunc D. The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. *Int Urogynecol J*. 2014;25(9):1219-25.
28. Fader M, Cottenden A, Getliffe K, Gage H, Clarke-O'Neill S, Jamieson K, et al. Absorbent products for urinary/faecal incontinence: a comparative evaluation of key product designs. *Health Technol Assess*. 2008;12(29):iii-iv, ix-185.
29. Miller JM, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. A pelvic muscle precontraction can reduce cough-related urine loss in selected women with mild SUI. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(7):870-4.
30. Bø K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2004;15(2):76-84.
31. Zubieta M, Carr RL, Drake MJ, Bø K. Influence of voluntary pelvic floor muscle contraction and pelvic floor muscle training on urethral closure pressures: a systematic literature review. *Int Urogynecol J*. 2016;27(5):687-96.
32. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):Cd005654.
33. NICE Guidance - Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management: © NICE (2019) Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. *BJU Int*. 2019;123(5):777-803.
34. Bump RC, Voss S, Beardsworth A, Manning M, Zhao YD, Chen W. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. *BJU Int*. 2008;102(2):214-8.
35. Vella M, Duckett J, Basu M. Duloxetine 1 year on: the long-term outcome of a cohort of women prescribed duloxetine. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(7):961-4.
36. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):Cd001405.
37. Lapitan MCM, Cody JD, Mashayekhi A. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):Cd002912.
38. Siobhan M. Hartigan MD CRCM, FRCS (Urol), Roger R. Dmochowski MD, MMHC, FACS. Retropubic Suspension Surgery for Incontinence in Women. In: Alan W. Partin M, PhD, Roger R. Dmochowski M, MMHC, FACS, Louis R. Kavoussi M, MBA, Craig A. Peters M, editors. *Campbell-Walsh-Wein Urology 12th Edition*. Elsevier Health Sciences 2021.
39. Mainprize TC, Drutz HP. The Marshall-Marchetti-Krantz procedure: a critical review. *Obstet Gynecol Surv*. 1988;43(12):724-9.
40. Marshall VF, Marchetti AA, Krantz KE. The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. *Surg Gynecol Obstet*. 1949;88(4):509-18.
41. Alex Gomelsky MD RRDM, MMHC, FACS. Slings. In: Alan W. Partin M, PhD, Roger R. Dmochowski M, MMHC, FACS, Louis R. Kavoussi M, MBA, Craig A. Peters M, editors. *Campbell-Walsh-Wein Urology 12th Edition*. Elsevier Health Sciences 2021.
42. Burch JC. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele, and prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 1961;81:281-90.
43. Richardson AC, Lyon JB, Williams NL. A new look at pelvic relaxation. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;126(5):568-73.
44. Brazzelli M, Javanbakht M, Imamura M, Hudson J, Moloney E, Becker F, et al. Surgical treatments for women with stress urinary incontinence: the ESTER systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2019;23(14):1-306.
45. Freites J, Stewart F, Omar MI, Mashayekhi A, Agur WI. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):Cd002239.
46. Rovner E, Chermansky C, Costantini E, Dmochowski R, Enemchukwu E, Ginsberg DA, et al. Recommendations of the SUFU/AUGS/ICS Female Stress Urinary Incontinence Surgical Publication Working Group: A Common Standard Minimum Data Set for the Literature. *Urogynecology (Phila)*. 2024.
47. Albo ME, Litman HJ, Richter HE, Lemack GE, Sirls LT, Chai TC, et al. Treatment success of retropubic and transobturator mid urethral slings at 24 months. *J Urol*. 2012;188(6):2281-7.
48. Guerrero KL, Emery SJ, Wareham K, Ismail S, Watkins A, Lucas MG. A randomised controlled trial comparing TVT, Pelvicol and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. *Bjog*. 2010;117(12):1493-502.
49. Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo KO, Cody JD, McClinton S, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):Cd003881.
50. Hoe V, Haller B, Yao HH, O'Connell HE. Urethral bulking agents for the treatment of stress urinary incontinence in women: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2021;40(6):1349-88.
51. Lee PE, Kung RC, Drutz HP. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. *J Urol*. 2001;165(1):153-8.
52. Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo K, Cody JD, McClinton S. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):Cd003881.



# Pelvik Organ Prolapsusları

**Burhan COŞKUN**

Pelvik organ prolapsusu (POP) uterus, mesane, kolon veya rektum gibi pelvik organlar için gerekli desteğin ortadan kalkması sonucu vajen içine protrüde olması veya vajinal intraoitusu geçmesi olarak tanımlanmaktadır. Prevalansı; klinik çalışmalarda farklı tanımlamaların kullanılması, tedavi talebi olmayan POP hastalarının çalışmalara dahil edilememesi gibi nedenlerden dolayı halen net değildir. Değişik hasta gruplarından elde edilen sonuçlara göre prolapsusu olan kadınların oranının %3-18 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Vajinal muayene ile %50'lere varan oranda tespit edilmektedir. POP için yaşam boyu cerrahi riski %11-19 olarak bulunmuştur. Etiyolojisi halen net olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojide suçlanan en önemli faktör doğum olup, doğum sırasında levator aninin genişlemesi, vaginal alanda, ligamanlarda ve fasyalarda özellikle fizik aktivite ile yükün artması ve zamanla bu yükün kaldırılamayacak düzeye gelmesi sonucunda prolapsusun oluştuğu teorisi güncelliğini korumaktadır. Doğum dışında geçirilmiş pelvik cerrahi, obezite ve barsak disfonksiyonu gibi nedenler POP için suçlanan diğer faktörlerdir.

Protrüde olan pelvik yapıya göre daha spesifik bir prolapsus tanımlaması yapmak klinik olarak daha anlamlıdır. Anterior kompartman prolapsusu terimi, mesanenin anterior vajinal duvardan herniye olmasını (sistosel); posterior kompartman prolapsusu, rektumun posterior duvardan herniye olmasını (rektosel) tarif etmektedir. Sistosel ve rektosel terimleri, cerrahi ya da radyolojik görüntülemeye ait tanımlar olup, bu terimleri muayene bulgusu olarak kullanmak doğru değildir. Vajinal apeksin vajenin intraoitusa doğru herniye olması apikal kompartman prolapsusu olarak adlandırılır. Apikal kompartmanın gerisinde serviks, uterus ve eşlik eden bağırsak içeriği de olabilir (enterosel). POP hastalarının yaklaşık yarısında herhangi bir semptom

yoktur. POP'un; hayat kalitesi, cinsel yaşam ve vücut algısı üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Vajende baskı ya da kitle hissinin yanında, işeme ve dışkılamaya ait semptomlar, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve cinsel problemler oluşabilir. Bu semptomlardan özellikle üriner semptomlar ve prolapsus birlikteliği üroloji pratiğinde önem taşımaktadır. Üriner semptomlar anterior kompartman prolapsuslarıyla ilgilidir. Endopelvik fasyanın yapısı nedeniyle defektler birden fazla kompartmanda görülebilir ve bir kompartman birden fazla defekt içerebilir. Bu nedenle POP ve stres üriner inkontinans (SÜİ) birlikteliği sık görülmektedir.

## ANAMNEZ

Hastalar, vajinal kitle ya da baskı hissi gibi prolapsus ile doğrudan ilgili semptomlardan ya da işeme, defekasyon ve seksüel disfonksiyona ait semptomlardan yakınabilirler. POP olan hastalarda pelvik taban disfonksiyonu ile ilgili tüm konular sorgulanmalıdır. Anamnezde özellikle doğum öyküsü ve spontan, operatif vajinal (epizyotomi, forseps kullanımı, vakum ile doğum), sezaryen gibi doğum şekilleri, makrozomik bebek, anal sfinkter laserasyonları (üçüncü ve dördüncü derece perineal laserasyonlar veya insizyonlar) sorgulanmalıdır. Hastaların çocuk sahibi olma isteği tedavi planlanması açısından sorgulanması gereken önemli bir konudur. Pek çok çalışmada, pelvik rekonstrüksiyon ve inkontinans ameliyatlarının çocuk isteği tamamlandıktan sonra yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca POP'a ve inkontinansa neden olabilecek radikal operasyonlar, alt üriner sistem denervasyonuna sebep olan anterior pelvik ekzanterasyon, pelvik adhezyonlar veya üriner fistüller de sorgulanmalıdır.

Pelvik tabanın değerlendirilmesi için çok sayıda anket geliştirilmiştir. Son olarak, çok disiplinli bir ça-

lışma grubu, pelvik taban bozukluklarına özgü, hasta tarafından bildirilen sonuçları değerlendirmek için 'IMPACT' başlıklı anketin kullanılmasını önermiştir. Bu sorgulama formunda fekal inkontinans, konstipasyon, üriner inkontinans, prolapsus ve seksüel fonksiyon sorgulanmaktadır.

## FİZİK MUAYENE

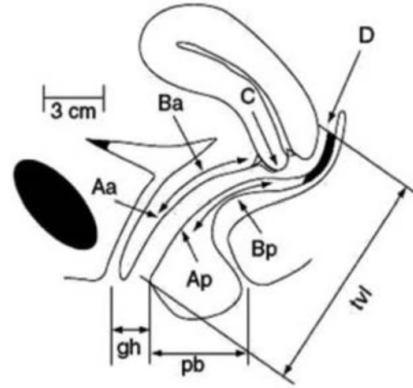
POP tanısı pelvik muayene ile gerçekleştirilir. Muayenenin öncelikle dorsal litotomi pozisyonunda yapılması, daha sonra ayakta yapılması önerilmektedir. Muayeneye inspeksiyonla başlanır. Hastaya normal pozisyonda ve valsalva yaptırılarak bakılır, prolabe olan kompartmanlar not edilir, deri ve mukozadaki lezyonlar ile ülserasyonlar kaydedilir. Spekulum veya Sims ekartörü ile kompartmanların değerlendirilmesi yapılır. Vajene spekulum yerleştirilir ve yavaşça çıkarılır, apeksin yer değiştirmesi not edilir. Anterior kompartman Sims ekartörü ya da spekulumun posterior bacağına posterior vajinal duvara yerleştirilmesi ile değerlendirilir. Bu işlem normal pozisyonda ve valsalva ile yapılır. Benzer şekilde posterior kompartman da değerlendirilir. Bimanuel muayene ile eşlik edebilecek jinekolojik durumların dışlanması da önemlidir.

Prolabe olan yapılar genellikle multiple olsa da vajinal muayene sırasında elde edilen bazı bulgular spesifik defekt bölgelerine işaret edebilir. Orta hat defektleri endopelvik fasyadaki vertikal defektlerden kaynaklanır. Genellikle üetrovezikal bileşkeyi etkilerler ve SÜİ gelişiminde rol oynarlar. Bu tip defektlerde genellikle vajinal rugalar kaybolur ya da ileri derecede azalır. Paravajinal defektler ise lateral vajinal duvarın arkus tendineus fasyasının pelvisten ayrılması sonucu oluşur. Tek ya da çift taraflı gözlenebilir.

Üetrovezikal açının kaybına ve şiddetli SÜİ gelişmesine neden olur. Paravajinal defektlerin muayenesi bir forseps yardımıyla lateral vajinal duvara yerleştirilerek duvarın yukarı kaldırılmasıyla yapılır. Prolapsusun düzelmesi paravajinal defekt lehine yorumlanır. Genellikle rugalar korunmuştur.

Günlük pratik uygulamada kolay olmasa da klinik araştırmalarda POP derecesini belirlemede standart olarak POP-Q sistemi kullanılmaktadır. Buna göre her kompartmana ait kantitatif ölçümler elde edilir. Himene olan uzaklığına göre 6 adet nokta ölçülür ve elde edilen noktalardan evreleme yapılır (Resim 1) (tablo 1-2). Himenden yukarıda olan noktalar negatif olarak belirtilirken, aşağıdakiler pozitif olarak not edilir. Total vajinal uzunluk dışındaki tüm ölçümler valsalva ile gerçekleştirilir.

Anterior duvar	Anterior duvar	Serviks veya kaf
Aa	Ba	C
Genital Hiatus	Perinal cisim	Total vajina uzunluk
gH	pB	TVL
Posterior duvar	Posterior duvar	Posterior fornix
Ap	Bp	D



**Resim 1.** POP-Q evrelemesinde kullanılan noktalar

**Tablo 1.** POP-Q noktaların tanımlanması

<b>Aa</b>	Anterior vajinal duvardan himene 3 cm proksimal uzaklık	-3 ile +3
<b>Ba</b>	Geriye kalan anterior vajinal duvarın en distal pozisyonu	-3 ile TVL
<b>C</b>	Serviks veya vajinal kafın en distal köşesi	
<b>D</b>	Posterior fornix	
<b>Ap</b>	Posterior vajinal duvardan himene 3 cm proksimal uzaklık	-3 ile +3
<b>Bp</b>	Geriye kalan posterior vajinal duvarın en distal pozisyonu	-3 ile TVL
<b>Genital hiatus (gh):</b> Eksternal üretral meadan posterior orta hat himene olan mesafe		
<b>Perineal cisim (pb):</b> Gh'nin posterior sınırından anal açıklığın ortasına kadar mesafe		
<b>Total vajinal uzunluk (TVL):</b> D ve C noktaları normal pozisyonlarına geldiğinde vajinanın derinliği		

**Tablo 2.** POP-Q Evreleme sistemi

EVRE 0	Aa, Ap, Ba, Bp = -3 cm ve C veya D ≤ - (tv1-2) cm
EVRE 1	Evre 0 kriterleri karşılanmamakla birlikte önde gelen köşe < -1 cm
EVRE 2	Önde gelen köşe ≥ 1cm fakat ≤ +1cm
EVRE 3	Önde gelen köşe > +1 cm fakat < + (tv1-2) cm
EVRE 4	Önde gelen köşe ≥ + (tv1-2) cm

## BADEN - WALKER HALFWAY SİSTEMİ

POP değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer sistem Baden-Walker Halfway sistemidir. Prolapsusun düzeyi, vajenin alt bölgesinden her birine 0–4 arasında bir rakam verilerek kaydedilir. Bu sistemde:

- 0: Normal pozisyonu,
- 1: Hymene olan mesafenin yarısına kadar,
- 2: Hymene ulaşan,
- 3: Hymenden sonra yarı mesafeye kadar,
- 4: Mümkün olan maksimum prolapsusu temsil etmektedir.

## BASİTLEŞTİRİLMİŞ PELVİK ORGAN PROLAPSUS SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

Hymen referans noktasına göre serviks, posterior forniks, ön ve arka vajinal duvar olmak üzere toplam 4 nokta kriter alınarak ölçüm yapılmıştır. Her bir nokta için prolapsusun evresi Tablo 3’de gösterildiği gibi değerlendirilmiştir.

## GİZLİ İNKONTİNANS VE PROLAPSUS REDÜKSİYON STRES TESTİ

Gizli inkontinans, prolapsusu olan ve günlük hayattanda üriner inkontinans şikayeti olmayan bir hastanın klinik veya ürodinamik testler sırasında, prolapsusun redükte edilmesiyle birlikte inkontinansın saptanması olarak tanımlanabilir. Bunun yanında bu tanımlama, POP cerrahisi sonrası yeni ortaya çıkan inkontinans durumunu tarif etmek için de kullanılabilir. Anterior vajinal duvarın ileri evre prolapsuslarının, uretranın kendi üzerine katlanması sonucunda oluştuğu düşü-

nülmektedir. Gizli inkontinans bulunma oranları oldukça değişken olup çalışmalarda %6-83 arası değerler bildirilmiştir. Test sırasında tam olarak prolapsus cerrahisi taklit edilemediği gibi, test sırasında üretraya gerilim uygulanabilir veya üretra obstrükte olabilir. Tarif edilen birçok test olmasına rağmen henüz altın standart bir yöntem yoktur. Avrupa Üroloji Derneği nörojenik olmayan kadın alt üriner sistem semptomları kılavuzunda prolapsus redüksiyonu ile stres testi muayenesinin gizli inkontinansı ortaya çıkartabileceği belirtilmektedir.

Redüksiyon için ucu pamuklu çubuklar (Q-tip), halka forsepler, peserler, ayrılmış spekulum veya elle redüksiyon gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. İdeal yöntem, redüksiyonun hasta ayaktaiken yapılmasıdır. Bunlar içerisinde peserlerin kullanımı, ürodinamik olarak stres inkontinansı göstermede en az etkili olanıdır. Peserler, maksimal üretra kapanma basıncını ve fonksiyonel üretral uzunluğu artırdığından, yanılığa neden olabilir. Test gerçekleştirilirken mesanenin en az 300 ml dolu olması önerilir.

## ÜRODİNAMİK İNCELEMELER

Fizik muayene sırasında gizli inkontinansı ortaya koymak için uygulanan yöntemlerin yanında ürodinamik incelemeler de bu konuda tam bir doğruluk sağlamaktadır. Ürodinamik incelemeler prolapsusu redükte ederek veya etmeden uygulanabilir. Detrusor aktivitesini değerlendirmek için ürodinami önemli bir tetkik olup, prolapsus nedeniyle detrusor aşırı aktivitesi veya azalmış detrusor aktivitesi görülebilmektedir. Ürodinamik olarak değerlendirilmesi gereken durumlardan birisi de SÜİ dir. Yapılan bir retrospektif çalışmada,

**Tablo 3.** Basitleştirilmiş Pelvik Organ Prolapsus Sınıflandırma Sistemi

EVRE 1	Prolapsusun en distal bölümü, hymenin 1 cm’ den fazla üzerindedir.
EVRE 2	Prolapsusun en distal bölümü, hymenin 1 cm üzeri ile 1 cm altı arasındadır.
EVRE 3	Prolapsusun en distal bölümü, hymenin 1 cm altından daha fazla dışarı çıkar.
EVRE 4	Alt genital yolun tam eversiyonudur.

POP cerrahisi uygulanan kadınlarda üretral kapanma basıncı düşük olanlarda post operatif dönemde anlamlı olarak daha fazla SÜİ gözlemlendiği bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ürodinamik parametrelerin SÜİ'yi tahmin etmede çok güçlü olmadığı sonucuna varılmıştır.

## TEDAVİ

Prolapsus semptomatik hastalarda tedavi edilmelidir. Cerrahi tedaviden önce pelvik taban eğitimi, yaşam değişiklikleri ve vajinal peserler önerilebilir. Pelvik taban eğitimi, özellikle düşük evredeki prolapsuslarda etkiliyken; peserler, cerrahi tedavi istemeyen ya da cerrahi için uygun olmayan hastalarda bir seçenek olabilir. Cerrahi endikasyonlar; semptomatik, konservatif tedaviye yanıtızsız, çocuk istemi olmayan hastalar olarak özetlenebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak her on kadından birine POP veya SÜİ nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

POP cerrahi tedavi yöntemine karar verilirken prolapsusun lokalizasyonu, derecesi, hastanın seçimi gibi faktörler önemlidir. Vajinal ya da abdominal yolla uygulanan, mesh kullanılan veya doğal doku onarımlarını içeren, histerektomi ile birlikte ya da uterusun bulunduğu birçok rekonstrüksiyon yöntemi tanımlanmıştır.

## ANTERİOR KOMPARTMAN PROLAPSUSLARINDA CERRAHİ

Anterior kompartman defektleri en sık rastlanan prolapsus tipidir. Temel olarak orta hatta ya da paravajinal bölgede destek kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır. Genellikle orta hat defektlerinde vajinal rugalar silinmiş, paravajinal defektlerde ise rugalar korunmuştur. Anterior kompartman prolapsuslarının tedavisinde vajinal ya da abdominal birçok yöntem tarif edilmiştir. Vajinal cerrahilerin kısa hospitalizasyon süresi ve eş zamanlı orta üretra gergisiz slingleri uygulayabilme gibi avantajları söz konusudur.

Vajinal cerrahilerde, anteriordan yapılan kolporafi operasyonları, sakrokolpopeksi gibi prosedürler bulunmaktadır. Bu operasyonlar sırasında hastanın genel durumu, prolapsusun derecesi ve eşlik eden diğer pelvik taban bozuklukları göz önünde bulundurularak cerrahi yöntem seçilmelidir. Abdominal yaklaşımlar ise daha invaziv olup, genellikle daha karmaşık vakalarda tercih edilmektedir. Bu yaklaşımlar arasında laparoskopik veya robotik cerrahiler de yer almaktadır. Bu yöntem-

ler, daha uzun operasyon süresi ve hospitalizasyon gerektirebilir ancak bazı durumlarda daha uzun vadeli sonuçlar sağlayabilir.

## ANTERİOR KOLPORAFİ

Anterior kolporafi, anterior vajinal kompartman prolapsuslarının tedavisinde sıklıkla kullanılan ve nispeten uygulanması kolay bir vajinal cerrahi yöntemdir. Bu cerrahide amaç puboservikal fasyanın plikasyonunu sağlamaktır. Aslında "puboservikal fasya" gerçek anlamda bir fasyadan çok vajenin musküler ve serozal tabakasını tanımlamaktadır. Anterior vajinal doğal doku onarımlarının başarısı %30-100 ve rekürrens oranları %0-92 arasında değişmektedir. Bu yöntem sonrası nüfus sık görülmesinin altında yatan nedenlerden biri paravajinal destek dokusuna onarım yapılmamış olmasıdır.

Eşlik eden SÜİ hastalarında, inkontinansa yönelik ek cerrahi girişim uygulanacak ise anterior kolporafi tamamlandıktan sonra gerçekleştirilmelidir. Orta üretra slingleri uygulanacak ise başka bir insizyon yapılmalıdır. Kanama, anterior kolporafinin en sık komplikasyondur ve kan transfüzyonu gerekebilir. Nadir görülen diğer komplikasyonlar arasında yara yeri enfeksiyonu, disparoni, mesane, üreter ve üretra yaralanmaları bulunmaktadır.

## MEŞ KULLANILAN CERRAHİ YÖNTEMLER

Doğal onarımların yüksek rekürrens oranları, polipropilen meş kullanım fikrini doğurmuştur. Meş kullanılan anterior onarımlar daha yüksek başarıya sahip olmakla birlikte doğal onarımlara göre daha yüksek komplikasyon oranlarını ortaya çıkarmıştır. Meş kullanımı vajinal ekstrüzyon, erozyon, disparoni, pelvik ağrı ve enfeksiyona neden olabilir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi Kurumu (FDA); 2008 ve 2011 yıllarında meş kitlerinin neden olduğu komplikasyonlar ile ilgili uyarıda bulunmuş ve son olarak 2019 yılında transvajinal meş kitlerinin kullanımını yasaklamıştır. Bu uyarı ve yasaklardan sonra meş kitleriyle yapılan onarımlarda azalma gözlenmektedir. Artık vajinal meş kitleri kesinlikle kullanılmamalıdır. Meş kullanılan cerrahi yöntemlerin avantajları ve riskleri göz önünde bulundurularak, bu tür cerrahilerin uygulanmasından kaçınılmalıdır. Meş materyallerinin gelişimi ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelerle ilgili gelecekteki gelişmeler, şu an için mevcut yasak ve kısıtlamalar nedeniyle pratikte yer bulmamaktadır.

## PARAVAJİNAL ONARIMLAR

Anterior kompartman prolapsuslarının çoğu lateral defektleri içermektedir. Tarif edilen paravajinal onarımların çoğu açık ya da laparoskopik olarak abdominal yolla yapılmaktadır. Literatürde cerrahi başarı oranları %60-93 arasında değişmektedir. Vajinal yoldan yapılan onarım ise Raz tarafından Four Corner yöntemi olarak tarif edilmiştir. SÜİ tedavisinde de etkili olduğu düşünülen yöntemin uzun dönem sonuçlarının yeterli olmaması nedeniyle günümüzde terk edilmiştir. Zimmern tarafından revize edilen yöntemin uzun dönem sonuçları umut vericidir.

Anterior vajinal duvar askısı olarak tanımlanan yöntem, vajinal duvara paralel olarak geçilen ve rektus fasyası üzerine gergisiz olarak bağlanan helikal sütürleri içermektedir. Yüz yirmi bir kadının ortalama 5.8 yıl takibini içeren seride, anterior kompartmanda rekürrens oranı %7.4 iken multipl kompartmanlarda %19 olarak bulunmuştur. Her ne kadar umut verici sonuçlar olsa da, bu yöntem geniş kitlelerce halen kabul görmemiştir.

## VAJİNAL APEKS PROLAPSUSUNDA TEDAVİ

Özellikle vajinal apeksin eşlik ettiği ileri evre anterior kompartman prolapsus varlığında, abdominal sakrokolpopeksi, sakrospinöz ligaman süspansiyonu, bilateral uterosakral süspansiyon, McCall culdoplasti, ileokoksigeus vault süspansiyonu operasyonları; açık, laparoskopik ve robotik yollar ile uygulanabilmektedir. Bu yöntemler içinde laparoskopik ya da robotik sakrokolpopeksi ve vajinal sakrospinöz ligaman fiksasyonu (SSLF) günümüzde popülerdir.

Abdominal yöntemler vajinal topografiyi sağlamada daha etkiliyken, vajinal yöntemlerin daha az morbidite ve hızlı iyileşme avantajı mevcuttur. Bununla birlikte laparoskopik ve robotik cerrahi ile birlikte bu dezavantaj ortadan kalkmaktadır. Bu minimal invaziv yöntemler, hem vajinal hem de abdominal yöntemlerin avantajlarını birleştirerek optimal sonuçlar sunmaktadır.

Laparoskopik ve robotik sakrokolpopeksi, yüksek başarı oranları ve düşük komplikasyon riskleri ile dikkat çekmektedir. Vajinal sakrospinöz ligaman fiksasyonu ise özellikle ileri yaştaki ve genel anestezi riski yüksek olan hastalarda tercih edilebilmektedir. Her iki yöntemin de uzun dönem sonuçları, uygun hasta seçimi ve doğru cerrahi teknikle oldukça başarılıdır.

## SAKROSPİNOZ LİGAMAN FİKSASYONU

Sakrospinöz ligaman fiksasyonu (SSLF), vajinal uzunluğu yeterli olan hastalarda vajinal yolla uygulanan bir yöntemdir. Sakrospinöz ligaman, spina iskiadika ile koksiks arasında yer alır. Amaç, vajinal apeksi sakrospinöz ligamanlardan birine sütüre ederek vajen uzunluğunu koruyan bir onarım gerçekleştirmektir. Özellikle sol tarafta rektum komşuluğu nedeniyle sağ taraf tercih edilmektedir.

SSLF'nin komplikasyonları arasında sistit (%4.5), kan transfüzyonu gerektiren kanama (%0.5-2.5), rektal yaralanma (%0.6-0.8), mesane yaralanması, ateş veya apse (%4.1), gluteal ağrı (%2), ve sinir hasarı (%1.8) bulunmaktadır. Başarı oranları %67-99 arasında değişmekle beraber, uzun dönem takibini değerlendiren yeni bir çalışmada 5 yıllık subjektif başarısızlık %41.8, objektif başarısızlık %61.8 olarak bildirilmiştir.

Yeni araştırmalar, SSLF'nin kısa ve uzun dönem sonuçları hakkında daha güncel veriler sunmaktadır. Örneğin, 6 aylık takipte apikal prolapsusun %75'inde evre 2'den daha düşük seviyede olduğu, %18'inde ise anterior vajinal duvar prolapsusu görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca, hastaların %74'ü vajinal şişkinlikten dolayı rahatsızlık hissetmemiştir.

## UTEROSAKRAL LİGAMAN SÜSPANSİYONU

Uterosakral ligaman fiksasyonu, son yıllarda ilgi gören bir operasyon olup, vajinal veya laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. Uterosakral ligamanlar sakrumdan köken alır ve serviksin yakınında seyredir. Başarı oranları apikal kompartman için %98, anterior kompartman için %81 ve posterior kompartman için %87 olarak bildirilmiştir. Uzun dönem takipte objektif başarısızlık %47.5, subjektif başarısızlık %37.4 olarak rapor edilmiştir. Üreteral obstrüksiyon (%1.8), kan transfüzyonu gereksinimi (%1.3) ve pelvik organ hasarı (%0.4) görülebilen komplikasyonlar arasındadır.

Laparoskopik uterosakral ligaman süspansiyonu (LUSLS) ile ilgili yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analizde, bu yöntemle yapılan cerrahilerin güvenli ve dayanıklı olduğu, komplikasyon oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir. LUSLS ve vajinal yaklaşımlar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise her iki yöntemin de benzer başarı oranlarına sahip olduğu, ancak LUSLS'nin daha az invaziv olduğu ve daha hızlı iyileşme sağladığı belirtilmiştir.



## SAKROKOLPOPEKSİ

Abdominal sakrokolpopeksi, vajinal apeks prolapsus onarımında popüler bir yöntemdir ve açık cerrahi, laparoskopik veya robotik olarak gerçekleştirilebilir. Bu yöntemde literatürde %100'e yakın başarı oranları raporlanmıştır. Ancak vajinal yöntemlerle karşılaştırıldığında, abdominal sakrokolpopeksi ile daha uzun hastanede kalış süresi ve daha fazla kan kaybı bildirilmiştir. Laparoskopik ve robotik yöntemlerle ise daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az postoperatif ağrı elde edilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, laparoskopik sacrocolpopexy'nin (LSC) uzun dönem sonuçlarının oldukça başarılı olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada, LSC uygulanan hastaların 10 yıllık takip sonuçları incelenmiş ve %90'a varan memnuniyet oranları rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, nüks oranlarının düşük olduğu ve hastaların büyük bir çoğunluğunda prolapsus semptomlarının kontrol altına alındığı bildirilmiştir.

Sakrokolpopeksi'nin komplikasyonları arasında kanama, ileus, tromboembolik olaylar ve meş ekstruzyonu riski bulunmaktadır. Meş ekstruzyon oranı %5-10 arasında değişmektedir. Ayrıca, enfeksiyon, fazla kanama, yakın organlara zarar verme ve cerrahi sonrası ağrı gibi genel cerrahi riskler de mevcuttur.

## PROLAPSUS VE İNKONTİNANS BİRLİKTELİĞİ

Pelvik organ prolapsusu (POP) cerrahisi ile birlikte inkontinansa yönelik bir operasyon uygulanacaksa, tercih edilecek inkontinans cerrahisi, POP için seçilen yöntemle aynı bölgeden yapılmalıdır. Örneğin, sakrokolpopeksi ile birlikte Burch kolposuspansiyon tercih edilebilirken, vajinal bir yöntemde orta üretra slingleleri tercih edilebilir. Bununla birlikte, orta üretra gevşek slingleleri, kolay uygulanabilirlikleri nedeniyle birçok cerrah tarafından yaygın olarak tercih edilmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği'nin 2023 kılavuzuna göre, semptomatik ya da gizli inkontinansı olan ve POP nedeniyle cerrahi uygulanacak hastalara, tüm fayda ve komplikasyonlar anlatılarak eş zamanlı inkontinans cerrahisi önerilmektedir. Kılavuzda ayrıca, semptomatik ya da gizli inkontinansı olmayan hastaların yeni gelişebilecek inkontinansa karşı uyarılması gerektiği belirtilmiştir. Profilaktik cerrahi girişimlerin faydaları net olmadığı gibi, yan etkiler potansiyel kazanımların önüne geçebilir. Bu nedenle, cerrahi müdahalelerin planlanması sürecinde hasta bilgilendirmesi ve risklerin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *International Urogynecology Journal*. 2013 Nov;24(11):1783-90.
2. Wu JM, Matthews CA, Conover MM, Pate V, Jonsson Funk M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*. 2014 Jun;123(6):1201-1206.
3. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, Bø K, Costantini E, et al. European Association of Urology Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 2021.
4. DeLancey JO. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Oct;28(5):420-9.
5. Giri A, Hartmann KE, Hellwege JN, Velez Edwards DR, Edwards TL. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jul;217(1):11-26.e3.
6. Lowder JL, Ghetti C, Nikolajski C, Oliphant SS, Zyczynski HM. Body image perceptions in women with pelvic organ prolapse: a qualitative study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 May;204(5):441.e1-5.
7. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1027-38. PubMed PMID: 17382829. Epub 2007/03/27. eng.
8. White GR. Cystocele--a radical cure by suturing lateral sulci of the vagina to the white line of pelvic fascia. 1909. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 1997;8(5):288-92.
9. Togami JM, Chow D, Winters JC. To sling or not to sling at the time of anterior vaginal compartment repair. *Current Opinion in Urology*. 2010 Jul;20(4):269-74.
10. Richardson AC, Lyon JB, Williams NL. A new look at pelvic relaxation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1976 Nov 1;126(5):568-73.
11. Bordeianou LG, Anger JT, Boutros M, Birnbaum E, Carmichael JC, Connell KA et al. Measuring Pelvic Floor Disorder Symptoms Using Patient-Reported Instruments: Proceedings of the Consensus Meeting of the Pelvic Floor Consortium of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, the International Continence Society, the American Urogynecologic Society, and the Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(1):1-15.
12. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996 Jul;175(1):10-7.
13. Persu C, Chapple CR, Cauni V, Gutue S, Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) - a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life*. 2011 Jan-Mar;4(1):75-81.
14. Baden WF and Walker T. Surgical repair of vaginal defects: JB Lippincott; 1992.
15. Swift S, Morris S, McKinnie V, Freeman R, Petri E, Scotti RJ, Dwyer P. Validation of a simplified technique for using the POPQ pelvic organ prolapse classification system. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 Nov;17(6):615-20.
16. Lo TS, Nagashu S, Hsieh WC, Uy-Patrimonio MC, Yi-Hao L. Predictors for detrusor overactivity following extensive vaginal pelvic reconstructive surgery. *Neurourol Urodyn*. 2018 Jan;37(1):192-199.
17. Lo TS, Chua S, Uy-Patrimonio MC, Kao CC, Lin CH. Clinical outcomes of detrusor underactivity in female with advanced pelvic organ prolapse following vaginal pelvic reconstructive surgery. *Neurourol Urodyn*. 2018 Sep;37(7):2242-2248.

18. Ellstrom Engh AM, Ekeryd A, Magnusson A, Olsson I, Otterlind L, Tobiasson G. Can de novo stress incontinence after anterior wall repair be predicted? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011 May;90(5):488-93.
19. Bhatia NN, Bergman A, Gunning JE. Urodynamic effects of a vaginal pessary in women with stress urinary incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1983 Dec 15;147(8):876-84.
20. Roovers JP, van Laar JO, Loeld C, Bremer GL, Mol BW, Bongers MY. Does urodynamic investigation improve outcome in patients undergoing prolapse surgery? *Neurourology and Urodynamics*. 2007;26(2):170-5.
21. Brown JS, Waetjen LE, Subak LL, Thom DH, Van den Eeden S, Vittingho E. Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002 Apr;186(4):712-6.
22. Beck RP, McCormick S, Nordstrom L. A 25-year experience with 519 anterior colporrhaphy procedures. *Obstetrics and Gynecology*. 1991 Dec;78(6):1011-8.
23. Weber AM, Walters MD. Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. *Obstetrics and Gynecology*. 1997 Feb;89(2):311-8.
24. Clemons JL, Weinstein M, Guess MK, Alperin M, Moalli P, Gregory WT, et al. Impact of the 2011 FDA transvaginal mesh safety update on AUGS members' use of synthetic mesh and biologic grafts in pelvic reconstructive surgery. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*. 2013 Jul-Aug;19(4):191-8.
25. Urogynecologic Surgical Mesh Implants. U.S. Food and Drug Administration. April 2019. Accessed on June, 2021.
26. Lavelle RS, Christie AL, Alhalabi F, Zimmern PE. Risk of prolapse recurrence after native tissue anterior vaginal suspension procedure with intermediate to long-term follow-up. *J Urol*. 2016 Apr;195(4 Pt 1):1014-20. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.138.
27. Petri E, Ashok K. Sacrospinous vaginal fixation--current status. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011 May;90(5):429-36.
28. Jelovsek JE, Barber MD, Brubaker L, Norton P, Gantz M, Richter HE et al. Effect of Uterosacral Ligament Suspension vs Sacrospinous Ligament Fixation With or Without Perioperative Behavioral Therapy for Pelvic Organ Vaginal Prolapse on Surgical Outcomes and Prolapse Symptoms at 5 Years in the OPTIMAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1554-1565. doi: 10.1001/jama.2018.2827.
29. Margulies RU, Rogers MA, Morgan DM. Outcomes of transvaginal uterosacral ligament suspension: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):124-34.
30. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 30;11:CD004014.
31. Mueller MG, Jacobs KM, Mueller ER, Abernethy MG, Kenton KS. Outcomes in 450 Women After Minimally Invasive Abdominal Sacrocolpopexy for Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016 Jul-Aug;22(4):267-71.
32. Costantini E, Mearini L, Lazzeri M, Bini V, Nunzi E, di Biase M et al. Laparoscopic Versus Abdominal Sacrocolpopexy: A Randomized, Controlled Trial. *J Urol*. 2016 Jul;196(1):159-65. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.089.
33. Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Visco A, Weber AM, Cunddi GW, et al. Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. *Obstetrics and Gynecology*. 2008 Jul;112(1):49-55.
34. Costantini E, Lazzeri M, Bini V, Del Zingaro M, Zucchi A, Porena M. Pelvic organ prolapse repair with and without prophylactic concomitant Burch colposuspension in continent women: a randomized, controlled trial with 8-year follow-up. *The Journal of Urology*. 2011 Jun;185(6):2236-40.
35. Wei JT, Nygaard I, Richter HE, Nager CW, Barber MD, Kenton K, et al. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *The New England Journal of Medicine*. 2012 Jun 21;366(25):2358-67. PubMed PMID: 22716974.
36. Boudy AS, Thubert T, Vinchant M, Hermieu JF, Villefranche V, Defieux X. Outcomes of laparoscopic sacropexy in women over 70: A comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Dec;207:178-183. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.008. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27865942.
37. Lucot JP, Cosson M, Verdun S, Debodinance P, Bader G, Campagne-Loiseau S, Salet-Lizee D, Akladios C, Ferry P, De Tarrayac R, Delporte P, Curinier S, Defieux X, Blanc S, Capmas P, Duhamel A, Fritel X, Fauconnier A. Long-term outcomes of primary cystocele repair by transvaginal mesh surgery versus laparoscopic mesh sacropexy: extended follow up of the PROSPERE multicentre randomised trial. *BJOG*. 2022 Jan;129(1):127-137. doi: 10.1111/1471-0528.16847. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34264001.
38. Baines G, Price N, Jefferis H, Cartwright R, Jackson SR. Mesh-related complications of laparoscopic sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J*. 2019 Sep;30(9):1475-1481. doi: 10.1007/s00192-019-03952-7. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31041499.
39. Zhang CY, Sun ZJ, Yang J, Xu T, Zhu L, Lang JH. Sacrocolpopexy compared with transvaginal mesh surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Jan;128(1):14-23. doi: 10.1111/1471-0528.16324. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32426903.
40. Jelovsek JE, Barber MD, Brubaker L, Norton P, Gantz M, Richter HE, Weidner A, Menefee S, Schaffer J, Pugh N, Meikle S; NICHD Pelvic Floor Disorders Network. Effect of Uterosacral Ligament Suspension vs Sacrospinous Ligament Fixation With or Without Perioperative Behavioral Therapy for Pelvic Organ Vaginal Prolapse on Surgical Outcomes and Prolapse Symptoms at 5 Years in the OPTIMAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1554-1565. doi: 10.1001/jama.2018.2827. PMID: 29677302; PMCID: PMC5933329.



# Prostatektomi Sonrası İnkontinans

Ömer BAYRAK, Mehmet ÖZTÜRK

## GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ya da prostat kanseri nedeniyle yapılan prostatektomi sonrası meydana gelen üriner inkontinans, hem hasta hem de hekim için son derecede sıkıntılı bir durumdur. Transüretral rezeksiyon-Prostat (TURP) ya da açık prostatektomi sonrası inkontinans nadir olup, bildirilen oranlar birbirine yakındır (% 0.4-3.3). Buna karşın radikal prostatektomi (RP) sonrası inkontinans oranları son derece geniş bir aralıkta rapor edilmiş (%0.8-87), bu hastaların %95'inde ürodinamik olarak stres üriner inkontinans (SÜİ) gösterilmiştir. RP sonrası inkontinans oranlarındaki bu geniş aralık muhtemelen, ameliyatı yapan hekimin tecrübesi ve inkontinans için standart bir tanımın bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Yüksek hasta sayısı olan merkezlerde ise prostatektomi sonrası kontinans oranlarının %91-98 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu merkezlerde, ameliyat sonrası bir yıldan daha uzun süren inkontinans oranının %5'in altına gerilediği vurgulanmaktadır. Prostatektomi sonrası inkontinans (PSİ)'de rol oynayan bir diğer faktör yeni başlayan (de novo) detrusor aşırı aktivitesidir. İnsidansı %2 ile %77 arasında olup, postoperatif birinci yılın sonuna kadar devam edebilmektedir.

Prostatektomi sonrası kontinans oranları; kontinansın tanımına (hiç ıslatma olmaması, ped değişikliğine gerek kalmadan birkaç damla kaçırma, günlük bir ped değiştirme), hastaya bağlı faktörlere (yaş, beden kitle indeksi, üretral uzunluk, prostat volümü, preoperatif kontinans durumu, preoperatif sfinkter yetersizliği, preoperatif detrusor disfonksiyonu) ve cerrahi tekniğe (cerrahın tecrübesi, cerrahi yaklaşım, rezeksiyon tekniği) bağlı değişebilmektedir. Genel olarak 50 yaşından genç erkeklerde kontinans oranları, 70 yaşının üstündekilere göre daha yüksektir. Primer radyoterapi veya kemoterapi sonrası kurtarma RP'si

uygulanan hastalarda üriner inkontinans oranlarının arttığı, %50'ler civarında olduğu rapor edilmiştir.

## ANATOMİ

Erkeklerde normal kontinans için stabil ve kompliyan bir detrusor ve sağlam mesane çıkımı gereklidir. Normal erkekteki üriner sfinkter mekanizması proksimal üretral sfinkter ve distal üretral sfinkter olmak üzere iki ayrı fonksiyonel bölüme ayrılabilir. Proksimal üretral sfinkter; mesane boynu, prostat ve verumontanuma kadar olan prostatik üretradan oluşur. Distal üretral sfinkter; verumontanumdan proksimal bulbusa kadar uzanır ve kontinansı sağlayıcı yapıları içerir. Bu yapılar 1- üretral mukoza kıvrımları, 2- düz ve çizgili kas içeren rabdosfinkter, 3- dış paraüretral çizgili kas (levator ani kompleksini de içerir) ve 4- fasyal destek yapılarıdır. Uzun düz kas ve yavaş kasılan çizgili kas liflerinden oluşan rabdosfinkter dinlenme tonusunu ve kontinansın devamını sağlar. Dış paraüretral çizgili kas lifleri ise hızlı kasılan (tip 2) tipte olup, ani abdominal basınç artışlarında kasılarak kontinansı sağlar. Genel kanı, distal üretral sfinkterin otonom (pelvik sinir aracılığıyla) ve somatik (pudendal sinir) sinir sistemi tarafından innerve edildiği yönündedir.

## PATOGENEZ

Prostatektomi sonrası inkontinans; mesane disfonksiyonu, sfinkter disfonksiyonu ya da ikisinin birlikteliği sorumlu tutulmaktadır.

### 1. Mesane disfonksiyonu

Genel olarak inkontinansa neden olan iki tip mesane disfonksiyonu vardır: İstemsiz kasılmalar (nörojenik

veya non-nörojenik detrusor aşırı aktivitesi) ve bozulmuş kompliyans. Her iki durumda da detrusor basıncındaki artış mesane çıkımı ve sfinkterik mekanizma direncini aşarak inkontinansa neden olur.

Prostat cerrahisi geçiren hastaların çoğunda daha önceden var olan, semptomatik olan veya olmayan mesane disfonksiyonu vardır. Bu durum, özellikle BPH nedeniyle TURP yapılan hastalarda daha belirgindir. Cerrahi sonrasında bu hastaların yaklaşık %35'inde detrusor aşırı aktivitesi devam etmektedir. Mesane disfonksiyonu çıkım obstrüksiyonundan bağımsız olarak yaşla ilgili de olabilir.

Mesane disfonksiyonunun bir diğer nedeni de cerrahinin kendisidir. TURP sırasında trigona doğru yapılan kesilerde detrusor aşırı aktivitesi olasılığı artmaktadır. RP sonrasında bazı hastalarda görülen azalmış kompliyandan, cerrahiye bağlı parsiyel mesane denerasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

## 2. Sfinkter disfonksiyonu

Prostatektomi sırasında proksimal üretral sfinkter çıkarıldığı için idrar kaçırmayı önleyici mekanizma sadece distal üretral sfinktere bağımlı hale gelmektedir. Distal üretral sfinkter veya destek yapılarının operasyon sırasında yaralanması, sinir hasarı ya da önceden oluşmuş hasarlanmalar (preoperatif radyoterapi veya travma) sonucunda üriner inkontinans oluşabilmektedir. Bu tip hasarlar sonucunda hafif dereceli SÜİ'dan total inkontinansa kadar değişen aralıkta semptomlar ortaya çıkabilir.

Transüretral rezeksiyon-Prostat sırasında verumontanumun distalinde rezeksiyon yapılması sonucunda rabdosfinkterde ya da nöral iletimde hasar oluşabilmektedir. Bu hasar, tipik olarak saat 11 ve 2 arası rezeke edilirken oluşmaktadır.

## 3. Taşma inkontinansı

Transüretral rezeksiyon-Prostat veya açık prostatektomi sonrasında taşma inkontinansı rezidüel adenoma, mesane boynu kontraktürüne ya da üretra darlığına bağlı olarak gelişebilir. RP sonrası oluşan taşma inkontinansının nedeni genellikle anastomoz darlığıdır. PSİ'li hastaların yaklaşık dörtte birinde aynı zamanda anastomoz darlığı olduğu, bunun da sfinkter disfonksiyonu etyolojisinde rol oynayan önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.

Radikal prostatektomi sonrasında oluşan inkontinansın temel sebebinin sfinkter disfonksiyonu olduğu düşünülmekle birlikte, birçok hastada birlikte mesane disfonksiyonu olabileceği de akılda tutulmalıdır.

## RİSK FAKTÖRLERİ

Prostatektomi adayı hastalarda preoperatif olarak inkontinans risk faktörleri arasında; ileri yaş, obezite, diyabet, preoperatif erektil disfonksiyon, geçirilmiş TURP cerrahisi ve radyoterapi sayılabilir. Elbette bu faktörler modifiye edilemez ama operasyon öncesinde hastaların bilgilendirilmesi ve potansiyel diğer tedavi yöntemlerinin dikkate alınması açısından yararlı olabilir. RP' de modifiye edilebilir intraoperatif faktörler ise; sfinkterin titiz preparasyonu, sfinkter koruyucu anastomoz tekniği, mümkün olduğunca üretrayı uzun bırakma ve mesane boynu koruyucu teknik uygulanmasıdır. Rocco tarafından popülerize edilen posterior rabdosfinkter restorasyonunun, kontinansın erken kazanılmasına katkı sağladığı yönünde veriler olsada, bu konuda yapılmış bir randomize prospektif çalışmada erken kontinans oranlarında farklılık gözlenmemiştir. Henüz çalışma aşamasında olan diğer cerrahi modifikasyonlar ise komplet intrafasyal prostatektomi, hipotermik sinir koruyucu cerrahi, kişiselleştirilmiş apikal diseksiyon tekniği ve puboprostatik ligaman koruyucu tekniktir. Sinir koruyucu teknik uygulanmasının kontinansa etkisi ise tartışmalıdır. Bu konuda yapılmış geniş serili çalışmalarda, sinir koruyucu teknik uygulamasının değil, preoperatif erektil fonksiyonun kontinans etkili olduğunu göstermektedir. Yine mevcut literatür verileri kontinans oranlarının operasyon sonrası erken dönemde robotik/laparoskopik RP lehine olduğunu gösterebilir, uzun dönem sonuçları (12. ay) retropubik RP ile aynı olduğunu işaret etmektedir.

Yaşlı hastaların genç hastalara kıyasla daha büyük prostat hacmine, daha fazla aşırı aktif mesane semptomlarına ve komorbiditelere sahip olduğu düşünüldüğünde, yaşın ameliyat sonrası kontinans üzerine olumsuz etkisi olabilmektedir. Mandel ve arkadaşları, 8000'den fazla hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, yaşlı hastalarda radikal prostatektomi sonrası 1. yıl kontinans oranlarının daha düşük olduğunu vurgulamışlardır. 65 yaşından küçük hastalarda oran %93.2 iken, 75 yaşından büyük hastalarda %86.5 olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde, 308 ardışık laparoskopik prostatektomiden oluşan bir kohortta Charlson komorbidite indeksinin, kontinans oranında bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır (OR 1.635, p = 0.009).

Günümüzde, eksternal sfinkter anatomisinin daha iyi anlaşılması ve titiz bir cerrahi teknik uygulanarak, hastaların yaşam kalitesini önemli oranda olumsuz etkileyen bu komplikasyonun bir çok hasta için sadece geçici bir semptom olarak kalması mümkün görünmektedir.

## TANI

Tanıda iki aşamalı bir değerlendirme yapılmalıdır. *Temel değerlendirmede* hikaye (üriner inkontinans sorgulama anketi dahil), işeme günlüğü, fizik muayene ve basit yardımcı testler yeterlidir. Şiddetli inkontinansı olan veya başlangıç tedavisine yanıt alınmayan hastalarda *ileri tanısal değerlendirme* yapmak gereklidir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından önerilen, oldukça basit ve kısa bir anket formu olan "İnkontinans Üzerine Uluslararası Konsültasyon Anketinin Kısa Formu" (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form, ICIQ-SF), kolayca ulaşılabilir, kullanılabilir bir ankettir. Bununla beraber, hastaların yaşam kalitesi ve tedavi olma arzusu değerlendirilmelidir.

Stamey'e göre stres idrar kaçırmanın derecesi; hafif (sadece öksürük ya da hapşırma gibi şiddetli stres manevralarıyla oluşan idrar kaçırma), orta (yürüme gibi minimal stres manevralarıyla idrar kaçırma) ya da şiddetli (yatarak istirahat sırasında idrar kaçırma olması) olarak sınıflandırılmıştır. Ped testide üriner inkontinansın değerlendirmesinde invazif olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ped testi ile idrar kaçırma miktarının objektif olarak ortaya konması ve kaçırmanın şiddetinin belirlenmesi amaçlanır. Günde <100 gr idrar kaçırma hafif, 100-400 gr orta, >400 gr ağır idrar kaçırma şeklinde sınıflandırılabilir. Yine erkeklerde 1-2 ped/gün; hafif kaçırma, 2-5 ped/gün; orta düzeyde, günde 5 pedden daha fazla kaçırın hastalar ise şiddetli kaçırma grubunda kabul edilerek tedaviye yönlendirilirler. İdrar kaçırmanın derecesini ve rezidü sfinkterik aktiviteyi göstermede; gece idrar kaçırma, idrarı duraksatabilme ve öğleden sonra artan idrar kaçırma, subjektif kriterler olarak kabul edilmektedir.

*Basit yardımcı testler:* İdrar analizi, PSA, kan üre ve kreatinin seviyelerinin ölçümü, üroflowmetri ve rezidüel idrar ölçümünden oluşmaktadır. Ek olarak ayakta öksürük-stres testi yapılarak inkontinansın varlığı değerlendirilebilir.

*Ürodinamik Testler:* İnkontinansın nedeninin mesane disfonksiyonu mu yoksa sfinkterik yetmezlik mi olduğunun ayırımında ürodinamik testler yardımcı olmaktadır. Dolum sistometrisi 25-50 ml/dk hızında yapılmalı ve belli aralıklarla hastaya valsalva manevrası yaptırılarak kaçak noktası basıncı belirlenmelidir. Üretral basınç profilometrisi, çok fazla yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları olması nedeniyle klinik değeri sınırlı olan bir yöntemdir. Ürodinamik çalışmalarda yüksek oranda sfinkter yetmezliği gösterilmiş olup, detrusor underaktivitesinin ise %10'un altında olduğu belirtilmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında, ürodinaminin PSİ nedeniyle uygulanacak cerrahinin sonuçlarını öngörebileceğine dair kanıt bulunmadığı bildirilmektedir. Ürodinamide detrusor kontraktilite azlığının yapay üriner sfinkter (YÜS) başarısında herhangi bir etkisi olmadığı rapor edilmektedir. Öte yandan, detrusor kontraktilitesi yetersiz olan bir olguda obstrüktif bir sling yerleştirmenin üriner retansiyon riski oluşturabileceği vurgulanmaktadır.

*Üretrosistoskopi:* Distal üretral sfinkter ve anastomoz bölgesi üretrosistoskopi ile değerlendirilir. Tedavide YÜS, üretral enjeksiyon uygulamaları ya da darlık cerrahisi planlanıyorsa üretrosistoskopi uygulanmalıdır. Tekrar konumlandırma testi (üretranın tekrar eski pozisyonuna getirilmesi testi) hasta litotomi pozisyonunda fleksibil sistoskop membranöz üretra distalindeyken yapılmakta; pozitif test, kraniale doğru basınç uygulanmasıyla (direk üretral lümenine doğru değil) membranöz üretrada 1-1.5 cm'lik halkasal koaptasyon izlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu test idrar kaçırmanın derecesini ve rezidü sfinkterik aktiviteyi göstermede; objektif kriterlerden biri olarak kabul edilmektedir.

## TEDAVİ

Tedavi yöntemine karar verilirken inkontinansın tipi, derecesi, nedeni, yaşam kalitesine etkisi ve hastanın tedaviden beklentileri göz önüne alınmalıdır. İnvaziv tedavilere; operasyondan sonraki en az altıncı aydan, ideal olarak birinci yıldan sonra başlanması önerilmektedir.

### 1. Konservatif Tedavi Yöntemleri

Prostatektomi sonrası inkontinansda ilk 6-12 ay içinde uygulanacak birinci basamak tedavi, invaziv olmayan tedavilerdir. Uluslararası Kontinans Derneği'nin yanı sıra EAU kılavuzlarında; zamanlı işeme, özellikle geceleri fazla olmak üzere sıvı kısıtlaması, kahve, alkol, sigara, baharatlı yiyecekler gibi mesane iritanlarının azaltılması şeklinde yaşam tarzı değişiklikleri PSİ'da önerilmektedir.

Pelvik taban kas egzersizleri (PTKE), invaziv olmayan yöntemler arasında en yaygın uygulanan tedavidir. EAU kılavuzlarında RP yapılan hastalarda kontinansın sağlanmasını hızlandırmak için PTKE önerilmektedir. Bu tedavi biofeedback'le kombine edildiği takdirde tedavinin başarı oranları yükselebilmektedir. Ameliyat öncesi uygulanan PTKE'nin de, RP geçiren hastalarda kontinansın erken dönemde kazanılmasına ek fayda sağladığı belirtilmektedir. PTKE yapamayan hastalar-

da, pilates ekzersizlerinin PTKE kadar faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu ekzersizlerden fayda gören hastaların tedaviye 6-12 ay devam etmesi önerilmektedir.

Prostatektomi sonrası inkontinans tedavisindeki konservatif tedavi yaklaşımlarından; biofeedback tedavi, pelvik taban kaslarının elektriksel stimülasyonu, manyetik innervasyon tedavisi veya bunların kombinasyonlarının; yaşam tarzı modifikasyonu ve PTKE tedavilerine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. PSİ ile başvuran her erkekte mutlaka önerilmesi gereken öncelikli tedavi PTKE'dir. PSİ tedavisinde ilk altı ay- bir yıl boyunca, kontinansın doğal süreç içerisindeki geri dönüşü beklenmeden cerrahi tedaviler uygulanmamalıdır. Yine, açık veya endoskopik cerrahi tedaviler; ilk önce konservatif tedaviler denenip başarısızlıkla sonuçlanması durumunda gündeme gelmelidir.

Günümüzde, erkek SÜİ için onaylanmış farmakolojik bir tedavi yoktur. Ancak, kadın SÜİ tedavisinde, bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetin kullanılabilir. Spesifik olarak duloksetin, sakral spinal korddaki Onuf nükleusunda noradrenalin ve serotonin geri alımını engeller. Her iki nörotransmitterin artan konsantrasyonu nedeniyle pudendal motor nöron aktivitesi artar, bu da sırasıyla üretral çizgili kas sfinkter tonusunu artırır ve aynı zamanda detrusoru gevşetir. Son yıllarda duloksetinin erkeklerde PSİ tedavisinde etkinliği gösterilmiştir, ancak erkek SÜİ tedavisinde henüz onay almamıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalarda, duloksetin ile inkontinans epizotlarının sayısında belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda duloksetinin kontinansın yeniden kazanılma süresini kısalttığı da bildirilmektedir. EAU kılavuzlarında günlük 80 mg duloksetinin, SÜİ semptomlarında iyileşme sağlayabileceği, geçici düzelmeyi kabul eden erkek hastalara önerilebileceği belirtilmektedir. Cerrahi tedaviye alternatif olarak farmakolojik tedaviyi tercih edenlerde ve cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken alternatif bir tedavidir. EAU kılavuzlarında da belirtildiği üzere duloksetin önerilen hastalar, yan etkileri hususunda bilgilendirilmeli, doz titrasyonu yapılarak tedaviye başlanılmalı ve kesilmelidir.

Erken dönemde görülen PSİ'da, detrusor aşırı aktivitesinin eşlik edebildiği, yeni başlayan sıkışma (de novo urgency) önemli rol oynayabilir. PSİ'da; AAM semptomları olan hastalara mesane eğitimine ilave olarak antimuskarinik veya beta-3 agonistleri ile farmakoterapi önerilmelidir.

Prostatektomi sonrası inkontinansı bulunan hastaların, invaziv tedaviler öncesinde idrarı absorbe eden pedder ve penis klempleri gibi ilk basamak konservatif

tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

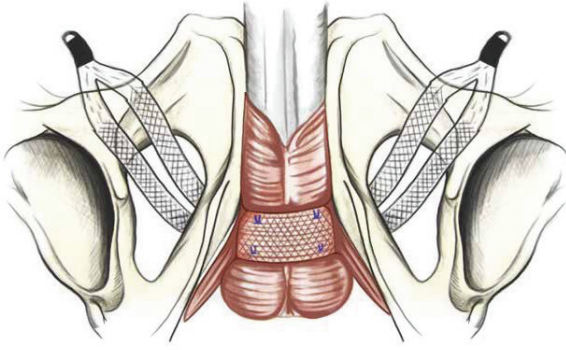
## 2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Radikal prostatektomiden sonra inkontinans gelişen hastaların %2-5'inde konservatif tedavi girişimlerine rağmen bir yıldan daha uzun süren kalıcı üriner inkontinans görülebilmektedir. Bu hastalar için cerrahi tedavi önerilmektedir.

**Enjeksiyon tedavisi:** On yıllar boyunca kitle oluşturuca ajan olarak çeşitli maddeler (kollajen, teflon, silikon, otolog yağ, otolog kondrositler, dextranomer/hyaluronik asit kopolimeri) kullanılmıştır. SÜİ tedavisinde kullanılan bir ajanın etkin ve güvenilir kabul edilebilmesi için; immunojenik ve alerjik yapıda olmaması, biyouyumlu, kalıcı ve noneroziv olması, aynı zamanda ağrı yapmaması ve migre olmaması gerekmektedir. Ayrıca minimal fibrozis ile iyileşmeye izin vermeli, uzun süreli kalıcılığını sürdürebilmeli, ve kolayca muhafaza edilebilmelidir. Migrasyon riskinin önlenmesi için bu ajanların mikrokristalin ya da mikropolimerik partiküllerinin ortalama 110 mikrometreden büyük ve küresel yapıda olması gerekmektedir. Bugüne kadar tüm bu özellikleri barındıran hiçbir ajan bulunamamış olmakla birlikte bu konuda araştırma ve çalışmalar devam etmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında kitle oluşturuca ajanların PSİ'da kür sağladığı hususunda kanıt bulunmadığı bildirilmektedir. Genel olarak bu ajanların geçici ve kısa dönem etkinliği olduğu belirtilmektedir. Pirolitik karbon mikro kürecikleri (Durasphere), polyacrylamide hydrogel (Bulkamid) ve polydimethylsiloxane (Macropastique) günümüzde kullanılan ajanlardandır. Otolog yağ dokusunun ve hyaluronik asitin yan etkileri (emboli, lokal abse formasyonu) nedeniyle kitle oluşturuca ajan olarak kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır. EAU kılavuzlarına göre bir ajanın diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır. Çalışmalarda bu ajanların sfinktere değilde, özellikle mesane boynu veya üretraya uygulanması ile etkin sonuçlar alındığı gösterilmektedir.

Uzun dönemde tatminkar sonuçlara ulaşmak için enjeksiyonların tekrar edilmesi gerekmektedir. TURP sonrasında SÜİ gelişen hastalarda, kontinansın geri kazanılmasında RP olan hastalara kıyasla daha iyi sonuçlar alınabilmektedir. Daha önce kitle oluşturuca ajan enjeksiyonunun yapılmasının YÜS implantasyonunun postoperatif sonuçlarını olumsuz etkilemediği görülmektedir. Ancak enjeksiyon sonrasında gelişen inflamasyon "frozen" üretraya yol açabilir. Sonuç olarak; sadece hafif-orta derecede inkontinansı olan, kür değilde



Şekil 1. Transobturator male sling TOMS.

geçici-kısa dönem bir rahatlama olacağını kabul eden hastalar için önerilmelidir. Şiddetli PSİ' i olan hastalara bir tedavi seçeneği olarak sunulmamalıdır.

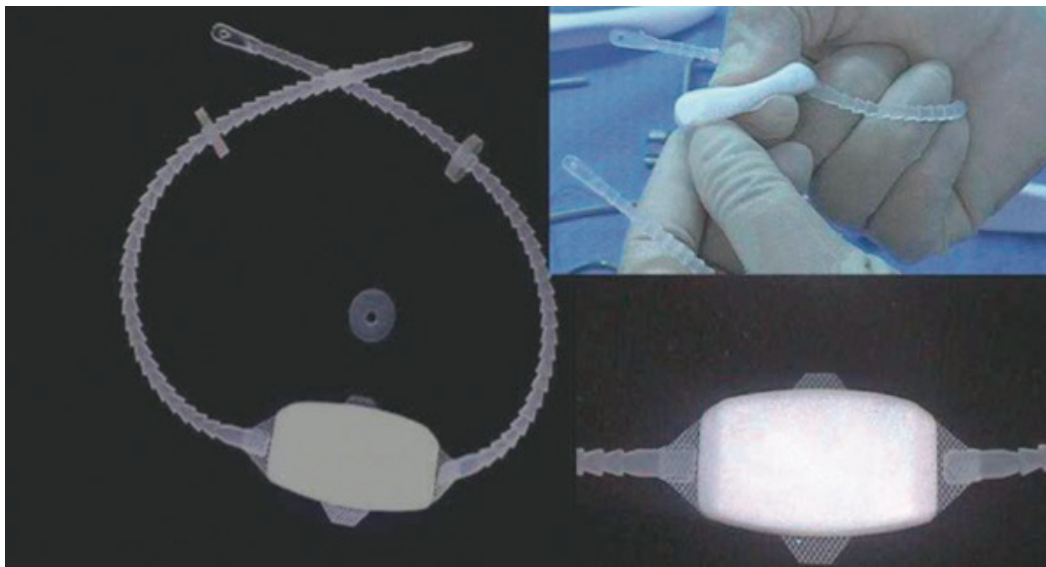
**Sabit Askılar:** Sfinkter disfonksiyonu tedavisinde üretranın kompresyonunu sağlayan sling prosedürleri de uygulanmaktadır. Sabit slingler üretra altında konumlandırılarak, transobturator veya retropubik yoldan uygulanabilir. İşlemin uygulanacağı hastalar mutlaka rezidüel sfinkter fonksiyonuna sahip olmalıdır. Temelde iki ana tip sabit erkek slinginden bahsedilebilir: Üretral kompresyonla kontinans sağlayanlar (InVance, I-stop TOMS) ve bulber üretranın repozisyonu ile kontinans sağlayanlar (AdVance) (Şekil 1). Bazı ülkelerde InVance slingin kullanımı sonlandırılmıştır. Genelde kısa dönem sonuçları olan bu yöntemlerin birbirlerine üstünlüğünü kanıtlayacak veri yoktur. EAU kılavuzlarında hafif ve orta şiddetli PSİ tedavisinde önerilmektedir. Şiddetli inkontinansı olan, radyoterapi görmüş, obez,

yapay üriner sfinkter öyküsü ve üretral darlık cerrahisi olan hastaların bu yöntemden çok daha az fayda göreceği, bu hastalara sabit askılar uygulanacaksa olumsuz sonuçlar hususunda hastaların bilgilendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Robot yardımlı RP sırasında yerleştirilen otolog slingin, kontinansın geri dönüşünü postoperatif altıncı ayda iyileştirdiğine dair kanıt bulunmamaktadır.

Sabit sling uygulaması sonrası kür veya tedavi başarısı, birçok çalışmada 24 saat içinde hiç idrar kaçırma veya sadece 1 ped ıslatma olarak kabul edilmektedir. Bazı yazarlar 24 saatlik ped testinde 2 gramın altında idrar kaçırmayı kür olarak tanımlamaktadır.

MASTER çalışmasında, PSİ tedavisi için erkek transobturator sling ve YÜS karşılaştırılmış; her iki prosedürde de yüksek memnuniyet ve yaşam kalitesinde iyileşme ile farklılık saptanmamıştır. Komplikasyonlar ise YÜS' de daha fazla izlenmiştir.

**Ayarlanabilir Askılar:** Operasyon sonrasında gerginliği ayarlanabilir askılar (Remeex, Argus ve ATOMS) bu gruba girmektedir (Şekil 2). Avantajı üretra üzerindeki basıncın, operasyon sonrasında ihtiyaç duyulması halinde tekrar ayarlanabilmesine imkân tanınmasıdır. Yöntemler sling çıkarılmadan daha basit müdahalelerle, hasta idrarını kaçıyorsa idrar kaçırmayacak şekilde slingin gerginliğinin artırılmasını veya idrar yapamıyorsa rahat idrar akımını sağlayacak şekilde basıncın azaltılmasını sağlayabilmelidir. Ayarlanabilir askıların diğer erkek askı cerrahilerinden daha etkin olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Sınırlı sayıda yayında ayarlanabilen askıların erken dönemde yüksek çıkartılma oranlarıyla seyrettiği rapor edilmektedir.



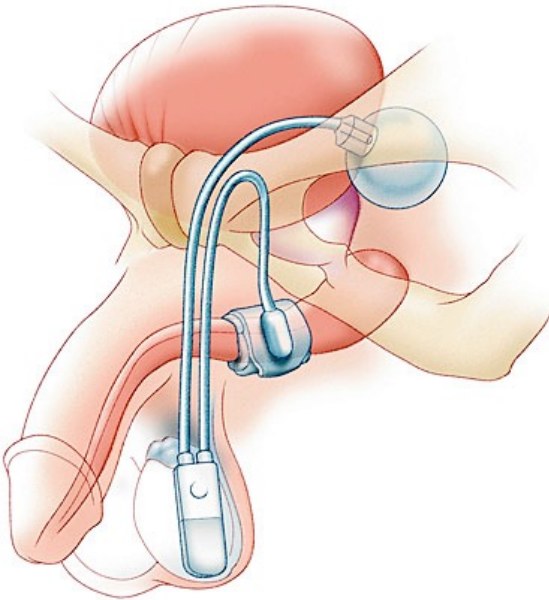
Şekil 2. Argus ayarlanabilir sling.



Yakın zamanda yapılan bir sistematik incelemede ATOMS implantasyonundan sonra %69' luk kür oranları ve %5.5' lik çıkartılma oranları bildirilmiştir. Remeex'te ise %53 başarı ve %19 çıkartılma oranları rapor edilmiştir. Argus ve ArgusT cihazları ile daha sınırlı çalışmalar mevcut olup, kısa dönem başarıları yaklaşık %70 olarak saptanmış, ancak zamanla etkinliğin azaldığı belirtilmektedir, çıkarılma oranları ise %10 civarındadır. Genel olarak, ayarlanabilir erkek askılarının etkinliğine ilişkin sınırlı kanıt vardır ve ayarlanabilir askıların daha fazla komplikasyonla ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır.

**Otolog Askılar:** Robotik radikal prostatektomi sırasında vezikouretral anastomozun altına otolog bir vas deferens askısının intraoperatif yerleştirilmesi esasına dayanır. Randomize kontrollü çalışmalarda, 6 aylık takipler sonrası PSİ açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Yapay üriner sfinkter:** Yeni cerrahi tedavi seçeneklerine rağmen yapay üriner sfinkter (YÜS), halen erkek idrar kaçırmasının cerrahi tedavisinde altın standarttır. AS-721'in ilk olarak piyasaya sürüldüğü 1972 yılından bu yana artifisyonel sfinkter günümüzdeki AMS-800'e ulaşıncaya kadar bir çok defa modifiye edilmiştir (Şekil 3). YÜS; orta ve şiddetli PPI'ı olan hastalara önerilmektedir. Hastaların yeterli mesane kapasitesi (> 200 mL) olmalı ve inkontinans başlangıcından itibaren en az 6-12 ay süre geçmiş olması tercih edilmektedir.



Şekil 3. Yapay üriner sfinkter, AMS-800.

Üretra üzerinde sürekli yüksek olan oklüzyon basıncı üretral atrofi, erozyon ve enfeksiyona yol açıp YÜS'ün çıkartılmasına neden olabilir (bazı serilerde %24' ün üzerinde), ancak sonrasında yeniden implantasyonu mümkündür. Yine mekanik arıza nedeniyle de revizyonu yada yeniden implantasyonu yapılabilir. Pelvik radyoterapi hikayesi başarı oranlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca hastalar, sfinkterin elle kullanılmasını sağlayacak yeterli mental ve fizyolojik yeteneğe sahip olmalıdır.

Hafif (<100 gr)-orta (100-400 gr) derecede idrar kaçırması olan, tekrar konumlandırma testinde bazal sfinkterik aktivite gözlenen, geceleri idrar kaçırmayan ve idrarını duraksatabilen hastalarda askı cerrahileri öncelikli olarak tercih edilebilmektedir. Ancak orta (100-400 gr) - şiddetli (>400gr) derecede idrar kaçırması olan, tekrar konumlandırma testinde bazal sfinkterik aktivite gözlenmeyen, radyoterapi görmüş, başarısız askı cerrahisi veya YÜS cerrahisi geçiren hastalara YÜS önerilmelidir.

**ProAct Sistem:** Bu yöntemde, üretrayı çevresel olarak sarmalamayan (üretraya sirküler bir bası yoktur), proksimal bulber üretranın her iki yanına hacmi ayarlanabilir balonlar yerleştirilmektedir (Şekil 4). Balonların içindeki sıvıyı ayarlamak için titanium portlar skrotuma konulur. İyi sonuçlar elde edebilmek için birkaç kez sıvı ayarı gerekmektedir. Sınırlı hasta serileri olan çalışmalarda üriner kontinansı %45 sağladığı gösterilmiştir. Bu sistem hafif-orta derece inkontinansı olan hastalarda tercih edilmeli, pelvik radyoterapi almış hastalara önerilmemeli ve teknik sorunlar nedeniyle çıkarılma oranlarının %11-%58 arasında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta memnuniyetsizlik oranları %50' ye yakındır. Kılavuzda, YÜS' de olduğu gibi ProAct sisteminde sadece deneyimli merkezlerde yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.



Şekil 4. ProAct sistem.

**Kök Hücre Tedavisi:** Çizgili kasların ve düz kasların fonksiyonunda ve ayrıca sfinkterin kan dolaşımında iyileşmeler sağlayarak hasar görmüş rabdosfinkterin yenilenmesine dayanmaktadır. Bu amaçla yağ ve kas dokusu başta olmak üzere kemik iliği, idrar, insan göbek kordonu kanı ve total nükleotid hücreler kullanılmıştır. Bu konu ile ilgili ortalama takip süresi 6 ay olan 17 çalışmanın meta-analizinde iyileşme oranları %36-88 arasında saptanmış olup önemli komplikasyon bildirilmemiştir. Kök hücre tedavisi üzerine yapılan klinik çalışmalar ümit verici sonuçlar gösterse de, bu kısa vadeli sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Miyeloblastlar, teorik olarak fonksiyonel kas yapıları geliştirme potansiyeline sahiptir. Ancak şu anda miyeloblastların gerçekten yeni lifler oluşturup oluşturamayacağı veya atrofik bir sfinkterin kontraktilesine katkıda bulunup bulunamayacağı sadece tahmin edilebilir. Ayrıca “neofinkter hücrelerinin” gerekli sinir beslemesinin nasıl gerçekleştiği de belirsizdir. Kök hücre tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri yalnızca büyük farklılaşma potansiyeline sahip kök hücrelerin seçilmesi değil, aynı zamanda teknik süreçlerin de optimize edilmesidir. Hatta bazı çalışmalar kamuoyuna açıklandıktan sonra geri çekilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Augustin H, Pummer K, Daghofer F, Habermann H, Primus G, Hubner G. Patient self reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2002; 42: 112-7.
- Wessells H, Peterson AC. Surgical procedures for sphincteric incontinence in the male. The artificial genitourinary sphincter and perineal sling procedures. *Campbell-Walsh Urology*, 10<sup>th</sup> edition, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 2290-305.
- Bauer RM, Bastian PJ, Gozzi C, Stief CG. Postprostatectomy incontinence: All about diagnosis and management. *Eur Urol.* 2009; 55: 322-33.
- Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. *European Association of Urology* 2020.
- Kumar A, Litt ER, Ballert KN, Nitti VW. Artificial urinary sphincter versus male sling for post-prostatectomy incontinence-what do patients choose? *J Urol.* 2009; 181: 1231-5.
- Bayrak O, Seçkiner İ. Post-prostatektomi inkontinans tedavisinde zamanlama ve konservatif tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics.* 2015; 8: 16-24.
- Loughlin KR, Prasad MM. Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. *J Urol.* 2010; 183: 871-7.
- Mandel P, Graefen M, Michl U, Huland H, Tilki D. The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2015; 33, 203.e11-203.e18.
- Novara G, Ficarra V, D'Elia C, et al. Evaluating Urinary Continence and Preoperative Predictors of Urinary Continence After Robot Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J. Urol.* 2010, 184, 1028-1033.
- Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology.* 2007; 69: 338-42.
- Ficazzola MA, Nitti VW. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. *J Urol.* 1998; 160: 1317-20.
- Comiter C. Surgery for postprostatectomy incontinence: which procedure for which patient? *Nat Rev Urol.* 2015; 12: 91-9.
- Pedriali FR, Gomes CS. Is pilates as effective as conventional pelvic floor muscle exercises in the conservative treatment of post-prostatectomy urinary incontinence? A randomised controlled trial. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35: 615-21.
- Hall LM, Neumann P, Hodges PW. Do features of randomized controlled trials of pelvic floor muscle training for postprostatectomy urinary incontinence differentiate successful from unsuccessful patient outcomes? A systematic review with a series of meta-analyses. *Neurourol Urodyn.* 2020; 39: 533-46.
- Dmochowski RR, Appell RA. Injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence in women: where are we now? *Urology.* 2000; 56: 32-40.
- Nguyen L, Leung LY. The use of urethral bulking injections in post-prostatectomy stress urinary incontinence: A narrative review of the literature. *Neurourol Urodyn.* 2019; 38: 2060-9.
- Çelik H, Altıntaş H. Erkek stres tipi inkontinans mesane boynu enjeksiyon ve balon uygulamaları. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi*, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 377-86.
- Atan A, Onur R, Balcı M. Erkeklerde kemik askı slingler ve ayarlanabilir kemik askı slingler. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi*, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 387-96.
- Zorba OÜ, Akça G, Önem K. Erkeklerde transobturator, retropubik slingler. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi*, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 397-406.
- Soylu A. Erkeklerde ayarlanabilir slingler. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi*, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 407-14.
- Dinçer M, Özkan A, Onur R. Artifiyel üriner sfinkter. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi*, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 415-32.
- Angulo JC, Ruiz S, Lozano M, Arance I, Virseda M, Lora D. Systematic review and meta-analysis comparing Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) and male Readjustment Mechanical External (REMEEEX) system for post-prostatectomy incontinence. *World J Urol.* 2021 Apr;39(4):1083-1092.
- Abrams P, Constable LD, Cooper D, et al; MASTER Trial Team. Outcomes of a Noninferiority Randomised Controlled Trial of Surgery for Men with Urodynamic Stress Incontinence After Prostate Surgery (MASTER). *Eur Urol.* 2021 Jun;79(6):812-823.23
- Noordhoff TC, Scheepe JR, Blok BFM. Outcome and complications of adjustable continence therapy (ProACT™) after radical prostatectomy: 10 years' experience in 143 patients. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37: 1419-25.
- Barakat B, Franke K, Schakaki S, Hijazi S, Hasselhof V, Vögeli TA. Stem cell applications in regenerative medicine for stress urinary incontinence: A review of effectiveness based on clinical trials. *Arab J Urol.* 2020 Apr 17;18(3):194-205.



# Alt Üriner Sistemin Nöromusküler Disfonksiyonu

Emel SABAZ KARAKEÇİ, Ahmet KARAKEÇİ

Nöroürolojik semptomlar alt üriner sistemi (AÜS) kontrol eden sinir sistemini etkileyen olaylar ve hastalıklardan kaynaklanabilir. Genel olarak, farklı nörolojik lezyonlar AÜS fonksiyonunun depolama ile boşaltma aşamalarını etkiler. Nöroürolojik semptomlar asıl olarak nörolojik lezyonun yeri, etkilenen alanın içeriği, konumu ve etkinin derecesi ile ilişkilidir (TABLO 1, şekil 1) (1).

## Plastisite

Sinir sistemi ve etki ettiği alanın yapısal ve işlevsel değişikliğe uğrama konusundaki doğal kapasiteyi ifade eder. Bu değişiklikler yapısal, metabolik ve nörolojik gibi çeşitli düzeylerde tezahür edebilir. Belirli bir noktaya kadar değişiklikler geri döndürülebilir, ancak belirli bir noktadan sonra geri dönüş olmayabilir. Dolayısıyla plastisite, işlev bozukluğuna yol açan ilk uyarı ortadan kaldırıldıktan veya düzeltildikten sonra klinik semptomların devam etmesi olarak açıklanabilir. Sakral spi-

nal kord düzeyindeki hasarlar ve periferik lezyonlar sonucu görülen boşaltım bozuklukları plastisiteye örnek olarak gösterilebilir (2).

## Sınıflama

Klinik tablo lezyonun yeri ve tipine göre farklılık göstermektedir (Tablo 1) (1). Mevcut patolojiler genelde karakteristik fiziksel ve ürodinamik bulgular verir ve bu bulgulara göre sınıflandırılır (Tablo 2) (1, 2).

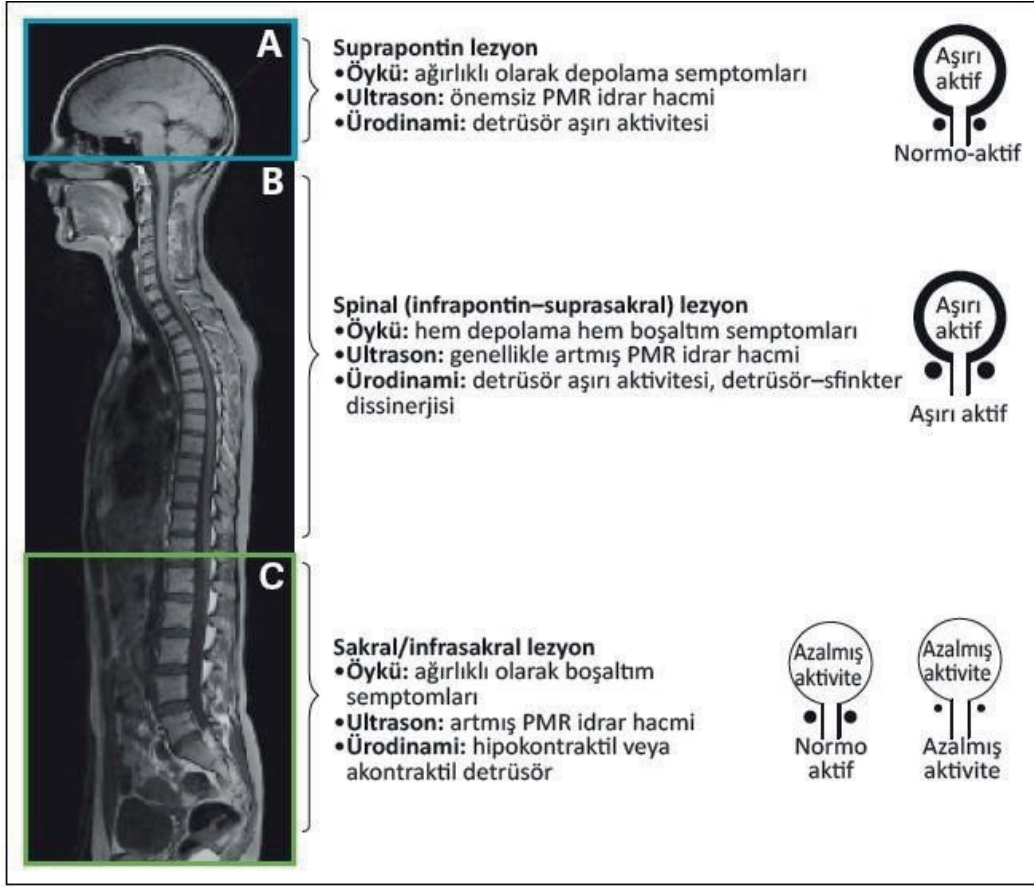
## BEYİN SAPI VE BU SEVİYE ÜZERİNDEKİ HASTALIKLAR

### Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler olay (SVO) (İnmeler) serebrovasküler hastalığın en yıkıcı belirtisi olup yaygın bir ölüm nedenidir ve dünyada en yaygın sakatlık nedenlerinden biridir. SVO, Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık in-

**Tablo 1.** Lezyonun yerine göre nörolojik hastalıklar

<b>İntrakranial (Suprapontin)</b>	<b>Spinal (suprasakral/infrapontin/ üst motor nöron)</b>	<b>İnfrasakral (periferik/alt motor nöron)</b>
Serebrovasküler hastalık	Spinal kord yaralanması	Lomber omurga Dejeneratif hastalığı, Disk prolapsusu, Lomber kanal stenozu
Demans (Alzheimer, vasküler)	Miyelomeningosel ve nöral tüp defektleri	Spinal kord yaralanması
Parkinson	Spinal kord tümör	Diabetes mellitus, Herpes enfeksiyonu
Beyin tümörleri	Spinal kord enfarktleri	B12 vitamin eksikliği
Mental retardasyon ve serebral palsi	Servikal spondilozis	Guillain-Barre sendromu, Porfiria
Multiple skleroz	Myelit	Sarkoidozis, Myelodisplazi
Serebral travma, ensefalit	Kalıtımsal spastik parapleji	Kanserler (rektum, serviks...)
Travmatik beyin hasarı, normal basınçlı hidrosefali		Radikal cerrahiler, radyoterapi



Şekil 1. Nörolojik hastalığı takiben alt üriner sistem disfonksiyonunun paternleri (1)

sidansı yaklaşık 795.000 olarak belirtilmiş olup dünya çapında toplam 15 milyon vaka bildirilirken Avrupada bu oran yılda 100 binde 450 olup kardiyovasküler ölümlerin de %10'unu oluşturmaktadır (1, 2). Atak geçiren hastaların %75'i hayatta kalmakta ve bunların %10'u geri kalan hayatlarını yatağa bağımlı geçirmektedirler (3). Tromboz, tıkanma ve kanama, inmenin en yaygın nedenleridir ve beyinde, genellikle iç kapsül çevresinde, değişken büyüklükteki alanlarda iskemi ve enfarktüse yol açar. Başlangıçtaki akut SVO'dan sonra sıklıkla detrüsrör arefleksi nedeniyle idrar retansiyonu meydana gelir. Bu "serebral şokun" nörofizyolojisi belirsizdir. Nörolojik lezyonun değişen derecelerde iyileşmesinden sonra, birkaç hafta veya ay içinde sabit bir eksiklik belirgin hale gelebilir. SVO'dan bir ay sonra nöroürolojik semptomlar %57-83 oranında mevcut iken, altı ayın sonunda %71-80 spontan düzelmeye gözlenmektedir (1). SVO'dan sonra AÜS semptomlarının en yaygın uzun vadeli ifadesi fazik detrüsrör aşırı aktivitesidir. Duyu değişkendir ancak çoğunlukla sağlamdır ve bu nedenle hastada detrüsrör aşırı aktivitesi ile birlikte idrar aciliyet ve sıklığı vardır. Genel olarak düz sfinkter SVO sonrasında etkilenmez ve sinerjik kalır. Detrüsrör aşırı aktivi-

tesine uygun yanıt, çizgili sfinkteri istemli ve kuvvetli bir şekilde kasarak istemsiz mesane kasılmasını engellemeye çalışmaktadır. Eğer bu başarılabilirse, yalnızca aciliyet ve sıklık ortaya çıkar; eğer değilse sonuç acil idrar kaçırmadır. Üriner inkontinansın devam etmesi zayıf prognoz ile ilişkilidir. Detrusor hipokontraktilitesi veya arefleksi SVO'dan sonra nadiren devam edebilir. SVO sonrası kronik işeme semptomlarının bir nedeni olarak arefleksi'nin kesin görülme sıklığı belirsizdir, ancak bazı tahminler bunun %20 kadar yüksek olduğunu göstermektedir. Serebrovasküler hastalık öncesi, AÜS semptomları mevcut olup, düşük akım ve yüksek rezidüel idrar miktarı olan erkek hastalarda, genel olarak prostatik obstrüksiyon akla gelse de tedavi öncesinde detrüsrör aktivitesinin değerlendirmesi için ürodinami testi önerilmektedir. SVO genellikle ileri yaştakilerin karşılaştığı bir durum olduğundan, bu hastaların tanı ve tedavisi, önceden var olan AÜS patolojisi nedeniyle daha karmaşık olabilir. Üriner semptomlar SVO'dan önce tolere edilebilir olsa da, daha sonra önemli ölçüde kötüleşebilir. SVO'dan sonra ortaya çıkan bilişsel bozukluk, disfazi, uygunsuz ve agresif davranışlar, hareket kabiliyetinin bozulması ve düşük motivasyon gibi

**Tablo 2.** Çeşitli Nörolojik Hastalık veya Yaralanma Tiplerinde Görülen En Yaygın İşeme Disfonksiyon Modelleri (CAMPELL)

Hastalık	Detrusor Aktivitesi	Kompliyans	Düz Sfinkter	Çizgili Sfinkter
Serebrovasküler hastalık	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik/ İstemli kontrolde bozulma
Beyin tümörü	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik
Serebral palsi	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik/ Dissinerjik/ İstemli kontrolde bozulma
Parkinson hastalığı	Aşırı aktif /Bozulmuş	Normal	Sinerjik	Sinerjik / Bradikinetik
Multi sistem atrofi	Aşırı aktif / Bozulmuş	Normal / Azalmış	Açık	Sinerjik
Multipl skleroz	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik / Dissinerjik
Sakral spinal kord hasarı	Aşırı aktif	Normal / Azalmış	Yetersiz gevşeme / Açık	Sabit tonus
Otonom hiperrefleksi	Aşırı aktif	Normal	Dissinerjik	Dissinerjik
Miyelodisplazi	Aşırı aktif / Arefeksif	Normal / Azalmış	Açık	Sabit tonus
Tabes dorsalis	Bozulmuş / Arefeksif	Normal / Artmış	Sinerjik	Sinerjik
Disk hastalığı	Arefeksif	Normal	Yetersiz gevşeme	Sinerjik
Radikal pelvik cerrahi	Bozulmuş / Arefeksif	Azalmış / Normal	Açık	Sabit tonus
Diyabetes mellitus	Bozulmuş / Arefeksif / Aşırı aktif	Normal / Artmış	Sinerjik	Sinerjik

durumlar AÜS fonksiyon bozukluğunun kontrolünü etkileyebilir. AÜS disfonksiyonu yalnızca detrusör aşırı aktivitesine odaklanan tedavi rejimlerinden (örn. antikolinergik veya antispazmodik tedavi) önemli ölçüde ve olumsuz şekilde etkilenebilir. Detrusör aşırı aktivitesinin kan beyin bariyerini aşan ve M1 muskarinik reseptörlerini inhibe eden ajanlarla tedavisi, önceden var olan konfüzyon, yönelim bozukluğu ve diğer zihinsel problemleri kötüleştirir (2).

## Demans

Demans, atrofi ve özellikle ön loblarda olmak üzere beynin hem gri hem de beyaz maddesinin kaybını içeren, hafızada ve entelektüel düşünme gerektiren görevlerin yerine getirilmesinde eksikliklere neden olan, etyolojisi tam olarak anlaşılamayan bir hastalık kompleksidir (2). Demans nedenlerini sırası ile Alzheimer hastalığı (%80), vasküler (%10), ve diğer nedenler (Pick hastalığı, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, frengi, ısı travması vb )(%10) oluşturmaktadır (1). 65 yaş üstü yetişkinlerin %6.4'ünde demans görülmektedir (4). Demansı olan geriatric hastalarda inkontinans, demansı olmayanlara göre 3 kat daha sık görülmektedir. Alzheimer hastalarında inkontinans prevalansı %24,8 (erkeklerde %29,6, kadınlarda %23,0) olarak bulunmuştur. En sık görülen iki inkontinans tipi sıkışma inkontinansı (%44,3) ve fonksiyonel inkontinans (%25,3) olmuştur (5). Her ne

kadar üriner disfonksiyon her zaman demansa eşlik etmese de, işeme disfonksiyonu ortaya çıktığında sonuç tipik olarak inkontinanstır. Patofizyolojinin olup olmadığını belirlemek zordur. Hastanın değerlendirmesi SVO ile benzerdir. İşeme disfonksiyonu, bu hastalarda genelde inkontinans şeklinde seyrederek ancak bu durumun detrusör patolojisinden mi yoksa mental problemlerden mi kaynaklandığını söylemek mümkün değildir. Hastaların tedaviye uyumları kötüdür. Alzheimer hastalığında, muskarinik beyin reseptörlerini inhibe eden tedavi, hastalığın olası nedeni hakkındaki mevcut teorilerden dolayı (kortikal kolinerjik kayıp) kontrendike olabilir (2).

## Beyin Travması

Travmatik beyin hasarı, travmadan kaynaklanan ciddi nörolojik hasarın en yaygın şekli olarak gösterilmektedir. Her yıl yüzbinde 235 vaka bildirilmektedir (6). Vakaların %44'ü depolama disfonksiyonu, %38'i işeme disfonksiyonu, %60'ı ürodinamik anormallikler ile prezente olurlar. Pek çok nörolojik olayda olduğu gibi, AÜS disfonksiyonu ortaya çıktığında başlangıçta detrusör arefleksi dönemi olabilir. Pontin işeme merkezinin üzerindeki lezyonlarda, detrusör aşırı aktivitesi ve koordineli sfinkter fonksiyonu, kronik AÜS fonksiyon bozukluğunun en sık görülen belirtisi iken, pontin işeme merkezinin altında tutulumu olan hastalarda, tabloya

detrüsör çizgili sfinkter dissinerjisi eklenebilir. Uygun rehabilitasyondan sonra bile hastaların %36'sı idrar kaçırmaya devam etmektedir (2).

### Beyin Tümörleri

On dokuz yaş üzeri yetişkinlerde sıklıkla yılda yüz binde 26.8 olarak (%17.9 benign, %8.9 malign) bildirilmiştir (7). Primer veya metastatik beyin tümörleri mesane fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Özellikle frontal lobu tutan tümörlerde işeme disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Alt üriner sistem disfonksiyonu genellikle detrüsör aşırı aktivitesi ve idrar kaçırma şeklinde oluşur. Genel olarak düz ve çizgili sfinkterler sinerjiktir. İdrar retansiyonu, frontal kortekste yer kaplayan lezyonları olan hastalarda, ilişkili diğer nörolojik bozuklukların yokluğunda da tanımlanmıştır (2).

### Serebellar Ataksi

Serebellar ataksi, sinir sisteminin patolojik dejenerasyonunu içeren, genellikle beyinciği kapsayan ancak beyin sapına, omuriliğe ve dorsal sinir köklerine olası uzanımı olan bir grup hastalığı ifade eder. AÜS disfonksiyonu tipik olarak idrar kaçırmayla kendini gösterir ve genellikle detrüsör aşırı aktivitesi ve sfinkter sinerjisi ile ilişkilidir. Retansiyon veya yüksek işeme sonrası rezidüel idrar hacmi de meydana gelebilir. Bu durumda, bozulmuş boşalma en yaygın olarak detrüsör arefleksisinden kaynaklanır, ancak aynı zamanda muhtemelen omurilik tutulumunun bir sonucu olan detrüsör çizgili sfinkter dissinerjisi ile de ilişkili olabilir (2).

### Normal basınçlı hidrosefali

60 yaşın üzerindeki nüfusun %0,5'inde, 65 yaşın üzerindeki ise %2,9'unda görülür. Üriner inkontinans ile birlikte klasik yürüyüş ve bilişsel bozukluk üçlüsü sıklıkla görülür. İnkontinans hastalarının %98-100'ünü etkiler (8). İşeme disfonksiyonu oluştuğunda, genellikle sinerjik sfinkterlerdeki detrüsör aşırı aktivitesine sekonder inkontinans meydana gelir.

### Serebral Palsi

Serebral palsy (SP) 8 yaşına kadar olan çocuklarda binde 3.1-3.6 oranında görülür (9). SP tipik olarak yaşamın ilk yılında (ancak potansiyel olarak 3 yaşına kadar) ortaya çıkan ve nöromusküler sakatlığa ve/veya serebral fonksiyon bozukluğunun spesifik semptom komplekslerine neden olan, ilerleyici olmayan bir beyin hasarıdır. Genel olarak neden enfeksiyon veya hipoksi dönemidir. Etkilenen çocuklarda kaba motor gelişimde gecikme,

anormal motor performansı, kas tonusunda değişiklik, anormal duruş ve abartılı refleksler görülür. Serebral palsili hastaların %46'sı üriner inkontinansla muzdariptir ve hastaların %85'inde anormal ürodinamik sonuçlar tespit edilmiştir (en sık %59 ile detrüsör aşırı aktivitesi). Üst üriner sistem bozulması %2.5 ile nadir görülür (9). Belirgin disfonksiyonu olan SP'li hastalarda yapılan ürodinamik incelemeler, hasarın en sık beyin sapı üstü seviyesinde bulunduğunu göstermektedir. Bu da kendini detrüsör hiperrefleksi ve sfinkter sinerjisi (koordinasyon bozulmaz) olarak gösterir (2).

### Parkinson sendromu

Parkinson hastalığı (PH), öncelikle substantia nigra'daki dopaminerjik nöronları, aynı zamanda diğer bölgelerdeki heterojen nöron popülasyonlarını da etkileyen, nedeni bilinmeyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Nigrostriatal yoldaki dopamin eksikliği, Parkinson sendromu (PS) olarak adlandırılan ve başlıca belirtileri titreme, iskelet sertliği ve bradikinezi olan bir semptom kompleksi olan Parkinson hastalığının klasik klinik motor özelliklerinin çoğundan sorumludur. Parkinson sendromu idiyopatik Parkinson hastalığının %75-80'inden sorumlu tutulmaktadır. Geri kalan multiple sistem atrofisi (MSA), ilerleyici supranükleer felç, kortikobazal dejenerasyon ve Lewy cisimcikli demans gibi patolojiler idiyopatik olmayan Parkinson hastalığının %18'ini oluşturmaktadır. Semptomların %50 -75'i ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma, noktüri ve urge inkontinans oluşur. Başvuru sırasında üriner semptomları olan Parkinson hastalığında prognoz daha kötüdür (10, 11). En sık gözlenen ürodinamik bulgu detrüsör aşırı aktivitesidir. Dış sfinkter gevşemesinde gecikme ve yetersizlik önemlidir. İstemli işemenin başlangıcında çizgili sfinkter gevşemesinde (bradikinezi) bir gecikmenin yanı sıra psödodissinerji de meydana gelebilir; bunların her ikisi de ürodinamik olarak gerçek dissinerji olarak yanlış yorumlanabilir. Bozulmuş detrüsör kontraktilitesi, düşük amplitüdü veya yetersiz devam eden kontraksiyonlar veya bunların kombinasyonu şeklinde de ortaya çıkabilir. Parkinson sendromunda detrüsör arefleksisi nispeten nadirdir. Bu tür hastalarda eksternal sfinkter kasılması son derece nadir olduğundan TUR-P kontrendikedir. Bu hastalarda en basit tedaviye bile başlamadan ürodinamik çalışma yapılması zorunludur (2).

### Multi Sistem Atrofisi

Multi Sistem Atrofisi (MSA), en sık görülen idiyopatik olmayan Parkinson sendromu nedenidir. MSA'da enfeksiyonlar önemli bir ölüm nedenidir. İşe-

me sonrası rezidüel idrar miktarının > 150 mL olması ile birlikte bozulmuş detrüör kontraktilitesi, MSA'yı idiopatik Parkinson hastalığından ayıran ürodinamik bulgu gibi görünmektedir (12, 13). Hastalarda farklı seviyelerde parkinsonizm, serebellar ataksi, otonomik ve kortikal disfonksiyon izlenebilir. MSA hastalarının önemli bir kısmında üriner semptomlar görülmekte ve semptomlar Parkinson'a göre daha erken ortaya çıkma eğilimi göstermektedir. MSA'nın nörolojik lezyonları geniş alanlarda hücre kaybı ve gliozisten oluşur ve Parkinson hastalığına göre anlamlı derecede daha fazla meydana gelir. Hücre kaybının bu daha yaygın doğası muhtemelen mesane semptomlarının Parkinson hastalığına göre neden daha erken ortaya çıkabileceğini ve daha şiddetli olabileceğini ve neden erektil fonksiyonun da etkilenebileceğini açıklamaktadır (14). MSA'nın ilk üriner semptomları, tanı konmadan 4 yıl öncesine kadar ortaya çıkabilen urgency ve acil idrar kaçırmasıdır. Etkilenen merkezi sinir sistemi (MSS) alanlarından bekleneceği gibi, detrüör aşırı aktivitesi sıklıkla bulunur; ancak, AÜS'i innerve eden otonom nöronların hücre gövdelerinin konumlarının distal spinal tutulumunu yansıtan azalmış uyum da meydana gelebilir. Hastalık ilerledikçe, muhtemelen pontin ve sakral kord lezyonlarından dolayı işlemeyi başlatma ve sürdürmede zorluk ortaya çıkabilir ve bu genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Sistoüretrografi veya videoürodinamik çalışmalar mesane boyunun açık olduğunu ortaya çıkarabilir ve birçok hastada motor ünite elektromiyografisinde çizgili sfinkter denervasyonuna dair kanıtlar sergilenir. Düz ve çizgili sfinkter anormallikleri kadınlarda sfinkterik inkontinansa yatkınlık yaratır ve erkeklerde prostatektomiye tehlikeli hale getirir. MSA'nın neden olduğu önemli AÜS fonksiyon bozukluğunun tedavisi zordur ve nadiren tatmin edicidir. Dolum sırasında detrüör aşırı aktivitesinin tedavisi, istemli idrara çıkmayı başlatan sorunları kötüleştirir veya boşaltma sırasında bozulmuş kontraktiliteyi kötüleştirir. Hastalarda genellikle sfinkter yetmezliği vardır; bu nedenle çıkışı azaltan bir işlem nadiren endikedir. Tersine, sfinkter inkontinansı için ilaç tedavisi, boşalma sorunlarını daha da kötüleştirir. Genel olarak bu hastalarda amaç depolamayı kolaylaştırmaktır ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) sıklıkla tercih edilir.

## OMURİLİĞİ TUTAN HASTALIKLAR

### Multipl skleroz

Multipl skleroz (MS), öncelikle 20 ila 50 yaş arası yetişkinlerde görülen bir hastalıktır ve kadınlarda iki kat daha fazla gözlenmekte olup, Avrupadaki prevalansı

yüzbinde 83 olarak bildirilmiştir (15). Etyolojisi tam olarak ortaya onmuş olmasa da beyinde ve medulla spinaliste sinir demiyelinizasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Demiyelinizan süreç en yaygın olarak servikal omuriliğin lateral kortikospinal (piramidal) ve retikülospinal kolonlarını içerir ve bu da AÜS fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Kadınlarda iki kat fazla görülür. MS hastalarının %10'unda hastalığın başlangıcında, %75'inde 10. yıl sonunda işeme disfonksiyonu görülür (16). Ürodinamik bulgular açısından detrüör aşırı aktivitesi tespit edilen en yaygın anomalidir ve rapor edilen serilerdeki hastaların %43 ila %65'inde meydana gelir. Çizgili sfinkter dissinerjisi hastaların %35'inde aşırı aktiviteyle birlikte görülür. Eşlik eden bozulmuş detrüör kontraktilitesi veya arefleksi prevalansı %25 görülmektedir (16, 17). MS hastalarında ciddi ürolojik komplikasyonların görülmesinde en önemli öğeler; erkeklerde çizgili sfinkter dissinerjisi, artmış detrusor depolama basıncı (>40 cmH<sub>2</sub>O) ve kalıcı üretral kateter olarak sıralanmıştır (18).

### Spinal Kord Hasarı

Omurilik yaralanması, motorlu araç çarpışmaları, dalış kazaları veya düşmeler, damar yaralanmaları veya cerrahi onarımlar, enfeksiyon, disk prolapsusu veya diğer nedenlerden ani ve/veya şiddetli hiperekstansiyona bağlı olarak omurganın şiddetli hareketleri, kırılması veya yerinden çıkması sonucu ortaya çıkabilir. Değişen AÜS ve cinsel işlev sıklıkla spinal kord hasarı (SKH)'ye ikincil olarak ortaya çıkar ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Gelişmiş ülkelerde travmatik SKH prevalansı milyonda 280 ile 906 arasında değişmektedir (19). Nörolojik defisit derecesi, spinal kordun yaralanma seviyesi ve ciddiyetine göre değişir. Genel olarak sakral spinal kordun üstünde, fakat sempatik çıkışın altındaki tam spinal kord hasarında; detrusor aşırı aktivitesi, lezyon seviyesinin altında hissizlik, düz sfinkter sinerjisi ve çizgili sfinkter dissinerjisi sonuçları ortaya çıkar. T7 veya T8'in (T6'nın omurga seviyesi) omurilik seviyesinde veya üzerindeki lezyonlar da düz sfinkter dissinerjisine neden olabilir (1, 2). Nörolojik ve ürodinamik bulguların korelasyonu ne kadar yeterli olsa da, risk faktörleri ve tedavi planlamasında nörolojik muayenenin yerini alamaz.

Spinal şok, spinal kord hasarını takiben lezyonun olduğu spinal kord düzeyi ve altında somatik refleks yokluğu ve flask paralizinin kendini gösterdiği, uyarılabilirliğin azaldığı evre olarak tanımlanabilir. Spinal şok, somatik aktivitenin yanı sıra otonomik aktivitenin de baskılanmasını içerir ve mesane kontraktıl ve esnek değildir. Radyolojik olarak mesanenin düzgün bir



konturu vardır ve trabekülasyona dair bir kanıt yoktur. Mesane boynu genellikle kapalı ve kompetandır. Düz sfinkter mekanizması işlevsel görünmektedir. Çizgili sfinkterden bir miktar elektromiyografik aktivite kaydedilebilir ancak idrar tutma refleksi ve eksternal sfinkterin istemli kontrolü sağlanamaz. Buna rağmen aşırı doluma bağlı taşma inkontinansı olmadıkça inkontinans beklenmez. Spinal şok hastalarında tedavi amacı, mesane depolama basıncını mümkün olduğunca düşük tutmaktır. Bu dönemde TAK çoğu zaman en uygun yöntem olarak kabul görmektedir (2).

Vezikoüreteral Reflü (VUR) özellikle suprasakral SKH'li hastalarda daha sık görülmektedir. Bildirilen insidans bu tür hastalarda %17 ile %25 arasında değişmektedir. Dolum ve işeme sırasında artan intravezikal basınç ve enfeksiyon VUR oluşumunda en çok suçlanan faktörlerdir. Kalıcı reflü, kronik böbrek hasarına yol açabilir ve SKH hastalarının prognozunda önemli yer tutar. Nörolojik hastalık veya yaralanmaya sekonder işeme disfonksiyonu olan bir hastada VUR için en iyi başlangıç tedavisi, AÜS depolama basınçlarını azaltmak ve çıkış direncini azaltmak yoluyla mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde normalleştirmektir (2).

Spinal kord hasarı olan hastalarda sık görülen üriner sistem enfeksiyonu, sadece semptomatik bakteriüri durumlarında (ateş, yeni ortaya çıkan veya kateterin etrafından sızıntı dahil olmak üzere idrar kaçırma artışı, artan spastisite, kırgınlık, uyuşukluk veya rahatsızlık hissi, artan idrar kokusuyla birlikte bulanık idrar, böbrek veya mesane üzerinde rahatsızlık veya ağrı, dizüri veya otonom disrefleksi) tedavi edilmelidir (1).

### Nöral tüp defektleri

Nörospinal disrafizm; spinal korda ait kemiklerin ya da sinirlerin bütünleşmesini tamamlayamaması, kanalın tam veya kısmi kapanmaması durumlarının geneline verilen addır. Spina Bifida Occulta (sadece vertebral defekt) ve Spina Bifida Cystica (vertebral defekt ve nöral tüp defektleri beraber) olarak iki gruba ayrılır. Spina bifida sistika'nın iki ana alt sınıfı miyelomeningosel (sinir kökleri veya omuriliğin kısımları omur gövdelerinin ötesine doğru uzanmıştır) ve meningesellerdir (nöral elementleri olmayan sadece fıtıklaşmış bir meningeal kese içerir). Myelomeningosel, spina bifida sistikanın %90'ından fazlasını oluşturur ve sekel açısından en yıkıcı durumdur. Miyelomeningesellerin %2'si servikal, %5'i torasik, %26'sı lomber, %47'si lumbosakral ve %20'si sakraldır. Lezyonun düzeyi/seviyeleri ürodinamik bulgularla zayıf korelasyon gösterir. Bu hastalarda açık mesane boynu ile birlikte esnek olmayan bir mesane görülür. Mesane genellikle istirahatte kalan sabit dış

sfinkter basıncına ulaşıncaya kadar dolar ve ardından sızıntı meydana gelir. Karın içi basıncındaki değişikliklere bağlı olarak stres inkontinans da ortaya çıkabilir. Spina Bifida hastalarının %96'sında mesane fonksiyonu bozulmuştur. Hastaların %50'sinden fazlası idrarını tutamamaktadır. Açık ve kapalı defektleri olan hastalarda eşit derecede şiddetli nörojenik AÜS disfonksiyonu olabilir (20-22). Kadınlarda tedavi stratejisi, üretral kapanma basıncında mesane kompliyansını değiştirecek kadar önemli bir artışa neden olmadan üretral sfinkter etkinliğini arttırmaktır. Bu durumda periüretral enjeksiyon tedavisi, pubovajinal askı ve yapay üretral sfinkterden daha güvenli bir seçenek olabilir. Erkeklerdeki stres inkontinansın da kadınlardakine benzer şekilde tedavi edileceği ve hacim arttırıcı ajanların bu grupta da iyi sonuçlar verebileceğine inanılmaktadır. Sonuç olarak bu hastalardaki asıl amaç yüksek depolama basınçlarının önüne geçilmesi olmalıdır.

### Tabes Dorsalis ve Pernisiyöz Anemi

Her ne kadar sifilitik miyelopati önemli bir nörolojik sorun olarak hızla ortadan kaybolursa da, omurilik dorsal kolonlarının ve posterior sakral köklerin tutulumu, mesane duyusunun kaybına ve işeme sonrası büyük miktarda rezidüel idrar hacmine neden olabilir ve bu nedenle "duyusal nörojenik mesanenin" bir nedeni olabilir. Klasik "duyusal mesanenin" bir diğer omurilik kökenli sebebi, omuriliğin dorsolateral kolonlarının subakut kombine dejenerasyonu ile karakterize olan ve nadir görülen bir patoloji olan pernisiyöz anemidir (2).

### Poliomyelit

Çocuk felci hastalarında işeme disfonksiyonu genellikle idrar retansiyonu, detrusör arefleksi ve sağlam duyu ile birlikte tipik bir "motor nörojenik mesane" şeklinde görülür. Çocuk felci hastalarında bildirilen AÜS fonksiyon bozukluğu insidansının %4 ile %42 arasında değiştiği belirtilmiştir (2).

## SPİNAL KORDUN DİSTALİNİ TUTAN HASTALIKLAR (PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN LEZYONLARI VE HASTALIKLARI)

### Lomber Omurga Dejeneratif Hastalığı, Disk Prolapsusu

Lomber 1 ve Lomber 2 seviyelerinden köken alan sakral sinirlerin tümü uygun çıkış yerlerine gidene kadar lomber vertebraların içerisinde bir bütün olarak aşağı iner-

ler. Omurilik distalindeki bu sinir kökü grubuna genel olarak “cauda equina” adı verilir. Genellikle disk prolapsusu posterolateral yöndedir ve kauda ekuinanın çoğunluğunu etkilemez. Ancak vakaların %1 ila %15’inde santral disk prolapsusu meydana gelir ve kauda ekuinanın sıkışmasına neden olabilir. Çoğu disk prolapsusu, L4 ila L5 veya L5 ila S1 vertebra aralıklarındaki omurga köklerini sıkıştırır. AÜS disfonksiyonu oluştuğunda bu hastalarda en sık rastlanan ürodinamik bulgu normal kompliyanslı arefleksif mesanedir. Pelvik taban kaslarında genellikle patoloji izlenmez. Bu bulgulara sahip hastaların hemen hepsi işeme zorluğu ve idrar retansiyonu ile karşımıza çıkmaktadır. Laminektomi birçok vakada AÜS fonksiyonunu iyileştirebilir ve laminektomi öncesi ürodinamik değerlendirme önemlidir çünkü ameliyat sonrası disk sekellerinden kaynaklanan işeme fonksiyon bozukluğunun nedenini ameliyata sekonder oluşan değişikliklerden ayırmak zor olabilir (23). Kauda ekuina sendromu, hem anal hem de üretral sfinkterin ve cinsel duyarlılığın istemli kontrolünün kaybıyla birlikte perineal duyu kaybının klinik tablosuna uygulanan bir terimdir. Bu sadece disk hastalığına sekonder olarak değil, aynı zamanda omurilik kanalını etkileyen diğer patolojik süreçlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

### Spinal Stenoz

Spinal stenoz, omurilik kanalının, sinir kökü kanallarının veya intervertebral foramenlerin herhangi bir şekilde daralması için kullanılan bir terimdir. Doğuştan, gelişimsel ya da edinilmiş olabilir. Böyle bir problemin sinir köklerine veya spinal korda baskı yapması nöral hasara, iskemiye veya ödeme yol açabilir. Disk prolapsusu olmadan da spinal stenoz meydana gelebilir. Semptomlar, servikal omurilik basısı sonucu oluşanlardan, ürodinamik bulgularla birlikte kauda ekuina sendromuna kadar değişebilir. Ürodinamik bulgular omurilik veya sinir kökü hasarının düzeyine ve şiddetine bağlıdır. İdrarı tam boşaltamama en yaygın semptom olup (>%90), idrar kaçırma erkeklerde %56, kadınlarda ise %71 ile ikinci sırada gözlenen semptomlardır. Erkeklerin %59’unda ve kadınların %85’inde zayıf detrüör kontraktilesi kaydedilmiştir (24).

### Diabetes Mellitus

Diyabet, Avrupa ve Kuzey Amerika’da periferik nöropatinin en yaygın nedenidir. Dünya çapında farmakolojik olarak tedavi edilen diyabet prevalansı %8,3 olarak bildirilmiştir. İlk aşamada semptomlar urgency/sıklık +/- idrar kaçırma şeklinde iken son aşamada id-

rar hissinde ve detrüör aktivitesinde azalma şeklinde olmaktadır (25). Bu hastalık nedeniyle AÜS tutulumunu tanımlamak için diyabetik sistopati terimi kullanılmaktadır (26). Periferik ve otonomik nöropatiye bağlı ilk olarak mesane duyusu bozulmaya başlamaktadır, patolojik sürecin ilerleyen dönemlerinde distansiyon, aşırı distansiyon ve son olarak dekompanasyon gelişmektedir. Detrüör kontraktilesi bu seviyede neredeyse kaybolmaktadır. Ancak diyabetik sistopatide en sık karşılaşılan ürodinamik bulgu, muhtemel incelemenin yapıldığı evreye bağlı olarak detrüör aşırı aktivitesi olarak izlenmektedir. Klasik ürodinamik bulgular arasında mesane duyusunun bozulması, sistometrik mesane kapasitesinin artması, mesane kontraktilesinin azalması, işeme akımının bozulması ve daha sonra rezidü idrar hacminin artması yer alır. Düz veya çizgili sfinkter dissinerjisi genellikle klasik diyabetik sistopatide görülmez. Zamanlı işemenin erken uygulanması, kronik distansiyon ve detrüör dekompanasyonundan kaynaklanan bozulmuş detrüör kontraktilesinin bir kısmını önleyecektir.

### Radikal Pelvik Cerrahi

Pelvik boşluğun iç organlarını innerve eden alt hipogastrik pleksus (pelvik pleksus), erkeklerde rektumun yanında, kadınlarda rektum ve vajinanın yanlarında yer almaktadır. Abdomino perineal rezeksiyon (APR) sonrası hastaların %10 ila %68’inde, radikal histerektomi sonrası %16 ila %80, anterior rezeksiyon sonrası %20 ila %25 ve proktokolektomi sonrası %10 ila %20 hastada AÜS görülmektedir. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin de hasara katkısı olabilir (27). Radikal pelvik cerrahi sonrasında kalıcı AÜS disfonksiyonu ortaya çıktığında, genellikle mesane kontraktilesinde bozulma veya mesanenin istemli olarak kasılmaması şeklinde bir tablo ortaya çıkar. Ürodinamik olarak, çizgili sfinkterde istemli gevşemenin sağlanamamasına sekonder obstrüksiyon bulguları kendini gösterir. Çoğunlukla internal sfinkter açık ve işlevsizdir. Mesane kompliyansında azalma da bu hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Bu bulguların birlikteliği hastalarda hem depolama hem de boşaltma fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Bu hastalar sıklıkla distal sfinkter bölgesinde sızıntı yaşarlar ve mesaneyi boşaltamazlar. Çünkü intravezikal basınç artsa da gerçek bir mesane kontraksiyonu sağlanamaz. Hastada sıklıkla karakteristik olarak ve çoğunlukla karın içi basıncın artmasıyla başlayan üriner inkontinans vardır. Üst sistem risk faktörleri intravezikal basınç ve detrüör kaçırma noktası basıncı ile ilişkilidir ve düşük basınçlı depolamanın sağlanması ve periyodik boşaltım yapıla-

bilmesi olmalıdır. Erkeklerde, bu düzeyde mesane çıkışında açık bir obstrüksiyon gösterilmedikçe, prostatektomi operasyonundan kaçınılmalıdır. Ameliyat sonrası erken dönemde dikkatli olunması önerilir çünkü bu hastalarda, özellikle önceden işeme disfonksiyonu çok az olan veya hiç olmayan hastalarda doğru yaklaşım TAK uygulaması olacaktır.

### Herpesvirüs Enfeksiyonları

Sakral dorsal kök ganglionlarının ve arka sinir köklerinin herpes zoster virüsü ile tutulması, primer viral belirtilerden günler veya haftalar sonra idrar retansiyonu ve detrüör arefleksisine neden olabilir. Bazen detrüör aşırı aktivitesine bağlı idrar kaçırma da meydana gelebilir, ancak patofizyolojisi belirsizdir. Kendiliğinden düzelmeye genellikle 1 ila 2 ay içinde ortaya çıkar. Yine anogenital herpes simpleks virüsü enfeksiyonuyla ilişkili olarak da idrar retansiyonunun meydana geldiği rapor edilmiştir (2).

### Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre sendromu (GBS), periferik somatik ve otonom sinir sisteminin potansiyel olarak yaşamı tehdit eden, inflamatuvar demiyelinizan bozukluğudur. Hızla gelişen simetrik ekstremitelerde zayıflığı, tendon reflekslerinin kaybı, duyuşal belirtilerin olmaması veya hafif olması ve değişken otonomik fonksiyon bozuklukları ile karakterize tanınabilir bir klinik antite olarak tanımlanmaktadır. Periferik sinir bileşenlerine yönelik anormal immün cevaptan kaynaklanır ve önceki bakteriyel veya viral enfeksiyon tarafından tetiklenir. İmmün cevap, enfeksiyona neden olan organizmalara yönelik olup sinir dokularıyla çapraz reaksiyon gelişir. Hastaların üçte ikisi, nörolojik semptomların başlamasıyla birlikte düzeler. Çoğunluk hastada solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit olmak üzere, önceden bir akut enfeksiyon varlığı bildirilmektedir. Kısa bir plato aşamasından sonra felç, haftalar veya aylar içinde yavaş yavaş düzeler. AÜS disfonksiyonunun prevalansı %25 ila %80 arasında değişmektedir (28). En sık görülen ürolojik bulgular; üriner retansiyon, sıkışma tipi inkontinans ve işemede güçlütür. Bu hastalarda akut evre TAK, antikolinerjik tedavisi verilmelidir (2).

### Alt Üriner Sistem Disfonksiyonuna Neden Olan Diğer Nörolojik Hastalıklar

#### Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)

HIV enfeksiyonu hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerini etkileyebilir. AIDS'e bağlı nörojenik işe-

me disfonksiyonu kötü prognozla birlikte. Ürolojik semptomların gelişmesinden sonraki 8 ay içinde yaklaşık %40'lık bir ölüm oranı bildirilmiştir (29). En sık görülen AÜS disfonksiyonunun detrüör aşırı aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Yine nöropatik mesane disfonksiyonunun nadir görüldüğü ve hastalığın geç evrelerinde ortaya çıktığı ortaya konmuştur (2).

### Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik lupus eritematozus (SLE), derideki, sistemik organlardaki bağ dokularında ve küçük damarlarda yaygın inflamatuvar değişikliklerin olduğu, otoimmün kökenli olduğu düşünülen bir hastalıktır (30). Sakakbaraya ve arkadaşları, AÜS disfonksiyonu olan sekiz SLE hastasının, altısında işeme güçlüğü (bunlardan ikisinde retansiyon vardı) ve dördünde idrar kaçırma sorunu olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu hastaların beşinde azalmış akış, üçünde artan rezidüel idrar, beşinde detrüör aşırı aktivitesi, beşinde bozulmuş detrüör kontraktilesive, dördünde detrüör sfinkter uyumsuzluğu tespit etmişlerdir (30).

### Sistozomal Myelopati

Sistozomiyaz, mesane düz kasının infiltrasyonu sonucu mesane boynu tıkanıklığı ve bozulmuş kas kasılması nedeniyle AÜS fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Gomes ve arkadaşlarının çalışmasında bu hasta grubunda en sık görülen üriner semptomlar; hastaların %65'inde mesaneyi boşaltmada zorluk, %54'ünde idrar kaçırma, %50'sinde aciliyet ve sıklık, %30'unda idrar yolu enfeksiyonu ve %19'unda iki taraflı hidronefroz olarak belirtilmiştir. Sfinkter dissinerjisine bağlı detrüör aşırı aktivitesi hastaların %54'ünde, detrüör arefleksisi hastaların %23'ünde bulunmuştur (31).

### Akut Dissemine Ensefalit (ADEM)

Akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM), merkezi sinir sisteminin nedeni bilinmeyen akut inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. Paraenfeksiyöz veya postenfeksiyöz ensefalomiyelit olarak da bilinir. Lezyonların yerleri çok odaklıdır ve serebral beyaz maddeyi, beyincik, beyin sapı ve omuriliği içerebilir. ADEM'li 11 hastanın 9'unda idrar retansiyonu; diğer 2'sinde aciliyet, sık idrara çıkma, noktüri ve işeme zorluğu tespit edilmiştir (32).

## KAYNAKLAR

1. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Goren J, Hamid R, Karsenty G, et al. EAU guidelines on neurourology. 2023. <http://uroweb.org/guideline/neuro-urology/>

2. Wein AJ, Dmochowski R. Neuromuscular Dysfunction of the Lower Urinary Tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AV, et al, editors. Campbell-Walsh urology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016;1761-1795.
3. Blaivas JG, Chalkin DC, Chancellor MB, et al: Bladder dysfunction with neurologic disease. *Continuum: lifelong learning in neurology* 1998;4: pp:79-124.
4. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
5. Na HR, Park MH, Cho ST, Lee BC, Park S, Kim KH, et al. Urinary incontinence in Alzheimer's disease is associated with Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes and Barthel Activities of Daily Living. *Asia Pac Psychiatry*. 2015;7(1):113-20.
6. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):255-68.
7. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 5(Suppl 5):v1-49.
8. Aruga S, Kuwana N, Shiroki Y, Takahashi S, Samejima N, Watanabe A, et al. Effect of cerebrospinal fluid shunt surgery on lower urinary tract dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(3):1053-1059.
9. Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Maenner MJ, Arneson CL, Durkin MS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(1):59-65.
10. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-90.
11. Picillo M, Palladino R, Barone P, Erro R, Colosimo C, Marconi R, et al. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24(6):788-795.
12. Papatsoris AG, Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *Neurourol Urodyn*. 2008;27(1):22-7.
13. Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, et al. Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. *J Neurol Sci*. 2017;381:230-234.
14. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol*. 1997;80(1):100-4.
15. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-22.
16. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B; GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-28.
17. Al Dandan HB, Coote S, McClurg D. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J MS Care*. 2020;22(2):91-99.
18. Drake M, Apostolidis A, Emmanuel A, et al: Neurologic urinary and fecal incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, (eds): *Incont\_nence*. EAU-ICUD, 2013. pp. 827-1000.
19. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol*. 2014;6:309-31.
20. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol*. 2009;16(1):49-57.
21. Sawin KJ, Liu T, Ward E, Thibadeau J, Schechter MS, Soe MM, et al. The National Spina Bifida Patient Registry: profile of a large cohort of participants from the first 10 clinics. *J Pediatr*. 2015;166(2):444-50.
22. Wiener JS, Suson KD, Castillo J, Routh JC, Tanaka ST, Liu T, et al. Bladder Management and Continence Outcomes in Adults with Spina Bifida: Results from the National Spina Bifida Patient Registry, 2009 to 2015. *J Urol*. 2018;200(1):187-194.
23. Bartolin Z, Gilja I, Bedalov G, Savic I. Bladder function in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. *J Urol*. 1998;159(3):969-71.
24. Podnar S, Trsinar B, Vodusek DB. Bladder dysfunction in patients with cauda equina lesions. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(1):23-31.
25. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 6th edn. 2013, International Diabetes Federation: Brussels, Belgium... Yuan Z, Tang Z, He C, Tang W. Diabetic cystopathy: A review. *J Diabetes*. 2015;7(4):442-7.
26. Moller CF. Diabetic cystopathy.I: A clinical study of the frequency of bladder dysfunction in diabetics. *Dan Med Bull*. 1976;23(6):267-78.
27. Blaivas JG, Chancellor MB. Cauda equina and pelvic plexus injury. In: Chancellor MB, Blaivas JG, editors. *Practical neurourology*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1995b. p. 155-64.
28. Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H, et al. Neurologic urinary and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al, editors. *Incontinence*. Paris: Health Publications; 2005. p. 1059-162.
29. Heyns CF, Fisher M. The urological management of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU Int* 2005;95(5):709-16.
30. Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M. Urinary dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurourol Urodyn*. 2003;22:593-6.
31. Gomes CM, Hisano M, Machado LR, Figueiredo JA, Lucon AM, Trigo-Rocha FE. Urological manifestations of chronic schistosomal myeloradiculopathy. *BJU Int*. 2005;96(6):853-6.
32. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Auton Nerv Syst*. 1996;60(3):200-5.



# Kronik Pelvik Ağrı

Kadir ÖNEM, Abdullah AÇIKGÖZ, Mesut ŞENGÜL

## GİRİŞ

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre kronik pelvik ağrı, erkek veya kadınlarda pelvisle ilişkili yapılarda algılanan kronik veya sürekli ağrıdır [1]. Genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel ve duygusal sonuçlarla ilişkilendirildiği gibi alt üriner sistem (AÜS), cinsel, bağırsak, pelvik taban veya jinekolojik disfonksiyona işaret eden semptomlarla da ilişkilidir. Zamanla kronik/kalıcı hale gelen belgelenmiş nosiseptif ağrı durumunda, ağrının en az üç ay boyunca sürekli veya tekrarlayan olması gerekir (ICD-11'e uygun olarak). Kronik primer pelvik ağrı sendromu (CPPPS), ağrıya neden olabilecek kanıtlanmış bir enfeksiyon veya diğer belirgin lokal patoloji olmadığında kronik ağrının ortaya çıkmasıdır. Genellikle olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçlarla ve ayrıca LUT, cinsel, bağırsak veya jinekolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomlarla ilişkilidir.

İnterstiyel sistit/ağrılı mesane sendromu (*Interstitial cystitis/painful bladder syndrome IC/PBS*) durumu pelvik ağrı, tekrarlaya sıkışma, sık idrara çıkma ve nokturi gibi depolama semptomlarıyla karakterize kronik bir durumdur[2]. **Primer mesane ağrısı sendromu (PBPS), kronik primer pelvik ağrı sendromlarının bir alt tipi olup** mesane bölgesinde hissedilen kalıcı veya tekrarlayan ağrının, mesanenin dolması ile artan ağrı ve gündüz ve/veya gece idrara çıkma sıklığı gibi en az bir semptomla birlikte görülmesidir. Etyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte birçok tedavi alternatifleri sunulmuştur. Prevelansı kadınlarda %2'den fazla olduğu bildirilmiştir[2]. Klinik olarak semptomlar diğer ürojinekolojik patolojilere benzerliğinden dolayı tanı genelde gecikmiştir ve hastanın hayat kalitesi üzerine negatif etkileri olmuştur. Bu nedenle ürologlar ve ürolojik jinekoloji ile ilgilenen kadın doğum uzmanları

interstiyel sistit kliniği patogizyolojisi, tanı ve tedavisi hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Kullanılan diğer terimler arasında "interstiyel sistit", "ağrılı mesane sendromu" ve "PBS/IC" veya "BPS/IC" yer almaktadır. Bu terimler artık önerilmemektedir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Literatürde farklı oranlarda prevelans oranını rapor eden çalışmalar mevcuttur. Bu farklılıkların nedeni kullanılan tanı yöntemlerinin ve metodolojinin birbirinden farklı olmasıdır. Tek tanımlanabilen risk faktörü cinsiyettir ve kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla saptanmaktadır. Kadınlardaki prevelansı 52-500/100,000, erkeklerde is 8-41/100,000 olarak bildirilmiştir[3]. İnterstiyel sistitli hastaların birinci dereceli akrabalarında bu oran 1431/100,000'e çıkmaktadır. Bununla birlikte PBPS orta yaşta klinik olarak presente olmaktadır. Pediatrik yaş grubunda da rapor edilmiştir [4]. Fakat bu raporlara rağmen National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) 18 yaş altındaki hastalarda PBPS'i dışlamıştır[4].

## PATOFİYOLOJİ

PBPS hakkında patofizyolojik neden tam anlaşılmamış ve bir konsensus oluşturulamamıştır. Bunun nedeni prevelans çalışmalarına benzer şekilde tanımlamaların farklı oluşudur. Birçok teori PBPS patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır.

Mesaneye başlangıçta tanımlanmamış bir zararın, ürotelyal hasara, nörojenik inflamasyona ve ağrıya yol açmasının PBPS'nin tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir. Ancak, PBPS sistemik bir bozukluğun lokal bir yansıması olabilir. Henüz altta yatan hiçbir enfeksiyon etken olarak suçlanmamıştır. Bununla birlikte, PBPS'li

hastalarda erişkinlikte idrar yolu enfeksiyonları çocukluk ve ergenlik döneminde önemli ölçüde daha sık görülür[5]. O-antijen eksikliği olan bakteri suşları tarafından kronik pelvik ağrının deneysel olarak indüklenmesi bakteriyel hipotezi desteklemektedir [6]. Temel ve klinik çalışmalar, sempatik baskınlığı olan otonomik disfonksiyonun PBPS’de rol oynayabileceğini göstermektedir [7, 8]. PBPS ile FM, CFS, IBS, vulvodini, depresyon, panik bozuklukları, migren, sicca sendromu, temporomandibular eklem bozukluğu, alerji, astım ve sistemik lupus eritematozus gibi mesane dışı sendromlar arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [9-14] Özellikle depresyon olmak üzere psikolojik eşlik eden hastalıkların semptom şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur [9].

### İnflamasyon ve Mast Hücre Aktivasyonu

İnflamatuvar yanıt mesane üroepitelyumun yüzeyini parçalamakta ve yapısını bozmaktadır. Bu bozulma afferent sensoryal sinir uçlarında upregulasyona neden olmaktadır. Bununla birlikte mast hücre aktivasyonu ve antiproliferatif faktör upregulasyonuna neden olmaktadır [15]. Sonuç olarak bu aktivasyonlar ürojinekolojik semptomlarla birlikte ağrı oluşur. Aktive olan mast hücreleri lenfositleri supstans P ile perinöral alana çeker. Aktive olan lenfositler ise histamin ve lökotrien gibi nöromediatörleri sekrete ederek nörokinin(NK1) ve taşikinin(NK2) gibi reseptörlerin de down-regülasyonuna neden olurlar [16].

### Ürotelyal Disfonksiyon/ Glukozaminoglikan Defekti

Glikozminoglikanlar (GAG) multifonksiyonel mukopolisakaritlerin proteoglikan bir moleküle kovalen bağlanması ile oluşur[17]. GAG’lar mesaneyi döşeyen transizyonel hücrelerin apikal yüzeylerinde bulunmaktadır ve üropatojenlerin ürotelyuma tutunmasını engellemektedir. Ayrıca GAG tabakası idrarın lamina propria ya absorbe edilmesini de engellemektedir. PBPS’li hastalardaki GAG’lar arasındaki sıkı bağlantılar ve adheziv yapılar özelliklerini kaybederler. Bunun sonucu olarak ürotelyal permeabilite artar. Bu protein yapılarının azalması potasyumun lamina propriaya difüze olmasını ve PBPS li hastaların semptomlarının prezente olmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla ürotelyal GAG tabakasının azalması PBPS semptomları ile ilişkilidir ve yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [18].

### Nitrik Oksit Yolağı ve Tamm-Horsfall Protein(THP)

Üriner nitrik oksit sentaz aktivitesi PBPS’li hastalarda immünolojik olarak etkenlerden biri olarak tanımlan-

mıştır. Nitrik oksit prekürsörü olan L-argininin oral alımı nitrik oksit ile ilişkili enzimlerin ve metabolitlerinin artışına neden olmuştur [19]. THP ise böbreklerde sentezlenen bir proteindir ve ürotelyumu sitotoksik ajanlara karşı korur. THP’leri PBPS’li hastalarda defektif ve ya kantitatif olarak azaldığı gösterilmiştir [20].

### Otoimmünite

PBPS’li hastalarda antinükleer antikorun (ANA) yüksek bulunması İC patogenezindeki otoimmüniteyi destekleyen bulgulardan biridir. 1970’li yıllarda otoimmünite ile ilgili olarak CD4+, CD8 +, B lenfositler, plazma hücreleri, IgA, IgG ve IgM gibi antikorların ürotelyuma bağlı olarak bulunduğu bildirilmiştir [21].

### Genetik Predispozisyon

Waren ve ark. PBPS’li hastaların birinci derece yakınlarında 17 kat daha fazla oranda PBPS tespit edildiği gösterilmiştir [22]. Ayrıca aynı çalışmada monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazla oranda PBPS görüldüğü de bildirilmiştir.

### TANI

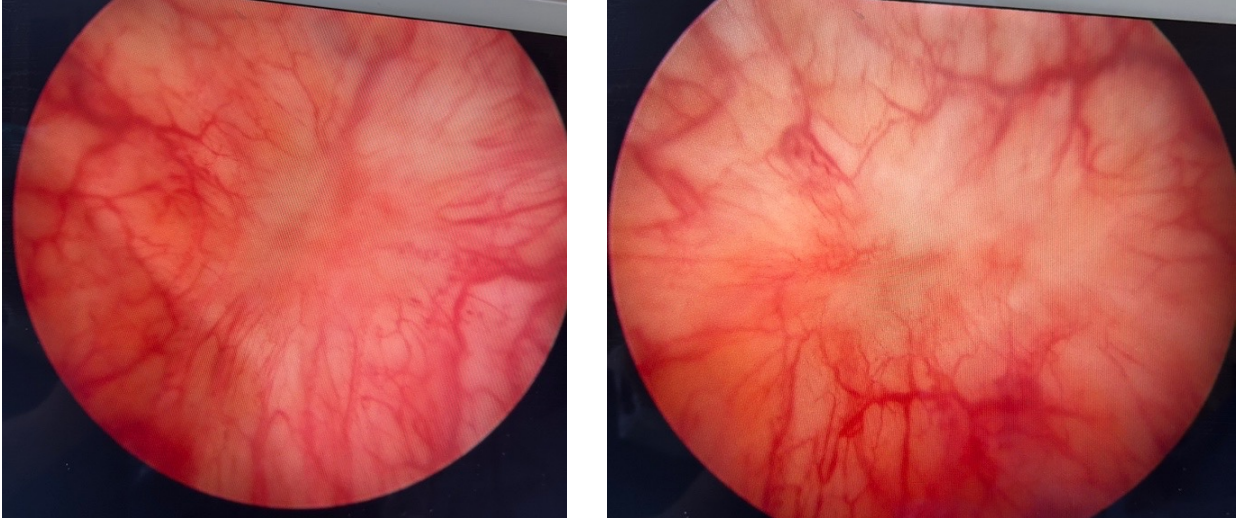
Primer mesane ağrısı sendromu, mesaneyle ilişkili ağrı, basınç veya rahatsızlığa, gündüz ve/veya gece idrara çıkma sıklığında artış gibi en az bir semptomun eşlik etmesi, semptomların nedeni olarak karıştırılabilir hastalıkların dışlanması ve endike ise hidrodistanسیون ve biyopsi ile sistoskopi yapılması temelinde teşhis edilmektedir.

Ağrı birtakım karakteristik özelliklere sahiptir şöyle ki:

- mesaneyle ilişkili olduğu algılanan ağrı, basınç veya rahatsızlık, mesane içeriği arttıkça artar
- suprapubik olarak yerleşmiş, bazen kasıklara, vajinaya, rektuma veya sakruma yayılır
- boşaltımla rahatlar ancak kısa sürede geri döner [23, 24]
- yiyecek veya içeceklerle şiddetlenir [24].

Avrupa İC çalışma grubu aşağıdaki semptom ve belirtilerle İC tanısını koymayı önermektedir;

1. 6 aydan uzun süren pelvik ağrı
2. Sıkışma veya sık idrara çıkma gibi en az bir üriner semptomla birlikte rahatsızlık ve basınç hissi
3. Benzer semptomlara neden olan hastalıkların dışlanması. Genelde PBPS hastalar mesane dolması ile ağrıları presente olur ve idrar yapmakla ağrıları, rahatsızlıkları hafifler.



**Şekil 1.** Hunner Lezyonlar

Tanı sürecinde en azından işeme günlüğü hastalara doldurulup gündelik işeme sıklığı kaydedilmelidir. Ek olarak kantitatif olarak kullanılacak sorgulama formları ile hastalar derecelendirilebilir (O'Leary İnterstisyel semptom ölçeği gibi) [25]. Fizik muayenede vajinit, vulvar ve ya uretral patolojiler ve lezyonlar tanımlanabilir. Genel olarak uretra ve mesane bazisinde hassasiyet saptanabilir. İlk laboratuvar istemleri arasında muhakkak tam idrar tahlili olmalıdır. Olası bir hematüri durumunda sistoskopi ve sitoloji ile olası maligniteler ekarte edilmelidir. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında da sistoskopi + hidrodistansiyon ve gerekli durumlarda biyopsinin önemi vurgulanmaktadır. Sistoskopik bulgu olarak glomerulasyon, kanamalar ve Hunner ülserleri görülebilir. Hunner's ülserleri 1914 te Hunner tarafından tanımlanmıştır ve günümüzde PBPS'lerdeki Hunner's lezyonlar prognostik olarak ülseratif ve non-ülseratif olarak tanımlanmaktadır. Ülseratif lezyonu olan hastalarda ağrı ve sıkışma semptomları daha fazladır (Şekil-1).

PBPS'de sistoskopinin tanı ve takip değerine ilişkin tartışmalara rağmen [26-30] EAU kılavuz paneli, objektif bulguların tanı, prognoz ve diğer tedavi edilebilir durumları dışlamak için önemli olduğuna inanmaktadır [31]. Endoskopik olarak, PBPS tip 3, genellikle merkezi bir ülserle doğru ışınal yayılan küçük damarlarla ilişkili, bazen küçük bir pıhtı veya fibrin birikintisi - Hunner lezyonu - ile kaplı kızarıklık mukozal alanlar gösterir [23]. Ülser artan mesane gerginliğiyle yırtılır ve karakteristik bir şelale tipi kanama üretir. PBPS tip 3 ile anestezi altında azalmış mesane kapasitesi arasında güçlü bir ilişki vardır [32]. Lezyon olmayan yani non-ülser hastalık, ilk sistoskopisinde normal mesane mukozası gözlemlenir. Hidrodistansiyondan sonra glomerulasyonların gelişimi, PBPS olmadan da gözlemlenebilmelerine rağmen, pozitif bir tanı işareti olarak kabul edilir [33]. Mesane biyopsisi hastalığın hem klasik hem de lezyon olmayan tiplerinin klinik tanısını oluşturmada veya desteklemede yardımcıdır (Tablo 1) [31, 34-37]. Histolojik inceleme ile dışlanması gereken önemli ayırıcı tanımlar karsinoma in situ ve tüberküloz sistittir [38].

**Tablo 1.** Hidrodistansiyon ve biyopsilerle yapılan sistoskopi sonuçlarına göre PBPS tiplerinin ESSIC sınıflandırması

	Sistoskopi ve hidrodistansiyon			
	Yapılmadı	Normal	Glomerulasyon	Hunner's Lezyon
Biyopsi				
Yapılmadı	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Kesin olmayan	XB	1B	2B	3B
Pozitif	XC	1C	2C	3C



## TEDAVİ

PBPS tedavisinde birçok tanımlama yapılmıştır ve bu tanımlamalar davranışsal, medikal ve girişimsel tedaviler olarak alt gruplara ayrılabilir. Tedavi modalitelerinin birbirleri ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların az olması nedeniyle tedavi algoritması konusunda kısıtlılık bulunmaktadır. Buna rağmen PBPS için rağmen 180 den fazla kötü sonuçları olan tedavi modalitesi tanımlanmıştır [3].

### Konservatif Tedavi

Konservatif tedavi hastaların semptomlarını gidermede bir parça faydalıdır. Konservatif tedavi seçenekleri arasında ikili işeme, mesane eğitimi ve sıvı kısıtlaması gelmektedir. Genel olarak hastalardaki streteki azalma ağrı ve sık idrara çıkmayı da azaltmaktadır. Ek olarak kafein, baharatlı yiyecek, içecekler ve gazlı içeceklerden sakınma semptomları hafifletebilir.

### Medikal Tedavi:

#### Pentosan polisülfat sodyum(PPS):

PPS sentetik bir sülfat polisakarittir ve defektif GAG yapısını onararak ürotelyal permeabilityi azaltmak için kullanılır. Yapılan plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmalarda ağrı, sıkışma ve idrar sıklığının anlamlı derecede iyileştiği bildirilmiştir [39]. Daha uzun süreli tedavide hastaların şikayetlerinin daha fazla düzeldiği bildirilmiştir. PPS'in yan etkileri %1 ile %80 arasında değişmekte ve sıklıkla gastrointestinal sistem bozukluğu, baş ağrısı ve yorgunluk rapor edilmiştir.

Pentosan polisülfat, lezyon olmayan hastalığa kıyasla PBPS tip 3 C'de daha olumlu bir etkiye sahiptir [40]. Yanıt doza bağlı değildir, ancak tedavi süresiyle daha fazla ilişkilidir. 32. haftada hastaların yaklaşık yarısı yanıt verdiği bildirilmiştir. Kombinasyon tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında %13'lük bir RR göstermektedir. Pentosan polisülfata başlangıçta hafif bir yanıt veren hastalarda ek subkutan heparin yardımcı olmaktadır [41, 42].

### Antidepresanlar

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında PBPS için amitriptilin'i önermektedir. Amitriptilin H1 reseptörlerini bloke ederek mast hücre aktivitesini baskılar. Ek olarak amitriptilin norepinefrin ve serotonin reuptake'ini azaltarak ağrıyı azaltmaktadır. Hastalar genelde basamaklı doz artırımından fayda görürler ve 50 mg / gün doz ile tolere edilebilen yan etki ve faydalanım sağ-

lanmaktadır [43]. Fakat amitriptilin ciddi oranlarda yan etki profiline sahiptir. Ağız kuruluğu, baş dönmesi ve gastrointestinal yan etkileri %79-88 oranında görülebilmektedir. Uyuşukluk amitriptilin kullanımında sınırlayıcı bir faktördür, bazen bunun yerine nortriptilin düşünülür.

### İmmünsüpresanlar

Siklosporin A'nın PBPS tedavisinde potansiyel etkili olduğu bildirilmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan randomize bir çalışmada 64 hastada PPS ile karşılaştırılmıştır. Siklosporin A'nın 1.5mg/kg günlük dozda günde iki kez verilmiş diğer gruba ise PPS verilmiştir. 6 ay süre sonrasında siklosporin A grubunda iyileşmenin çok daha iyi olduğu bildirilmiştir (%75 & %19) [44]. Siklosporin'in yan etkisi olarak hipertansiyon ve serum kreatinin seviyesinde yükselme ile kendini gösteren renal hasar sayılabilir. Diğer immünsüpresanlardan azatioprin ve metotreksat PBPS tedavisinde kullanılabilir fakat prospektif çalışmaların azlığı nedeniyle literatür bu konuda bize yeterli bilgi vermemektedir. Amerikan Üroloji Derneği Kılavuzlarında PBPS tedavisi için uzun dönem steroid tedavisi önerilmemektedir [45].

### Antihistaminikler

Hidroksizin H1 reseptörleri bloke ederek mast hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir. Hidroksizin hidroklorid 75 mg/gün'e kadar doz eskalasyonu ile kullanılabilir. Bu ilaçla ilgili ilk yayınlarda %90'dan fazla fayda sağladığı yönünde bildirimler yapılmıştır. Fakat yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda plaseboyla bir fark ortaya konulmadığı rapor edilmiştir [46]. Simetidin H2 reseptör antagonistidir ve hidroksizinden daha potens olduğu bilinmektedir. 200mg/gün dozundaki tedavi ile 31 hastada %74 suprapubik ağrı ve nokturi gibi semptomlarda iyileşme olduğu 3 aylık takipte bildirilmiştir [47].

### İntravezikal Tedaviler

İntravezikal tedavilerin avantajı olası yüksek sistemik doza bağlı yan etkilerin olmamasıdır. Dezavantajı ise invaziv olası, enfeksiyon riskinin artmış olması ve olası tedavi masraflarıdır.

### Lokal anestezipler

PBPS'nin intravezikal lidokain ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğine dair sporadik raporlar mevcuttur[48, 49]. Lidokainin alkalizasyonu farmakokinetiğini iyileştirir [50]. Heparin, lidokain ve sodyum bikarbonat

kombinasyonu hastaların %94'ünde anında semptom rahatlaması sağlamakta ve %80'inde iki hafta sonra kalıcı rahatlama sağlamaktadır [51]. Beş ardışık gün boyunca intravezikal alkali lidokain veya plasebo instilasyonu bir aya kadar önemli ölçüde kalıcı semptom rahatlamasıyla sonuçlandırıldığı rapor edilmiştir [52].

### Dimetil Sülfoksit (DMSO)

DMSO analjezik ve kas gevşetici özelliği olan suda çözülen, koollagenolitik, anti-inflamatuar bir kimyasaldır. Net etki tam olarak anlaşılamamış olsa da PBPS tedavisinde kullanılmıştır. Uzun etkilidir ve ağrı ve sıkışma hissini azaltır. Tedaviye cevap %50-70 arasında değişmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo kolunda %18 iyileşme sağlanırken bu oran DMSO kolunda %53 olarak bildirilmiştir [53].

### Kondrotin Sülfat

Kondrotin sülfatla yapılan çalışmalar umut vericidir. 24 hasta üzerinde yapılan çalışmada semptomları %50 ila %95 oranında ortalama %73 oranında iyileştirdiği rapor edilmiştir. Tedavi protokolü olarak iki hafta boyunca haftada iki kez %2'lik kondrotin sülfat ardından haftada bir %0,2'lik kondrotin sülfat verilmiştir. Yine benzer bir çalışmada %0,2'lik kondrotin sülfat instilasyonu ile 13 ay sonunda %92'lik başarı elde edilmiştir [54]. Bu çalışmada ise önce dört hasta süreyle haftalık 40ml instilasyon ardından aylık instilasyonlar yapılmıştır. Kondrotin sülfatın disüri, bulantı, uretrit gibi yan etkileri bildirilmiştir.

### Bacillus Calmette Guerin (BCG)

1990'lu yıllarda BCG'nin %60' a varan iyileşme oranları verilmesine rağmen günümüzde BCG ve DMSO nun bir etkinliği olmadığı bildirilmektedir. Buna rağmen BCG tedavisi alan hastalarda %50'den fazla iritatif semptomlar görülebilmektedir. AUA kılavuzlarında PBPS tedavisi için BCG önerilmemektedir [45].

### Hyaluronik asit

Kısa etkili bir sülfatlanmamış bir GAG derivativesidir. Dört haftalık tedavi sonrasında yanıt oranı %53-56 olarak rapor edilmiştir. 7 haftaya tamamlanan tedavide ise %70 faydalanım sağlandığı görülmektedir [55]. Benzer çalışmalarda hidrodistanسیون ile birlikte hyaluronik asit verildiğinde tedaviden faydalanımın %74'e çıktığı bildirilmektedir [56]. Bu tedavi modalitesinin bir dezavantajı ise 24 haftalık süre sonunda etkinliğinin azalması ve fayda sağlamamasıdır.

### Vaniloid reseptör agonistleri

Resiniferatoksin bir vaniloid reseptör agonisti olan capsaisin'in bir potent analogudur. Capsaisin ağrıyı ileten C fiberlerini desensitize eder ve sonuçta ağrı duyusunu azaltır. Küçük vaka sayılı plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir [57]. Benzer şekilde AUA kılavuzlarında önerilmemektedir [45].

### Intravezikal heparin

PBPS hastaları üç ay boyunca heparinle tedavi edildiğinde ve yarısından fazlasında semptomlar kontrol altına alındığı ve bir yıllık tedaviden sonra iyileşme devam ettiği bildirilmektedir [58]. Refrakter PBPS'li hastalarda mesane içi heparin artı periferik nöromodülasyon incelendiğinde idrara çıkma sıklığının, ağrı skorunun ve maksimum sistometrik kapasitenin iki ve on iki ay sonra önemli ölçüde daha iyi olduğu gösterilmiştir [59].

## İNVAZİV TEDAVİ MODALİTELERİ

### Botulinumtoksin

Botulinumtoksin nöromusküler kavşakta asetilkolin veziküllerinin ekzositozunu engelleyen bir nörotoksindir. Sadece asetilkolin değil diğer nöropeptitlerin de etkisini azaltmaktadır. Bu şekilde hem nöromusküler blokaja neden olmakta hem de nosiseptif etkinliği bulunmaktadır. 24 PBPS'li kadın hastada yapılan çalışmada trigona yapılan botulinumtoksin enjeksiyonlarıyla üçüncü ayda anlamlı derecede semptomların iyileştiği, 9. ayda dahi hastaların %50 sinin halen fayda gördüğü rapor edilmektedir [60].

Hidrodistanسیون ve hidrodistanسیون artı intravezikal BTX-A ile tedavi karşılaştırılmıştır [61]. Tüm hastalarda semptomatik iyileşme görülmüştür. Ancak, yalnızca hidrodistanسیون grubunda, %70'i bir ay sonra önceki semptomlarına geri dönerken, BTX-A ile tedavi edilen hastalarda, VAS skoru ve fonksiyonel ve sistometrik mesane kapasitesi üç aylık süre zarfında faydası devam etmiştir. Botulinum toksin tip A trigonal enjeksiyonu, hastaların %87'sinin üç aylık takipten sonra iyileşme bildirmesiyle etkili ve uzun süreli görünmektedir [62].

İşlem sayısındaki artışa rağmen etkinin sürekli devam etmesi, intratrigoal duyuşal nöronların OnaBotA'ya karşı uzun süreli uygulamalarda bile tolerans geliştirmedeğini düşündürmektedir [63].

Son RCT'ler BTX-A uygulamasının faydalarını ve uzun vadeli etkinliğini bildirmiştir[64-67], ancak son SR'de BTX-A enjeksiyonlarından sonra ağrıdaki genel

değişim için özet bir tahmin mümkün olmamıştır [68]. Sonuçlara ilişkin çelişkili veriler, PBPS fenetiplerinde Botox kullanımına ilişkin net bir kılavuzun yayınlanmasını engellemektedir [69].

### İntravezikal PRP (Platelet Rich Plasma)

PBPS'lu hastalarda intravezikal PRP enjeksiyonlarla tedavi sonuçları araştırılmaktadır. Son zamanlarda yapılan prospektif bir çalışma, GRA (global yanıt değerlendirilmesi) > 2 olan hastaların dördüncü PRP enjeksiyonundan bir ay ve üç ay sonra sırasıyla %70,6 ve %76,7 oranında başarı oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. VAS ağrı skoru, sıklık ve nokturi önemli bir azalma göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Ancak bulguları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [70].

### Sistoskopi/hidrodistansiyon

Sistoskopi ile birlikte yapılan yüksek basınçta uzun süreli hidrodistansiyon AUA kılavuzlarında tedavinin

istikrarsız olması ve perioperatif yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir [45]. Bununla birlikte hidrodistansiyon halen güvenilir bir tanı aracı olma konusundaki yeriki korunken tedavi modaliteleri arasında yerini sağlamlaştıramamıştır. Hidrodistansiyondaki mukoza görünümü dört dereceye ayrılmıştır.

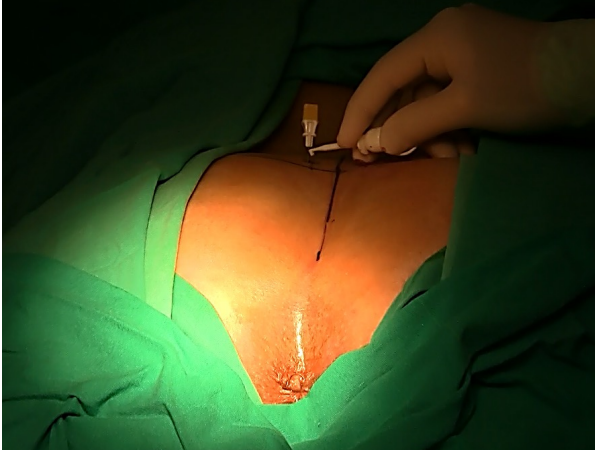
1. Derece: Normal mukoza
2. Derece: en az iki kadranda peteşiyel kanama
3. Derece: geniş submukozal kanama
4. Derece: Difüz global mukozal kanama

### Nöromodülasyon

Sakral nöromodülasyon farmakoterapiye dirençli aşırı aktif mesane, non obstrüktif üriner retansiyon ve interstisyel sistit (mesane ağrı sendromu) tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Sakral nöromodülasyon üroloji pratiğinde çoğunlukla S3 (bazen S4) kökünü uyarma ve işeme refleksini yeniden düzenlemek için kullanılır. İmplantasyon iki aşamaya ayrılır. Birinci aşama test periyodu için implantasyon ikinci aşama ise IPG'nin takılmasıdır. Birinci aşamada ya geçici elektrod kullanılır ya da quadripolar elektrod kullanılır. Quadripolar elektrod kullanıldığında pozitif cevap alma oranı geçici elektrod kullanmaya kıyasla daha fazladır. Şekil 2'de sakral nöromodülasyon sırasındaki motor fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru foramenin bulunması gösterilmiştir. Şekil 2-a'da sol tarafa konulan foramen iğnesinin uyarılması ve anüste refleks cevap. Şekil 2-b ve 2-c de anal refleks ve plantar fleksiyon cevaplarının alınması.

Şekil 3'de sakral nöromodülasyon yapılırken lateral grafi gösterilmiştir.

Genel olarak sakral nöromodülasyon medikal tedaviden yanıtı olmayan ve cerrahiye gitme ihtimali olan hastalarda kullanılır. FDA'nın gerçek bir onayı olmasa da interstisyel sistit komponentinde sıkışma ve sıkışma



Şekil 2. a: Foramen iğnesi ile stimülasyon ve anüsteki refleksin görülmesi

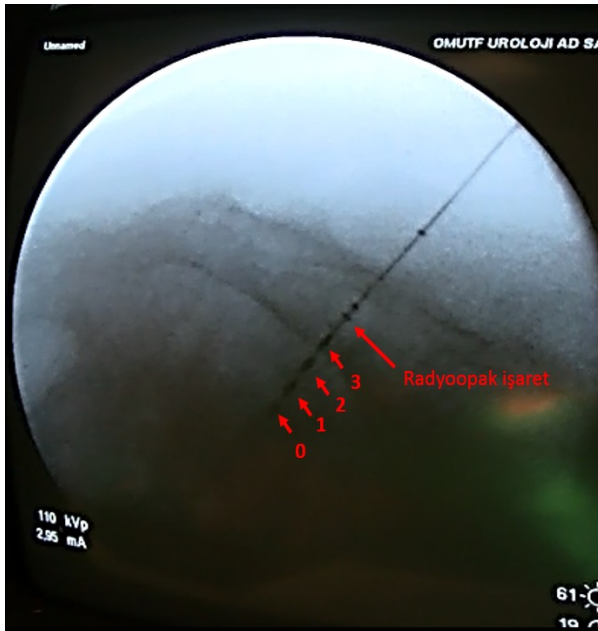


Şekil 2. b: Anal kontraksiyon: Uyarı yapılan tarafa deviasyon dikkati çekmekte





**Şekil 2. c:** Sol plantar fleksiyon (Ayak tabanındaki kırışıklıklara dikkat ediniz, bu kırışıklıkların artması plantar fleksiyonun göstergesidir)



**Şekil 3.** Floroskopik lateral görünüm: Quadripolar elektrod kılıf içinden ittirilmiş. 0,1 ve 2 numara sakrumun altındayken 3 numara sakrumun içinde.

inkontinansı bulunmasından dolayı interstisyel sistit tedavisinde SNM kullanılmaktadır. Fakat nöromodülasyon belki de interstisyel sistitin multimodal tedavi alternatifleri arasında olmalı ve interstisyel sistitin bir komponentini tedavi edebilmeli.

Comiter ve ark. 25 interstisyel sistilli hastayanın 17'sine kalıcı implant yerleştirmişlerdir. 14 aylık takip sonucunda hastaların gündüz idrar sıklıkları 17'den

8,7'ye noktürileri 4,5'tan 1,1'e inmiştir ( $p<0,001$ ). Ortalama işenen hacim 111 ml'den 264 ml'ye yükselmiştir ( $p<0,01$ ). Ortalama ağrı skoru ise 5,8'den 1,6'ya azalmıştır ( $p<0,01$ ). İnterstisyel sistit semptom skoru ve problem skorları sırayla 16,5 ve 14,5'tan 6,8'e ve 5,4'e düşmüştür [71]. Benzer bulguları Whitmore ve arkadaşları da 33 interstisyel sistitli hastadan elde etmiştir [72].

Chai ve ark. beş interstisyel sistit hastası üzerinde yaptıkları SNM çalışmasında idrarda heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) ve antiproliferative factor (APF) seviyesini ölçmüşlerdir. SNM bu faktörler üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir [73]. Bu analize ek olarak hastaların idrar sıklığı ve ağrı gibi klinik semptomlarının düzeldiği de çalışmada rapor edilmiştir [73].

Literatürdeki derlemeler gözönüne alındığında tek bir hasta grubu için yan etkilerden bahsetmek zordur. Daha sıklıkla urge, urge inkontinans ve üriner retansiyonun dahil edildiği sonuçlar mevcuttur. Brazzelli ve ark. derlemesinde 855 sakral implant yapılan hastanın 282'sinin (%33) revizyona gittiği rapor edilmektedir (Tablo 6) [74]. En sık reoperasyon endikasyonu stimülatörün yer değiştirmesi ve ağrıya neden olması, elektrodun migrasyonu ve enfeksiyondur. Enfeksiyonlar genellikle antibiyoterapi ile kontrol altına alınabilirler fakat daha derin enfeksiyonlarda sistemin çıkartılması gerekebilir. İmplantasyon bölgesinde ağrı hastaların %25'inde görülmektedir. Elektrot migrasyonu %16, yara yeri problemi ise %7 hastada görülmektedir. Ek olarak

barsak fonksiyonlarında değişiklik %6, enfeksiyon %5 ve IPG problemleri %5 oranında saptanmıştır [74]. %15 hastada IPG değiştirilmiştir. %9 hastanın IPG'si ise tüümüyle çıkarılmıştır. Bir vakada şüpheli sinir hasarı ve başka bir hastada da nedeni belli olmayan generalize fasikülasyon saptanmıştır [74].

### Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi PBPS'li hastalarda üriner sıkışma hissi ve ağrıda palyasyonu sağlamaktadır. Fakat pahalı olması ve hastalığın progresyonunu engellemesi dezavantajdır [75].

## CERRAHİ TEDAVİLER

Cerrahi tedaviler genel olarak medikal ve invaziv tedavilerin etkin olmadığı hasta grubunda tercih edilmektedir. Cerrahi tedavi öncesi hastalar muhakkak olası yan etkiler ve etkinlik hakkında bilgilendirilmiş olmalı ve onamları alınmalıdır.

### TRANSURETRAL REZEKSİYON

Hunner's ülserler endoskopik olarak ablasyonu yapılabilir. Randomize olmayan bir çalışmada 77 Hunner's lezyonu olan hasta konservatif, fulgurasyon ve rezeksiyon grubuna ayrılmış ve bu şekilde tedavi edilmişlerdir. 12. Ayda her üç grup arasında kısa dönem etkinlikleri ve semptomatik iyileşme oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık ortaya konulamamıştır [76]. Bir diğer çalışmada retrospektif olarak 259 transuretral rezeksiyon uygulanmış 103 semptomatik hasta değerlendirilmiştir [77]. 92 hasta semptomlarında %40 iyileşmeyi 3 yıldan fazla süre ile rapor etmiştir. Yazarlar bu tip PBPS'li hastaların tedavisinde ilk seçenek tedavinin rezeksiyon olması gerektiği üzerinde durmaktadır.

### CERRAHİ PROSEDÜRLER

Cerrahi prosedür olarak subtrigonal sistektomi, supratrigonal sistektomi ve radikal sistektomi + uretrektomi ile birlikte üriner diversiyon seçenekleri sunulabilir. Genel manada hiçbir tedaviden fayda görmeyen hasta-

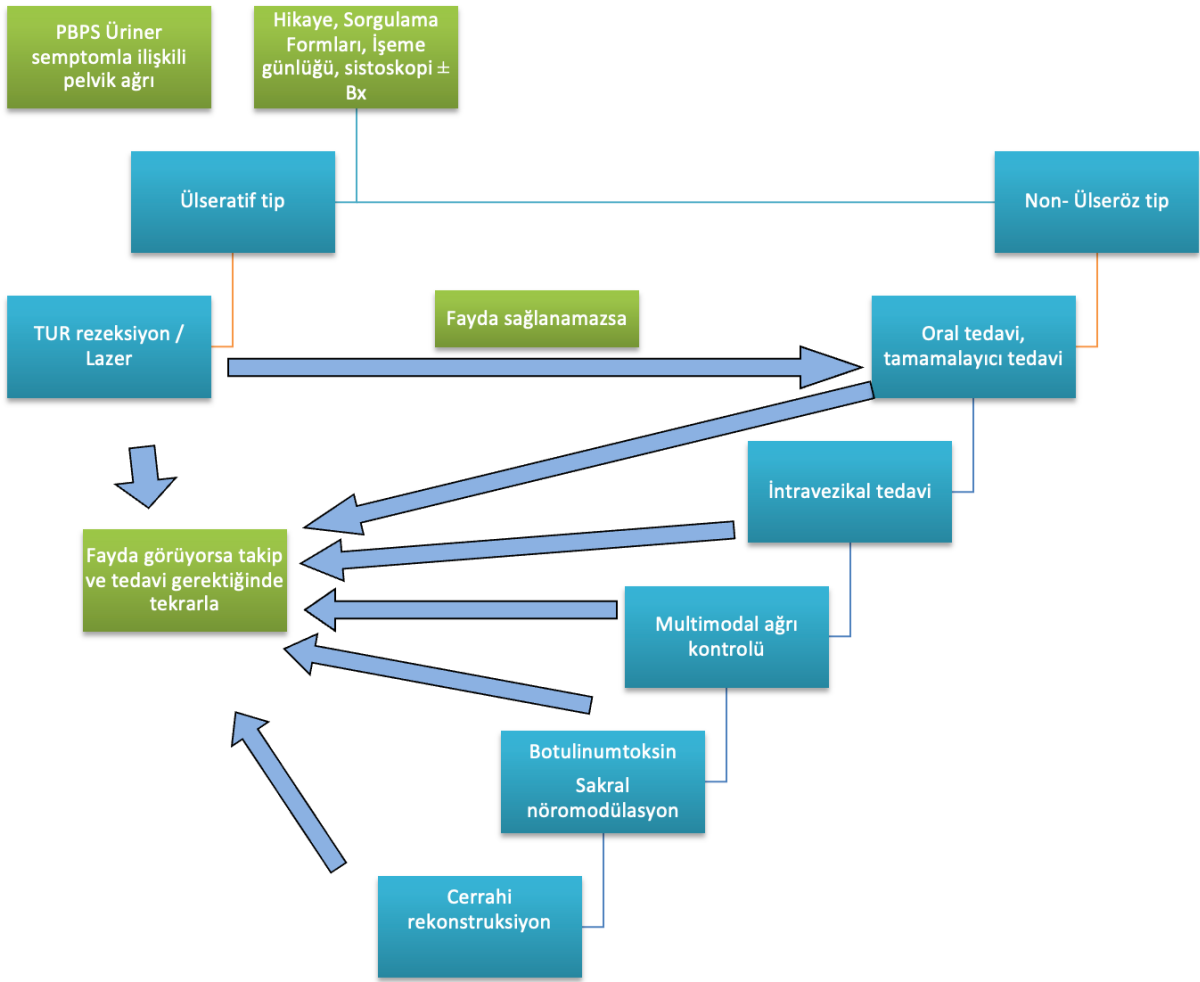
larda son seçenek olarak sunulabilir. Supratrigonal sistektomi ile birlikte enterosistoplasti kontinansı en iyi koruyan yöntemdir. İleum, ileoçekal bölge ve kolon bu amaçla kullanılabilir. Gastrik augmentasyon genel olarak tercih edilmez çünkü asit sekresyondan dolayı disüride artış meydana getirebilmektedir. 18 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada %78 hastanın tamamen ağrısının kaybolduğu, %67 hastanın da spontan idrar yapabildiği bildirilmiştir [78]. Fakat geri kalan uretra ve trigondaki ilerleyici hastalık yüzünden substüsyonu yapılan mesanede ilerleyici bir kapasitede azalma ve sık idrara çıkma %30 hastada rapor edilmiştir.

Subtrigonal sistektomi üreteral reimplantasyon ve artmış komplikasyon oranını beraberinde getirir. Subtrigonal sistektomide endikasyon trigonal biyopsi-de hastalığın varlığının gösterilmesidir. Kendi kendine kateterizasyon, cinsel fonksiyon bozukluğu ve işeme güçlüğü yan etkiler arasındadır [79].

Bölümümüzde bahsettiğimiz tedavi modalitelerinin kanıt düzeyleri Tablo 2 de verilmiştir. PBPS hastaya genel yaklaşım ve tedavi algoritması Şekil-4 te verilmiştir.

**Tablo 1.** Oral, intravezikal ve girişimsel tedavi modalitelerinin kanıt düzeyleri

Tedavi	Kanıt Düzeyi
<b>Oral Tedaviler</b>	
Pentosan polisülfat (PPS)	1a
Amitriptilin	1b
Antihistaminikler	2b
<b>Intravezikal Tedaviler</b>	
Kondrotin Sülfat	2b
BCG etkin değil	1b
Lidokain	1b
Heparin	3
Pentosan Polisülfat	1b
<b>Girişimsel Tedaviler</b>	
Botulinumtoksin enjeksiyonu	1b
Sistoskopi ve hidrodistansiyon	3
Nöromodülasyon	3
Transuretral rezeksiyon (tip 3C)	3
Rekonstrüksiyon	3



Şekil 4. PBPS tanı tedavi algoritmi [80]

## KAYNAKLAR

- Engeler, D.S., et al., *The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development.* Eur Urol, 2013. **64**(3): p. 431-9.
- Clemens, J.Q., et al., *Prevalence of Painful Bladder Symptoms and Effect on Quality of Life in Black, Hispanic and White Men and Women.* The Journal of Urology, 2007. **177**(4): p. 1390-1394.
- Clemens, J.Q., et al., *PREVALENCE AND INCIDENCE OF INTERSTITIAL CYSTITIS IN A MANAGED CARE POPULATION.* The Journal of Urology, 2005. **173**(1): p. 98-102.
- Park, J.M., *Is interstitial cystitis an underdiagnosed problem in children? A diagnostic and therapeutic dilemma.* Urology, 2001. **57**(6): p. 30-31.
- Peters, K.M., K.A. Killinger, and I.A. Ibrahim, *Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome.* Urology, 2009. **73**(2): p. 258-62.
- Rudick, C.N., et al., *O-antigen modulates infection-induced pain states.* PLoS One, 2012. **7**(8): p. e41273.
- Chelimsky, G., et al., *Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain.* J Urol, 2016. **196**(2): p. 429-34.
- Charrua, A., et al., *Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study.* Neurourol Urodyn, 2015. **34**(5): p. 489-96.
- Fischer-Grote, L., et al., *Comorbidities of bladder pain syndrome in the context of the HITOP distress category: a systematic review and meta-analysis.* Int Urogynecol J, 2022. **33**(9): p. 2335-2356.
- Alagiri, M., et al., *Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes.* Urology, 1997. **49**(5A Suppl): p. 52-7.
- Buffington, C.A., *Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions.* J Urol, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1242-8.
- Erickson, D.R., et al., *Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis.* J Urol, 2001. **166**(2): p. 557-61; discussion 561-2.
- Warren, J.W., et al., *Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome.* Urology, 2009. **73**(1): p. 52-7.
- Weissman, M.M., et al., *Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome.* Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(3): p. 273-9.
- Keay, S., et al., *Changes in human bladder epithelial cell gene expression associated with interstitial cystitis or antiproliferative factor treatment.* Physiological Genomics, 2003. **14**(2): p. 107-115.
- Vij, M., S. Srikrishna, and L. Cardozo, *Interstitial cystitis: diagnosis and management.* European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2012. **161**(1): p. 1-7.
- Davis, N.F., et al., *Xenogenic Extracellular Matrices as Potential Biomaterials for Interposition Grafting in Urological Surgery.* The Journal of Urology, 2010. **184**(6): p. 2246-2253.

18. Lokeshwar, V.B., et al., *URINARY URONATE AND SULFATED GLYCOSAMINOGLYCAN LEVELS: MARKERS FOR INTERSTITIAL CYSTITIS SEVERITY*. The Journal of Urology, 2005. **174**(1): p. 344-349.
19. Smith, S.D., et al., *Urinary nitric oxide synthase activity and cyclic GMP levels are decreased with interstitial cystitis and increased with urinary tract infections*. J Urol, 1996. **155**(4): p. 1432-5.
20. Parsons, C.L., *The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis*. Urology, 2007. **69**(4 Suppl): p. 9-16.
21. Silk, M.R., *Bladder antibodies in interstitial cystitis*. J Urol, 1970. **103**(3): p. 307-9.
22. Warren, J.W., et al., *Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis*. Urology, 2004. **63**(1): p. 17-21.
23. Fall, M., S.L. Johansson, and F. Aldenborg, *Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome*. J Urol, 1987. **137**(1): p. 35-8.
24. Warren, J.W., et al., *Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women*. Urology, 2008. **71**(3): p. 444-8.
25. Lubeck, D.P., et al., *Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium*. Urology, 2001. **57**(6, Supplement 1): p. 62-66.
26. Cole, E.E., H.M. Scarpero, and R.R. Dmochowski, *Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention?* Neurourol Urodyn, 2005. **24**(7): p. 638-42.
27. Lamale, L.M., et al., *Symptoms and cystoscopic findings in patients with untreated interstitial cystitis*. Urology, 2006. **67**(2): p. 242-5.
28. Ottem, D.P. and J.M. Teichman, *What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis?* Urology, 2005. **66**(3): p. 494-9.
29. Shear, S. and R. Mayer, *Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis*. Urology, 2006. **68**(2): p. 253-6.
30. Tamaki, M., et al., *Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 945-8.
31. Aihara, K., et al., *Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy*. Int J Urol, 2009. **16**(12): p. 947-52.
32. Messing, E., et al., *Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study*. Urology, 1997. **49**(5A Suppl): p. 81-5.
33. Waxman, J.A., P.J. Sulak, and T.J. Kuehl, *Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation*. J Urol, 1998. **160**(5): p. 1663-7.
34. Johansson, S.L. and M. Fall, *Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis*. J Urol, 1990. **143**(6): p. 1118-24.
35. Parsons, C.L., *The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain*. BJU Int, 2011. **107**(3): p. 370-5.
36. Geurts, N., J. Van Dyck, and J.J. Wyndaele, *Bladder pain syndrome: do the different morphological and cystoscopic features correlate?* Scand J Urol Nephrol, 2011. **45**(1): p. 20-3.
37. Johansson, S.L. and M. Fall, *Pathology of interstitial cystitis*. Urol Clin North Am, 1994. **21**(1): p. 55-62.
38. Jhang, J.F., et al., *Clinical Relevance of Bladder Histopathological Findings and Their Impact on Treatment Outcomes among Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: An Investigation of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis Histopathological Classification*. J Urol, 2021. **205**(1): p. 226-235.
39. Mulholland, S.G., et al., *Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis*. Urology, 1990. **35**(6): p. 552-558.
40. Fritjofsson, A., et al., *Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial*. J Urol, 1987. **138**(3): p. 508-12.
41. van Ophoven, A., A. Heinecke, and L. Hertle, *Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis*. Urology, 2005. **66**(4): p. 707-11.
42. Nickel, J.C., et al., *Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study*. J Urol, 2015. **193**(3): p. 857-62.
43. van Ophoven, A., et al., *A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF AMITRIPTYLINE FOR THE TREATMENT OF INTERSTITIAL CYSTITIS*. The Journal of Urology, 2004. **172**(2): p. 533-536.
44. Sairanen, J., et al., *CYCLOSPORINE A AND PENTOSAN POLYSULFATE SODIUM FOR THE TREATMENT OF INTERSTITIAL CYSTITIS: A RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY*. The Journal of Urology, 2005. **174**(6): p. 2235-2238.
45. Hanno, P.M., et al., *AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome*. The Journal of Urology, 2011. **185**(6): p. 2162-2170.
46. Sant, G.R., et al., *A Pilot Clinical Trial of Oral Pentosan Polysulfate And Oral Hydroxyzine in Patients With Interstitial Cystitis*. The Journal of Urology, 2003. **170**(3): p. 810-815.
47. Thilagarajah, R., R.O. Witherow, and M.M. Walker, *Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial*. BJU Int, 2001. **87**(3): p. 207-12.
48. Asklin, B. and J. Cassuto, *Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report*. Scand J Urol Nephrol, 1989. **23**(4): p. 311-2.
49. Giannakopoulos, X. and P. Champilomatos, *Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical idocaine*. Arch Ital Urol Nefrol Androl, 1992. **64**(4): p. 337-9.
50. Henry, R., et al., *Absorption of alkalinized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia*. J Urol, 2001. **165**(6 Pt 1): p. 1900-3.
51. Parsons, C.L., *Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalinized lidocaine in patients with interstitial cystitis*. Urology, 2005. **65**(1): p. 45-8.
52. Nickel, J.C., et al., *Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome*. BJU Int, 2009. **103**(7): p. 910-8.
53. Sant, G.R. and D.R. LaRock, *Standard intravesical therapies for interstitial cystitis*. Urol Clin North Am, 1994. **21**(1): p. 73-83.
54. Steinhoff, G., B. Ittah, and S. Rowan, *The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis*. Can J Urol, 2002. **9**(1): p. 1454-8.
55. Morales, A., L. Emerson, and J. Curtis Nickel, *Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis*. Urology, 1997. **49**(5): p. 111-113.
56. Ahmad, I., N. Sarath Krishna, and R.N. Meddings, *Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study*. International Urogynecology Journal, 2008. **19**(4): p. 543-546.
57. Apostolidis, A., G.E. Gonzales, and C.J. Fowler, *Effect of Intravesical Resiniferatoxin (RTX) on Lower Urinary Tract Symptoms, Urodynamic Parameters, and Quality of Life of Patients with Urodynamic Increased Bladder Sensation*. European Urology, 2006. **50**(6): p. 1299-1305.
58. Parsons, C.L., et al., *Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin*. Br J Urol, 1994. **73**(5): p. 504-7.

59. Baykal, K., et al., *Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis*. Urol Int, 2005. **74**(4): p. 361-4.
60. Pinto, R., et al., *Trigonal Injection of Botulinum Toxin A in Patients with Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis*. European Urology, 2010. **58**(3): p. 360-365.
61. Kuo, H.C. and M.B. Chancellor, *Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome*. BJU Int, 2009. **104**(5): p. 657-61.
62. Pinto, R., et al., *Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis*. Eur Urol, 2010. **58**(3): p. 360-5.
63. Abreu-Mendes, P., et al., *Effect of Intratrigonal Botulinum Toxin in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Long-Term, Single-Center Study in Real-Life Conditions*. Toxins (Basel), 2022. **14**(11).
64. Akiyama, Y., et al., *Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response*. Int J Urol, 2015. **22**(9): p. 835-41.
65. Lee, C.L. and H.C. Kuo, *Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Intravesical OnabotulinumtoxinA Injections Plus Hydrodistention in the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome*. Toxins (Basel), 2015. **7**(10): p. 4283-93.
66. Pinto, R., et al., *Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin a in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis*. J Urol, 2013. **189**(2): p. 548-53.
67. Pinto, R.A., et al., *Intratrigonal OnabotulinumtoxinA Improves Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Pilot, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial*. J Urol, 2018. **199**(4): p. 998-1003.
68. Parsons, B.A., et al., *The Benefits and Harms of Botulinum Toxin-A in the Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndromes: A Systematic Review by the European Association of Urology Chronic Pelvic Pain Panel*. Eur Urol Focus, 2022. **8**(1): p. 320-338.
69. Evans, R.J., et al., *Injection location does not impact botulinum toxin A efficacy in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients*. Can J Urol, 2020. **27**(1): p. 10125-10129.
70. Jiang, Y.H., et al., *Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma improve symptoms and alter urinary functional proteins in patients with refractory interstitial cystitis*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 15218.
71. Comiter, C.V., *Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study*. J Urol, 2003. **169**(4): p. 1369-73.
72. Whitmore, K.E., et al., *Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2003. **14**(5): p. 305-8; discussion 308-9.
73. Chai, T.C., et al., *Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis*. Urology, 2000. **55**(5): p. 643-6.
74. Brazzelli, M., A. Murray, and C. Fraser, *Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 835-41.
75. van Ophoven, A., et al., *Safety and Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Interstitial Cystitis: A Randomized, Sham Controlled, Double-Blind Trial*. The Journal of Urology, 2006. **176**(4): p. 1442-1446.
76. Greenberg, E., et al., *Transurethral resection of Hunner's ulcer*. J Urol, 1974. **111**(6): p. 764-6.
77. Peeker, R., F. Aldenborg, and M. Fall, *Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000. **11**(5): p. 290-5.
78. van Ophoven, A., F. Oberpenning, and L. Hertle, *Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis*. J Urol, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 603-7.
79. Volkmer, B.G., et al., *CYSTECTOMY AND ORTHOTOPIC ILEAL NEOBLADDER: THE IMPACT ON FEMALE SEXUALITY*. The Journal of Urology, 2004. **172**(6): p. 2353-2357.
80. Fall, M., et al., *EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain*. European Urology, 2010. **57**(1): p. 35-48.





# Genitoüriner Sistem Fistülleri

Gökhan ÇEVİK, Hakan AKDERE, Tefik AKTOZ

## GİRİŞ

Ürogenital fistüller hastaları fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak etkileyen ciddi bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde bu fistüller tipik olarak jinekolojik cerrahi, malignite gibi pelvik patoloji veya radyasyon tedavisi sonrası görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise genellikle uzamış doğum eylemi ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir.

Genitoüriner (GU) fistüller, genital bölge ve üriner sistem arasında devamlı inkontinans veya tekrarlayan hematuri ile semptom veren bir patolojidir. Üriner sistemin herhangi bir bölümü, ureter, mesane, uretra, genital sistemin herhangi bir bölümü (uterus, vajina) ile ilişkili olabilir. Vezikovajinal fistül (VVF) en sık görülen fistüldür.

Jinekolojik operasyon sonrası ureter yaralanmalarının görülme sıklığı %0,50 ile %14,0 arasında değişmektedir(Patil ve ark; 2017). Genitoüriner fistüllerinin etiyojisi ve görülme sıklığı coğrafi olarak farklılık göstermektedir. Özellikle Sahra Altı Afrika ülkelerinde, uzamış obstruktif doğum eylemi Genitoüriner fistülün en yaygın etiyojisinini oluşturmaktadır (%90) (Malik ve ark;2018).

Tedavi seçenekleri küçük fistüller için sıklıkla konservatif yöntemlerden oluşmaktadır. Büyük ve komplike fistüller için sıklıkla cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Günümüzde genitoüriner fistül tedavisi için altın standart bir teknik bulunmamaktadır. Geleneksel olarak fistül onarımı transabdominal veya transvajinal yaklaşımla gerçekleştirilmekte ve başarı oranları %50,0 ile %100,0 arasında değişmektedir(Alio ve ark;2011). Geçmiş yıllarda fistüllere cerrahi yaklaşım, açık transabdominal, transvezikal şeklindeyken hastalarda önemli ölçüde morbidite ile sonuçlanmaktaydı. Günümüzde, bu fistüllerin giderek daha fazlası laparoskopik,

robotik ve transvajinal yol gibi minimal invaziv yaklaşımlarla gerçekleştirilmektedir.

Her ne kadar genitoüriner fistülünün etyopatogenezi, tanısı ve yönetiminde ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, en uygun onarım zamanı ve ideal cerrahi yaklaşım konusundaki tartışmalar nedeniyle hala tedavisinde zorluklar mevcuttur.

## 1. VEZIKOVAJİNAL FİSTÜLLER

Üriner sistem fistülleri içinde en sık görülen tip Vezikovajinal fistüllerdir (VVF). Eski çağlardan beri bilinmekle beraber cerrahi tanımı ilk kez 1663 yılında Hendrik von Roonhuyse tarafından yapılmış ve ilk başarılı onarım Johann Fatio tarafından 1675 yılında gerçekleştirilmiştir(Falk ve Tancer 1954). İlk başarılı transabdominal vezikovajinal fistül onarımı 1888 yılında Trendelenburg tarafından yayınlanmış olup interpozisyonel flep kavramını ilk olarak Martius 1928 yılında tanımlamıştır.

Gelişmiş ülkelerde vezikovajinal fistülün en sık nedenleri histerektomi başta olmak üzere (%75) pelvik cerrahiler sırasında meydana gelen mesane yaralanmalarına bağlı olarak gelişmektedir(Hadzi-Djokic ve ark. 2009). Pelvik cerrahileri maligniteler, radyoterapi ve doğum travmaları takip etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise ilk sırayı doğum travmaları almaktadır (Wright ve ark. 2016).

Obstetrik fistülün nedeni, sefalopelvik uyumsuzluğa bağlı gelişen bası sonrasında vajen ve mesane de oluşan nekrozdur. Obstetrik nedenlere bağlı gelişen vezikovajinal fistüller geniş olma ve vajen distaline yerleşme eğilimindedirler. Bu nedenle uretral tutulum daha sık saptanır. Yapılan bir çalışmada obstetrik fistül sayısı, toplum temelli çalışmalarda 1000 gebe kadında 0.09 iken, hastane bazlı çalışmalarda 1000 gebelikte

0.66'ya kadar değişmekte olduğu gösterilmiştir (Cowgill ve ark. 2015). Tedavisiz kalmış obstetrik fistülün ciddi sonuçları arasında boşanma (%16-92), sosyal izolasyon, yetersiz cinsel işlev bozukluğu, akıl hastalığı (anksiyete/depresyon dahil), uykusuzluk, genel sağlık sorunları ve değersizlik, intihar düşünceleri yer almaktadır (Imoto ve ark. 2015).

Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 3 yılda gerçekleşen 25.998 jinekolojik operasyon ve doğum'un incelendiği çalışmada Mesanenin en sık yaralanan organ olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada jinekolojik operasyonlarda idrar yolu yaralanma oranları mesane için %0.49 ve üreter için %0.24, obstetrik operasyonlarda mesane için %0.18 ve üreter için %0.01 olarak bildirilmiştir (Özdemir ve ark., 2011). Benign hastalık için basit abdominal histerektomi ile ilişkili ürogenital fistül oranı genellikle yaklaşık 1000'de 1 olarak tanımlanır. İngiltere'deki ulusal hastane veri tabanında, total abdominal histerektomi sonrası 600'de 1 ve vajinal histerektomi sonrası 5000'de 1 gibi benzer rakamlar vermektedir (Herbert ve ark. 2017).

Prolapsus onarımı için vajinal meş kullanımı da VVF ile sonuçlanabilir. Histerektomi sonrası VVF'lerin en yaygın olarak vajinal kaf yakınındaki tesadüfi tanımlanmayan iyatrojenik sistotomiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ameliyat sırasında fark edilmezse, bir pelvik ürinoma gelişebilir ve sonunda vajinal kaftan dışarı akabilir. Bu yol boyunca devam eden idrar drenajı fistül ile sonuçlanır. Histerektomi sonrası VVF için diğer potansiyel mekanizmalar, koterden doku nekrozu, vajinal kafın kapatılması sırasında mesane ve vajinal duvardan yerleştirilen bir sütür veya ligaşür ile pelvik kanamayı kontrol etme girişimidir.

Vezikovajinal fistüllerin daha nadir sebepleri ise inflamatuvar hastalıklar, yabancı cisim ve travmadır. Radyoterapiden aylar sonra vezikovajinal fistül oluşabilmekte ve radyoterapi sonrası uzun dönemde gelişen



**Resim 1.** TAH-BSO sonrası başlayan, vajinadan devamlı idrar gelme şikayeti ile başvuran hastanın sistoskopi görüntüsü. Mesane arka duvara açılan fistül ağzı görülmekte. Fistül kenarları enflame ve ödemli görünümde (Trakya Üniv. Üroloji A.D. arşivi 2021).

**Tablo 1.** Vezikovajinal fistül etiolojisinde yer alan faktörler (Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020).

Vezikovajinal fistül etiolojisinde yer alan faktörler	
1)	Travmatik
a)	Cerrahi sonrası
i)	Abdominal histerektomi
ii)	Vajinal histerektomi
iii)	İnkontinans cerrahisi
iv)	Anterior vajinal duvar prolapsus cerrahisi (kolorafi vb.)
v)	Vajinal biyopsi
vi)	Mesane biyopsisi, endoskopik rezeksiyon, lazer
vii)	Diğer pelvik cerrahiler (vasküler, rektal vb.)
b)	Eksternal travma (penetran yaralanmalar, pelvik fraktür, seksüel travma vb.)
2)	Radyasyon terapisi
3)	İlerlemiş pelvik kanserler
4)	Enfeksiyon/enflamasyon
5)	Yabancı cisim
6)	Obstetrik
i)	İlerlemeyen doğum eylemi
ii)	Forseps yaralanması
iii)	Uterus rüptürü
iv)	Sezeryan sırasında mesane yaralanması
7)	Konjenital

vezikovajinal fistüller nüks bir kitlenin habercisi olabilmektedir. Bu nedenle bu hastalardan fistül onarımı öncesi biyopsi mutlaka alınmalıdır.

## Anamnez

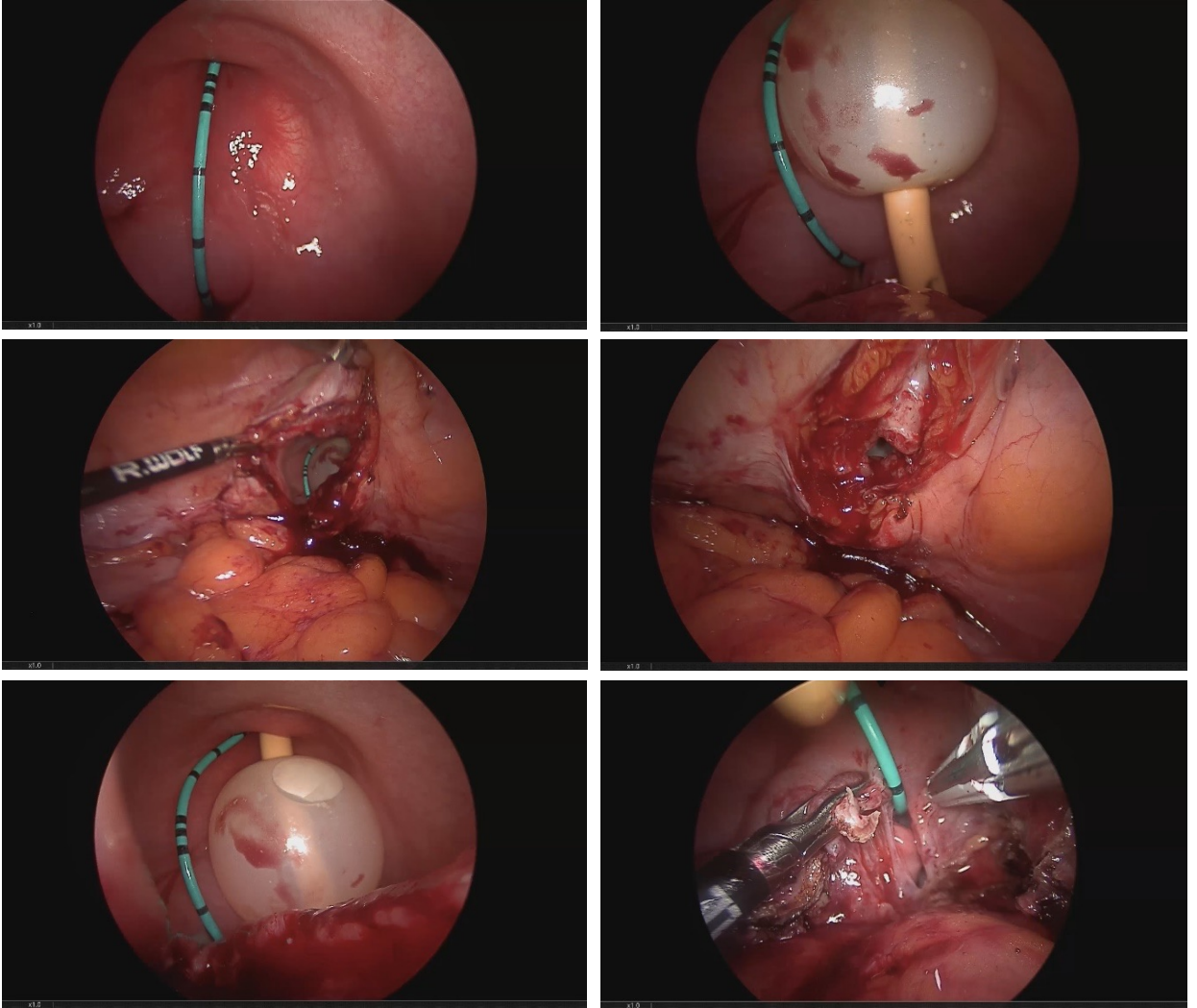
İlk olarak şikayetler değerlendirildikten sonra iyi bir anamnez alınmalı, idrar kaçırmanın diğer nedenleri de sorgulanmalıdır. Vezikovajinal fistül hastalarında sıklıkla vajinadan sürekli idrar kaçağı öyküsü mevcuttur. Fistül traktının boyutuna göre kaçan idrar miktarında farklılık görülebilmektedir. Histerektomi ve diğer cerrahi işlemler sonrası görülen VVF, üretral katater çekildikten hemen sonra ya da vajinaya idrar kaçağı görülmesinden 1-3 hafta sonra ortaya çıkar. Radyoterapi sonrası görülen VVF, radyasyon tedavisinin tamamlanmasından aylar/yıllar sonra görülebilir.

## Fizik Muayene

Vezikovajinal fistül değerlendirirken mutlaka spekulum ile pelvik muayene yapılmalıdır. Spekulum ile muayene, VVF'nin yeri, boyutu ve sayısı hakkında çoğunlukla net bilgi sağlar. Ayrıca fizik muayenede fistül ağzı etrafındaki muhtemel sütür, yabancı cisim var ise görülebilir ve dokudaki inflamasyon/atrofi de değerlendirilir.



**Resim 2.** Histerektomi sonrası vezikovajinal fistül oluşmuş bir hastanın operasyon sonrası 3. ay sistoskopi görüntüsü (Trakya Üniv. Üroloji A.D. arşivi 2021). Aynı hastaya sistoskopi esnasında fistül traktından gudiewire üzerinden kateter gönderdikten sonraki görüntüsü (Trakya Üniv. Üroloji A.D. arşivi 2021).



**Resim 3.** Sırasıyla aynı vakada laparoskopik olarak mesane açıldıktan sonra fistül traktından geçirilmiş olan üreter kateteri, mesane balonu, mesaneden vajinaya açılan fistül ağzı ve fistül traktı görülmektedir (Trakya Üniv. Tıp Fakültesi Üroloji A.D. arşivi 2021).

dirilebilir. Vezikovajinal fistül varlığından emin olmak için üretradan mesaneye metilen mavisi verilerek vajinal kaçağın renginin değişip değişmediği gözlenir. Küçük ve gizli fistüller bu şekilde tanımlanabilir. Aynı test vajinaya konulan ped testi ile yapılabilir. Vajinal pedin boyanma miktarı, boyandığı yere göre fistülün yerleşim yeri hakkında fikir sahibi olunabilir. Hastanın yürütülmesi testin sensitivitesini arttıracaktır.

## Sistoskopi

Vezikovajinal fistül şüphesi olan hastalarda endoskopik inceleme yapılmalıdır. Sistoskopun çalışma kanalından fistül ağzı olarak düşünülen yerlere bir katater ya da guidewire gönderilerek trakt hakkında fikir edinilebilir. Sistoskopide immatür fistüller lokalize büllöz ödem şeklinde görülürken, matür fistüllerin bir ağız ile birlikte düzgün kenarlarının olduğu görülür. Fistül ağzı izlenemezse sistogram çekilmelidir. 3-4 mm den daha küçük fistüller basit fulgurasyon ile sistoskopi esnasında tedavi edilebilir. Eğer pelvik kanser öyküsü olan bir hastada fistül gelişmiş ise mutlaka fistülden biyopsi almak gerekir.

## Görüntüleme

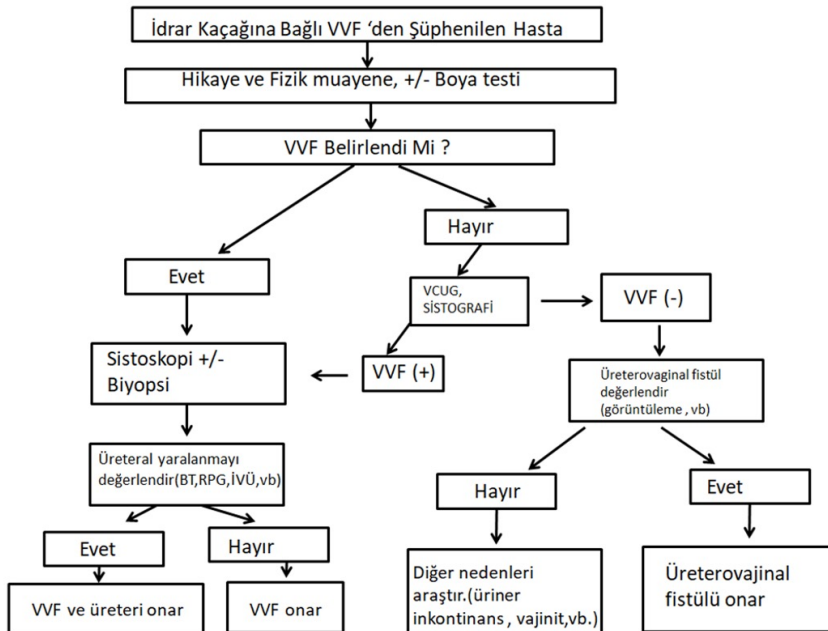
Vezikovajinal fistül için değerlendirilen bir hastada, sistogram ve/veya "voiding" sistoüretrogram ve üst sistem görüntülemesi yapılmalıdır. Sistogram objektif olarak fistül varlığını ve yerini belirleyebilir. Vezikovajinal fis-

tül en iyi, mesane ve vajinanın superimpoze olmadığı lateral filmlerde görülür. Küçük fistülü olan bazı hastalarda "voiding" görüntüleri görülebilir. Mesane doldurulmaya başlandığında vajene opak geçişi izlenir. Bu sayede fistülün yeri ve uzunluğu hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Eğer sistogram ile de fistül gösterilemezse üreterovajinal fistülden şüphelenilmeli ve intravenöz piyelografi veya retrograd piyelografi yapılmalıdır. Vezikovajinal fistüllerin %12 si üreteral yaralanmayı da içerebildiğinden üst üriner sistemi iyi değerlendirmek gerekir. Fistül şüphesi varsa kontrast BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) incelemesi genellikle yapılır. Başka bir idrar kaçırma türünden veya nörolojik bir hadiseden şüphelenilmiyorsa ürodinami genellikle gerekmez.

## Tedavi

### Konservatif Tedavi

Vezikovajinal fistül tedavisindeki amaç, normal üriner ve genital fonksiyonunun tamamen geri dönüşüyle birlikte idrar kaçağını hızla yok etmektir. Vezikovajinal fistül nedeniyle devamlı idrar inkontinansının fiziksel ve psikolojik etkileri hastaları etkilemektedir. Mesane kataterizasyonu kesin tedavi yapılana kadar bu etkilerin bazılarını yok edebilir. Özellikle küçük fistüllü hastalarda yeterli olabilir. Sadece kateter drenajıyla spontan kapanmayla ilgili yapılan çalışmalarda fistülün spontan kapanmasında en önemli faktörün etyolojiden



**Şekil 1.** Vezikovajinal Fistül algoritması (Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020).

drenaja kadar geçen süre olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni fistül epitelizeasyonudur. Çünkü epitelize olan bir fistül traktı spontan kapanmaz. Uluslararası inkontinans konsültasyonunda bu süre 75 gün olarak önerilmektedir (De Ridder ve ark. 2017). Yeni tanı konmuş VVF'ü olan seçilmiş hastalarda, kalıcı kataterizasyon ve antikolinerjik ilaçlar en az 2-3 hafta denenebilir, çünkü kendiliğinden iyileşme meydana gelebilir. Ancak fizik muayenede tamamen epitelize, yeterli foley drenajdan sonra 3 hafta ve daha fazla açık kalan fistüllerin kapanması beklenmez. Genel olarak bu konservatif önlemler, küçük ve oblik, genellikle 2-3 mm. Çaptan küçük fistülü olan ve bu tedavi tipini kabul eden hastalarda yararlıdır (Abraham N ve ark. 2019).

Avrupa Üroloji Derneğinin 2024 kılavuzunda fistül gelişimden sonraki ilk 6 hafta içinde tanı alabilirse 12 hafta süreyle kateterli takip, "Zayıf" seviyesinde önerilmektedir. Kateterle bekleme süresi ise basit fistüllerde 10-14 gün kompleks ve radyoterapi sonrası fistüllerde ise 14-21 gün olarak belirtilmiştir.

## Cerrahi Onarım

Vezikovajinal fistül hastalarının tümü için geçerli olan bir "en iyi yaklaşım" yoktur. Hastaya göre en doğru karar verilmelidir. Vezikovajinal fistül cerrahisinde en iyi fırsat ilk cerrahi onarımdır ancak cerrahi yöntem ko-

nusunda birçok tartışmalı konu mevcuttur. Vezikovajinal fistül onarım zamanlaması tartışmalıdır. Hastanın rahatsızlığını en aza indirmek için mümkün olan en hızlı şekilde VVF onarımı yapılmasının yanında optimal onarım zamanı için de belli medikal ve cerrahi faktörleri göz önüne almak gerekir. Vezikovajinal fistül için klasik bilgi, başlatıcı olaydan kesin tedavi girişimine kadar, enflamasyon ve doku ödeminin azalması, optimal doku esnekliğinin kazanılması için birkaç ay gibi minimal bekleme süresi önerilmesidir. Böylelikle, azalan inflamasyon ve ödem, doku planlarının daha kolay belirlenmesine, az kanamaya, sütür hatlarının yakınlığına daha az gerilime izin verir. Genel kabul gören yaklaşım, zor doğum eylemi sonrası oluşan fistüllerde 3-6 ay beklenmesi, radyoterapiye bağlı oluşan fistüller için 6-12 ay beklenmesi (endarterit oluşumu nedeni ile) yönündedir. Öte yandan, komplike olmayan postjinekolojik üriner fistüller tanı kesinleştirildiği zaman hemen onarılabilirler, böylece hastaların rahatsızlığı ve ızdırabı en aza indirilebilir.

Eğer konservatif tedavi başarısız olmuş ve hastanın genel durumu iyi ise, vajinal yaklaşımın ilk yaralanmadan sonraki 2. Ya da 3. Hafta hemen uygulanabilir.

Vezikovajinal fistüller transvajinal ya da transabdominal (transvezikal) yaklaşımla onarılabilir. Bütün fistüller için tercih edilen tek bir yaklaşım yoktur ve komplike olmayan postjinekolojik VVF için optimal

**Tablo 2.** Vezikovajinal fistül onarımında yöntemler (Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020).

	ABDOMİNAL	TRANSAJİNAL
İnsizyon	Abdominal	Vajinal
Onarım zamanı	Genellikle fistül oluşumundan 3-6 ay sonra yapılabilir.	Enfeksiyon veya diğer komplikasyonlar yoksa hemen yapılabilir.
Ekspozur	Fistül eğer trigon veya mesane boynu yerleşimli ise ekspozuru güçleştirir.	Fistül vajinal kaf yüksek yerleşimli ise ekspozuru güçleştirir.
Üreterlerin fistül traktı ile bağlantı durumu	Fistül üreter traktıyla yakın komşu ise reimplantasyon gerekebilir.	Fistül üreter orifisi yakınında yerleşmiş olsa bile reimplantasyon gerekemeyebilir.
Cinsel fonksiyon	Vajen derinliğinde değişme olmaz.	Vajinal kısalma riski vardır. (Örneğin Latzko tekniği.)
Flep kullanımı	Omentum, Peritoneal flep, rektus abdominalis flep	Labial yağ yastığı (Martius), peritoneal flep, gluteal deri veya gracilis miyokutanöz flep.
Göreceli endikasyonlar	Geniş fistül, dar vajende yüksek derin yerde olması, radyasyona sekonder olan fistüller, küçük mesane kapasitesinden dolayı mesane augmentasyonu gereken hastalar, üreteral reimplantasyon gereken hastalar, litotomi pozisyonu verilemeyen hastalar.	Komplike olmayan fistüller, distal yerleşimli fistüller.
Komplikasyonlar	Daha yüksek morbidite hastanede daha uzun kalış süresi Daha yüksek transfüzyon ihtiyacı Daha yüksek tekrarlama oranı Sepsis için daha yüksek risk	Vajinal kısalma
Maliyet	Yüksek	Düşük

yaklaşım genellikle cerrahın deneyimli olduğu yaklaşımdır. Erken cerrahi planlanan hastalarda özellikle de abdominal cerrahi sonrası gelişen fistüllerde vajinal onarımın tercih edilmesinin daha yararlı olacağı saptanmıştır.

Avrupa Üroloji Derneği'nin 2024 kılavuzunda, cerrahi tedavi için fistül alanında ödem, inflamasyon, enfeksiyon ve nekrotik doku olmaması gerekliliğini "Zayıf" olarak önermektedir. Zamanlama konusunda ise yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir.

Vezikovajinal fistül onarım sonuçlarına bakıldığında, basit VVF'lerin abdominal ve vajinal yaklaşımlarla onarılmasında başarı oranı %90'ın üzerindedir. Obstetrik nedenler ile oluşan büyük fistüllerde ve radyoterapi ilişkili fistüllerde daha düşük başarı oranları mevcuttur. Vezikovajinal fistül onarımının mümkün olmadığı hasta grubunda veya birçok girişime rağmen kür elde edilemeyen hastalarda üriner kondüit, kontinan rezervuar, perkütan üreteral oklüzyon ve kalıcı nefrostomi gibi seçeneklerde düşünülebilir.

Abdominal onarımlarda açık cerrahinin yanı sıra laparoskopik onarım da mümkündür. Miklos ve Moore 44 hastalık laparoskopik onarım serisinde %98 başarı oranı raporlamıştır. Vezikovajinal fistül onarımında rectus abdominis, grasilis kası ve intestinal fleplerde kullanılmıştır. Vezikovajinal fistüllerde cerrahi sonrası başarı %90 düzeyindedir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bir fistülün kapanması için en büyük şans ilk operasyondadır. Fistül tekrarladıkça başarı oranı düşmektedir.

## CERRAHİ YÖNETİM VE TEKNİKLERDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Avrupa Üroloji Derneği Robotik, Rekonstrüktif Üroloji Bilimsel Çalışma Grubu'nun raporunda, vezikovajinal fistüllerin robotik destekli onarımında en iyi uygulamaları bildirmiş ve ameliyat öncesi fistülün bir kılavuz tel veya üreteral kateter ile işaretlenmesini ve koruyucu bir JJ stent yerleştirilmesini önermiştir(Randozzo ve ark;2020).

2023 yılında, "Primer ve Persistan Veziko-Vajinal Fistülün Vajinal-Laparoskopik Onarımı (VLR)" güvenli ve etkili olarak rapor edilmiştir(Tozzi ve ark,2023).

Erken ve küçük fistüllerin tedavisi için "Natural Orifice Transurethral Endoscopic Vesicovaginal Fistula (NOTE-VVF)" adı verilen yeni bir teknik daha bildirilmiştir(Demirtaş ve ark;2022).

Yapılan güncel bir çalışmada laparoskopik vezikovajinal fistül onarımının başarısızlık oranını azaltmak için araya yerleştirilen bir fibrin yapıştırıcının kullanılması, VVF onarımı başarısızlık oranını azaltmak

için bir omental flep uygulanması fikrinden esinlenmiştir. Bir grupta fibrin yapıştırıcı ve diğerinde omental flep kullanılarak, nispeten büyük vezikovajinal fistülü olan kırk hasta iki kollu bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır; bu nedenle, vezikovajinal fistüllerin laparoskopik onarımında fibrin yapıştırıcı kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır(Choudhury ve ark;2022).

Trombositten zengin plazma (PRP) VVF'ler için yeni bir tedavi çalışmasında kullanılmıştır. İyatrojenik VVF'leri olan 12 hastada, fistülleri çevreleyen dokuya eş zamanlı PRP enjeksiyonlarının ve VVF kanalına yerleştirilen PRF yapıştırıcısının etkisi değerlendirilmiştir. Üç ay sonra, hastaların yüzde 91,67'sinde enjeksiyon sonrası tam kuruluk ve normal sistografi ve fizik muayeneler görülmüştür. Başka bir çalışmada, VVF onarımı için Latzko prosedüründen altı ila sekiz hafta önce 16 hastanın fistülüne PRP uygulanmıştır. Bir hasta PRP enjeksiyonu ile ameliyata gerek kalmadan iyileşmiştir(Streit-Cieckiewicz ve ark;2019).

## 2. VEZIKOUTERİN FİSTÜLLER

En az görülen jinekolojik fistüllerden biridir. En sık nedeni ise sezeryan doğumlardır. Bir çalışmada saptanan 24 fistülden 21'inin bir diğer çalışmada ise toplam 74 vezikouterin fistülün 57'sinin sezeryan sonrası oluştuğu saptanmıştır (Jozwik ve ark. 1998; Gil ve Sultana 2001). Vezikouterin fistüllerin büyük kısmı anatomiye uygun şekilde mesane arka duvarında ve orta hatta oluşur. Serviksin sfinkter benzeri bir görev görmesi nedeni ile sürekli idrar kaçırma olmaz.

### Tanı

Sistoskopi, sistogram, histerosalpingografi ve histeroskopi kullanılabilir. Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografi de kullanılabilir.

### Tedavi

Hastanın gebelik isteği yok ise histerektomi önerilebilir. Gebelik isteği olanlarda ise VVF fistüldeki O'conor yöntemine benzer şekilde trakt eksize edilir ve gerekirse flep kullanılır. Küçük immatür fistüller gibi seçilmiş olgularda uzun süreli mesane kateterizasyonu ile başarılabılır.

## 3. ÜRETROVAJİNAL FİSTÜLLER

Gelişmiş ülkelerde vajinal cerrahiler en sık sebep iken; gelişmekte olan ülkelerde ise engellenmiş doğum eyle-

mi en sık sebebidir. Radyoterapi, maligniteler ve travmalar diğer nedenlerdir. Literatürde stres üriner inkontinans cerrahisi sonrası, prolapsusta kullanılan pessas sonrası, uzun süreli üreteral kateter kullanımına bağlı ayrıca Behçet hastalığının neden olduğu vaskulit sonrası da vakalar bildirilmiştir (Chung ve ark. 2005). Semptomlar fistül boyutu ve yeri ile doğrudan ilişkili olup sfinkterin distalinde yerleşen fistüllerde idrar kaçırma hiç olmayabilir veya işeme esnasında vajene dolan idrarın gelmesi olarak tanımlanan yalancı idrar kaçırma gözlemlenir. Fistül mesane boynunda ise sürekli idrar kaçırma gözlemlenir.

## Tanı

Fizik muayene, sistoüretroskopi ve voiding sistoüretrogram ile konulabilir. Bu hastalarda %20 oranında eş zamanlı vezikovajinal fistül olabileceği de unutulmalıdır.

## Tedavi

Esas olarak vezikovajinal fistüldeki vajinal yaklaşımla aynı olmakla beraber bazı kaynaklar üretrovajinal fistüllerde özellikle de nüks ve birden fazla olanlarda rutin flep (Martius, rektus abdominis) kullanımını önermektedir. Eksternal meaya yakın fistüllerde meatoplasti önerilebilir. Mesane boynu ve sfinkterin ciddi şekilde hasarlandığı durumlarda kontinansı tekrar sağlamak mümkün olmayabilir. Bu hastalara üriner diversiyon önerilebilir. Avrupa Üroloji Derneği 2024 kılavuzunda, üretrovajinal fistüllerin stress inkontinans, üretral darlık ve kısalmaya neden olabileceği ve uzun süreli takip gerektirebileceği belirtilmiştir.

## 4. ÜRETEROVAJİNAL FİSTÜLLER

En sık nedeni pelvik cerrahilerde distal üreter yaralanmasıdır. Pelvik cerrahiler içinde en sık neden ise histerektomidir (laparoskopik>abdominal>vajinal). En sık distal 1/3 uçta oluşur. Semptomlar klasik olarak histerektomiden birkaç hafta sonra başlar. Vezikovajinal fistülün aksine diğer üreter mesaneyi doldurmaya devam ettiği için normal işeme alışkanlığı vardır. Retroperitoneal alanda ürinom gelişebilir ve yan ağrısı, bulantı, ateşe neden olabilir.

## Tanı

Kullanılan en önemli yöntem retrograd piyelografi, intravenöz piyelografidir. Çift boya testi ile üretrovajinal ve vezikovajinal fistül ayrımı yapılabilir. Diğer fistülleri

dışlamak için sistoskopi, sistogram ve ürinom varlığını değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi kullanılır. Görüntüleme tekniklerinde bir fistül veya ekstravazasyon tespit edildiğinde üreteral stent yerleştirmeli ve en az 4-6 hafta tutulmalıdır. Çünkü üreteral stent takılması veya perkutan nefrostomi konulması ile bazı olgularda fistülün kapandığı gözlenmiştir. Stent yerleştirilemez veya çekildikten sonra hala kaçak varsa açık cerrahi uygulanmalıdır. Retroperitoneal idrar birikimi ve buna bağlı komplikasyonların oluşmaması için retrograd stent yerleştirilemediği durumlarda perkutan nefrostomi takılmalı ve fistül devre dışı bırakılmalıdır.

## Tedavi

Üreteral fistüllerin birçoğu distal uçta olduğu için açık cerrahi genellikle üreteroneosistostomi şeklinde olmaktadır. Üreter mümkün olduğunca distale kadar diseke edilmeli ve kanlanmasına dikkat edilmelidir. Üreter kaybı olduğu durumlarda Boari flep veya Psoas hitch tekniği kullanılabilir. Bu yöntemlerle %90 nın üzerinde başarı oranlarının olduğu gösterilmiştir. Bazı vakalarda böbreğin ototransplantasyonu, ileri derecede renal disfonksiyonu olan hastalarda ise nefrektomi tercih edilebilir.

Avrupa Üroloji Derneği 2024 kılavuzunda kompleks pelvik cerrahi yapan tüm cerrahların üreterik yaralanmadan kaçınabilecek, oluştuğunda tanıyabilecek seviyede olması gerekliliği vurgulanmıştır. Jinekolojik cerrahi öncesinde rutin üreter stent kullanımı ise üreterik yaralanmayı azaltmadığı için önerilmemektedir. 30 dakikadan uzun süren açık veya laparoskopik jinekolojik cerrahi geçiren 3141 kadını kapsayan randomize bir çalışma, üreteral stentlerin profilaktik yerleştirilmesinden sonra üreteral yaralanma insidansının (%1.2) kontrollere (%1.1) benzer olduğunu bulmuştur (Chou ve ark. 2009).

## KAYNAKLAR

1. Margolis T, Mercer LJ. Vesicovaginal fistula. Obstetrical & gynecological survey. 1994;49(12):840-7.
2. Falk HC, Tancer ML. Vesicovaginal fistula; an historical survey. Obstetrics and gynecology. 1954;3(3):337-41.
3. Tebeu PM, Fomulu JN, Khaddaj S, de bernis L, Delvaux T, Rochat CH. Risk factors for obstetric fistula: a clinical review. International urogynecology journal. 2012;23(4):387-94.
4. Kavoussi LR, Roger R. Dimochowski, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2020.
5. Ozdemir e, Ozturk U, Celen S, Sucak A, Gunel M, Guney G, et al. Urinary complications of gynecologic surgery: iatrogenic urinary tract system injuries in obstetrics and gynecology operations. Clinical and experimental obstetrics & gynecology. 2011;198(1):78-82.



6. Narayanan P, Nobbenhuis M, Reynolds KM, Sahdev A, Reznik RH, Rockall AG. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. *Radiographics : a review publication of the radiological society of north america, inc.* 2009;29(4):1073-83.
7. De Ridder D, Browning A, Mourad MS, et al. *Fistula*. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, et al. *Incontinence*. 6th ed. ICI-ICS: Bristol, UK; 2017.
8. Dogra PN; Saini AK. Laser welding of vesicovaginal fistula-outcome analysis and long-term outcome: single-centre experience. *International urogynecology journal*. 2011;22(8):981-4.
9. Hilton P. Urogenital fistula in the uk: a personal case series managed over 25 years. *Bju international*. 2012;110(1):102-10.
10. Lucas M, Bedretdinova D, Bosch J, Burkhard F, Cruz F, Nambiar A, et al. Guidelines on urinary incontinence. *European Association of Urology* 2017.
11. Latzko W. Postoperative vesicovaginal fistulas: genesis and therapy. *The american journal of surgery*. 1942;58(2):211-28.
12. O'conor VJ, JR., Sokol JK, Bulkley GJ, Nanninga JB. Suprapubic closure of vesicovaginal fistula. *The journal of urology*. 1973;109(1):51-60.
13. Gil-vernet JM, Gil-Vernet A, Campos JA. New surgical approach for treatment of complex vesicovaginal fistula. *The journal of urology*. 1989;141(3):513-6.
14. Youssef AF. Menourina following lower segment cesarean section; a syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1957;73(4):759-67.
15. Hilton P. Urogenital fistula in the uk: a personal case series managed over 25 years. *Bju int*. 2012 jul;110(i):102-10.
16. Sjøveian S, Vangen S, Mukwege D, Onsrud M. Surgical outcome of obstetric fistula: a retrospective analysis of 595 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90: 753-760, 2011 Goh JTW: A new classification for female genital tract fistula. *ANZJOG* 44: 502-504, 2004.
17. Waaldijk K. Prevention of post IIA fistula repair incontinence: a prospective study in 845 consecutive patients. *Nairobi: International Society Obstetrical Fistula Surgeons*; 2009.
18. Wright J, Ayenachew F, Ballard KD. The changing face of obstetric fistula surgery in Ethiopia. *Int J Womens Health*. 2016;8:243-248.
19. Cowgill KD, Bishop J, Norgaard AK, et al. Obstetric fistula in low-resource countries: an under-valued and under-studied problem-systematic review of its incidence, prevalence, and association with stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:193.
20. Imoto A, Matsuyama A, Ambauen-Berger B, et al. Healthrelated quality of life among women in rural Bangladesh after surgical repair of obstetric fistula. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130(1):79-83.
21. Herbert A, Wijlaars L, Zylbersztejn A, et al. Data resource profile: hospital episode statistics admitted patient care (HES APC). *Int J Epidemiol*. 2017;46(4) [1093-1093i].
22. McKay E, Watts K, Abraham N. Abdominal Approach to Vesicovaginal Fistula. *Urol Clin North Am*. 2019 Feb;46(1):135-146.
23. Miklos JR, Moore RD. Laparoscopic extravesical vesicovaginal fistula repair: our technique and 15- year experience. *Int Urogynecol J* 2015;26(3): 441-6.
24. Lee D, Zimmern P. Vaginal Approach to Vesicovaginal Fistula. *Urol Clin North Am*. 2019 Feb;46(1):123-133.
25. Moses RA, Ann Gormley E. State of the Art for Treatment of Vesicovaginal Fistula. *Curr Urol Rep*. 2017 Aug;18(8):60.
26. Goyal NK, Dwivedi US, Vyas N, et al. A decade's experience with vesicovaginal fistula in India. *Int Urogynecol J* 2007; 18(1): 39-42.
27. Miller EA ve Webster GD. Veziko-vajinal fistüllerin güncel tedavisi. *Curr Opin Urol* 2001; 11: 417-421.
28. Sharma S, Rizvi SJ, Bethur SS, et al. Ürogenital fistüllerin laparoskopik onarımı: tek merkez deneyimi. *J Minim Access Surg* 2014; 10: 180-184.
29. Patil SB, Guru N, Kundargi VS, et al. Posthisterektomi üreterik yaralanmalar: prezentasyon ve tedavi sonuçları. *Urol Ann* 2017; 9: 4-8.
30. Malik MA, Sohail M, Malik MT, et al. Vezikovajinal fistül etiyo-lojisi ve yönetiminde değişen eğilimler. *Int J Urol* 2018; 25: 25-29
31. Alio AP, Merrell L, Roxburgh K, et al. Nijer'de veziko-vajinal fistülün psikososyal etkisi. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 371-378.
32. Randazzo, M.; Lengauer, L.; Rochat, C.H.; Ploumidis, A.; Kröpfl, D.; Rassweiler, J.; Buffi, N.M.; Wiklund, P.; Mottrie, A.; John, H. Best Practices in Robotic-assisted Repair of Vesicovaginal Fistula: A Consensus Report from the European Association of Urology Robotic Urology Section Scientific Working Group for Reconstructive Urology. *Eur. Urol.* **2020**, *78*, 432-442.
33. Tozzi, R.; Spagnol, G.; Marchetti, M.; Montan, G.; Saccardi, C.; Noventa, M. Vaginal-Laparoscopic Repair (VLR) of Primary and Persistent Vesico-Vaginal Fistula: Description of a New Technique and Surgical Outcomes. *J.Clin. Med.* **2023**, *12*, 1760.
34. Demirtas, A.; Sönmez, G.; Tombul, S. T.; Golbasi, A.; Demirtas, T. Natural Orifice Transurethral Endoscopic Vesicovaginal Fistula (NOTE-VVF) Treatment for Early and Small Fistulas: Case Report and the Point o Technique. *Cureus* **2022**, *14*, e23786.
35. Choudhury, S.; Dutta, A.; Gupta, N.; Pal, D.K. Interposing layer of fibrin glue: A newhorizon in vesico-vaginal fistula repair. *Urologia* **2022**, *89*, 484-487.
36. Streit-Cieckiewicz, D.; Futyma, K.; Miotła, P.; Grzybowska, M.E.; Rechberger, T. Platelet-Rich Plasma as Adjuvant Therapy for Recurrent Vesicovaginal Fistula: A Prospective Case Series. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 2122.

# Geriatrik İnkontinans ve İşeme Disfonksiyonu

Mustafa GÜLMEN, Mehmet KAYNAR

Uluslararası Kontinans Derneği [International Continence Society (ICS)] üriner inkontinansı mesanenin depolama aşamasında yaşanan istemsiz idrar kaybı olarak tanımlamaktadır. Veriler değişken olmakla birlikte prevalans kadınlarda %5 ile %53; erkeklerde ise %1.6 ile %24 arasındadır. Üriner inkontinans sıklığı her iki cinsiyette de yaşla birlikte artarak yaşlı kadınların %30 ile %60'ını, yaşlı erkeklerin %10 ile %35'ini etkiler. Üriner inkontinans yaşlanmanın doğal veya kaçınılmaz bir parçası olarak görülmemelidir. Üriner inkontinans yaştan ziyade altta yatan tıbbi durum ve diğer faktörlerle daha çok ilişkilidir. Yaşamı tehdit eden bir durum olmasa da sosyal izolasyon, depresyon, damgalanma ve utanç gibi olumsuz sonuçlarla yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

Dünya genelinde ortalama yaşam süresi 1950'lerden 2000'lere doğru yaklaşık 20 yıl kadar artarak 66 yıla ulaşmıştır. 2050 yılına kadar ortalama yaşam süresinin 10 yıl kadar artarak 76 yıla ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yaşlanan dünyada yaşlı nüfustaki artışın daha çok gelişmekte olan ülkelerde olacağı öngörülmektedir. Ülkemizde yaşlı nüfus sayısı 2010 yılından 2020 yılına kadar %49 artarak 8 milyona yaklaşmıştır. Gün geçtikçe yaşlı hastalarla daha sık karşılaşılacağından, bu hastaların yönetiminde yaşlanmayla birlikte özellikle üriner sistemde gerçekleşen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri göz önünde bulundurmak gerekir.

Yaşlanan böbrekte kortikal hacim kaybıyla birlikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır. Glomerüler bazal membran geçirgenliğindeki artışla idrar konsantrasyon yeteneği azalır. Yaşlanmayla renin üretimi ve salınımının azalması nedeniyle toplam vücut renin ve aldosteron seviyeleri düşer. Bu durum sodyum geri emiliminin azalmasıyla sonuçlanır.

Yaşlanan mesanede düz kas liflerinin yerini kasılma özelliği olmayan kollajen fibrilleri almaya başlar. Bu yapısal değişiklik mesane kapasitesini, kompliyansını ve kontraktilesini olumsuz etkiler. Ayrıca mesanede zamanla gerçekleşen hücreler arası iletişim mekanizmalarındaki bozulma, istemsiz detrussor kasılmaları ile sonuçlanmaktadır.

İlerleyen yaşla birlikte erkeklerde BPH (benign prostat hiperplazisi) sıklığı artmaktadır. BPH alt üriner sistemde depolama ve boşaltım semptomlarına sebep olabilmektedir.

Yaşlanmayla birlikte pelvik taban kas kuvvetinin azalması, zorlu doğum ve perineal travma gibi faktörlerle birleşip pelvik taban disfonksiyonuna neden olmaktadır. Eksternal sfinkter çizgili kas hücrelerinde artan apoptoz ise sfinkter yetmezliği ve üretral kapanma basıncında azalmaya neden olmaktadır. Tüm bu durumlar stres tipi idrar kaçırmanın gelişmesini kolaylaştırmaktadır.

## ÜRİNER İNKONTİNANS SINIFLAMASI

Geriatrik inkontinans semptomların süresine göre geçici ya da kronik olarak sınıflandırılır. Geriatrik hastalar için önem arz eden kronik inkontinans çeşitleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Üriner İnkontinans Sınıflaması

Sıkışma tipi inkontinans
Stres inkontinans
Mixed (Karışık) inkontinans
Fonksiyonel inkontinans
Taşma inkontinans

**Tablo 2.** Geçici inkontinans nedenleri (DIAPPERS)

Delirium (Deliryum-akut konfüzyonel bozulma)
Infection (İdrar yolu enfeksiyonları)
Atrophic vaginitis (Atrofik vajinit-üretit)
Pharmaceuticals (İlaçlar)
Psychological (Psikolojik nedenler)
Excess fluids (Fazla sıvı atılımı)
Restricted mobility (Hareket kısıtlılığı, immobilité)
Stool impaction (Gayta tıkaçı)

## 1. Geçici inkontinans

Geçici inkontinans yeni başlangıçlı bir üriner inkontinansa ya da mevcut inkontinansın şiddetinde artışa neden olabilir. Kronik inkontinans için tedavi planlaması yapılırken geçici inkontinans nedenleri gözden geçirilmelidir. DIAPPERS akrostişi ile geçici inkontinans nedenleri kolayca hatırlanabilir.

## 2. Kronik inkontinans

İnkontinans nedeni geçici nedenlere bağlı olmayan hastalardaki idrar kaçırma kronik inkontinans olarak adlandırılmaktadır. Kronik inkontinans nedenleri de geçici inkontinans nedenleri gibi hem üriner sistemden hem de üriner sistem dışından kaynaklanabilmektedir.

### 2.1. Sıkışma tipi inkontinans

Sıkışma hissi (aciliyet) ile ilişkili istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır (1). Aşırı aktif mesane (AAM) sendromunun bir parçasıdır. Hastaların %90'ında ürodinamde detrusor aşırı aktivitesi (DO) görülür. Prevalansı %1.5 - %17.3 arasında değişmektedir. Yaşlı erkeklerde en sık görülen inkontinans tipidir. Etiyolojide detrusor aşırı aktivitesi, detrusorun azalmış kompliyansı ve mesanede gelişen aşırı duyarlılık rol oynamaktadır. Detrusor aşırı aktivitesine, mesane dolumu sırasında düz kasın engellenemeyen (istemsiz) kasılmalarının neden olduğu düşünülmektedir. Aşırı aktiviteye spinal kord yaralanması gibi nörolojik bozukluklar ya da mesane mikrobiyomundaki değişiklikler neden olabileceği gibi, tamamen idiopatik de olabilir. Kompliansta azalma dolun aşamasında mesanenin genişlememesine ve intravezikal basıncın artmasına neden olur. Pelvik radyoterapi ve uzun süreli kateterizasyon bu duruma yol açabilir. Duyusal rolü olan ürotelyumdaki inflamasyon ya da enfeksiyon mesane duvarında aşırı duyarlılığa sebep olabilir.

## 2.2. Stres inkontinans

Stres inkontinans detrusor kasılmasından kaynaklanmayan; efor, hapşırma, öksürme veya gülme ile gerçekleşen istemsiz idrar kaybı olarak tanımlanmaktadır. Nedeni üretral hipermobilité veya intrinsik sfinkter yetmezliğidir. İntraabdominal basıncın intraüretral basıncı aşmasıyla oluşur. Prevalansı % 23.7'dir. Kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır. Erkeklerde çoğunlukla eksternal üretral sfinkterin hasar gördüğü prostatektomilerden sonra görülmektedir. Kadınlardaki risk faktörleri ise vajinal doğum, menopoz, obezite, geçirilmiş pelvik cerrahi ve pelvik organ prolapsusudur.

## 2.3. Mixed (Karışık) İnkontinans

Sıkışma ve stres inkontinansın birlikte görüldüğü durumdur. Erkeklerde nadirdir, çoğunlukla prostatektomilerden sonra ortaya çıkar. Yaşlı kadınlarda ise en sık görülen inkontinans tipidir.

## 2.4. Fonksiyonel İnkontinans

Demans, deliryum ve depresyon gibi bilişsel bozukluğu olanların kontinansı organize edemediği ya da ortopedik / nörolojik sorunları olan hastaların hareket kısıtlılığına bağlı zamanında tuvalete gitme yetilerinin azaldığı durumlarda görülen inkontinans tipidir. Mesane yapışal ve fonksiyonel olarak normaldir.

## 2.5. Taşma İnkontinans

*Detrusor kontraktilesinin bozulduğu* (antimuskarinik ilaçlar, nöropati, spinal kord yaralanması) ya da *mesane çıkım obstrüksiyonu* (erkeklerde mesane boynu kontraktürü, prostat hiperplazisi, üretra darlığı; kadınlarda pelvik organ prolapsusu, geçirilmiş inkontinans cerrahisi) varlığında oluşan inkontinans tipidir. Artan mesane hacmi ve intravezikal basınç, mekanik etkiyle sürekli bir idrar kaçışına sebep olur. Çoğunlukla erkeklerde görülür.

## ÜRİNER İNKONTİNANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

### 1. Anamnez

Her hastalıkta olduğu gibi yaşlı popülasyondaki idrar kaçırma da detaylı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde sorgulanması gereken noktalar şunlardır:

- Mevcut şikayetinin detayları: İdrar kaçırmanın tipi (öksürünce, sıkışma hissi olunca), sıklığı, sü-

**Tablo 3.** Geriatrik hastalarda inkontinansa neden olan komorbiditeler

<b>Kardiyovasküler</b>	- Vasküler hastalıklar: İskemik myopati ve nöropati: Detrusor aktivitesinde azalma - Kalp yetmezliği: Nokturnal poliüri
<b>Gastrointestinal</b>	Konstipasyon: Retansiyon ve taşma inkontinansı
<b>Metabolik</b>	- Diyabet: Osmotik diürezis ve nöropatiden dolayı detrusor aktivitesinde azalma - Hiperkalsemi: Diürezis ve mental değişiklik - Vitamin B12 Eksikliği: Periferik nöropati nedenli detrusor aktivitesinde azalma ve bozulmuş mesane algısı
<b>Kas-İskelet</b>	Hareket kısıtlılığı fonksiyonel inkontinansa neden olur
<b>Nörolojik</b>	İnme-demans: Üst motor nöron hasarı sonucu detrusor aktivitesinde artma Deliryum: Bozulmuş kognisyon Parkinson: Pontin işeme merkezine gelen inhibitör sinyal kaybı Spinal kord hasarı: Detrusor arefleksisi ya da sfinkter dissinerjisi
<b>Pulmoner</b>	Kronik öksürük: Stres inkontinansı kötüleştirir
<b>Psikiyatrik</b>	Alkolizm: Bozulmuş kognisyon ve hızlı diürez Psikoz: Bozulmuş kognisyon

resi, şiddeti (iç çamaşır, dış giysi ya da zeminin ıslanması) ve kişinin yaşam kalitesini ne düzeyde etkilediği

- Şikayetini kötüleştiren durumlar
- Daha önce idrar kaçırma için uygulanmış medikal / cerrahi tedaviler
- Ped kullanıp kullanmadığı (Kullanıyorsa 24 saatte hangi boyuttan kaç adet kullandığı)
- Özgeçmişinde kontinansı etkileyen diyabet, demans, nörolojik hastalıklar (inme, omurilik yaralanması, parkinson, multiple skleroz), geçirilmiş cerrahiler (prostat, mesane, lomber ya da sakral pleksus yaralanması oluşturabilecek major abdominal cerrahi) ve kullandığı ilaçlar
- Noktüri mevcudiyeti / sayısı

Noktüriye sebep olan durumlar patogeneze göre dört başlık altında sınıflandırılabilir (12):

1. **Azalmış mesane kapasitesi:** Aşırı aktif mesane, mesane ağrısı sendromu, pelvik radyoterapi öyküsü, mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı işeme sonrası rezidü idrarda artma durumu (fonksiyonel kapasitede azalma)
2. **Artmış sıvı alımı**
3. **Artmış diürez:**
  - a. Global poliüri: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, hiperkalsemi, primer polidipsi, ilaçlar
  - b. Nokturnal poliüri: Konjestif kalp yetmezliği, alt ekstremitte venöz stazı, obstrüktif uyku apnesi, renal tübüler disfonksiyon, karaciğer yetmezliği, hipotalbüminemi
4. **Uyku bozuklukları:** İnsomnia, obstrüktif uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, depresyon

## 2. Fizik Muayene

Geriatrik hastalarda inkontinans değerlendirilirken standart ürolojik muayenenin yanında periferik ödem, kalp yetmezliği ve pulmoner ödem değerlendirmesi yapılmalıdır. Nörolojik, pelvik ve perineal muayene de bu hasta grubunda standart olarak yapılmaz. Nörolojik muayenede idrar kaçırma ile ilişkili parkinson, multiple skleroz, lomber disk herniasyonu, demans ve inme ile ilgili bulgular saptanabilir. Pelvik muayenede pelvik organ prolapsusu, atrofik vajinit bulguları ve perineal hassasiyet durumu değerlendirilir. Özellikle yaşlı kadın hastaların pelvik muayenesi stres inkontinans değerlendirmesi için hafifçe idrara sıkışırken yapılmalıdır.

**İşeme Günlüğü:** Mesane günlüğü terimi de kullanılmaktadır. Her yaş grubunda olduğu gibi alt üriner sistem semptomları olan yaşlı hastaların değerlendirilmesinde de değerli bilgiler vermektedir. Sıvı alımı ve işemenin zamanlaması / miktarı, sıkışma hissi, inkontinans durumu hasta tarafından kaydedilir. Geriatrik hastalara yakını ya da bakıcısının yardımcı olması gerekebilir. İşeme günlüğü ile sıvı tüketim alışkanlıkları, 24 saatte alınan sıvı ve idrar hacmi, gündüz ve gece idrar miktarı (nokturnal poliüri değerlendirmesi), gündüz ve gece idrara çıkma sıklığı, fonksiyonel mesane kapasitesi, sıkışma derecesi ve inkontinans epizotları hakkında bilgi edinilir. Objektif bilgi elde etmek için, işeme günlüğü süresi yeterli bilgiyi verecek kadar uzun, hasta uyumunu bozmayacak kadar kısa olmalıdır. 2024 Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu özellikle noktüri gibi depolama semptomu olan hastalarda en az 3 günlük işeme günlüğü tutulmasını güçlü derecede önermektedir. Tanısal değerlendirmenin yanında tedavi sonrasında karşılaştırmalı olarak tedavi

yanıtının değerlendirilmesini de sağlar. EAU mesane günlüğü Türkçe validasyonuna şu linkten ulaşılabilir: [https://patients.uroweb.org/tr/wp-content/uploads/sites/7/2019/02/Bladder\\_Diary\\_TR.pdf](https://patients.uroweb.org/tr/wp-content/uploads/sites/7/2019/02/Bladder_Diary_TR.pdf)

**İşeme Sonrası Rezidü Hacim (PVR):** Mesane çıkım obstrüksiyonu ya da detrussor yetmezliğinden kaynaklanabilir. PVR yüksekliği için standart bir değer olmasa da 100 ml'nin üstü anlamlı kabul edilebilir. Alt üriner sistem semptomu olan hastaların ilk değerlendirmesinde ve işeme disfonksiyonu nedeniyle tedavi alan hastaların takiplerinde ölçümü önerilmektedir. Yüksekliği alt üriner sistem semptomlarında kötüleşme, idrar yolu enfeksiyonu, üst üriner sistemde dilatasyon ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. PVR ölçümü en doğru şekilde işemeden hemen sonra transüretal kate-terizasyonla yapılabilir. Ancak idrar yolu enfeksiyonu ve üretral travma riskinden dolayı pratikte suprapubik ultrasonografi (USG) ile ölçüm yeterlidir.

**Üroflowmetri (UFM):** İdrar akış hızının değerlendirildiği üroflowmetri, mesane çıkım obstrüksiyonunu saptamak için önemlidir. Geriatrik inkontinan hastalarda rutin yapılması önerilmemektedir. 2024 EAU kılavuzunda alt üriner sistem semptomları ile başvuran erkek hastaların ilk değerlendirmesinde zayıf derecede önerilmektedir. Doğru yorumlanması için işenen hacmin 150 ml'nin üzerinde olmasına dikkat edilmelidir.

### 3. Laboratuvar

İdrar tahlili mikroskopik hematüri, proteinüri gibi ileri inceleme gereken durumların tespiti ve diyabet, idrar yolu enfeksiyonu gibi inkontinansa neden olabilecek durumların tanınmasında önemlidir. Geriatrik inkontinan hastaların ilk değerlendirilmesinde yapılması gereken bir testtir.

İdrar kültürü geçici inkontinans nedenleri arasında olan semptomatik idrar yolu enfeksiyonu düşünülen hastalarda yapılmalıdır. Uygun antibiyoterapi için yol göstericidir. Yaşlılarda sık karşılaşılan asemptomatik piyüri olgularında dizüri ve bakteriüri yokluğunda tedavi endikasyonu olmadığı için idrar kültürü yapılmamalıdır.

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için rutin olarak kreatinin ve kan üre azotu (BUN) ölçümü önerilmemektedir. Öyküde böbrek yetmezliğinden şüphelenildiğinde ya da görüntüleme hidronefroz mevcutsa böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.

### 4. Görüntüleme

Alt üriner sistem semptomu olan geriatric hastalarda üst üriner sistem için malignite veya diğer patolojiler

açısından genel popülasyona göre risk artışı yoktur. Bu sebeple rutin görüntüleme önerilmemektedir. PVR yüksekliği olan, hematürisi olan ve üriner sistem taş öyküsü olan hastalarda düşük maliyeti, yan etki açısından güvenli olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle USG tercih edilebilir. İleri görüntüleme yalnızca gerekli görülen durumlarda yapılmalıdır.

### 5. Sistoskopi

Rutin değerlendirmenin bir parçası değildir. Üretra darlığı ve mesane çıkım obstrüksiyonu şüphesi olan, PVR yüksekliği olan, steril hematürisi olan hastalarda endikedir. Sistoskopi ile üretra ve mesane yapısı ile birlikte, pelvik radyoterapi öyküsü olan hastalarda üriner sistem fistül değerlendirmesi de yapılabilir.

### 6. Ürodinami

Ürodinami alt üriner sistemin fizyolojisi ile ilgili bilgi verir. Alt üriner sistemin işlev bozukluğunu değerlendirmek için altın standarttır. İnvaziv bir işlem olduğundan, öncelikli olarak yaşlı inkontinan popülasyonda geçici inkontinans nedenleri gözden geçirilip konservatif / medikal tedavi uygulandıktan sonra ürodinaminin tedavi stratejisini değiştireceği durumlarda yapılmalıdır. Ürodinaminin sağladığı bilgiler şöyle sıralanabilir:

- Alt üriner sistem disfonksiyonuna katkıda bulunan nedenleri belirlemek
- Alt üriner sistem disfonksiyonunun üst üriner sistem üzerindeki sonuçlarını tahmin etmek
- Tedavi sonuçlarını tahmin etmek
- Tedavi başarısızlığının nedenlerini aydınlatmak

Herhangi bir cerrahi tedavi planlanacaksa, öncesinde ürodinami yapılmalıdır. Planlama yapılırken yaşlı popülasyonda test esnasında gerekli olan sürekli iletişimin kısıtlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak üriner inkontinanslı geriatric hastanın değerlendirilmesinde;

Temel değerlendirme: Öykü, fizik muayene, idrar tahlili, işeme günlüğü, üroflowmetri, PVR ölçümü

Opsiyonel değerlendirme: PSA, kan testleri (kreatinin, elektrolitler), üriner sistem görüntülemesi, sistoskopi, ürodinami

### Tedavi

Yaşlı hastalarda üriner inkontinans tedavisi planlanırken kişinin düşkün olup olmaması, eşlik eden komorbiditeler ve tedaviye uyum yeteneği göz önünde bulundurulmalıdır.

## 1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Kilo verme, sıvı alımının düzenlenmesi, fiziksel aktivite, sigarayı bırakma, alkol tüketiminin azaltılması gibi değişikliklerin olumlu etkileri gösterilmiştir. Düşkün yaşlı hastalarda aşırı sıvı kısıtlaması dehidratasyona sebep olabileceğinden, öneriler hasta bazlı ve dikkatli uygulanmalıdır.

## 2. Davranışsal Müdahaleler

İşeme programları ve pelvik taban kas egzersizleri olarak iki grupta değerlendirilir. Yaşlı hastalarda diğer tedavilerin yan etki riski göz önüne alındığında özellikle ön plana çıkmaktadır.

### 2.1. İşeme Programları

**2.1.1. Mesane Eğitimi:** Aciliyeti bastırarak aynı zamanda mesane kapasitesini artırarak inkontinansı azaltmak amacıyla hastanın eğitimini içerir. Farmakolojik tedaviyle eşdeğer olduğunu öne süren çalışmalar vardır. Hastanın aktif katılımını gerektirdiği için bilişsel-fiziksel bozukluğu olmayan hastalarda uygulanabilir.

**2.1.2. Zamanlı İşeme:** Sabit aralıklı bir işeme programı uygulanır. Bağımsız olarak tuvalet ihtiyacını gidemeyen hastalarda bir yardımcı 2-4 saatte bir işemeyi sağlar.

**2.2. Pelvik Taban Kas Egzersizleri:** Doktor Kegel tarafından popülerize edilen pelvik taban kas egzersizleri yerine günümüzde pelvik taban kas eğitimi terimi kullanılmaktadır. Hedeflenen kaslar levator ani, eksternal üretral sfinkter ve eksternal anal sfinkterdir. Pelvik taban kas yapısında güçlenmeyi ve dinamik fonksiyonda iyileşmeyi sağlayarak sıkışma hissi, detrussor kasılması ve inkontinansın kontrol edilebilmesine katkıda bulunur.

### 3. Medikal Tedaviler:

Yaşlı hastalarda medikal tedavi planlanırken, komorbiditeleri nedeniyle kullandıkları mevcut ilaçlarının yan etkileriyle birlikte yeni başlanacak inkontinans farmakoterapisinin yan etkisi de dikkate alınmalıdır. Bu amaçla Amerikan Geriatri Derneği sonuncusu 2023 yılında olmak üzere Beers kriterleri ile ilaçların potansiyel yan etkilerini azaltmayı amaçlamaktadır. Beers kriterlerinin alt üriner sistem ile ilgili önerileri şöyledir:

- Kadınlarda idrar kaçırmanın tüm tiplerinde oral-transdermal östrojenler (intravajinal hariç)

yetersiz etkinlikleri nedeniyle kullanılmamalıdır.

- Kadınlarda idrar kaçırmanın tüm tiplerinde periferik alfa-1 blokörler (doksazosin, prazosin, terazosin) inkontinansı artırabileceğinden kullanılmamalıdır.
- Benign prostat hiperplazisi ve alt üriner sistem semptomları olan erkek hastalarda güçlü antikolinergik ilaçlar (inkontinans için kullanılan antimuskarinikler hariç) üriner retansiyon riskinden dolayı kullanılmamalıdır.

Sıkışma tipi inkontinansda kullanılan antimuskariniklerin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisi vardır. Bu sebeple yaşlı hastalarda bu gruptan bir ilaç başlanmadan önce bilişsel durum değerlendirilmelidir. Mini-mental test ölçeği (MMSE) ve Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği (ADAS-Cog) bilişsel durumun objektif değerlendirilmesi amacıyla hem tedavi başlangıcında hem de izlem süresince kullanılabilir. Ayrıca kan-beyin bariyer geçirgenliğini artıran travma, demans, diyabet, multipl skleroz, hipertansiyon, migren, epilepsi, menenjit ve Parkinson gibi durumlar da sorgulanmalıdır.

Sıkışma tipi inkontinansda esas olarak 2 grup ilaç kullanılmaktadır. Muskarinik (M2/M3) reseptörlerini inhibe ederek etki gösteren antikolinergik ilaçlar ve beta3 reseptörlerini aktive ederek etki gösteren mirabegron. Antikolinergik ilaçların genel olarak ağız-göz kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, konfüzyon, görme bozukluğu, gastroözofageal reflü gibi yan etkileri olabilir.

**3.1. Oksibutin:** Oral ve transdermal formu mevcuttur. Transdermal formunda hızlı salınımlı oral formuna göre yan etkiler daha az görülmektedir.

**3.2. Solifenasin:** 5 ve 10 mg'lık oral formları mevcuttur. 10 mg'lık formu daha etkin olmasına karşın yan etki riski daha fazladır.

**3.3. Tolterodin:** Oksibutin ile kıyaslandığında, lipofilik özelliği daha düşük olduğundan kan-beyin bariyerini daha az geçer.

**3.4. Darifenasin:** 7.5 ve 15 mg'lık oral formları mevcuttur. M3 reseptör selektivitesi nedeniyle santral sinir sistemi yan etkilerinin diğer antikolinergiklere göre daha az olduğuna inanılmaktadır.

**3.5. Trospiyum:** Moleküler yapısından dolayı kan-beyin bariyerini geçme ve bilişsel yan etkilere neden

olma riski diğer antikolinerjiklere göre önemli ölçüde düşüktür. Ek olarak trospiyumun büyük bir kısmı idrarla değişmeden atıldığından diğer ilaçlarla etkileşimi de azdır. Polifarmasinin sık olduğu yaşlı popülasyon için önemlidir. Günde 2 ya da 3 kez alınması kullanım açısından dezavantajdır.

**3.6. Fesoterodin:** Diğer ajanlara göre daha yeni bir molekül olup tolterodinle aynı aktif metabolite sahiptir. 4 ve 8 mg'lık oral formları mevcuttur.

**3.7. Mirabegron:** Antikolinerjiklerden farklı olarak beta3 reseptör agonisti semptomatik bir ilaçtır. Antikolinerjiklerden farklı özelliği ağız kuruluğunun plasebo ile benzer olmasıdır. Kan basıncında hafif artışa sebep olabileceğinden, hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Antimuskariniklerle kombine halde veya tolere edilemediği durumlarda alternatif olarak kullanılabilir.

**3.8. Duloksetin:** Selektif serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörüdür. Stres ve karışık inkontinans tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Yan etki olarak bulantı sık görülür ancak tedavinin devamıyla azalma eğilimindedir.

**3.9. Östrojen:** Yaşlı kadınlarda topikal kullanımı önerilirken, oral ve transdermal formları (intravajinal hariç) önerilmemektedir.

## 4. Cerrahi Tedaviler

Yaşlı hastalarda hem sıkışma hem de stres inkontinans için bir takım cerrahi tedavi seçenekleri uygulanabilir. Hem hasta hem de hekim yaşa bağlı riskler ve komplikasyonlar nedeniyle cerrahi tedaviyi daha az tercih edebilir. Ancak seçilmiş hastalar için cerrahi tedavinin etkin ve güvenli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yaş postoperatif sonuçlar için nadiren tek başına risk faktörüdür.

**4.1. Endoskopik Enjeksiyon Tedavisi:** Özellikle stres inkontinansı olan yaşlı kadınlarda uzun yıllardan beri uygulanmaktadır. Semptomlarda 3 ay gibi kısa süreli bir iyileşme göstermekte ancak kür sağlamamaktadır. Tekrarlayan enjeksiyonlar ve genel başarı oranındaki düşüklük kullanımını sınırlamaktadır. Farklı ajanlar denenmiş olsa da günümüzde kollajen altın standart kabul edilmektedir. Yan etki insidansının düşük olması ve lokal anestezi altında yapılabilmesi avantajlarıdır. Cerrahi istemeyen veya komorbiditeleri nedeniyle cerrahinin uygun olmadığı yaşlı hastalarda uygulanabilir.

**4.2. Sling (Askı) Prosedürleri:** Stres inkontinans tedavisinde kullanılan askı prosedürlerinin hemen hepsi orta üretra ve mesane boynunun desteklenmesini amaçlamaktadır. Bu amaçla otolog fasiyal greft, diğer biyolojik greftler ve sentetik meş kullanılabilir. Genç hastalarda yaşlı hastaları başarı ve komplikasyon yönünden karşılaştıran çalışmaların çelişkili sonuçları vardır.

**4.3. Artifisyal Üriner Sfinkter:** Genellikle erkeklerdeki sfinkter yetmezliğine bağlı idrar kaçırma uygulanmaktadır. Kadınlarda diğer tedavi alternatifleri nedeniyle tercih edilmemektedir. Üretranın dışardan kompresyonu prensibine dayandığından, hasta için öğrenme eğrisi gerekir. Bu nedenle bilişsel durum ve el becerisi dikkatle değerlendirilmelidir. Radikal prostatektomi sonrası görülen stres inkontinans için altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

**4.4. Botulinum Toksin A Enjeksiyonu:** Sıkışma tipi inkontinansı olan hastalarda davranışsal ve farmakolojik tedavilerden sonraki basamak olarak istenmeyen kas aktivitelerinin önlenmesi ve düz kas tonusunun azaltılması amacıyla uygulanır. Biyokimyasal nöromodülasyonla, nöromusküler bileşke kolinerjik iletinin geçici olarak baskılanmasını sağlar. Ortalama etkinlik 5.5 ay olduğu için tekrarlayan enjeksiyonlar gerekir. 65 yaş üzerinde de genç erişkinlere benzer etkinlik sağlar. Akut idrar retansiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu konusunda dikkatli olunmalıdır.

**4.5. Nöromodülasyon:** Etki mekanizması net olmasa da detrussor kontraktilesinde görevli sinirlerin elektriksel olarak uyarılmasıyla alt üriner sistemdeki işlev bozukluğunu düzelttiği düşünülmektedir. Sakral nöromodülasyon ve periferik tibial sinir stimülasyonu şeklinde iki yöntem mevcuttur. Tedavi başarıları yüksektir. Komorbiditesi yüksek yaşlı hastalarda bile benzer komplikasyon oranları ile güvenli olduğu gösterilmiştir.

**4.6. Üriner Diversiyon:** Dirençli sıkışma tipi inkontinansı olan tekrarlayıcı cerrahi istemeyen hastalar için son seçenek olarak uygulanabilir. Üriner diversiyon bu amaçla nadiren uygulanmaktadır. Operasyonun potansiyel riskleri ile sağladığı idrar kontrolü arasındaki kar-zarar ilişkisini iyi değerlendirip hasta bazlı karar vermek gerekir.

## 5. Kalıcı Kateter Kullanımı

Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu, genitoüriner travma, üriner sistem taşları gibi komplikasyonları nede-

**Tablo 4.** Geriatrik inkontinans yönetimi

<b>Öykü ve semptom değerlendirilmesi</b> <b>Klinik değerlendirme</b>	Geçici inkontinans nedenleri (DIAPPERS) Eşlik eden komorbiditeler, günlük yaşam aktiviteleri Yaşam kalitesi, tedaviden beklenti, hasta ve bakımının tercihleri Fizik muayene bilişsel durum, mobilite, nörolojik durumu içerecek şekilde yapılır İdrar tahlili İşeme günlüğü (Özellikle noktüri varlığında)
<b>Klinik tanılar ve başlangıç tedavileri</b>	<b>Sıkışma tipi inkontinans:</b> Yaşam tarzı değişiklikleri, davranış tedavileri, antikolinerjikler ya da beta 3 agonisti <b>Stres tipi inkontinans:</b> Yaşam tarzı değişiklikleri, pelvik taban kas egzersizleri <b>Anlamli PVR:</b> Kabızlık tedavisi, ilaçların değerlendirilmesi, PVR:200-500cc ise kateter drenajı, erkeklerde alfa blokör
<b>Yeniden değerlendirme</b>	Eğer yeterli düzelleme sağlanamazsa eşlik eden komorbiditeler ve fonksiyonel bozukluklar tekrar değerlendirilir.

niyle kalıcı kateter kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Kalıcı kateterler detrusor aşırı aktivitesini artırıp semptomları daha da şiddetlendirebilir. Kullanımı temiz aralıklı kateterizasyon yapamayan ya da tolere edemeyen, demansı ya da bilişsel bozukluğu olan, kronik idrar retansiyonu olup komorbiditeler nedeniyle cerrahi yapılamayan hastalarla sınırlandırılmalıdır. Suprapubik kateterizasyonda üretral kateterizasyona göre mesane boynu erozyonu, üretrit, prostatit ve epididimit daha az görülür. Cinsel aktif hastalar için de suprapubik kateter avantajlıdır.

Bunların dışında küratif tedavi seçeneği olmasa da idrar kaçıran hastalarda faydalı olabilecek seçenekler şunlardır:

- Mesane pedleri küçük pedlerden külotlara kadar değişen özel emici ürünlerdir. İdrarı emerek cildin kuru kalmasını sağlarlar. İdrarın perineal ciltle teması dermatite neden olabileceğinden absorban pedlerin kullanımı önerilir.
- Kondom kateterler erkeklerde penisini çevreleyerek, idrarın direkt olarak drenaj torbasında toplanmasını sağlar. Üretral sondalara göre enfeksiyon ve üretral tahriş daha az görülür. Penis cilt erozyonu ve nekrozu önlemek için uygun ölçülü kateterler kullanılmalıdır. Özellikle hareket kısıtlılığı olan yaşlı erkek hastalarda kullanılabilir.
- Penis kompresyon cihazları penis üretraya dışardan baskı uygulayarak inkontinansı önler. Penis ödem ve ciltte erozyona neden olabilir. Birkaç saatte bir penis şaft üzerindeki yerleri değiştirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M et al. Standardisation Steering Committee ICS and the ICS Working Group on Terminology for Male Lower Urinary Tract & Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2019 Feb;38(2):433-477
2. Park WH. Urinary incontinence and physician's attitude. *J Korean Med Sci*. 2013 Nov;28(11):1559-60
3. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Jul;17(4):302-7
4. Ewalt DH, Howard PS, Blyth B, Snyder HM, Duckett JW, Levin RM, Macarak EJ. Is lamina propria matrix responsible for normal bladder compliance? *J Urol* 1992; 148: 544-9
5. Kirby RS, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P. *Textbook of benign prostatic hyperplasia: CRC Press; 2004*
6. Varlı M, Doğan AS, Atlı T. Urinary incontinence and treatment in the elderly. *Akad Geriatri* 2009; 1: 45-48
7. James Kyle Anderson, Jeffrey A. Cadeddu. *Overactive Bladder, Prevalence of Overactive Bladder and Related Lower Urinary Tract Symptoms, Campbell-Walsh Urology 12th edition, Alan J. Wein, San Francisco/ USA; 2020. p. 8*
8. Nandy S, Ranganathan S. Urge Incontinence. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan
9. Minassian VA, Stewart WF, Wood GC. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2 Pt 1):324-331
10. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T II, et al. Fourth International Consultation on Incontinence. Incontinence in the frail elderly: Report from the 4th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 165-178
11. Catherine E. DuBeau. *Urinary incontinence. New York: Informa Geriatric Review Syllabus. 2010. p. 231-242*
12. van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. *Neurourol Urodyn*. 2014;33:Suppl 1:S2-S5
13. Bright E, Drake MJ, Abrams P. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn*. 2011 Mar;30(3):348-52
14. Abrams P, Agarwal M, Drake M, et al. A proposed guideline for the urological management of patients with spinal cord injury. *BJU Int*. 2008;101:989-994
15. Sammer U, Walter M, Knüpfel SC, et al. Do we need surveillance urethro-cystoscopy in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? *PLoS ONE*. 2015
16. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023 Jul;71(7):2052-2081
17. Barthold D, Marcum ZA, Gray SL, Zissimopoulos J. Alzheimer's disease and related dementias risk: Comparing users of non-selective and M3-selective bladder antimuscarinic drugs. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2020 Dec;29(12):1650-1658



18. Bhide AA, Digesu GA, Swift S. Overactive bladder medication - do we need to revisit trospium chloride for our elderly patients? *Int Urogynecol J*. 2023 May;34(5):961-962
19. Bhide AA, Digesu GA, Fernando R, Khullar V. Mirabegron - a selective  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist for the treatment of overactive bladder. *Res Rep Urol*. 2012 Jul 16;4:41-5
20. Sweeney DD, Chancellor MB. Treatment of stress urinary incontinence with duloxetine hydrochloride. *Rev Urol*. 2005 Spring;7(2):81-6
21. Dmochowski RR, Appell RA. Advancements in minimally invasive treatments for female stress urinary incontinence: Radiofrequency and bulking agents. *Curr Urol Rep* 2003; 4: 350-5
22. Groutz A, Cohen A, Gold R, Pauzner D, Lessing JB, Gordon D. The safety and efficacy of the "inside-out" trans-obturator TVT in elderly versus younger stress-incontinent women: a prospective study of 353 consecutive patients. *Neurourol Urodyn*. 2011 Mar;30(3):380-3
23. Serati M, Braga A, Cattoni E et al. Transobturator vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence in elderly women without concomitant pelvic organ prolapse: is it effective and safe? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jan;166(1):107-10
24. Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):804; discussion 804-5
25. Kao YL, Ou YC, Kuo HC. Bladder Dysfunction in Older Adults: The Botulinum Toxin Option. *Drugs Aging*. 2022 Jun;39(6):401-416
26. Chughtai B, Sedrakyan A, Isaacs A, Lee R, Te A, Kaplan S. Long term safety of sacral nerve modulation in medicare beneficiaries. *Neurourol Urodyn*. 2015 Sep;34(7):659-63
27. Leuck AM, Wright D, Ellingson L, Kraemer L, Kuskowski MA, Johnson JR. Complications of Foley catheters--is infection the greatest risk? *J Urol*. 2012 May;187(5):1662-6
28. Sugama J, Sanada H, Shigeta Y, Nakagami G, Konya C. Efficacy of an improved absorbent pad on incontinence-associated dermatitis in older women: cluster randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2012 May 29;12:22
29. Gibson W, Johnson T, Kirschner-Hermanns R et al. Incontinence in frail elderly persons: Report of the 6th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2021 Jan;40(1):38-54

Ahmet TAHRA, Bilal ERYILDIRIM

Gebelik sırasında meydana gelen birçok anatomik ve fizyolojik değişiklik ile üriner sistem etkilemektedir. Bu süreç bazı gebeler için ürolojik problemlerle ilişkili olabilir. Bu bölümde, gebelik sırasında sık karşılaşılan fizyolojik değişiklikler ele alınacak idrar kaçırma, idrar yolu enfeksiyonu, taş hastalığı, hidronefroz, renal yetmezlik gibi gebelik döneminde sık karşılaşılan hastalıkların, teşhis yöntemleri, tedavi seçeneklerinin ve yönetim stratejilerinin detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

## GEBELİKTEKİ FİZYOLOJİK VE ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik sırasında böbrekler, plazma hacminde artış, etkili renal plazma akışında (eRPF) artış ve renal plazma onkotik basıncında azalma olduğu için glomerüler hiperfiltrasyon durumundadır. Renal plazma kan akışı, relaksin aracılı nitrik oksit salınımından kaynaklanan yoğun vazodilatasyonun bir sonucu olarak ilk trimesterin sonunda yaklaşık %80 artar. Bu, klinik olarak, bazal değerden %50'ye kadar çıkabilen artmış glomerüler filtrasyon hızını (GFR) yansıtan ortalama 0,4 mg/dL'lik bir kreatinin seviyelerinde azalma ile kendini gösterir. Gebeliğin başlangıcında, GFR ve eRPF her ikisi de artar, ancak eRPF gebeliğin sonlarında azalırken, GFR ikinci trimesterden doğuma kadar plato yapar ve doğum sonrası dönemde normal seviyelere döner. Gebeliğin erken dönemlerinde bile görülen yaygın semptomlar olan sııklık ve aciliyetin, GFR ve eRPF'deki bu değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Gebelikte alınan idrar tetkikinde, artan GFR ve proksimal tübül seviyesinde bozulmuş rezorpsiyondan kaynaklanan glukozüri gösterebilir. Bununla birlikte, fizyolojik olsa bile, glukozüri bulgusu her zaman gebelikte ilişkili diabetes mellitus tanısı için ayrıntılı olarak araştırılma-

lıdır. Aynı nedenden dolayı, proteinüri gebelik sırasında idrar tahlilinde genellikle 300 mg/dL eşliğinin altındaki değerlerde bulunur ve bunun üzerindeki herhangi bir değer, gebeliğe özgü anormallikleri dışlamak için araştırmayı gerektirmektedir.

Hamilelik sırasında su ve sodyum regülasyonu değişir. Renin-angiotensin sisteminin tüm bileşenlerindeki artışa rağmen, baskılayıcı etkilere karşı direnç, su ve sodyum tutulumuyla birlikte hücre dışı hacimde daha önemli bir artışa katkıda bulunur. Sonuç olarak, plazma ozmolaritesi hafifçe azalarak ortalama 280 mOsm/kg'a, ortalama değer yaklaşık 270 mOsm/kg'a ve sodyum da 136 meq/dL'ye düşer. Vücut, böbrekler tarafından artan filtrelemeye rağmen, distal tübüllerde yeniden emilimden sorumlu mekanizmaların düzenlenmesi yoluyla sodyumu tutar.

Hamilelikte fizyolojik değişikliklerin yanı sıra çeşitli anatomik değişiklikler olabilmektedir. Gebeliğin sonunda damar yapısı ve plazma hacmindeki artışın bir sonucu olarak böbreğin boyutu 1 cm artar. Ayrıca renal kaliksler ve ureterler gebeliğin ortasında hamile kadınların %80'inden fazlasında ve daha yaygın olarak sağ tarafta dilate olur. Klinik olarak bu durum, idrar stazına bağlı artan idrar yolu enfeksiyonu riskinin artması ile ilişkili olabilmektedir. Normal gebelikte renal pelvis ve ureterdeki dilatasyon gebeliğin 7. haftası kadar erken bir zamanda görülebilir. Bunların, progesteronun kas gevşetici etkisine ve hamileliğin ilerleyen dönemlerinde dekstro-rotasyonlu uterusun neden olduğu mekanik basıya ikincil olduğu düşünülmektedir; sağ tarafta sol tarafa göre daha belirgindir. Özellikle progesteronun yükselmesi ile mesane ve üretral mukozada hiperemi ve konjesyon görülür. Mesanede hipotoni bulguları görülebilir. Üretral uzunlukta 4,8 mm artış olduğu görülmüştür. Maksimum üretral kapanma basıncı artış göstermektedir.

## GEBELİKTE İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

İdrar yolu enfeksiyonu gebelikte sık görülen bir komplikasyondur ve standart tanım,  $>10^5$  cfu./mL idrar koloni sayısının olması şeklindedir; ancak  $10^2$ 'ye kadar düşük sayılar gebelikte aktif enfeksiyonu temsil edebilir. Asemptomatik bakteriürinin prevalansı, %5-10 ile gebe olmayan popülasyondakine benzerdir, ancak pyelonefrit için 3-4 kat daha yüksek bir progresyon oranı vardır ve yaklaşık %30'unda semptomatik enfeksiyon gelişir.

Akut piyelonefrit gebeliklerin %1-2'sini komplike edebilmektedir. Akut piyelonefrit gelişimi anne ve fetusta morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu genellikle ateş, kostovertebral açı hassasiyeti, sistit semptomları ile kendini gösterir. Ağır vakalarda sepsis ve solunum distressi ortaya çıkabilmektedir. Diğer obstetrik problemler arasında erken doğum, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı yer almaktadır; bu nedenle tüm gebeliklerin asemptomatik bakteriüri açısından taranması ve pozitifse tedavi edilmesi önerilir. Gebelikte bakteriüri patojenite riskini artıran faktörler arasında mesane tonusunun azalması ve üreter hacminin artmasının yanı sıra östrojenin, özellikle ana patojen organizma olan Escherichia coli ile üst sistem enfeksiyonunu kolaylaştırıcı etkisi yer alır.

Asemptomatik bakteriüri için gebelikte kullanılması önerilen antibiyotikler arasında amoksisilin, oral sefalosporin, nitrofurantoin veya nalidiksik asit bulunur. Sülfonamidler de kullanılabilir, ancak hamileliğin sonlarında plasentayı geçebilecekleri ve albümine bağlı bilirubinini yerini alarak kernikterus riskini artırabilecekleri için kullanılmamalıdır. Tetrasiklinler kemik ve diş displazisine ve renk değişikliğine neden olduğundan kaçınılmalıdır. Antifolat ajanı trimetoprim, nöral tüp gelişimini etkileyebileceğinden hamileliğin erken döneminde kullanılmamalıdır. Piyelonefrit, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin veya kısa süreli bir aminoglikozid ile tedavi edilmelidir. İkincisinin uzun süreli seyri fetusta sekizinci sinir hasarına neden olabilir.

Doğum sonrası bakteriüri, doğum sırasında kateter takılan kadınlarda iki kat daha yaygındır (%9,1'e karşı %4,7). Kalıcı kateter kullanıldığında bu risk %25'e yükselir ve bu nedenle ideal olarak tüm kadınların doğum sırasında spontan işemeye teşvik edilmesi gerekir.

## GEBELİK VE HİDRONEFROZ

Gebelik sırasında asemptomatik hidronefroz, gebe kadınların %90'ından fazlasında bulunabilir. İkinci trimesterde belirgin hale gelir ve 24 ila 28 hafta arasında en üst seviyeye ulaşır. Genellikle sağ böbrekte bulunur

ve çoğunlukla ultrason ile tespit edilir. Hamilelik sırasında uterus büyürken iliak damarların çaprazladığı yerde sağ üreterin dış basısına neden olmaya başlar. Sol üreter nispeten sigmoid kolon ve uterus dekstrorotasyonu tarafından korunur. Sağ üreterin sol üretere göre kompresyona uğramasının diğer bir nedeni de sağ üreterin pelvik kenar seviyesinde iliak damarlar üzerinden geçerken sol üreterin damarları daha proksimalden geçmesidir. Hamilelik sırasında sık görülen kabızlık, sağ taraflı hidronefroz gelişme eğiliminin artmasının bir başka nedenidir. Kabızlık sırasında sigmoid kolonun artan hacmi, gravid uterusun daha fazla sağa dönmesine ve bunu takiben sağ üretere dışsal basıya neden olur. Genişlemiş üreter ve pelvikalikseal sistem ile piyelonefrit riski %40'a kadar artar. Doğumdan sonra uterustaki bası ortadan kalktığında hidronefroz belirgin şekilde iyileşir. Gebelik sırasında hidronefroz genellikle asemptomatik olup, semptomatik hale geldiği durumlar sadece %0,2-3 oranında görülür.

Enfeksiyon varlığında ürosepsis, erken doğum veya anne/fetal ölüme yol açabileceği için semptomatik hidronefrozun tedavisi geciktirilmemelidir. Gebelikte semptomatik hidronefrozun tedavisi konservatif veya cerrahi/radyolojik müdahale ile yapılabilir. Konservatif tedavi, yakın gözlem ve intravenöz hidrasyon, analjezi ve gerekirse oral/intravenöz antibiyotiklerin kullanılmasıdır. Konservatif tedavi ile semptomların kontrol altına alınmadığı durumlarda genellikle stent veya perkütan nefrostomi yerleştirilmesi obstrüksiyonun giderilmesinde tedavi seçenekleridir.

## GEBELERDE İDRAR KAÇIRMA

İdrar kaçırma hamile kadınlarda sık görülür ve yaşam kalitelerini etkiler. Stres üriner inkontinans (SUI), sıkışma tipi idrar kaçırmadan (UUI) daha yaygındır. Hamilelik öncesinde ve sırasında idrar kaçırmayan yaş, doğum sayısı ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Stres tipi idrar kaçırma, gebelerde %40'a varan oranlarda görülmektedir. Multiparlarda nulliparlara göre daha sık görülür. Gebelikte şikayetleri başlayan kadınların sadece %3'ünde doğumdan 1 yıl sonra semptomlar devam ederken, doğumdan sonra başlayanların %24'ünde 1. yılda semptomlar görülür.

Her ne kadar vajinal doğum, stres üriner inkontinans açısından sezaryen doğuma kıyasla daha yüksek bir mutlak riske sahip olsa da, stres üriner inkontinansı önlemede sezaryenin tamamen koruyucu olmadığı bilinmektedir. Bu durum doğum sonrası inkontinansın etiyojisinin çok faktörlü olduğunu ve üriner semptomların altta yatan nedenlerin belirlenmesinde yanıtıcı olduğunu düşündürmektedir.

Ani sıkışma hissi ve sıkışma tipi idrar kaçırma hamilelikte artar. Yapılan bir çalışmada aciliyet, sıklık ve sıkışma tipi idrar kaçırma semptomlarının görülme sıklığının 12. haftada %3'ten 36. gebelik haftasında %15'e yükseldiğini ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiyle ilişkili olduğunu ortaya konulmuştur. Üriner inkontinansla başvuran kadınların idrarının mikrobiyolojik değerlendirmesi önemlidir ancak üriner semptomlar ürodinamik bulgularla örtüşmediğinden ürodinamik testler klinik olarak yararlı değildir. Hamilelik sırasında idrar kaçırmanın tedavisi için çoğunlukla pelvik taban egzersizleri önerilmektedir. Doğum sonrası idrar kaçırma riskini azaltmak için hamilelik sırasında pelvik taban egzersizleri ve mesane eğitimi önerilebilir.

## GEBELİK VE ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Gebe hastalarda semptomatik ürolitiazis insidansı, çocuk doğurma çağındaki gebe olmayan kadınlara eşit olup, %0,03-0,53 olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda gebelikte böbrek taşları; erken doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, sezaryen, erken membran rüptürü ve erken doğum riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Gebelikte ürolitiazisin tanısı zor olabilir, çünkü ortak semptom ve bulgular genellikle ürolitiazisten bağımsız olarak gebelik ortamında ortaya çıkar. Sol yan ağrısı, mikroskobik hematüri ve önceden taş öyküsünün ürolitiazisin için prediktörler olduğu ortaya konulmuştur. Üroloji ve Radyoloji dernekleri, hamile hastalarda ilk basamak görüntüleme çalışması olarak ultrasonu önermektedir. Ancak ultrason bu popülasyondaki üreter taşları için yalnızca %34 duyarlıdır. Üreter jetinin azalması veya olmamasına ek olarak artmış renal resistif indeksi (RI) veya tek başına artmış RI ile birlikte ultrason doğruluğunu %71,9-77 oranlarına ulaşabilmektedir. Renkli Doppler ile üreter jetleri değerlendirilirken üreterin uterus tarafından kompresyonuna bağlı olarak hatalı pozitifler ortaya çıkabilir. Bu nedenle test kontralateral dekübit pozisyonda tekrarlanmalıdır. Ürolitiazis, gebe hastalarda obstetrik olmayan başvurunun en sık nedenlerinden biridir. Uygun hastalara ilk adım olarak intravenöz sıvı ve analjezi ile konservatif tedavi önerilmektedir. Muhtemelen artan üreter dilatasyonunun bir sonucu olarak, gebelik sırasında 1 cm'den küçük böbrek taşlarının spontan geçiş oranları %70-80 arasında değişmektedir; kalan taşların neredeyse yarısı doğum sonrası dönemde kendiliğinden düşmektedir. Bununla birlikte, ürolitiazisli 144 hamile hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, üreteropelvik bileşke (UPJ) taşlarının düşük bir yüzdesi-

nin kendiliğinden düştüğü bulunmuştur. (%27,3). Daha agresif yönetim gerektiren hastalar ise, dirençli ağrısı olan, iki taraflı obstrüksiyonu olan, tek böbrekte obstrüksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) veya sepsis ihtimali yüksek olan hastalardır.

Üreter taşları için medikal eksülsif tedavi (MET) için alfa blokerlerin kullanımı, hamile olmayan hastalarda bile tartışmalıdır. Hamile hastalarda MET'in etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli kanıt azdır. Stentle ilişkili semptomları hafifletmek için tek başına veya kombinasyon terapisinde kullanılan alfa blokerlerin ve antimuskariniklerin etkilerine ilişkin bir meta-analizde, hamile hastalarda etkinliğini ve uygunluğun belirsiz olarak bulunmuştur. Üreter stentleri ve/veya perkütan nefrostomi ile geçici tedavi, obstrüksiyonu olan hamile hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Endoürolojideki ilerlemeler, gebelikte taşların üreteroskopik tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini artırmıştır. Distal taşların tedavisinde spinal anestezi kullanılabilir. Üreteroskopi, sistematik bir incelemede değerlendirilmiş ve güvenli olduğu ortaya konulmuştur. Bu derlemede işlemlerin %86'sı taşın temizlenmesiyle sonuçlanmış olup ve yalnızca %1,6'lık ciddi komplikasyon oranı belirtilmiş olup olumsuz fetal sonuç gözlenmemiştir. Ameliyat sonrası komplikasyonlar oranı yaklaşık %8 idi. Ameliyat sonrası komplikasyonların tümü Clavien derece II veya daha düşüktü (Enfeksiyon: %4,3 [n=5], stentle ilişkili ağrı: %1,7 [n=2]). Semptomatik taşların varlığı, erken doğum riskini artırdığını göstermiştir. Yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, nefrolitiazis nedeniyle başvuran 2239 kadın değerlendirilmiş, taş nedeniyle müdahale edilmeyen hastalarda erken doğum olasılığının 1,72 olduğunu, taş nedeniyle işlem yapılan hastalarda ise erken doğum olasılığının 1,69 olduğunu bulmuşlardır. Bu bulguların aksine, güncel bir toplum temelli çalışma, ikincil bir analizin parçası olarak, taşlı ve müdahale yapılmayan gebelere oranla, üreteroskopi uygulanan gebeliklerde doğum riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Özellikle üreteroskopi, erken doğum ve sezaryen riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), fetal ölüm ve hayvan çalışmalarında görülen malformasyonlar nedeniyle gebelikte kesin kontrendikedir. Perkütan nefrolitotomi (PCNL), genel anestezi ihtiyacı, hasta pozisyonu ve uzun süreli anestezi ihtiyacı nedeniyle yine gebe hastada kontrendike olarak kabul edilir.

## GEBELİK VE BÖBREK YETMEZLİĞİ

Akut böbrek yetmezliği, gebelikte preeklampsi, obstetrik hemoraji, uterin sepsis, piyelonefrit ve gebeliğin

akut yağlı karaciğerinden kaynaklanan komplikasyonlara sekonder olarak gelişebilir. Bu senaryoların çoğunda ana patofizyoloji akut tübüler nekrozdur. Bu klinik durumların etkili yönetimi ve renal replasman tedavisi genellikle normal böbrek fonksiyonuna dönüşle sonuçlanacaktır. Obstetrik hemoraji ve preeklampsinin yönetimindeki gelişmelerle birlikte, akut böbrek yetmezliği gelişmiş ülkelerde daha az görülmektedir. Gebelik, kronik böbrek yetmezliği olan kadınlarda, gebelikten önceki fonksiyonel bozukluğun derecesine, hipertansiyonun varlığına ve şiddetine; proteinürinin varlığına ve şiddetine; ve altta yatan böbrek hastalığı türüne bağlı olarak böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (serum kreatininin 125–170 mmol/L) daha fazla fonksiyon kaybı meydana gelebilir ve kadınların %10'u son evre böbrek yetmezliğine ilerler; ancak kreatininin gebe kalma sırasında >170 mmol/L ise, %50-60'ı doğum sonrası daha fazla kötüleşme yaşayacak ve %33-40'ı son evre böbrek yetmezliği geliştirecektir. Diyaliz gereksinimleri hem sıklık hem de süre olarak gebelik sırasında artar. Amaç, fetal komplikasyonları önlemek için diyaliz öncesi üreyi <15–20 mmol/L'de tutmak olmalıdır.

## GEBELİK VE AĞRILI MESANE SENDROMU

Ağrılı mesane sendromu (PBS) olarak da bilinen interstisyel sistit, pelvik ağrı ve sık idrara çıkma ve sıkışma semptomlarını içeren kronik bir durumdur. Genellikle doğurganlık çağındaki kadınları etkiler. Tanı genellikle klinikte, ancak sistoskopi bir hastanın semptomlarının diğer nedenlerini dışlamada yardımcı olabilir. Şimdiye kadar çok az araştırma, gebeliğin bu durum üzerindeki etkilerini araştırmıştır. 1989'da İnterstisyel Sistit Derneği tarafından yapılan bir anket, gebelik öncesi semptomları hafif veya orta düzeyde olan kadınların gebeliğin ilk aşamalarında semptomlarında hafif bir artış fark ettiğini, şiddetli semptomları olanların ise hafif bir iyileşme fark ettiğini göstermiştir. Ancak hastaların şikayetlerinin 3. Trimesterde arttığı görülmüştür.

Tedavide, medikal tedavi, çeşitli maddelerin doğrudan mesaneye uygulanması ve sakral sinir stimülasyonunu içerir. Amitriptilin ve pentosanpolisülfat tedavilerinin, gebelikte alınmasının nispeten düşük riskli olduğu düşünülse de hamile hastalarda bunlarla ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. Tedavide kullanılan bir antihistaminik olan hidrokizin, malformasyonlar ile ilgili endişeler nedeniyle gebelikte önerilmez. Gebelikte mesane instilasyon terapilerinin kullanımını destekleyen çok az kanıt vardır, ancak bunlar ciddi vakalarda düşünülebilir. Bunlar idrar yolu enfeksiyonu riskini

artırdığından, dikkatli kullanılmalıdır. Sakral sinir stimülasyonunun kullanımı gebelikte halen tartışmalı durumlardandır.

## GEBELİK VE ÜROLOJİK KANSERLER

Renal hücreli karsinom, gebelikte bildirilen en yaygın renal neoplazmdır ve tüm primer tümörlerin neredeyse yarısını oluşturur. Tüm yetişkin malignitelerin %3'ünü oluşturur ve doğurganlık çağına nadir görülür. Tanı sıklıkla başka nedenlerle yapılan ultrason muayenesi sırasında tesadüfen konur; bu nedenle tanı ve tedavide gecikme olur. Diğer başvuru şikayetleri arasında palpabl kitle, ağrı, hematüri ve hipertansiyon bulunur. Yüksek parite renal hücreli kanser riskinin artmasıyla ilişkili olabilmekte birlikte, oral kontraseptif kullanımının riski arttırmadığı yönünde kanıtlar mevcuttur. Malignite şüphesi olan solid renal kitlesi olan hamile bir kadını tedavi ederken dikkate alınması gereken birkaç konu vardır. İlk olarak, klinisyenin birincil sorumluluğu anneye karşıdır, ancak yönetim için fetüsün refahı ile ilgili isteklerini dikkate almalıdır. İkinci olarak, vakalar ürologlar, obstetrisyenler, neonatologlar, histopatologlar ve onkologların yer aldığı multidisipliner bir ortamda yönetilmelidir. Üçüncüsü, renal hücreli karsinomun çoğu evresinin standart tedavisi, erken doğuma yol açan uterus provakasyonu riskiyle birlikte radikal nefrektomidir. Ameliyat için birinci ve üçüncü trimesterlerde kitlenin evresine göre karar verilmelidir; ancak, ikinci trimesterde bir kitle teşhis edilirse, ameliyata geçmeden önce fetal maturasyonu beklemek gerekebilir.

Literatürde, gebelikte şistozomaya bağlı olmayan mesane kanseri olgusu oldukça azdır. Hastalar hematüri ve alt üriner sistem yakınmaları ile başvurabilirler. Tanıda ultrason oldukça yardımcıdır. Lokal anestezi altında sistoskopi ile tanı konulur. Tedavisinde gebe olmayan kadınlarla benzer bir yol izlenmektedir. Sistoskopide kas invaziv şüphesi olması halinde ileri görüntülemeler yapılmalı, kas invaziv olmayan hastada transüretral rezeksiyon uygulanabilmektedir.

Mesane kanserlerine benzer şekilde adrenal tümör sayısı da oldukça azdır. Yaklaşık %20'si feokromositoma olabilecek insidentalomaların yakından izlenmesi önerilmektedir. Gebelik sırasında küçük (<3 cm çapında, fonksiyon göstermeyen) insidentalomaların yönetimi yalnızca gözlemden oluşmalıdır; bu lezyonlar doğumdan sonra yeniden değerlendirilmelidir. Gebelikte feokromositoma insidansı yaklaşık olarak 50.000 gebelikte 1'dir ve %0,007'lik bir insidans bildirilmiştir. Parite, gebelikte feokromositoma insidansı ile ilişkili değildir. Feokromositoma tanısı kolaylıkla gözden kaçabilir, çünkü gebe hastalarda hipertansiyon, çarpıntı

veya aşırı terleme gibi klasik semptomları hipertansiyon veya preeklampsiye de bağlanabilir. Gebelikte feokromositoma yönetimi zor bir klinik durumdur. Uygun değerlendirme sonrası kan basıncını dengelemek için medikal tedavi başlanmalı, gebelikte hipertansiyonun olumsuz etkilerinden korunmak için en kısa sürede adenektomi yapılmalıdır.

## GEBELİK VE DOĞUM EYLEMİ TRAVMALARI

Doğum eylemi ve doğum sonrası dönemde mesane travmaya karşı hassastır. Sezaryen doğum mesane travması riskini ortadan kaldırmamaktadır. Sezaryen sırasında mesane travması insidansı %0,28'dir ancak hastanın daha önce abdominal cerrahi geçirilmiş olması, sezaryen öyküsü, doğumun ikinci evresinin uzaması durumunda bu risk artış göstermektedir. Mesanenin kubbesi en sık yaralanan bölgedir ve iki katman halinde onarılmalıdır; trigona veya üreter açıklıklarına uzanan yaralanmalar ise üreter re-implantasyonu veya stent takılmasını gerektirebilir. Üreter yaralanmalarının insidansı %0,02 ile %0,1 arasındadır. Mesane yaralanmasının tanısı genellikle hemen konurken, üreter yaralanmasının tanısı genellikle gecikir ve hastada yan ağrısı ve tek taraflı hidronefroz varsa şüphelenilmelidir. Sezaryen doğumları sırasında ürolojik yaralanmaların yönetiminde optimum sonuçlar elde etmek için önemli faktörler, ürogenital fistüller ve ürosepsis gibi daha fazla komplikasyondan kaçınmak için hasarın erken tanınması ve hemen onarılmasıdır. Sezaryen doğum ile veziko-vajinal fistüller tüm vakaların %5-9'unu oluşturur. Bu komplikasyon gelişmiş ülkelerde nadiren görülmektedir, ancak ön vajinal duvar ve mesanenin nekrozu olan doğumlarda özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. Bu fistüller tipik olarak doğumdan 7-14 gün sonra sürekli inkontinansla ortaya çıkar ve şüphelenilirse sistoüretroskopi, metilen mavisi ile muayene ve intravenöz ürogram ile araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020 ;47(4):271-285.

2. Fiadjoe P, Kannan K, Rane A. Maternal urological problems in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 ;152(1):13-7.
3. Cunningham FG, Lucas MJ. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1994 ;8(2):353-73.
4. McGladdery SL, Aparicio S, Verrier-Jones K, Roberts R, Sacks SH. Outcome of pregnancy in an Oxford-Cardiff cohort of women with previous bacteriuria. *Q J Med*. 1992 ; 83(303):533-9.
5. Chaliha C, Stanton SL. Urological problems in pregnancy. *BJU Int*. 2002 ;89(5):469-76
6. Beyazıt A, Hakverdi AU, Gözükara KH. The Effect of Pregnancy on Urinary Symptoms. *Cureus*. 2023 ;15(8):e44232.
7. Law H, Fiadjoe P. Urogynaecological problems in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(2):109-12
8. van Brummen HJ, Bruinse HW, van de Pol G, Heintz AP, van der Vaart CH. Bothersome lower urinary tract symptoms 1 year after first delivery: prevalence and the effect of childbirth. *BJU Int*. 2006;98(1):89-95
9. White, J.; Ory, J.; Lantz Powers, A. G.; Ordon, M.; Kroft, J.; Cox, A. Urological Issues in Pregnancy: A Review for Urologists. *CUAJ* 2020, 14, 352-7
10. Juliebø-Jones P, Somani BK, Baug S, Beisland C, Ulvik Ø. Management of Kidney Stone Disease in Pregnancy: A Practical and Evidence-Based Approach. *Curr Urol Rep*. 2022;23(11):263-270.
11. Andreoiu M, Macmahon R. Renal colic in pregnancy: Lithiasis or physiological hydronephrosis? *Urology* 2009;74:757-61
12. Laing KA, Lam TB, McClinton S, Cohen NP, Traxer O, Somani BK. Outcomes of ureteroscopy for stone disease in pregnancy: results from a systematic review of the literature. *Urol Int*. 2012;89(4):380-6.
13. Swartz MA, Lydon-Rochelle MT, Simon D, Wright JL, Porter MP. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1099-1104
14. Ordon M, Dirk J, Slater J, Kroft J, Dixon S, Welk B. Incidence, Treatment, and Implications of Kidney Stones During Pregnancy: A Matched Population-Based Cohort Study. *J Endourol*. 2020 ; 34(2):215-221.
15. Gammill HS, Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S372-84.
16. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *New Engl J Med* 1996;89:226-32.
17. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006;15:148-55
18. Smith DP, Goldman SM, Beggs DS, Lanigan PJ. Renal cell carcinoma in pregnancy: report of three cases and review of the literature. *Obstet Gynecol*. 1994 ;83(5 Pt 2):818-20.
19. Phipps MG, Watabe B, Clemons JL, Weitzen S, Myers DL. Risk factors for bladder injury during cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2005 ;105(1):156-60.
20. Wei G, Harley F, O'Callaghan M, Adshead J, Hennessey D, Kinnear N. Systematic review of urological injury during caesarean section and hysterectomy. *Int Urogynecol J*. 2023 Feb;34(2):371-389.



## KISIM 7

# ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI





# Üriner Sistem Taş Hastalığının Epidemiyoloji ve Etyopatogenezi

İlker SEÇKİNER, Muharrem BATURU

## EPİDEMİYOLOJİ

İnsanlarda yaşam boyunca üriner sistemde taş görülme sıklığı %5-20 arasında değişmektedir. Taş hastalığı prevalansı Amerika'da %2-7, Avrupa'da %3-15, Japonya'da %7, Güney Kore'de %3,5 iken ülkemizde iki değişik çalışmada %11,1 ile %14,8 oranlarında saptanmıştır. Eski çalışmalarda erkeklerde görülme olasılığı çok daha fazla olarak bildirilirken, daha güncel çalışmalarda kadın erkek dağılımının birbirine yaklaştığı görülmektedir. Üriner sistem taşlarının görülme sıklığı yaşanan coğrafi bölge, iklim koşulları, etnik köken, diyet ve genetik faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Taş hastalığını etkileyen epidemiyolojik faktörler aşağıda alt başlıklar halinde özetlenmiştir.

### 1. Cinsiyet

Üriner sistem taş hastalığı erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla gözlenmektedir. Ancak son yıllarda kadınlarda taş görülme sıklığının artışıyla birlikte bu oran giderek azalmaktadır. Avrupa'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada kadın/erkek oranlarının Türkiye'de 1,23; Yunanistan'da 1,5; Bulgaristan'da 1,42 olarak saptanmış ve genel ortalama 1,07 olarak bulunmuştur.

### 2. Etnik köken/ İrk

Amerika'da üriner sistem taş hastalığı beyaz ırkta en fazla gözlenirken bunu Hispanikler, Asyalılar ve Afroamerikanlar takip etmektedir. İrklara göre E: K cinsiyet dağılımına bakıldığında bu oran beyazlarda 2,3 iken Afroamerikanlarda 0,65 olarak izlenmiştir.

### 3. Yaş

Taş hastalığı çocuklarda daha az görülmesine rağmen bu oran son yıllarda artış gösterme eğilimindedir. Taş hastalığı yaşla birlikte artış göstermektedir ve yetişkinlerde taş görülme sıklığı 40-60'lı yaşlarda pik yapmaktadır. Tae ve ark. yaptığı çalışmada her iki cinste de 40'lı yaşlarda başlayan artışın 60-69 yaşında en yüksek seviyede olduğu ve 70 yaşından sonra taş hastalığı görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

### 4. Coğrafya ve İklim

Coğrafi bölge koşulları taş oluşumunu etkilemektedir. Özellikle dağlık bölgeler, çöller ve tropikal bölgeler gibi kuru ve sıcak iklim koşullarının hâkim olduğu yerlerde taş hastalığı prevalansı daha yüksek izlenmektedir. Taş hastalığı kuzeyden güneye ve batıdan doğuya doğru artış göstermektedir. Ülkemizde Müslümanoğlu ve ark yapmış olduğu çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Ege Bölgesinde gözlenen taş hastalığı oranı Karadeniz, Orta ve Doğu Anadolu bölgesine göre daha yüksek izlenmiştir. Artan ısıyla birlikte sıvı kaybının artması, D vitamini seviyesi artışının da etkisiyle yaz aylarında taş hastalığı daha sık gözlenmektedir.

### 5. Obezite, Diyabet ve Metabolik Sendrom

Kilo ve vücut kitle indeksi (BMI) artışı (>30) ile taş görülme prevalansı ve insidansı direk ilişkilidir. Metabolik sendrom (abdominal obeziteyle birlikte hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi ve hipertansiyon) artmış insülin direncine bağlı düşük idrar pH'ı, hiperürisemi, idrarda artmış okzalat, sodyum, kalsiyum ve fosforun taş oluşum sıklığını artırdığı düşünülmektedir.

## 6. Kardiyovasküler Hastalıklar

Hipertansiyon, ateroskleroz, geçirilmiş myokard infarktüsü üriner sistem taş oluşumunu arttırmaktadır. Ateroskleroz ve myokard infarktüsünün Randall plak oluşumunu arttırdığı saptanmıştır. Hipertansiyonun ise intestinal kalsiyum emilimini artırarak, ayrıca hiperürisemi ve hipositatüri yaparak taş oluşumunu arttırdığı düşünülmektedir.

## 7. Meslek

Isıya maruziyet dehidratasyon ve sedanter çalışma taş oluşumunda mesleki risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Çelik sanayi, cam fabrikası, makine dairesinde çalışanlar, aşçılar gibi yüksek ısıya maruz kalanlarda taş görülme insidansı %8, normal ısıya maruz kalanlarda bu oran %0,9 saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki metabolik değerlendirmede yüksek ısıya maruz kalanlarda hipositatüri ve idrar hacminin daha az olduğu gözlenmiştir. Kadmiyum, trimetil kalay, oksalik asit ve etilen glikol eter gibi kimyasallara maruziyetin böbrek taşı için predispozan olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

## TAŞ OLUŞUM MEKANİZMALARI

Taş oluşumunun fiziki süreci glomerüler filtratın nefronu geçmesiyle başlayan kompleks bir olay dizisidir. Taş oluşturan tuzların etkisiyle idrar süpersatüre olur, eriyen iyon ve moleküller kristalleri ve nüveyi oluştururlar. Oluşan kristaller toplayıcı sisteme atılır ve takıldıkları yerde büyüme ve toplanma eğilimi göstererek taş oluşumuna neden olurlar.

Taş oluşum etyolojisini izah etmek için süpersaturasyon-kristalizasyon, idrar inhibitörlerinin yokluğu, matriks-nükleasyon ve epitaksi teorisi gibi teoriler ortaya atılmıştır. Bunun yanında bu dört mekanizmayı birleştiren kombine teori ve aynı zamanda; intranefronik ve fiks nükleasyon, ekstranefronik ve serbest partikül nükleasyonu gibi kombine teoriler de ileri sürülmüştür.

### 1. SÜPERSATURASYON- KRİSTALİZASYON TEORİSİ

Taş oluşumundaki temel mekanizma süpersaturasyondur. Belirli bir pH ve sıcaklıktaki suya kristalize olabilen bir element konulduğunda solüsyon halinde kalır. Ancak bu element miktarı artınca belirli bir saturasyon noktasına ulaşır. Bu noktaya kadar erimiş halde iken, bu noktadan sonra aşırı doymuş solüsyondaki madde kristalize olmaya başlar. Saturasyon noktasındaki bu ürünlere **termodinamik solubl product (Ksp)** denir.

**Tablo 1.** Taş Oluşum Aşamaları

Stabil Olmayan Bölge (Kf)
1. Çekirdekleşme oluşur
2. İnhibitörler genellikle etkili değildir
Metastabl Bölge
1. Kristal büyümesi gerçekleşir
2. Kristal agregasyonu gerçekleşir
3. İnhibitörler kristalizasyonu önler
4. De novo çekirdekleşme çok yavaştır
5. Heterojen çekirdekleşme olabilir
6. Matriks etkilenebilir
Saturasyon altı Bölge (Ksp)
1. Kristal oluşabilir
2. Oluşan kristaller eriyebilir

Ksp' de sabit pH ve sıcaklıkta solüsyondaki ürünler denge halindedir yani eriyik haldedir.

Ortamda pH ve sıcaklık değişmedikçe satüre solüsyona daha fazla kristal eklenince kristaller presipite olurlar. İdrar vücut sıcaklığında genellikle 37° C de ve belli bir pH da olmasının yanı sıra içerdiği inhibitörler ve diğer moleküller sayesinde kristallerin presipite olmasını engellemektedir. Yani idrarda kalsiyum oksalat gibi taş oluşumuna neden olan tuz bileşenleri Ksp' lerini aşmalarına rağmen kristalize olmayabilir. Bu saturasyon durumunda idrar **metastable** olarak nitelendirilir. Bu noktadan sonra tuz miktarı artırıldığında kristaller oluşur ve bu noktadaki konsantrasyon ürününe **formasyon product (Kf)** denir.

İdrarda Ksp ile Kf, saturasyonun 3 major formunu değiştirir (**Tablo 1**).

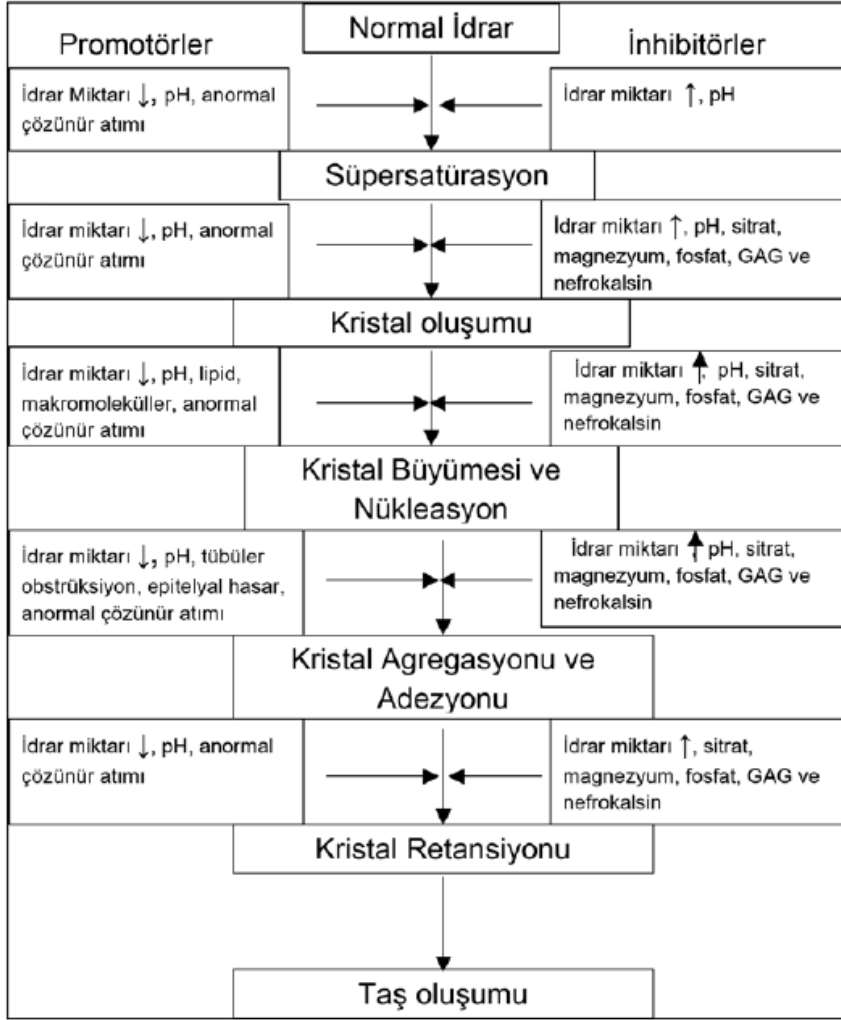
Bunlar:

1. Saturasyon altı bölge
2. Metastabl bölge
3. Stabil olmayan yani süpersature bölge

Saturasyon altı bölgede kristaller oluşmasına rağmen eriyik hale geçebilir. Kf üzerindeki konsantrasyonlarda solüsyon unstable bölgede olup kristaller oluşur ve nükleasyon takip eder. Ksp ile Kf arasındaki metastable bölgede idrar süpersature halde olsa da presipitasyon ve nükleasyon oluşmaz. İdrar normal şartlarda metastabl bölgededir ve içerdiği kalsiyum oksalat miktarı solubilitenin 4 katı fazladır. Ancak inhibitörler, vücut ısısı ve devam eden idrar akışı sayesinde kalsiyum oksalat çökmesi ancak çözünürlüğün 7-11 katını geçince oluşmaktadır. Bu bölge taş oluşumunu kontrol eden moleküllerin olduğu ve terapötik müdahalenin yer aldığı alandır.

### 2. NÜKLEASYON

Kristalin oluşabilmesi için ortamdaki kalsiyum oksalat konsantrasyonunun Ksp değerini aşması gerekir. Kalsi-

**Tablo 2.** Taş oluşumunda rol oynayan ardışık mekanizmalar

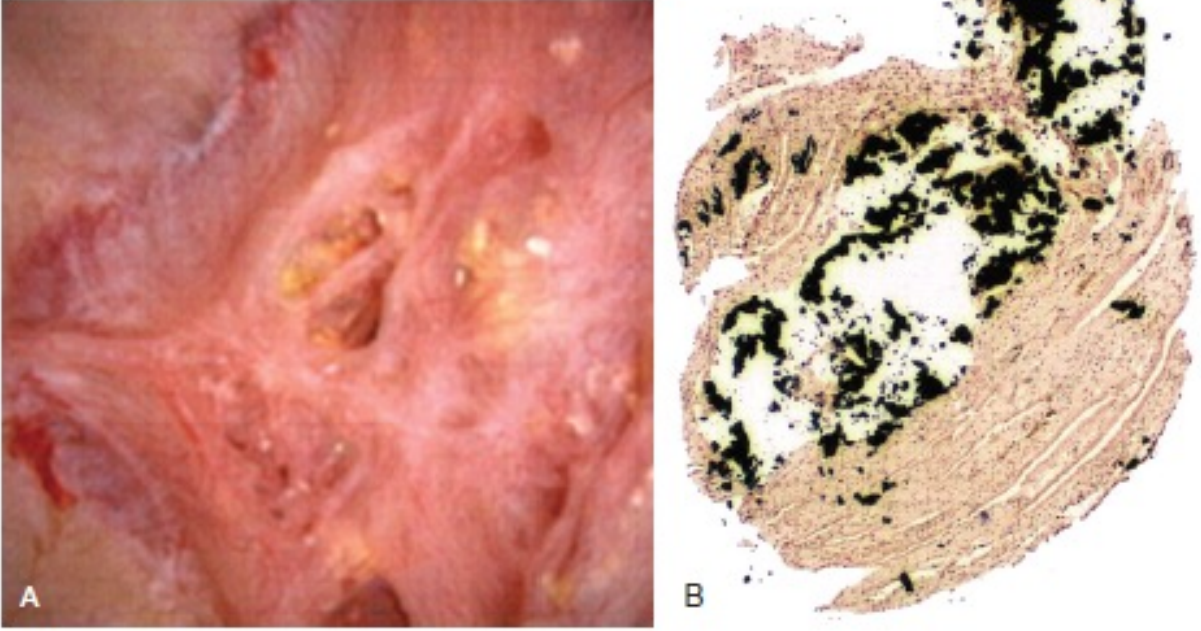
yum oksalat konsantrasyonu Kf değerini aştığı zaman papillalarda kristalizasyon başlar. Oradan atılan ve idrarda yüzen mikrolitler üzerinde kristalizasyon devam eder. Bazı şartlar altında kristaller birbirine yaklaşır ve bağlanırsa (agregasyon) kristal kitlesi oluşur. Oluşan bu kristal kitlesi etrafında yeni agregasyon (kristal yapışmalar) oluşarak veya yüzeydekiler nükleus rolü oynayarak kristalin büyümesine ve taş oluşumuna sebep olurlar.

Kristal çekirdeklerinin oluşması tek madde içeren solüsyonda olursa buna **homojen nükleasyon** denir. Ortamda bulunan başka yüzeyler üzerinde (epitel hücreleri, hücre döküntüleri, silendirler, başka kristaller) oluşan kristalizasyona **heterojen nükleasyon** denir. Ortamda bulunan bir kristalin üzerine diğer tip kristallerin çökmesine (ör. kalsiyum fosfat kristallerinin üzerine kalsiyum oksalat birikmesi) **epitaksi** ismi verilmiştir.

Taş oluşumundaki basamaklar kısaca şu sırayı izler: Saturasyon, süpersaturasyon, nükleasyon, kristal oluşumu ve agregasyonu, kristal retansiyonu ve sonuç olarak taş oluşumu şeklindedir (Tablo 2).

### 2.1. Randall Plakları

Kristal büyümesindeki alternatif bir mekanizmadır. Süpersaturasyon reaktif oksijen radikallerini ve oksidatif stresi artırarak Randall plaklarını oluşturduğu düşünülmektedir. Randall plaklarının üzerinden de kalsiyum oksalat taşlarının oluştuğu düşünülmektedir. Bu plaklar Henle kulpunun ince lupunun bazal membranında oluşmaya başlar ve oluşan plaklar ürotelyumu erode ederek kalsiyum oksalat kristallerinin tutunabileceği bir yüzey haline gelir. Yüksek çözünürlüklü görüntülemeler, bu plakların kalsiyum apatit yapısında olduğunu göstermiştir (**Resim 1**).



**Resim 1.** A: Randall plağının endoskopik görüntüsü. B: Randall plağının papiller biyopsi örneğindeki ışık mikroskopik görüntüsü (siyah renkli bölgeler kalsiyum depositleridir.)

## 2.2. Üriner İnhibitörler

İdrarda bulunan inhibitör maddeler taş oluşumunu nükleasyon, agregasyon, hücre kristal arası etkileşim gibi çeşitli aşamalarda etkilerler. İdrarda bulunan inhibitör maddeler kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları için tanımlanmışlardır. İnhibitör maddeler ve diğer etkenler sayesinde, CaOx çökmesi ancak 7-11 katı geçince oluşmaktadır. Bu inhibitörler:

### 2.2.1. Organik inhibitörler

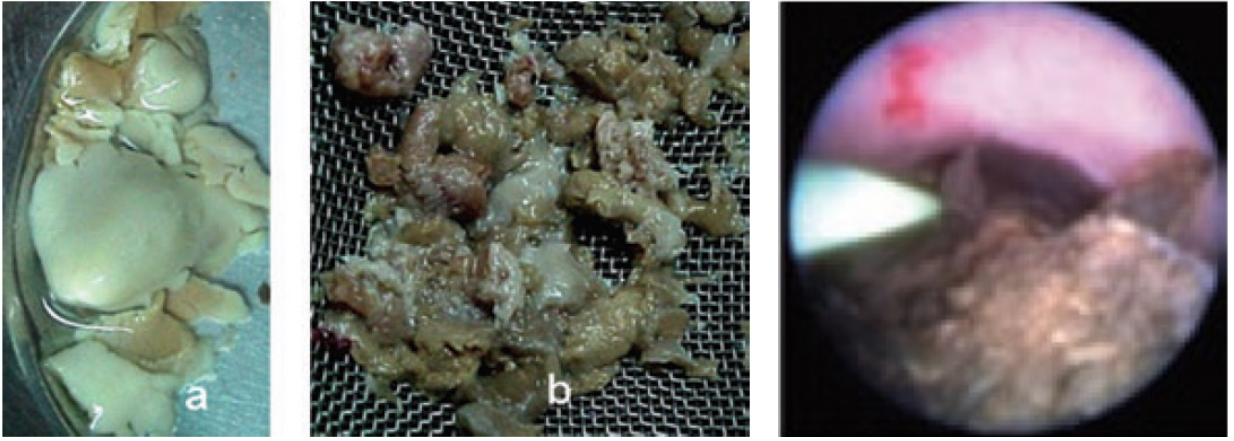
1. Nefrokalsin: Böbrekte sentezlenen bir asidik glikoprotein olan nefrokalsin, kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin büyümesini engelleyen güçlü bir inhibitördür.
2. Tamm-Horsfall proteini: İdrarda en yoğun bulunan proteindir. Kalsiyum oksalat monohidrat kristal agregasyonu için güçlü inhibitördür.
3. Üropontin (Osteopontin): Kalsiyum oksalat nükleasyonu, büyümesi ve agregasyonunu, aynı zamanda kristallerin renal epitele bağlanmasını engeller.
4. Müsin.
5. Glikozaminoglikanlar (GAG).
6. Üriner protrombin fragman 1 (UPTF1).
7. İnter alfa inhibitör (IαI).

### 2.2.2. İnorganik inhibitörler

1. Magnezyum: İdrarda kalsiyum, oksalat ve fosfatın çözünürlüğünü artırarak ve diyetle alınan oksalatın emilimini azaltarak kalsiyum oksalat ve apatit kristallerinin agregasyonunu ve büyümesini engeller.
2. Pirofosfat: Pirofosfatlar kalsiyumun ince barsaklardan emilimini azaltırlar ve bu etkilerinin D vitamini aracılığıyla yaptıkları düşünülmektedir.
3. Sitrat: Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları için inhibitördür. Hipositraturi, üriner sitratin <320 mg/gün ya da < 0.6 mmol (erkek), 1.03 mmol (kadın) olmasıdır. Sitrat kalsiyumla çözünebilir tuzlar oluşturarak kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerinin oluşumunu önler. Hipositraturi nedenleri arasında yüksek hayvansal protein alımı, asetazolamid ve tiyazid kullanımı, irritabl barsak hastalığı, üriner sistem enfeksiyonları, metabolik asidoz, hipokalemi ve hipomagnezemi bulunmaktadır. Taş hastalığı bulunan bireylerin ortalama %50'sinde (%20-60) hipositraturi saptanması, sitratin üriner sistem taş hastalığını etkileyen en önemli inhibitörlerden biri olduğunu göstermektedir.

## 3. MATRİKS

Böbrek taşları hem kristal hem de kristal olmayan bileşenlerden meydana gelir. Kristal olmayan kısma mat-



**Resim 2.** Matriks taşlarının makroskopik ve endoskopik görüntüsü.

riks denir. Kronik üriner enfeksiyon gibi bazı durumlarda matriks taşın büyük kısmını meydana getirebilir. Mariksin taş oluşumunda bir destekleyici mi bir inhibitör mü olduğu henüz aydınlatılmamıştır.

## KALSİYUM İÇEREN TAŞLARIN ETİYOLOJİSİ

### 1. Hiperkalsiüri

Bir hafta boyunca 100 mg Na ve 400 mg kalsiyum diyetine uyulmasına rağmen idrarda 200 mg/gün üzerinde kalsiyum atılımı ya da genel olarak 4 mg/kg/gün'den daha fazla kalsiyumun idrar ile atılımı olarak tarif edilmektedir. Kalsiyum taşlarının %25-60'ında serum kalsiyum düzeyi artmadan idrarda kalsiyum atılımında artış gözlenmektedir. Bu durum primer hiperparatiroidi, granülmatöz hastalıklar, primer sarkoidoz, vitamin D intoksikasyonu ve süt alkali sendromunda izlenmektedir. Rekürren kalsiyum taşı olan hastalarda hiperkalsiüri en sık izlenen metabolik anormalliktir. Hiperkalsiüri patofizyolojik anormalliğe göre kabaca 3 alt gruba ayrılmıştır.

#### 1.1. Absorbtif Hiperkalsiüri:

En sık görülen hiperkalsiüri tipidir. Temel patoloji kalsiyumun intestinal hiperabsorpsiyonudur. Absorbtif hiperkalsiürde serum kalsiyumu normal, serum PTH normal ya da baskılanmış, üriner kalsiyum artmış (0,2 mg/ mg kreatinin) izlenmektedir. 2 tipi vardır.

**Tip 1:** Kısıtlanmış diyetle (günlük 400 mg kalsiyum) bile idrar kalsiyumu yüksektir.

**Tip 2:** Kısıtlanmış diyetle idrar kalsiyumu normale döner.

#### 1.2. Renal hiperkalsiüri:

Renal tübüllerden kalsiyum reabsorpsiyonun bozulmasıyla sekonder hiperparatiroidizme neden olan ve idrarda kalsiyum atılımının artmasıyla karakterizedir. Serum kalsiyumu normal, serum PTH yüksek ve idrar kalsiyumu yüksektir.

#### 1.3. Rezorptif Hiperkalsiüri:

Primer hiperparatiroidizme bağlı kemik rezorpsiyonuyla karakterizedir. PTH vitamin D3'ü artırır, bu da barsaklardan kalsiyum emilimini artırır. İdrar ve serum kalsiyumu artmış, PTH artmış ve serum fosfor seviyesi düşük olarak izlenir. Nadir bir form olup hastaların %5-10'unda izlenmektedir. Tekrarlayan Ca oksalat taşı olan kadınlarda ve nefrokalsinozis eşlik eden olgularda şüphelenilmelidir.

#### Paratiroid kökenli olmayan rezorptif hiperkalsemi:

Granülomatöz hastalıklar, hipertiroidi, glükokortikoid kullanımı, feokromasitoma, maligniteler, tiyazid kullanımı ve immobilizasyon nedenleriyle oluşan hiperkalsemidir.

## 2. HİPEROKZALÜRİ

İdrarda >40 mg/gün oksalat saptanması olarak tanımlanır. Oksalat endojen olarak askorbik asit, glisin, pürinler ve diğer aminoasitlerin karaciğerde metabolize edilmesi sonucunda oluşabildiği gibi, eksojen olarak da birçok yiyecek ile birlikte vücuda alınır. Eksojen olarak alınan oksalat idrardaki oksalatın esas kaynağıdır.

**2.1. Primer hiperokzalüri:** Otozomal resesif bir hastalıktır. Glioksalat metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle oluşmaktadır.

**2.2. Enterik Hiperoksalüri:** Sonradan kazanılmış hiperoksalürinin en sık nedeni enterik hiperoksalürüdür. İnce barsak malabsorbsiyonlarında barsak içinde yağ ve safra asidi artınca kalsiyumla birleşirler. Normalde kalsiyumla birleşip atılan oksalat serbest kalmış olur ve emilir, bu da hiperoksalüriye sebep olur. Enterik hiperoksalüri nedenleri arasında ince barsak rezeksiyonu, jejunoileal bypass, çölyak hastalığı, bariatrik cerrahi esnasında yapılan Roux en Y gastrik bypass yer almaktadır.

**2.3. Diyete bağlı Hiperoksalüri:** Fındık, çikolata, demli çay, ıspanak, brokoli, çilek gibi oksalatça zengin gıdaların aşırı alınmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Hayvansal proteinlerin fazla alınması, C vitamini fazla tüketimi de idrarda oksalat seviyesini yükseltir.

### 3. HİPERÜRİKOZÜRİ

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür ve böbrekler tarafından itrah edilir. Ürik asit atılımının günlük >600 mg olmasına hiperürükozüri denir. Ürik asit idrarda monosodyum ürata dönüşerek idrarın süpersatüre olmasına ve kalsiyum oksalat ve urat taşı oluşumuna eğilim yaratır. Yüksek protein içeren diyet veya ketojenik (yüksek yağ, düşük karbonhidrat) diyet hiperürükozürinin temel sebebi olup diğer sebepleri arasında Myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar, Multiple Myelom, Diabetes melitus, sekonder polisitemi, pernisiyöz anemi, hemolitik hastalıklar, talasemi, HGFRT eksikliği, Proksimal renal tübülde urat transportunu sağlayan URAT1'i kodlayan gendeki mutasyon sayılabilir.

### 4. HİPOMAGNEZÜRİ

Nadiren taş oluşumuna neden olmaktadır. İzole olarak taş oluşumunun %1'inden sorumludur. Magnezyum kalsiyum tuzlarıyla birleşir. Bu nedenle magnezyum eksikliği inhibitör etkiyi azaltır. Hipomagnezüri nedenleri arasında diyetle az alınması, kronik diyare gibi malabsorptif hastalıklar yer almaktadır. Hipomagnezüri hastalarda hipositratüri birlikteliği sık izlenmektedir.

### 5. RENAL TÜBÜLER ASİDOZİS

Renal tübüler asidoz (RTA), hidrojen iyonunun sekresyonunda veya bikarbonat reabsorbsiyonunda veya her ikisinde birden defektin bulunduğu metabolik asidozla karakterize bir durumdur. Tip 1 (distal) RTA en sık görülen olan tip olup çoğunlukla taş oluşumuna neden

olmaktadır. Tip 2 (proksimal) RTA ve Tip 4 (hiperkalemik) olmak üzere 3 tip RTA vardır

## KALSİYUM İÇERMEYEN TAŞLARIN ETİYOLOJİSİ

### 1. Sistin Taşları

Sistinüri, sindirim siteminde bozulmuş aminoasit emilimi ve böbrek proksimal tübüllerinde dibazik aminoasitler olan sistin, ornitin, lizin ve argininin (COLA) membran transportundaki bozukluğu nedeniyle böbrekten aşırı atılımı sonucu görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.

Sistinüri bir çocukluk çağı hastalığıdır. Pediatrik taş hastalarının %10'unu sistin taşları oluşturmaktadır. İdrarda >250mg/dl sistin olması durumunda sistin kristalleri oluşmaya başlar. Sistinüriye genellikle hiperkalsüri, hiperürükozüri ve hipositratüri eşlik etmektedir. Bu nedenle sistin taşı olan hastalarda kalsiyum ve ürik asit taşı birlikteliği de gözlenebilmektedir.

### 2. Enfeksiyon Taşları

Üriner sistem taşlarının yaklaşık %10-15'ini oluşturan enfeksiyon taşları üriner sistem taşları içerisinde önemli bir grubu oluşturmaktadır. Enfeksiyon taşlarının temel yapısını magnezyum amonyum fosfat hegzahidrat ( $MgNH_4PO_4 \times 6H_2O$ ) oluşturmaktadır. Ek olarak karbonat apatit ( $Ca_{10}[PO_4]_6 \times CO_3$ ) şeklinde kalsiyum fosfat içerebilmektedir. Enfeksiyon taşı oluşumu için idrar yollarının üreaz aktivitesi olan mikroorganizmalarla enfeksiyonu gereklidir. Ürenin parçalanması ile ortam bol miktarda amonyum ve  $HCO_3$  içerir. Böylece ortam alkalize ( $pH > 7$ ) olur ve fosfatın trifosfata dönüşümü artar.

En yaygın üreaz üreten patojenler Proteus, Klebsiella, Pseudomonas ve Staphylococcus türleridir. Enfeksiyon taşları sıklıkla persistan veya rekürren idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Trinchieri A et al. Epidemiology in Stone Disease. K.S. C.P. Segura JW, Pak CY, Preminger GM TD, editor. Paris: Health Publications; 2003.
2. Bayrak Ö, Önem K, Seçkiner İ, Sirtbaş A, Erturhan S, Açı R, et al. Comparison of demographic data in patients undergoing Percutaneous Nephrolithotomy in Southeastern Anatolia and the Black Sea region: A multicenter study. Turkish J Urol. 2014;40:31-4.
3. Muslumanoglu A, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. Urol Res. 2011;39(4):309-14.

4. Karagiannis A, Skolarikos A, Alexandrescu E, Basic D, Geavlete P, Maletta A, et al. Epidemiologic study of urolithiasis in seven countries of South-Eastern Europe: S.E.G.U.R. I study. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2017;89(3).
5. Huang W, Chen Y, Carter S, Chang H, Lan C, Huang K. Epidemiology of upper urinary tract stone disease in a Taiwanese population: a nationwide, population based study. *J Urol.* 2013;189:2158–63.
6. C. Türk (Chair), A. Neisius, A. Petřík, C. Seitz, A. Skolarikos (Vice-chair), B. Somani, K. Thomas GG. EAU Guidelines: Urolithiasis | Uroweb. In 2020.
7. Pearle M, Calhoun E, Curhan G. Urologic Diseases in America project: urolithiasis. *J Urol.* 2005;173:848–57.
8. Scales CJ, Smith A, Hanley J, Al. E. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160–5. *Eur Urol.* 2012;62:160–5.
9. Pearle MS, Antonelli, Jodi A. MD, and Yair Lotan M. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. In: Campbell-Walsh Urology. 12th ed. Philadelphia; 2012. p. 1170–99.
10. Sarmina I, Spirnak J, Resnick M. Urinary lithiasis in the black population: an epidemiological study and review of the literature. *J Urol* 1987; 138:14–7. *J Urol.* 1987;138:14–7.
11. Tae BS, Balpukov U, Cho SY, Jeong CW. Eleven-year Cumulative Incidence and Estimated Lifetime Prevalence of Urolithiasis in Korea: a National Health Insurance Service-National Sample Cohort Based Study. *J Korean MedSci.* 2018;33:e13.
12. Bonzo JR, Tasian GE. The Emergence of Kidney Stone Disease During Childhood—Impact on Adults. Vol. 18, *Current Urology Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2017.
13. Pak CYC, Poindexter JR, Peterson RD, Koska J, Sakhaee K. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology.* 2002;60:789–94.
14. Luo W, Zhou Y, Gao C, Yan P, Xu L. Urolithiasis, Independent of Uric Acid, Increased Risk of Coronary Artery and Carotid Atherosclerosis: A Meta-Analysis of Observational Studies. Vol. 2020, *BioMed Research International.* Hindawi Limited; 2020.
15. Trinchieri A, Gambaro G. Recent advances in managing and understanding nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *F1000Research.* 2016;5.
16. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney stones 2012: Pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1847–60.
17. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji Üriner sistem Taş Hastalığı. *Güneş Kitapevi.* 2007. 621–646 p.
18. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int.* 2013;2013.
19. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Shao Y, Parks JH, Bledsoe SB, Phillips CL, Bonsib S, Worcester EM, Sommer AJ, Kim SC, Timmouth WW, Grynpsas M. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005;67(2):576–91.
20. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. Vol. 17, *Nature Reviews Nephrology.* Nature Research; 2021. p. 417–33.
21. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The Role of Randall's Plaques in the Pathogenesis of Calcium Stones. Vol. 177, *Journal of Urology.* *J Urol;* 2007. p. 31–8.
22. Kaneko K, Kobayashi R, Yasuda M, Izumi Y, Yamanobe T, Shimizu T. Comparison of matrix proteins in different types of urinary stone by proteomic analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int J Urol.* 2012;19:765–72.
23. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1847–60.
24. Shah HN, Kharodawala S, Sodha HS, Khandkar AA, Hegde SS, Bansal MB. The management of renal matrix calculi: a single-centre experience over 5 years. *BJU Int.* 2009;103(6):810–4.
25. Witting C, Langman CB, Assimos D, Baum MA, Kausz A, Milliner D, et al. Pathophysiology and treatment of enteric hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:487–95.
26. Holmes RP, Assimos DG. The impact of dietary oxalate on kidney stone formation. Vol. 32, *Urological Research.* *Urol Res;* 2004. p. 311–6.
27. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2011;9:207–17.
28. Spivacow FR, del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Abib A, Rey P. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. *Urolithiasis.* 2015;43:323–30.
29. Sfoungaristos S, Hakim R, Katz R, Gofrit ON, Landau EH, Yutkin V, et al. Cystine Stones: A Single Tertiary Center Experience. *J Endourol.* 2015;29:362–6.
30. Iqbal MW, Shin RH, Youssef RF, Kaplan AG, Cabrera FJ, Hanna J, et al. Should metabolic evaluation be performed in patients with struvite stones? *Urolithiasis.* 2017;45:185–92.





# Üriner Sistem Taş Hastalığında Tanısal Değerlendirme

Ayhan VERİT, Selçuk KABA, Mehmet YILMAZ

## DİREK ÜRİNER SİSTEM GRAFİSİ

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ürolojide en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Raporlama özel bir istek olmadıkça gerekmez, bu yüzden hızla çekilip ürolog tarafından hemen yorumlanması gibi avantajı vardır. Bu yüzden her hekimin DÜSG grafisini değerlendirmeyi iyi bilmesi önemlidir.

DÜSG supin pozisyonda, antero-posterior düzlemde çekilir. Pediatrik hastalarda baz en prone pozisyon tercih edilebilir. Düzgün çekilmiş bir DÜSG'de üst sınır böbrek üst pollelerini kapsayacak şekilde, genellikle diyafram hizasından başlar, alt sınır olarak da simfizis

pubis inferior kısmı görüntü alanına alınır. Böylece böbrek üst pollelerinden mesane tabanına kadar olan alan grafide kapsanmış olur.

Günümüzde grafilerin çoğu dijital yöntemlerle çekilip değerlendirildiğinden, görüntünün kalitesi ya da yetersiz olma olasılığı çok azalmıştır. Ancak çekim tekniği kötü olan grafilerde, hastanın alacağı ek radyasyonu da göz önünde bulundurarak, gerekirse çekimin tekrarı istenebilir. DÜSG çekimi; üriner sistemdeki taş opasitelerinin saptanması, renal kalküllerde pre ve post tedavi değerlendirmesi, dren ve stentlerin pozisyonlarının değerlendirilmesi, herhangi bir taş hastasının ESWL'ye uygun olup olmadığını belirleme amacıyla kullanılır. Böbrek boyutları kişinin yapısına göre değişiklik gösterebilir. Pratik bir yöntem olarak; hastanın L1 vertebra korpusu yüksekliği ile L1-L2 intervertebral aralığının uzunluğunu toplayıp dört ile çarparsak, böbrek uzun eksen boyutunu elde ederiz. İki böbreğin uzun aks boyutları arasındaki fark 2 cm'i geçmediği sürece fizyolojik kabul edilebilir. Sağ böbrek sol böbrekten biraz daha küçük olabilir ve 2-3 cm kadar daha aşağıda lokalizedir. İyi çekilmiş bir DÜSG'de böbreklerin şekli, sınırları, boyutları, lokasyonu net bir şekilde belli olur. Böbrek sınırları, perirenal yağ dokusunun yarattığı kontrast etki (yağ ışın geçirgendir ve böbrek çevresini ince siyah bir çizgi şeklinde sarar) sayesinde visualize edilebilir. Her iki böbrek uzun aksına bakıldığında, üst polleler orta hatta daha yakın iken, alt polleler daha uzak şekilde olmalıdır. Alt polleler, orta hatta üst polden daha yakın izleniyorsa, at nalı böbrek anomalisi akla gelmelidir. DÜSG ile hipertrofik ya da atrofik böbrek, renal ektopi, renal kitle lezyonlarına bağlı kontur kabarıklıkları ya da pyelonefrite sekonder parankimal incelmeler veya ekstrenal kitle lezyonlarına bağlı edinsel renal pozisyon anomalileri saptanabilir. Yukarıdakilere ek olarak DÜSG'de kemik patolojileri, hava-sıvı seviyesi gibi patolojik gaz gölgeleri de



Resim 1. Normal bir DÜSG



**Resim 2.** Sol böbrekte 2 adet radyopak taş görülmekte



**Resim 3.** Sol alt üreter taşı

araştırılmalıdır. Üreter taşı olan tarafta ve taşa yakın lokalizasyonda intestinal hava-sıvı seviyesi izlenebilir. DÜSG incelenirken, kısaca kemikler de gözden geçirilmelidir. Örneğin L5 ya da S1 düzeyinde spina bifida varlığı ürolojik açıdan önemli bir bulgudur. İliak kemikler ya da femur başındaki bazı tümöral lezyonlar da DÜSG sırasında dikkat çekebilir.

DÜSG ürolitiazis düşünülen hasta grubunda tercih edilen görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ancak, görüntünün X ışını ile elde edildiği ve dolayısıyla iyonize radyasyon içeren bir tetkik olduğu unutulmamalıdır. DÜSG'nin zayıf yönleri ise; intestinal gaz fazla ise yeterli görüntü elde edilememesi, non-opak, yani X ışınına geçiren taşların izlenememesi ve taş dışındaki opasiteler için kesin tanı konulamaması olarak sayılabilir. DÜSG'de taşlar radyopak, radyolüsen ve semiopak şeklinde değerlendirilebilirler. Radyopak taşlar; kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları, semiopak taşlar; magnezyum amonyum fosfat, sistin, bazı kalsiyum fosfat taşları, radyolüsen taşlar; ürik asit, amonyum urat, ksantin, 2,8-dihidroksiadenin ve bazı ilaca bağlı taşlardır.

DÜSG'ün sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %44-77'dir. DÜSG'de taş ile uyumlu bir opasite izlendiğinde, bunun aslında taş olmayabileceği ve ayırıcı tanıda başka oluşumların da düşünülmesi gerektiği unutulmama-

lıdır. DÜSG tek düzlemde çekildiği için bize derinlik bilgisi vermez. Örneğin böbrek lojunda izlediğimiz bir opasite, karın ön duvarından sırtta kadar olan herhangi bir dokuya ait olabilir.

Özellikle safra kesesi taşları ve karaciğere ait kalsifikasyonlar, sağ böbrek taşı ile sıklıkla karıştırılır. Ultrasonografi (US) gibi iyonize radyasyon içermeyen bir yöntem yoksa, lateral grafi çektilerik opasite anteriorıda ise safra kesesi, posteriorıda lokalize ise böbreğe ait taş olduğu söylenebilir. Çevre organlara (dalak ya da karaciğer parankimi kalsifikasyonları, kronik pankreatite sekonder kalsifikasyonlar vs.) ait kalsifikasyonlar ya da aterosklerotik vasküler patolojilere ait görüntülerin yanı sıra, böbrek içindeki kist ya da solid kitleye ait kalsifikasyonlarla, renal parankimal kalsifikasyonlar da taşa benzer görüntü verebilir. Sonuç olarak; DÜSG, böbrek taşı varlığından şüphelenmemizi sağlar, ancak kesin tanı koymak için yeterli değildir.

Benzer problem, üreter ve mesane taşları için de geçerlidir. Üreterler DÜSG'de görülemez. Ancak üreterlerin trasesini bilerek, olası taş opasitelerini tespit etmek için bu lokalizasyona odaklanabiliriz. Üreterler, pelvis girişine kadar lomber vertebraların transvers proseslerinin kökü ile ucu arasında seyrederek. Bu kesimde izlenen bir opasite üreter taşı düşündürse de

kemiğe ait kalsifikasyonlar, lenf nodu kalsifikasyonları ya da bağırsak içeriğine de ait olabilir. Kemik pelvis içinde izlenen opasiteler de üreter alt uç taşı ya da mesane taşı olabileceği gibi, kadınlarda overler ya da uterusu, erkeklerde ise prostata ait kalsifikasyonlar, ya da enjeksiyonlara sekonder yumuşak doku kalsifikasyonları da olabilir. Özellikle pelvik bölgedeki küçük venlerin duvar kalsifikasyonları (flebolit) ile üreter alt uç taşları çok karıştırılır. Bu lokalizasyonda bir opasite izlendiğinde yakından, mümkünse büyüterek bakmak gereklidir. İzlenen oluşumun santrali lüsen, çeperi kalsifiye ise, görüntü büyük olasılıkla taşa değil, flebolite aittir

Üreter taşları spontan mesaneye düştükten sonra üretrada kalabilmekte ya da direkt mesanede oluşan taşlar üretrada kalabilmektedir. Bu taşları da DÜSG ile genellikle rahatlıkla değerlendirebilmekteyiz.

## İNTRAVENÖZ ÜROGRAFI (İVÜ)

Tarihsel olarak idrar taşlarının tanısı ve cerrahi planlamasında altın standart intravenöz ürogramdı. Ancak bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanıma girmesiyle beraber yerini BT'ye bırakmıştır. İntravenöz ürografi (İVÜ), venöz yolla verilen kontrast maddenin böbrek parankiminde konsantre olup toplayıcı sistemden atıl-

ması sırasında, belli aralıklarla DÜSG görüntüsü alınarak böbrek parankimi, pelvikalisiyel sistem, üreterler ve mesanenin radyografik olarak incelenmesidir. Bu yöntem, hipertonic radyoopak kontrastın intravenöz olarak uygulanmasına, glomerüler filtrasyona ve kontrastın böbreğin toplayıcı sistemine atılmasına dayanır, böylece minör ve majör kalikslerin, infundibula, renal pelvis, üreterler ve mesanenin mükemmel anatomik ayrıntılarını sağlar. Her ne kadar bu yöntem pelvikalisiyel anatominin mükemmel anatomik ayrıntılarını sağlasa da cerrahi müdahalenin planlanmasında faydalı olabilecek komşu organlara ilişkin bilgi sağlamaz. İVÜ çekimine başlarken önce mutlaka DÜSG çekilmeli, DÜSG filminde hastanın pozisyonunun doğruluğu teyit edilmeli ve barsak gaz durumuna bakılmalıdır. Kontrast madde verildikten sonra, yaklaşık 5-10-15-25. dakika grafileri, dolu ve boş mesane grafileri alınabilir. Enjeksiyondan yaklaşık 3 dakika sonra pelvikalisiyel sistemde kontrast görülmeye başlar.

Böbreğin parankiminde opasite artımının olduğu döneme nefrogram fazı, kontrast maddenin toplayıcı sistem içinde izlendiği döneme ise pyelogram fazı adı verilir. Kontrast maddenin İV yolla verilmesinden yaklaşık 10 saniye sonra arteriel faz, 1-3 dakika sonra nefrogram fazı, 5 dakika sonra ise pyelogram fazı izlenir. İlk grafi genellikle 5. dakikada çekildiğinden, normalde tüm grafilerde pyelogram fazı görüntülerini izleriz. İVÜ'de amacımız ne ise, amaca ulaşana kadar film çekimi devam eder. Alınan ilk grafide böbrek halen pyelogram fazına girmemiş ise, nefrogramda takılmasına neden olan UP bileşke ya da üreter taşı gibi obstrüktif bir patolojiden şüphelenilir. Bazı vakalarda, 2-3 saat, hatta 24 sonra alınan grafilerde böbreğin pyelogram fazına gecikerek girdiği görülebilir. Kontrast maddenin toplayıcı sisteme girmesi ile birlikte toplayıcı sistem duplikasyonları ya da diğer kongenital anomaliler, toplayıcı sistem dilatasyonu, yer kaplayarak dolmuş defekti yaratan lezyonlar izlenebilir. Medüller sünger böbrek, kaliks divertikül ve dubleks sistemler gibi anatomik anormallikleri tespit eder. Renal pitozis ve sistosel patolojilerini, supin ve dik pozisyonda filmler çekilerek ve aralarında mukayese yaparak değerlendirilir. Nadiren de olsa kemik pelvis içerisinde üreter seyrine uyan lokasyonlardaki taşları flebolitten ayırt etmek için oblik çekimi de yapılabilir. Normal kalikslerin orta kesiminde piramis papillasının neden olduğu hafif basıya bağlı kadeh görünümü izlenir. Toplayıcı sistem obstrüksiyonuna sekonder bir dilatasyonun ilk bulgusu bu santral basının kaybolması olarak kaliks tabanının düzleşmesidir ve kaliseal küntleşme olarak adlandırılır.

İVÜ ile DÜSG'de izlenen opasitelerin lokalizasyonu belirlenebilirken, nonopak taşlar ise sebep olduk-



Resim 4. Normal İVÜ

ları dolum defekti sayesinde tespit edilebilir. Ancak, kaliks-renal pelvis, üreter ya da mesanede bir dolum defekti izlendiğinde ayırıcı tanıda non opak taşın yanı sıra; kopmuş papilla, tümöral lezyon, pıhtı ya da hematoma gibi oluşumlar da düşünülmelidir. Toplayıcı sistem içindeki lezyonların şekli ve kontur düzensizliği natürelri hakkında fikir verirken, dıştan bası yapan lezyonlar da genellikle ayırt edilebilir. Şu bilinmelidir ki, İVÜ’de yer kaplayan lezyonlarda solid – kistik ayrımı yapılamaz.

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

Mesane doluyken alınan grafilerle; mesane hacim değişiklikleri, duvar kalınlaşması, trabekülasyonu, divertikül formasyonları ya da mesane şekil bozuklukları da değerlendirilebilir. Erkeklerde mesane inferior kesimindeki düzgün sınırlı dolum defektlerinde benign prostat hiperplazisi (BPH), kadın hastalarda mesane superior kesimindeki dolum defektlerinde ise uterus basısı akla gelmelidir.

İVÜ sırasında hasta DÜSG’e oranla 5-10 kat daha fazla radyasyona maruz kalmaktadır. Bunun nedeni çekilen grafi sayısının daha fazla olmasının yanı sıra, verilen kontrast madde nedeniyle grafi çekilirken daha yüksek kilovolt ve miliamper değerlerinin kullanılmasının gerekebilmesidir. Verilen İV kontrast maddeye karşı gelişebilecek olası reaksiyonlar (basit allerjik reaksiyonlardan anafaktik şok tablosuna kadar) incelemenin olası komplikasyonlarından. Allerjik hastalığı ya da astımı olan kişilerde, kardiyovasküler yetmezlikte, orak hücreli anemide ve feokromasitomada kontrast madde kullanımında son derece dikkatli olunmalı, mümkünse başka görüntüleme yöntemleri seçilmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk, kreatinin değeri yüksek hastalarda da İV kontrast madde kullanımı riskli olabileceğinden İVÜ tercih edilmez. Eğer mutlaka İVÜ

gerekliyorsa, bu olgularda işlem öncesi hidrasyon ve/veya premedikasyon yapılmalıdır. Gebelerde de İVÜ çekilmemelidir.

Kontrast maddenin İV yolla değil de direkt mesane ya da intrarenal toplayıcı sisteme verildiği tetkikler, böbrek yetmezliği olan olgularda da kullanılabilir.

## ULTRASONOGRAFI

Ultrasonografi (US), kılavulara göre üriner sistem taş hastalığında, renal kolikte ilk değerlendirme yöntemidir. Ayrıca bu yöntemle böbreklerin boyutu, şekli ve yeri değerlendirilir. Kalikslerde, pelviste ve üreteropelvik ve veziko-üreteral bileşkedeki ve ayrıca üst üriner sistem dilatasyonu olan hastalarda bulunan taşları tanımlayabilir. Üst üriner sistem hidronefrozu, piyenefroz varlığı, üst üriner sistem anatomisi ve böbrek parankimi ile ilgili bilgiler verebilmektedir.

Ultrasonun üreter taşları için %45 duyarlılığı ve %94 özgüllüğü, böbrek taşları için %45 duyarlılığı ve %88 özgüllüğü vardır.

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

US’de, hangi dokulardan görüntü alınmak isteniyorsa, ona uygun ses frekansında prob kullanılır. Yüksek frekanslı problemlerin rezolüsyonu daha fazla, görüntü kalitesi daha yüksektir. Ancak yüksek frekanslı ses dalgası vücutta derine penetre olamadığından, bu problemler sadece yüzeysel doku incelemeleri için kullanılabilir. Örneğin skrotal US yüksek frekanslı (7-15 Mhz) problemler ile yapılmalıdır. Bebekler ve ince yapılu küçük çocuklarda da renal US incelemesi bu problemlerle yapılırsa, yüksek rezolüsyon gücü sayesinde abdominal problemler izlenemeyen küçük taşlar ve diğer lezyonlar saptanabilir. Abdominal US için daha derine penetre olabilen ses dalgaları üreten düşük frekanslı (2-5 Mhz) problemler kullanılır. Yüksek frekanslı yüzeysel problemler genellikle düz (lineer) yüzeyleyken, abdominal problemler konveks yüzeyledir. Günümüzde farklı US teknolojileri ile (harmonik görüntüleme, compound görüntüleme,

matrix problemleri vs.) sonografik görüntü kalitesi arttırılmaktadır. US cihazını kullanacak hekimin ilk başta cihazlarda olan ve organa yönelik önceden yüklenmiş protokollerle çalışması, teknik olarak ilerledikçe cihazda kendine has ince ayarlar yapması uygun olacaktır. Artık çoğu branşta hekimler, stetoskop gibi, US'yi de temel muayene aracı olarak kullanmaktadır. Ancak, başta basit görünen bu radyolojik tetkikin, aslında çok çeşitli artefaktlar ve teknik ayrıntılar içerdiği bilinmelidir. Bir ürolog US cihazını kullanarak hidronefroz, mesane içi hematoma, prostat hacim ölçümü gibi temel bazı değerlendirmeler yapabilir. Ancak bir radyolog, bunların yanı sıra sistematik bir tarama yaparak çevre organlara ait patolojileri de araştırır ve çok daha ayrıntılı bir US incelemesi yapar. Bu yüzden, US cihazını hastanın durumu hakkında genel bir fikir edinmek için kullandıktan sonra, asıl ayrıntılı tetkik için radyoloji uzmanına yönlendirmek gerekir. Hastayı radyoloji uzmanına yönlendirirken mutlaka ayrıntılı klinik bilgi verilmelidir. Günümüz koşullarında maksimum 15 dakika içinde yapılan bir US tetkikinde, radyolog klinik durum hakkında bilgi sahibi olursa, genel tarama sonrası şüphelenilen bölgeye yönelik daha ayrıntılı bir inceleme yapma ve böylece doğru tanı koyma şansına sahip olacaktır.

US'nin avantajları iyonize radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemi olması, geniş alanlarda kullanılabilirliği, düşük maliyeti ve invazif olmayan yapısıdır. Bu sayede hamilelerde, çocuklarda ve kısa süre içinde çok sayıda ardışık inceleme gerektiren hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Özellikle üreterolitiazis, post operatif kanama takibi gibi aynı gün içinde birkaç kez görüntü alınması gereken hastalarda idealdir. Buna ek olarak küçük-taşınabilir US cihazları olması, hemen her yerde ulaşılabilir olması da US'nin sık kullanılan bir yöntem olmasının nedenlerindedir. Ancak diğer görüntüleme yöntemlerinde, hekimlerin önüne gelen basılmış görüntüler varken, US'de çoğunlukla radyoloji uzmanının raporuyla yetinilmesi ve standardizasyonun zayıf olması nedeniyle US sübjektif bir tetkik olarak kabul edilir. İyi bir US tetkiki için kullanıcının tecrübeli olması ve incelemeye yeterli zaman ayırması çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada ideal ultrason çözünürlüğünün probdan 4 – 6 cm uzakta görüldüğü bulunmuştur. Derinliğin 6 cm'nin üzerine çıkarılması, çözünürlüğün azalmasına ve taş görüldüğünde taş boyutunun olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açar. Dolayısıyla obez hastalarda ve intestinal gazı olan hastalarda prob-taş mesafesi daha fazla olacak, dolayısıyla derinlik artacak ve taş boyutunda uyumsuzluk veya daha az tespit olacaktır.

US, solid ve kistik oluşumların ayırımında çok başarılıdır. Berrak sıvı içerikli oluşumlar (basit kistler)

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

US, böbrek toplayıcı sistemleri, böbrek parankimi ve mesanenin değerlendirilmesi için çok iyi bir yöntemdir. US, üriner sistem taş hastalığında da çok sık kullanılır. Üriner sistem taşlarında ultrason görüntülemesinde taşlar hiperekoik görünür ve akustik bir gölge oluşturabilir. Akustik gölge oluşumunun nedeni, taşın ses dalgasının hemen tamamını geri yansıtması ve posterioruna ses dalgası geçmediğinden buradan hiç yansıma sinyali alınmamasıdır. Bu nedenle taşın arkasında tam taşın genişliğinde siyah bir gölge oluşur. Ancak, çok küçük boyutlu (<2 mm) taşlar akustik gölge veremeyebilir. Benzer şekilde, ileri teknoloji problemlerde birkaç sıra ses kristali kullanılarak ses demeti genişletilirse, taşın yanlarından posteriora ses geçişi olup, net posterior gölge izlenemeyebilir. Ya da probtan çıkan ses dalgası taşın tam üzerine doğru yönlendirilmediğinde posterior akustik gölge oluşmayabilir. Kısacası, taşın posteriorunda akustik gölge oluşması taş tanısı için zorunlu değildir. Üreterin ortasında yer alan taşların tespit edilmesi de bağırsak gazının çok olması ve üreterin seyri boyunca penetrasyon derinliğindeki farklılıklar nedeniyle zordur. Ekojenik bir taşı böbrekteki ekojenik santral sinüs yağından veya vasküler kalsifikasyonlardan ayırt etmek zor olabileceğinden, hidronefrozun olmadığı dekomprese bir sistemde de tıkamayan böbrek taşları gözden kaçabilir. Çocuklarda ultrasonografinin, vücut yapılarının daha küçük olması ve cilt-taş mesafesinin azalması nedeniyle daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir.

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

US'nin böbrek ve mesane taşlarındaki tanı değeri çok yüksektir. Özellikle mesane içinde hiperekojen taşlar çok net görülür. Tabanda sabit duran ya da mesane içine indante olmuş prostat median lobunun ilk bakışta görülmesini engellediği taşları atlamamak için, mesane incelenirken mutlaka hasta yan çevrilmelidir.

Bu sayede taş mesane içinde hareket eder ve net visualize edilebilir. US'nin tanısal değerinin düşük olduğu bölge ise ureter taşlarıdır.

İntestinal yapıların süperpozisyonu ve özellikle ilik çaprazın hemen distalinde ureterin oblik seyri nedeniyle, ureter taşlarının ancak %50'si US ile saptanabilir. UP bileşkenin hemen distalindeki kısa segmentte ve distal ureterde US daha başarılıdır. Özellikle distal 3-5 cm'lik segmentte, mesane intestinal yapıları laterale itip, mesane içindeki idrar da bir sonografik pencere oluşturduğundan, bu segmentteki ureter taşları rahatlıkla görülebilir. Üreterlerin distal segmentini görebilmek için mesanenin dolu olması gerekir. Ancak, mesanenin çok dolu olması aksine taşın görülmesini zorlaştırır, çünkü fazla distandü olan mesane distal ureteri komprese eder ve hasta çok sıkışık olduğundan proba bası yaparak görüntü almak mümkün olmaz. Orta derecede dolu bir mesane ureter alt uç taşlarının saptanması için idealdir. Proksimal ve orta segmentteki taşları görebilmek için sabırlı bir inceleme yapmak gerekir. Proba bası yaparak çevredeki intestinal gaz artefaktlarını dağıtmak, hastayı incelenen ureterin tersi tarafa doğru yan yatırarak incelemek, bazen gaz giderici tedavi vererek incelemeyi daha sonra tekrarlamak çözüm sağlayabilir. Ancak birçok olguda US ile ureter taşı görülemez; bu durumda aynı taraf böbrekte toplayıcı sistem dilatasyonu, sıvama tarzında perirenal mayii, ya da pulse wave doppler incelemede intrarenal arterlerde resistans index değerinin artması, ureter taşı düşündürülen sekonder bulgulardır.

US ile böbrek boyutları, şekli, lokalizasyonu, aksı, parankim kalınlık ve parankim ekosu da değerlendirilir. Normal bir böbreğin parankim ekosu karaciğerden düşüktür. Eğer parankim karaciğer ile aynı ekojenitede ise, parankim ekosunda grade 1 artış vardır. Parankim karaciğerden daha ekojen ise grade 2, parankim böbreğin sinüs ekosundan ayırt edilemeyecek kadar ekojenik ise grade 3 ekojenite artışı vardır. Son dönem kronik böbrek hastalığında parankim ekosu grade 3 artmıştır. Ancak US ile parankim ekosu artışı tanımının çok güvenilir olmadığı bilinmelidir. Karaciğerde yağlanma (hepatosteatoz) varsa, karaciğer parankim ekosu normalden daha hiperekojen olacaktır ve bu durumda grade 1 ya da 2 böbrek parankim eko artışı atlanabilir. Sol böbrek de karaciğer ile aynı planda görülmediğinden parankim ekosu doğru değerlendirilemeyebilir. Ekranı ikiye bölüp, görüntü parlaklığını ve diğer parametreleri hiç değiştirmeden, karaciğer ve sol böbreği yan yana izleyerek değerlendirme yapılabilir. US ile böbrekte kortikomedüller ayırım yapılabilir (obez hastalarda ve kalitesiz US cihazlarında bu mümkün olmayabilir). Piramisler US'de çevre kortekse göre hafif düşük eko-

lu izlenir. Piramislerin belirgin hiperekojen görülmesi medüller sünger böbrek-nefrokalsinozis düşündürülen bir bulgudur. Yeni doğanlarda US'de piramis ekosu belirgin düşük olduğundan, görünüm kaliks dilatasyonu ile karıştırılmamalıdır. Kortikomedüller ayırımın yapılamaması, pa- rankim ekosunda diffüz artış ya da azalma, böbrek boyutlarında büyüme ve fokal net sınır vermeyen lezyonlar akut bakteriyel renal enfeksiyon bulguları olabilir. Ancak akut pyelonefritlerin yarısından fazlasında İVÜ, US ve BT bulgularının normal olacağı da bilinmektedir.

## BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Bilgisayarlı tomografi; birçok abdominal patoloji için görüntülemenin temel taşı haline gelmiştir. Ürolojik açıdan çok yönlü görüntüleme imkânı sunar, kontrast madde verilmeden de kullanılabilir, kimyasal içeriğinden bağımsız hemen hemen tüm taş tiplerini gösterir. US ile böbrek ve mesane taşları net görülebilirken, ureter taşlarındaki başarı oranının %50'lerde kaldığı bilinmektedir. Oysa ki, kontrastsız BT ile ureter taşlarının saptanmasında %96-99 sensitivite, %92-100 spesifisite oranları bildirilmektedir. Nadiren, ureter trasesi üzerindeki milimetrik vasküler kalsifikasyonlar (flebolit) ya da lenf nodu kalsifikasyonları, ureter taşından kesin ayırt edilemeyebilir.

Üreter taşında, hiperdens odağın çevresinde ureter duvarında ödeme işaret eden halka şeklinde yumuşak doku ödemi (rim sign) olması ayırıcı tanıda yararlıdır. Sadece, AIDS hastalarının tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan indinavirin idrarda kris-



**Resim 5.** Resim Bilateral böbrek taşları

talize olması sonucu oluşan indinavir taşlarının BT ile vizualize edilemeyeceği bilinmektedir. Ayrıca üriner sistemde taş dışında anatomi, böbrek parankimi, hidronefroz, perirenal alan, lenf nodları hakkında da bilgi vermesi gibi birçok avantajı vardır. Hasta hazırlığı gerektirmez ve kontrast madde kullanımına gerek duyulmaz, hızlıdır, doğru sonuç verir. US'ye göre daha yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilmesinin yanı sıra, dansite ölçümü yapılabilmesi, İV kontrast madde vererek tümöral lezyonların ayırıcı tanısının yapılabilmesi gibi üstünlükleri vardır. İV kontrast sonrası konjenital anomaliler, parankimal ya da toplayıcı sistem içi kitle lezyonları, üreter ve mesane tümörleri, tümör çevresindeki doku değişiklikleri, postoperatif koleksiyonlar gibi birçok üriner sistem patolojisi de değerlendirilebilir. Özellikle batın içi loküle koleksiyonların saptanmasında çok başarılı bir yöntemdir. Ürinoma, lenfösel, abse gibi koleksiyonların ayırıcı tanısı genellikle BT ile yapılabilir. Bu koleksiyonların perkütan drenajı yanısıra, batın içi solid kitlelerden biyopsi alınması sırasında da BT rehberliği tercih edilen yöntemdir. BT'de US ile görülemeyen süperpoze intestinal yapılar visualize edilebildiğinden, iğnenin geçiş trasesinde bunlardan kaçınmak mümkündür. Ayrıca intestinal artefaktlar nedeniyle US'de net görüntü alınmazken, BT'de bu problem yoktur.

BT'nin dezavantajı ise iyonlaştırıcı radyasyon yükünün fazla olması, özellikle hamile hastalar, çocuklar ve tekrarlayan taş oluşturanlar gibi yüksek riskli popülasyonlarda endişe yaratmaya devam etmektedir.

BT, vücut dokularının radyasyonu absorbe ettiği farklı yoğunluklardan yararlanır. Bir radyasyon kaynağının ve kontralateral detektörün hastanın etrafında döndürülmesiyle birden fazla veri noktası elde edilir ve bu veriler bir bilgisayar tarafından 3 boyutlu görüntülere işlenir. Böbrek taşları; böbrek parankimi ve idrarla karşılaştırıldığında oldukça farklı bir bileşime sahip olduğundan, önemli ölçüde daha fazla radyasyon emerler ve kontrasta gerek kalmadan kolayca tanımlanabilirler.

Taşın tam olarak boyutu, taşın yeri ve ikincil obstrüksiyon belirtileri (örn. hidroüreteronefroz, perinefrik ödem, böbrekte genişleme) BT tarafından açıkça gösterilebilir. BT'deki teknik gelişmeler taş yükü, taş yoğunluğu ve taş-cilt mesafesinin (SSD) güvenilir bir şekilde belirlenmesini sağlamıştır. Bu tür veriler hem tedavi planlaması hem de tedavi başarısının programlanması için önemlidir.

Pek çok hastada tekrarlayan renal kolik atakları görülebileceğinden ve birden fazla takip radyoloji çalışmasını gerektirdiğinden, kümülatif radyasyon maruziyetinin dikkate alınması gerektiğini unutmamak önemlidir. Mümkün olan her durumda, böbrek ult-

rasonu ve/veya düz karın radyografisi ile takip yeterli olabilir, böylece BT taramasıyla ilişkili artan radyasyon dozundan kaçınılmış olur. Muayeneler, yeterli görüntüleme elde edilirken mümkün olan en az radyasyon miktarını kullanacak şekilde ayarlanmalıdır. ALARA (As Low As Reasonably Achievable) ilkesi modern görüntülemenin bir ilkesidir ve tıp camiasının radyasyon dozlarının minimumda tutulmasını sağlamak için her türlü makul çabayı göstermesini gerektirir. Radyasyon riski düşük doz BT ile azaltılabilir ancak bunun standart klinik uygulamaya konulması zor olabilir. Vücut kitle indeksi (VKİ) <30 olan hastalarda, düşük doz BT'nin <3 mm üreter taşlarını tespit etmede %86 ve >3 mm taşlar için %100 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda düşük dozlu BT'nin, ürolitiazisin değerlendirilmesinde ve BT yapılacak durumlarda standart BT kadar iyi performans gösteriyor gibi görünmektedir.

Dual enerji BT yöntemi ile ürik asit-kalsiyum tabanlı taşların ayrımı normal BT'ye göre daha iyi yapılabilir.

## TANISAL DEĞERLENDİRMEDE YAPAY ZEKA

Yapay zekanın (YZ) son yıllarda tıp alanında kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, üroloji alanında da hem malign hem benign hastalıklarda YZ çalışmaları gündeme gelmiştir. Üriner sistem taşlarının tanısı, görüntüleme sistemleri ile taş karakteristiklerinin belirlenmesi ve hatta taş kompozisyonu ile ilgili YZ çalışmaları son on yılda hız kazanmıştır.

Yıldırım ve ark., derin öğrenme (DL-Deep Learning) tekniği ile koronal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanarak otomatik böbrek taşı tespiti (var/yok) geliştirmiştir. 1799 görüntüden oluşan bu çalışmada, otomatik model BT görüntülerini kullanarak böbrek taşlarını tespit etmede %96,82'lik bir doğruluk oranı göstermiştir. Liu ve ark., KUB (kidney-ureter-bladder) görüntüleme için derin öğrenme modeline dayalı bir CAD (Bilgisayar Destekli Tanı) sistemi geliştirmiştir. Ürolitiazis teşhisi konulan 104 hastadan toplam 355 KUB görüntüsü ile yapılan çalışmada, önceden işlenmiş görüntülerden oluşan bu veri kümesi ile KUB görüntülerini böbrek taşı varlığı veya yokluğu açısından sınıflandırmak için bir DL modelini eğitmişlerdir. Modelin doğruluk, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin doğrulama kümesinde sırasıyla 0,977, 0,953 ve 1 ve test kümesinde 0,982, 0,964 ve 1 olduğu bulunmuştur. Ayrıca yazarlar, bu modelin mevcut CNN (Convolutional Neural Network) tabanlı yöntemlere kıyasla iyi perfor-



mans gösterdiğini ve KUB görüntülerinde ürolitiazisi başarıyla tespit edebildiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, Jendenber ve ark. 59 kontrastsız BT görüntüsünün özelliklerini kullanarak distal ureterik taş ve flebolitler arasında ayırım yapmak için bir CNN modeli oluşturmuş ve eğitmiştir. Daha sonra bulgularını yedi profesyonel radyoloğun değerlendirmeleriyle karşılaştırmışlardır. Radyologların doğruluk oranı %86 iken, CNN modelinin doğruluk oranı %92 ile önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Babajide ve ark., 94 çocuk ve yetişkin üriner sistem taşlarının kontrastsız BT görüntüleri ile DL algoritmasını eğittiler. Çalışmada DL algoritmasının böbrek taşı yüksek duyarlılık (%100) ve özgüllük (%100) ile tespit ettiğive makine öğrenmesi (ML-Machine Learning) algoritmasının, nitel değerlendirmede insan değerlendiriciler tarafından gerçekleştirilenlerden daha hassas bir şekilde taş sınırlarını tahmin ettiği gözlemlenmiştir. Üriner sistem taş hacminin belirlenmesi de doğru tedavi tercihi için büyük önem arz etmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, üriner sistem taşlarının hacimlerinin belirlenmesi için bir YZ programı geliştirilmiştir. 322 kontrastsız BT görüntülerinin değerlendirildiği çalışmada, YZ tarafından belirlenen hacim ile gerçek değer arasında neredeyse mükemmel bir korelasyon tespit edilmiştir (R = 0,98).

Üriner enfeksiyon taşlarının ameliyat öncesi teşhisi zordur ve taş bileşiminin doğru tespiti yalnızca ex vivo olarak gerçekleştirilebilir. Wu ve ark., enfeksiyon taşlarının in vivo olarak preoperatif tanımlanması için bir ML modeli geliştirmişlerdir. 1168 hastanın yer aldığı çalışmada Tahmin modelini oluşturmak için beş makine öğrenimi algoritması (Destek Vektör Makinesi (DVM), Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP), Karar Ağacı (DT), Rastgele Orman Sınıflandırıcısı (RFC) ve Uyarlanabilir Yükseltme Algoritması (AdaBoost)) ve 14 ameliyat öncesi değişken kullanılmıştır. AdaBoost modeli nihai model olarak seçilmiştir (AUC: 0,772 (%95 güven aralığı, 0,657-0,887); Duyarlılık: 0,522; Özgüllük: 0,902). İdrar kültürü pozitifliği ve idrar pH değeri enfeksiyon taşlarının iki önemli prediktörleri olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada Black ve ark. dijital taş fotoğraflarından böbrek taşı kompozisyonunu otomatik olarak tespit etmek için bir DL yöntemini kullanmışlardır. Bir taş laboratuvarından kalsiyum oksalat monohidrat (COM), ürik asit (UA), magnezyum amonyum fosfat heksahidrat (MAPH/struvit), kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat (CHPD/brushite) ve sistin taşlarını içeren çeşitli bileşimlerde toplam 63 insan böbrek taşı elde edilmiştir. Tüm taşlar için hem yüzey hem de iç çekirdek olmak üzere taşların en az iki görüntüsü dijital kamera ile çekilmiştir. Her bir taş türü için özgüllük ve kesinlik değerleri şöyledir: UA (%97,83; %94,12), COM (%97,62;

%95), struvit (%91,84; %71,43), sistin (%98,31; %75) ve brushite (%96,43; %75). UA ve COM gibi yaygın olarak karşılaşılan taşlar, brushite ve cystine gibi taşlardan daha yüksek doğruluk oranlarına sahipti. Çok yakın tarihli bir çalışmada Le ve ark. kontrastsız BT görüntülerini kullanarak saf UA taşlarını diğer bileşenli üriner sistem taşlarından ayırt etmek için bir ML algoritması kullanmışlardır. 118'inde saf UA idrar taşı bulunan 302 örnek olan çalışmada, test veri setinde doğruluk, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla örnek başına tahmin için %93,9; %97,9; ve %92,2 oranlarında bulunmuştur.

YZ'nin yakın gelecekte ürologların günlük klinik pratiklerine gireceği, klinisyenlere doğru tanı koymada ve böylece tedavi süreçlerini doğru yönetmede yardımcı olacağı şüphesiz açıktır. Üriner sistem taşlarının tanısında daha geniş örnek sayılı, prospektif düzenlenmiş ve pratik kullanıma yönelik çalışmalar sonucu elde edilen YZ tabanlı programların ürologların günlük iş yükünü azaltabileceği ve zaman açısından da verim sağlayabileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Thomson JM, Glocer J, Abbott C, Maling TM, Mark S. Computed tomography versus intravenous urography in diagnosis of acute flank pain from urolithiasis: a randomized study comparing imaging costs and radiation dose. *Australas Radiol.* 2001; 45:291-297.
2. Johnston R, Lin A, Du J, Mark S. Comparison of kidney-ureter-bladder abdominal radiography and computed tomography scout films for identifying renal calculi. *BJU Int.* 2009; 104:670-673.
3. Ege G, Akman H, Kuzucu K, Yildiz S. Can computed tomography scout radiography replace plain film in the evaluation of patients with acute urinary tract colic? *Acta Radiol.* 2004; 45:469-473.
4. Heidenreich, A., et al. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol.* 2002. 41: 351.
5. Bhayani S, Siegel CL. Urinary tract imaging: Basic principles, in Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. (eds.). Philadelphia, PA, Saunders, 2007, pp 111-143
6. Niall O, Russell J, MacGregor R, et al: A comparison of noncontrast computerized tomography with excretory urography in the assessment of acute flank pain. *J Urol* 161:534-537, 1999
7. Bariol SV, Moussa SA, Tolley DA: Contemporary imaging for the management of urinary stones. *EAU Update Series* 3:3-9, 2005
8. Ray, A.A., et al. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology*, 2010. 76: 295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206970>
9. Smith-Bindman, R., et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229916>
10. Dalrymple NC, Verga M, Anderson KR, et al. The value of unenhanced helical computerized tomography in the management of acute flank pain. *J Urol* 1998;159:735-40.
11. Moore CL, Daniels B, Singh D, et al. Prevalence and clinical importance of alternative causes of symptoms using a renal colic computed tomography protocol in patients with flank or back

- pain and absence of pyuria. *Acad Emerg Med* 2013; 20:470–8.
12. Stecker, M.S., et al., Guidelines for patient radiation dose management. *J Vasc Interv Radiol*, 2009. 20(7 Suppl): p. S263-73.
  13. Stecker, M.S., et al., Guidelines for patient radiation dose management. *J Vasc Interv Radiol*, 2009. 20(7 Suppl): p. S263-73.
  14. Smith-Bindman, R., et al. Computed Tomography Radiation Dose in Patients With Suspected Urolithiasis. *JAMA Intern Med*, 2015. 175: 1413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26121191>
  15. Rodger, F., et al. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose CT for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. *Urol Int*, 2018. 100: 375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649823>
  16. Saikiran, P. Effectiveness of Low Dose Over Standard dose CT for Detection of Urolithiasis: A Systematic Review. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2020. 14: 4447. <https://www.semanticscholar.org/paper/Effectiveness-of-Low-Dose-Over-Standard-dose-CT-for-Pendem/d37b3f547f159927e477acf069a3e9390f720604>
  17. Moore, C.L., et al. Imaging in Suspected Renal Colic: Systematic Review of the Literature and Multispecialty Consensus. *J Urol*, 2019. 202: 475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412438>
  18. Poletti, P.A., et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188: 927. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377025>
  19. Xiang, H., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2017. 61: 582.
  20. Kim ES, Eun SJ, Youn S. The Current State of Artificial Intelligence Application in Urology. *Int Neurourol J*. 2023;27(4):227-33.
  21. Baessler B, Nestler T, Pinto Dos Santos D, et al. Radiomics allows for detection of benign and malignant histopathology in patients with metastatic testicular germ cell tumors prior to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2334-45.
  22. Blum ES, Porras AR, Biggs E, et al. Early Detection of Ureteropelvic Junction Obstruction Using Signal Analysis and Machine Learning: A Dynamic Solution to a Dynamic Problem. *J Urol*. 2018;199(3):847-52.
  23. Ikeda A, Nosato H, Kochi Y, et al. Support System of Cystoscopic Diagnosis for Bladder Cancer Based on Artificial Intelligence. *J Endourol*. 2020;34(3):352-8.
  24. Kim YI, Song SH, Park J, Youn HJ, Kweon J, Park HK. Deep-Learning Segmentation of Urinary Stones in Noncontrast Computed Tomography. *J Endourol*. 2023;37(5):595-606.
  25. Kocak B, Yardimci AH, Bektas CT, et al. Textural differences between renal cell carcinoma subtypes: Machine learning-based quantitative computed tomography texture analysis with independent external validation. *Eur J Radiol*. 2018;107:149-57.
  26. Shabaniyan T, Parsaei H, Aminsharifi A, et al. An artificial intelligence-based clinical decision support system for large kidney stone treatment. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2019;42(3):771-9.
  27. Ström P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):222-32.
  28. Panthier F, Melchionna A, Crawford-Smith H, et al. Can Artificial Intelligence Accurately Detect Urinary Stones? A Systematic Review. *J Endourol*. 2024.
  29. Wu Y, Mo Q, Xie Y, et al. A retrospective study using machine learning to develop predictive model to identify urinary infection stones in vivo. *Urolithiasis*. 2023;51(1):84.
  30. Yildirim K, Bozdogan PG, Talo M, Yildirim O, Karabatak M, Acharya UR. Deep learning model for automated kidney stone detection using coronal CT images. *Comput Biol Med*. 2021;135:104569.
  31. Liu YY, Huang ZH, Huang KW. Deep Learning Model for Computer-Aided Diagnosis of Urolithiasis Detection from Kidney-Ureter-Bladder Images. *Bioengineering (Basel)*. 2022;9(12).
  32. Jendeborg J, Thunberg P, Lidén M. Differentiation of distal ureteral stones and pelvic phleboliths using a convolutional neural network. *Urolithiasis*. 2021;49(1):41-9.
  33. Babajide R, Lembrikova K, Ziemba J, et al. Automated Machine Learning Segmentation and Measurement of Urinary Stones on CT Scan. *Urology*. 2022;169:41-6.
  34. Cumanas AD, Chantaduly C, Morgan KL, et al. Efficient and Accurate Computed Tomography-Based Stone Volume Determination: Development of an Automated Artificial Intelligence Algorithm. *J Urol*. 2024;211(2):256-65.
  35. Black KM, Law H, Aldoukhi A, Deng J, Ghani KR. Deep learning computer vision algorithm for detecting kidney stone composition. *BJU Int*. 2020;125(6):920-4.
  36. Le BD, Nguyen TA, Baek BH, Oh KJ, Park I. Accurate prediction of pure uric acid urinary stones in clinical context via a combination of radiomics and machine learning. *World J Urol*. 2024;42(1):150.



# Renal Kolik Yönetimi

Hakan ERÇİL, Ergün ALMA

Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (IASP), ağrı hissini “Vücutun herhangi bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir deneyim” olarak tanımlamıştır[1, 2]. Ağrı her ne kadar rahatsız edici olsa da; vücudumuzu ters giden olaylar nedeniyle uyarması açısından hayati öneme sahiptir ve bir anlamda vücudun yardım alması için zorlanmasıdır. Bu sayede gelişebilecek hasarlar önenebilir. Ağrı genel olarak başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge olarak üç kısımda incelenebilir. Akut ağrı acil servislerde çok sık karşılaşılan klinik bir durumdur. Ağrı tedavisinde son yıllarda pek çok yeni gelişmeler olmuştur. Bu manada renal kolik (RK) akut başlayan, üst üriner sistemin tıkanmasına bağlı olarak ortaya çıkan ve tedavi edilmesi gereken bir klinik manifestasyondur. Acil serviste her gün başvuran hastaların en az %1 i akut renal kolik olan hastalardan oluşmaktadır. Renal kolik tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen en sık 35-45 yaş grubunda görülmektedir ve erkek : kadın oranı 1/3 tür[3].

## ETİYOLOJİ- FİZYOpatoloji

Üriner sistemde olan bir taş iki farklı mekanizmayla ağrıya sebep olabilir. Birincisi taşın gerisinde olan distansiyona bağlı olarak oluşan, ikincisi de direkt mukozal irritasyon neticesinde ortaya çıkan ağrıdır. İkisinde de aynı sinir yolağı kullanılır ve bu nosiseptörlerle başlayan visseral sempatik yolaktır. Nosiseptörler multimodal olup termo, kemo ve mekanosensitiflerdir. Ancak burada etkin olan mekanosensitizasyondur ve basınç 5 mm Hg’yı aşınca bu reseptörlerin %75’i aktiflenir. Enfeksiyon ve direkt irritasyon gibi nedenlerle inflamasyon olduğunda hem sessiz mekanoreseptörler aktiflenir, hem de tüm reseptörlerin uyarılma eşiği düşer. Bu

nedenle ağrı daha şiddetli ve daha uzun süre hissedilir. Ağrı T8-L2 dermatom sahasında yansıyan somatik ağrı olarak da hissedilebilir. Subkostal, iliohipogastrik, ilioinguinal ve genitofemoral sinirlerin duyusunu aldığı her yerde ağrı hissedilebilir ve bu sinirlerin innerve ettiği kaslarda kramplar görülebilir[1, 4, 5]. Böbrek ağrısı 12. kosta altında ve sakroiliak kasın lateralinde “flank bölge” dediğimiz daha sınırlı bir bölgede görülürken, üreter ağrısı kostovertebral açı bölgesinden erkekte skrotuma, kadında labium majusa kadar uzanan geniş bir alanda görülebilir. Taş üriner sistemi obstrükte ettikten sonra gerilen böbrek kapsülü ve üreterin muskularis tabakası ağrıya sebep olur. Oluşan obstrüksiyonu aşmak için böbrek pelvis basıncını artırır ve üreter peristaltizmi de artar. Bu nedenle ağrılar kolik tarzdadır[4, 5]. Ancak erken dönemde belirgin bir dilatasyon hastaların ancak %18’inde tespit edilebilirken, hastaların %11’inde dilatasyon olmaksızın ağrı gelişebilir. Dilatasyon olmadan oluşan ağrının sebebi ya hastanın ağrı ve kusmaya bağlı olarak dehidrate olması ya da; taşın direkt mukoza üzerine olan etkisinin ağrıya neden olmasıdır[6].

Eğer üriner sistemde obstrüksiyon devam ederse, ağrıyı dramatik olarak azaltan bazı düzenleyici mekanizmalar devreye girer. Renal pelvis hidrostatik basıncını azaltan mekanizmalar şunlardır:

1. İnterstisyel ödem
2. Piyelovenöz ve pyelolenfatik geri akış

İnterstisyel ödem sonucu böbrek kapsülünde gerilme meydana gelir ve sonuçta böbrekte büyüme ardından da lenfatik drenaj artar. Renal pelvisteki distansiyon başlangıçta üreter peristaltizmini stümüle eder. 24 saat sonra böbrek kan akımında azalma oluşur. Tam obstrüksiyondan yaklaşık 2-5 saat sonra renal pelvis hidrostatik basıncı en üst seviyeye çıkar. Üreter obs-

trüksiyonundan 90 dakika sonra, geçici olarak böbrek kan akımını artıran afferent preglomerüler arteriollerde vazodilatasyon meydana gelir. Tam obstrüksiyondan 90 dakika ile 5 saat arasında kan akımı azalırken üreter içi basıncı artmaya devam eder. 5 saat sonrasında ise üreter içi basıncı düşmeye başlar[3].

## TANI

RK sebebinin erken teşhis ve tedavisi, böbrek fonksiyonunun bozulması ve septik şok riskiyle birlikte enfeksiyon gibi devam eden obstrüksiyondan kaynaklanan komplikasyonları azaltır[7].

Tanısal görüntüleme, taş oluşumunu doğrulamaya, toplayıcı sistemdeki tıkanıklığın derecesini belirlemeye, spontan pasaj geçişini değerlendirmeye ve komplikasyonları veya alternatif tanıları belirlemeye çalışırken klinik yönetimde önemli bir rol oynar[8, 9]. Ayrıca, tıbbi veya cerrahi tedavi yöntemlerinin seçilmesini kolaylaştırır.

Radyolojik teknikler arasında basit radyografi, intravenöz ürografi (IVU), ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleri (MRI) bulunur. Amerikan Radyoloji Derneği ve Amerikan Üroloji Derneği, akut lomber ağrısı olan hastalarda hızlı ve kesin bir tanı için kontrastsız BT'nin ilk seçenek olarak kullanılmasını önermektedir[9, 10]. Acil serviste BT tarayıcılarının giderek daha fazla bulunmasıyla birlikte böyle bir öneri, RK şüphesi olan hastalarda 11 yılda 10 katına çıkan muayene sayısında hızlı bir artışa yol açmıştır[11]. Sonuç olarak, kolektif radyasyon dozunda paralel bir artış olmuştur.

Radyasyon dozlarını en aza indirmek için, kişisel tercihlere ve tarayıcının teknolojik bulunabilirliğine göre bu dozları %70'e kadar azaltmamızı sağlayan düşük dozlu tekniklerin kullanılması önerilir[10]. Ultra düşük dozlar kullanan çalışmalarla ilgili sonuçlar yakın zamanda abdominal radyografinin altında bir aralıkta yayınlanmıştır[12], ancak bu tekniğin kullanılabilirliği hala sınırlıdır; bu durum, BT'nin yalnızca %2'sinin 3 milisievertten (mSv) daha düşük dozlarla gerçekleştirildiği yakın tarihli bir çalışmada gösterilmiştir[13].

Ayrıca üreter taşı olan hastalar tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra görüntüleme incelemesine tabi tutulurlar; bu durum, taş hastalığının tekrarlama eğilimi nedeniyle daha da karmaşık hale gelir. Bu nedenle, incelemenin süreç boyunca bir veya iki kez tekrarlanması oldukça olasıdır; ortalama yaşı yaklaşık 40 yıl olan ve radyosensitif bir popülasyonda dozun daha sonraki kümülatif etkisi, dozlar konusunda dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir[14, 15]. Sonuç olarak, Avrupa Üroloji Derneği(EAU), RK'

de kullanılacak ilk görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografiyi önermektedir[2].

## KLİNİK GÖRÜNÜM VE TEDAVİ

RK tedavisi altta yatan patolojinin uygun tedavisini gerektirmektedir. Ürolitiazise bağlı vakalarda ise taşın bazı karakteristikler belirleyici etkenlerdir. Bunlar taşın boyutu, lokalizasyonu, sayısı, hidroüreteronefroz varlığı gibi faktörlerdir. Ek olarak bazı BT parametreleri ( volüm, hounsfield unit, mobilite ) tedavi seçeneğini belirlemede fayda sağlayabilmektedir. EAU taşın tüm parametreleri içeren tedavi algoritmalarının esas olarak her hasta için ayrı ayrı planlanması gerektiğini, her hasta için taş hastalığı tedavisinin büyük çeşitlilik göstermesi bakımından zorluk yaşanabileceğini belirtmektedir[2].

## MEDİKAL TEDAVİ

Parasetamol ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ'ler) renal kolik tedavisinde etkili ve güvenle kullanılabildiği bilinmektedir.RK' de üreterdeki tıkanmaya sekonder artan prostaglandinlerin salınımı glomerüler afferent arteriolar dilatasyona ve vasküler permeabiliteye artışa neden olmaktadır[16]. Böylelikle etkilenen böbrek tarafında idrar miktarı artmakta ve dolayısıyla intrapelvik basınç artmaktadır. NSAİİ esas etkilerini prostaglandin üretimini azaltarak göstermektedir. Glomerüler filtrasyonda azalma sonucunda pelvis basıncı düşmekte ve nosiseptörlerin uyarılması engellenmektedir[17].

NSAİİ'ler analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimlerinin inhibisyonu yoluyla sağlarlar. COX'un iki izoformu olan COX-1 ve COX-2'nin ayrı ama örtüşen rolleri vardır. COX-1 birçok dokuda sürekli olarak ekspresyon edilir ve böbrek perfüzyonunun ve fonksiyonunun sürdürülmesi, trombosit agregasyonunun düzenlenmesi ve mide mukozasının korunması dahil olmak üzere temel fizyolojik işlevleri korur[18]. COX-2 ekspresyonu ise bazı büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer dış sinyaller tarafından değiştirilir ve inflamasyona yanıt olarak yukarı düzenlenir. COX-2, renal kan akışının artırılması gereken durumlarda, efektif dolaşım hacminin ve GFR'nin azaldığı durumlarda da dahil olmak üzere, prostaglandin üretimini artmasından büyük ölçüde sorumludur[19]. NSAİİ kullanımına bağlı en büyük endişe akut böbrek hasarıdır(ABH). Buna rağmen, ABH ve sıvı ve elektrolit bozuklukları gibi diğer olumsuz etkiler, düzenli NSAİİ kullanan ve böbrek hasarı için çok az veya hiç risk

faktörü olmayan hastalarda nadiren gelişir[20]. NSAİİ'lerin olumsuz böbrek sonuçlarıyla ilişkisi ve riskleri, iyileştirilmiş ağrı kontrolünün faydasına karşı tartılmalıdır. Doğru bir risk değerlendirmesi, kronik böbrek hastalığının evresi, yaş, eşlik eden hastalıklar ve eş zamanlı ilaç kullanımına göre oldukça kişiselleştirilmelidir. Tarihsel olarak böbrek hastalığında kaçınılmasına rağmen, NSAİD'ler uygun hasta seçiminden sonra bu popülasyonda diğer tedavilerle birlikte kullanım için düşünülmelidir[18].

RK tedavisinde NSAİİ'lerin kontrendike olması veya ağrı kontrolünde yetersiz olması durumunda ikinci basamak analjezi olarak opioid ilaçlar kullanılmalıdır. Sadece kısa süreli rahatlama sağlama eğilimindedirler ve istenen etkiyi elde etmek için birden fazla doz gerektirirler. Opioid ilaçlar ayrıca mide bulantısı, kusma, sedasyon, solunum depresyonu ve kabızlık gibi yan etki profili ile ilişkilidir[21]. Opioidlerden özellikle petidin, NSAİİ'lere kıyasla yüksek oranda kusma ile ilişkilidir ve daha fazla analjeziye ihtiyaç duyulma olasılığı daha yüksektir. Bir opioid kullanılıyorsa, bunun petidin olmaması önerilir[2]. Yine bireyselleştirilmiş hasta tedavisi çerçevesinde opioidlerin parasetamol ve NSAİD'lerle kombinasyon tedavisi sinerjik etkiler, daha iyi ağrı kontrolü ve daha az yan etki ile uygun bir seçenek olarak düşünülebilir.

RK tedavisinde nadiren ve etkinliği net olarak kanıtlanmamış bazı tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Ketaminin RK tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı bir metaanalizde opioidlerle karşılaştırıldığında ketamin, daha uzun süreli analjezi ve tatmin edici güvenlik profili göstermiştir[22]. Desmopressinin RK tedavisinde etkinliğinin değerlendirildiği bir metaanalizde ise mevcut düşük kaliteli çalışmalara göre desmopressinin opioidlerle birlikte renal kolik tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir[23]. RK tedavisinde kullanılan analjeziklere ek olarak hastaların karşılaştığı diğer sorun olan bulantı ve kusmanın da uygun tedavi ile düzeltilmesi gerekmektedir. Uygun sıvı replasman tedavisi ve antiemetik etkisini santral sinir sisteminde dopaminerjik blokaj ile gerçekleştiren metklopramid uygun olabilecek tedavi seçenekleridir. Renal kolikte EAU klavuzunun önerileri ve kanıt düzeyleri şekil 1 de gösterilmektedir.

### Medikal ekspulsif tedavi

Etyolojik nedenin taş olduğu hastalarda spontan pasaj oranını arttırmak amacı ile spasmolitik, kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler ya da fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDEI-5) de dahil olmak üzere bazı ilaçlar medikal ekspulsif tedavide (MET) kullanılabilenekte-

Kanıtların özeti	LE
Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar renal kolik tedavisinde oldukça etkilidir ve opioidlerden üstündür.	1b
Semptomatik üreter taşlarında, seçilmiş hastalarda birinci basamak tedavi olarak taş çıkarılması uygulanabilir bir seçenektir.	1b

Öneriler	Güç derecesi
Kardiyovasküler risk faktörleri ve yan etkilere bağlı olarak ilk tercih ilaç olarak steroid olmayan antiinflamatuvarlar önerilmelidir.	Güçlü
Opiyatları (hidromorfin, pentazosin veya tramadol) ikinci seçenek olarak sunun.	Zayıf
Analjeziklere dirençli kolik ağrı durumunda renal dekompresyon veya üreteroskopik taş çıkarma önerilmelidir.	Güçlü

Şekil 1. Renal kolikte EAU klavuzu önerileri

Kanıtların özeti	LE
Medikal ekspulsif tedavi, konservatif tedaviye uygun üreter taşı olan hastaların tedavisinde etkili görünmektedir. En büyük fayda, > 5 mm (distal) üreter taşı olanlarda görülebilir.	1a
PDEI-5 veya kortikosteroidlerin $\alpha$ -blokerlerle birlikte hızlandırıcı bir yardımcı olarak kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur.	2a
Alfa blokerler, 5 mm'den büyük distal üreter taşlarında taş atılma oranlarını artırır.	1a
$\alpha$ -blokerlerin sınıf etkisi gösterilmiştir.	1a

Tavsiye	Güç derecesi
(Distal) üreter taşlarının > 5 mm'sinde tedavi seçeneklerinden biri olarak tıbbi ekspulsif tedavi olarak alfa blokerleri önerin.*	Güçlü

**Şekil 2.** EAU klavuzu MET önerileri ve kanıt düzeyleri

dir. Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak da kullanılabilirler (Şekil 2). Alfa bloker ilaçlar üreter düz kas kontraksiyonunu inhibe etmekte peristaltizmi azaltmaktadır. Alfa blokerlerin kullanımında sınırlı veya hiç fayda göstermeyen, ancak distal üreter taşları > 5 mm için bazı avantajlar gösteren birkaç iyi tasarlanmış, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör randomize çalışma arasında çelişkili kanıtlar vardır[24]. EAU klavuzu MET'te alfa blokerlerle birlikte PDEI-5 veya kortikosteroid kullanımına yönelik bir öneri yapmamakla beraber alfa blokerler kullanılarak yapılan MET'in, konservatif tedaviye uygun olan > 5 mm distal üreter taşı olan hastaların tedavisinde etkili görüldüğü sonucuna varmıştır[2].

## CERRAHİ TEDAVİ

Renal kolik cerrahi tedavisi altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Etiyolojik faktör acil servise başvuran hastaların büyük kısmında akut başlar ve çoğu zaman üreterdeki taşa bağlıdır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen ya da tam obstrüksiyon yaparak anüri gelişen vakalarda dekompresyon sağlamak gerekli olabilmektedir. Bu maksatla üreteral stent yerleştirilmesi ya da perkütan nefrostomi yerleştirilmesi ilk seçenek tedavilerdir. Her iki seçenekte dekompresyonda eşit derecede etkili olarak bulunmuşlardır[2]. Bu seçenekler sonrasında etiyolojik faktör ortadan kaldırılamamış ise

elektif şartlarda ya da acil olarak uygun ise üreteroskopik girişimlerde yapılabilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Bayar, G. and O. Tanrıverdi, *Üriner Sistem Taş Hastalığı ve Ağrı Tedavisi: Yeni Ne Var?* Endouroloji Bülteni, 2016. **9**: p. 30-33.
- Skolarikos, A., et al. *Urolithiasis*. in *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam. 2022.
- Narci, H., İ. Parlak, and M. Uğur, *AKUT RENAL KOLİK: PATOFİZYOLOJİ VE MEDİKAL TEDAVİ*. JAEM, 2004. **2**(4): p. 33-36.
- Travaglini, F., et al., *Pathophysiology of reno-ureteral colic*. Urologia internationalis, 2004. **72**(Suppl. 1): p. 20-23.
- Shokeir, A.A., *Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment*. Current opinion in urology, 2002. **12**(4): p. 263-269.
- Song, Y., et al., *Can ureteral stones cause pain without causing hydronephrosis?* World Journal of Urology, 2016. **34**: p. 1285-1288.
- Nicolau, C., R. Salvador, and J. Artigas, *Diagnostic management of renal colic*. Radiologia (English Edition), 2015. **57**(2): p. 113-122.
- Dalziel, P.J. and V.E. Noble, *Bedside ultrasound and the assessment of renal colic: a review*. Emergency Medicine Journal, 2013. **30**(1): p. 3-8.
- Fulgham, P.F., et al., *Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment*. The Journal of urology, 2013. **189**(4): p. 1203-1213.
- Coursey, C.A., et al., *ACR Appropriateness Criteria® acute onset flank pain-suspicion of stone disease*. Ultrasound quarterly, 2012. **28**(3): p. 227-233.
- Westphalen, A.C., et al., *Radiological imaging of patients with suspected urinary tract stones: national trends, diagnoses, and predictors*. Academic Emergency Medicine, 2011. **18**(7): p. 699-707.

12. McLaughlin, P., et al., *Non-contrast CT at comparable dose to an abdominal radiograph in patients with acute renal colic; impact of iterative reconstruction on image quality and diagnostic performance*. *Insights into imaging*, 2014. **5**: p. 217-230.
13. Lukasiewicz, A., et al., *Radiation dose index of renal colic protocol CT studies in the United States: a report from the American College of Radiology National Radiology Data Registry*. *Radiology*, 2014. **271**(2): p. 445-451.
14. Broder, J., et al., *Cumulative CT exposures in emergency department patients evaluated for suspected renal colic*. *The Journal of emergency medicine*, 2007. **33**(2): p. 161-168.
15. Katz, S.I., et al., *Radiation dose associated with unenhanced CT for suspected renal colic: impact of repetitive studies*. *American Journal of Roentgenology*, 2006. **186**(4): p. 1120-1124.
16. Salcedo de Diego, A., R.-M.C. JL, and C. Vela, *Mechanisms of ureteral contraction-relaxation in nephritic colic*. *Archivos Espanoles de Urologia*, 2002. **55**(4): p. 351-368.
17. Sivrikaya, A., et al., *The effect of diclofenac sodium and papaverine on isolated human ureteric smooth muscle*. *International urology and nephrology*, 2003. **35**: p. 479-483.
18. Baker, M. and M.A. Perazella, *NSAIDs in CKD: are they safe?* *American Journal of Kidney Diseases*, 2020. **76**(4): p. 546-557.
19. Eras, J. and M.A. Perazella, *NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe?* *The American journal of the medical sciences*, 2001. **321**(3): p. 181-190.
20. Kurth, T., et al., *Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men*. *American journal of kidney diseases*, 2003. **42**(2): p. 234-244.
21. Thia, I. and M. Saluja, *An update on management of renal colic*. *Australian Journal of General Practice*, 2021. **50**(7): p. 445-449.
22. Zhang, D., et al., *Efficacy and Safety of Ketamine Versus Opiates in the Treatment of Patients with Renal Colic: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Pain and Therapy*, 2023. **12**(4): p. 1079-1093.
23. Jalili, M., et al., *Desmopressin effectiveness in renal colic pain management: Systematic review and meta-analysis*. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2016. **34**(8): p. 1535-1541.
24. Pickard, R., et al., *Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. *The Lancet*, 2015. **386**(9991): p. 341-349.





# Üriner Sistem Taşlarının Çıkarılmasında Genel Öneri ve Önlemler

Akif Ersoy ERKMEN, Emrah YÜRÜK

Üriner sistem taşlarının cerrahi tedavi planı; taşın boyutu, bulunduğu yer, taş sayısı ve taşın yapısı gibi birçok parametre değerlendirilerek her hasta için özelleştirilmelidir. Ayrıca hastanın toplayıcı sistem anatomisi ve planlanacak cerrahi tedaviye uygunluğu da karar verme aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Üriner sistem taşlarının çıkartılmasında üreterorenoskopi (URS), retrograd intrarenal cerrahi (RIRC), perkütan nefrolitotomi (PNL), laparoskopik ve robotik cerrahi ve çok nadir özellikli durumlarda açık cerrahi yöntemleri mevcuttur.

Klinik olarak stabil ve 4 hafta içerisinde medikal ekspulsif tedaviyle (MET) ya da spontan olarak düşürüle-

meyen üreter taşlarında; 5mm'den büyük üst-orta kaliks taşlarında ve 10mm'den büyük alt kaliks taşlarında beden dışı şokdalga tedavisi (ESWL) uygunsuzluğu varsa ya da denenmiş ancak başarısız olunmuşsa ya da hasta tercihi olarak yukarıda belirtilen yöntemler kılavuzlar doğrultusunda tercih edilmelidir (Tablo 1 ve Tablo 2).

Taş çıkartılması için yapılacak cerrahi işlemlerde genel cerrahi prensiplerine ek olarak uyulması gereken öneriler mevcuttur:

- Endoürolojik girişimlerde güvenlik kılavuz teli mutlaka kullanılmalıdır.
- URS sırasında üreter yaralanması şüphesi olmayan, üreteral darlık veya taş parçalarının geçi-

**Tablo 1.** Üreter Taşlarında Tedavi Önerileri (EAU 2024)

Taş Yeri	Boyutu	Tedavi
Proksimal	>10mm	1.URS (antegrad veya retrograd) 2.ESWL
	<10mm	URS veya ESWL
Distal	>10mm	1.URS 2.ESWL
	<10mm	URS veya ESWL

**Tablo 2.** Böbrek Taşlarında Tedavi Önerileri (EAU 2024)

Taş yeri	Boyutu	Tedavi şekli
Bütün böbrek taşlarında (10-20mm arası alt kaliks taşları hariç)	>20mm	1.PNL 2.RIRC veya ESWL
	10-20mm	ESWL veya RIRC/PNL
	<10mm	1.RIRC veya ESWL 2.PNL
Alt kaliksiyel sistem	10-20mm	ESWL açısından uygunsuzluk varsa 1.RIRC/ PNL 2.ESWL
		Yoksa ESWL veya RIRC/PNL

şini engelleyen diğer anatomik problemi olmayan, normal kontralateral böbreği olan, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan ve ikinci bir URS prosedürü planlanmayan hastalarda cerrahi işlem sonunda üreteral stent takılmayabilir.

- Çıkarılan taşlar analize gönderilmelidir.
- Özellikle enfeksiyon taşlarından şüpheleniliyorsa rezidü taş parçaları mevcutsa, hastalara taşsız hale gelmeleri için endoskopik prosedürler önerilmelidir.

Taş çıkartılması açısından tedavi planı öncesinde genel olarak tedavi süreci ve tedavi şeklini etkileyecek faktörler (antibiyoterapi planı, hastanın antikoagülan kullanımı, obezite, taşın yapısı ve kontraendikasyonlar) belirlenmeli ve önlemler alınarak tedavi planı yapılmaktadır.

## ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Tedavi planı yapılırken hastalar mutlaka idrar kültürü ve/veya idrar mikroskopisi ile idrar yolu enfeksiyonu açısından değerlendirilmeli ve eğer enfeksiyon bulgusu varsa işlem öncesi bu enfeksiyon her zaman tedavi edilmelidir. Klinik olarak önemli enfeksiyonu ve eşlik eden tıkanıklığı olan hastalarda, taş çıkarma işlemi öncesinde birkaç gün süreyle retrograd yada perkütan yollu drenaj yapılmalı ve drenaj sonrası yeniden idrar kültürü alınmalı, hasta klinik olarak stabil hale geldikten sonra cerrahi planlanmalıdır. Ayrıca endoskopik müdahale sırasında purulen idrarla karşılaşılması durumunda taş çıkarma işlemine devam edilmemeli, uygun drenaj sağlanmalı, antibiyotik tedavisine devam edilmeli ve yeni bir idrar kültürü alınmalıdır.

İşlem öncesi enfeksiyon olmadığı gösterilmiş olan hastalarda üreteroskopi öncesinde tek doz profilaktik antibiyotik verilmesinin yeterli olduğu bulunmuştur. PNL uygulanan hastaların geniş bir veri tabanının gözden geçirilmesinde, negatif başlangıç idrar kültürü olan hastalarda antibiyotik profilaksisinin postoperatif ateş ve diğer komplikasyon oranını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Üç meta-analize dayanan ve çeşitli kaliteye sahip küçük serilerden elde edilen verilerin birleştirilmesiyle, PNL öncesinde tek doz antibiyotik yerine uzun süreli preoperatif profilaktik antibiyotik tedavisinin, işlem sonrası enfeksiyon riski preoperatif değerlendirilmede öngörülen hastalarda postoperatif sepsis ve ateşi anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur. Sadece orta ile yüksek enfeksiyon riski taşıyan hastaları (preoperatif stent veya nefrostomi takılı olan veya pozitif idrar kültürü bulunan hastalar) içeren bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) yedi günlük preoperatif an-

tibiyotik tedavisi, iki günlük tedaviye kıyasla post-PNL sepsis riskini üç kat azaltmıştır. Diğer taraftan postoperatif enfeksiyon riskini gözetmeksizin örneklemelerin seçildiği çalışmalarda, indüksiyon sırasında verilen tek doz antibiyotik profilaksisi, uzun süreli preoperatif tedaviye eşdeğer bulunmuştur. Buna karşın, uzun süreli postoperatif antibiyotik tedavisi, preoperatif tek doz antibiyotik tedavisinden üstün bulunmamıştır. Ulusal ve bölgesel antibiyotik direnci önemli ölçüde farklılık gösterebileceğinden, antibiyotik profilaksisinde tercih edilecek antibiyotik seçimi ulusal veya bölgesel antimikrobiyal duyarlılığa göre özelleştirilmelidir.

Bu sebeplerle herhangi bir tedavi planlanmadan önce bir idrar kültürü alınmalı veya idrar mikroskopisi yapılmalı, taş çıkarmadan önce idrar yolu enfeksiyonları dışlanmalı veya tedavi edilmeli ve endürolojik tedavi görecektir tüm hastalara perioperatif antibiyotik profilaksisi önerilmelidir.

## ANTİTROMBOTİK TEDAVİ VE TAŞ TEDAVİSİ

Kanama bozukluğu olan veya antitrombotik tedavi gören hastalar, taş yönetimi kararı verilmeden önce uygun tedavi önlemleri için bir iç hastalıkları uzmanına ya da tedaviyi başlatan hekimine yönlendirilmelidir.

Düzeltilenmiş kanama bozukluğu olan hastalarda ESWL, PNL, perkütan nefrostomi takılması ve laparoskopik/robotik/açık cerrahi yöntemler kanama veya perinefrik hematoma açısından yüksek riskli prosedürlerdir.

ESWL, altta yatan koagülopatinin düzeltilmesinden sonra uygulanabilir ve güvenlidir.

Düzeltilenmiş bir kanama bozukluğu veya devam eden antitrombotik tedavi durumunda URS ve RIRC, ESWL ve PNL'ye kıyasla daha az morbidite ile ilişkili olduğundan alternatif olarak düşünülmelidir. Anti-platelet ajanların uygun şekilde kesilmesine ve standart protokollere uyulmasına rağmen, PNL sonrası tüp drenajında uzun süreli hematüri rapor edilmiştir. Bu hasta grubunda sadece fleksibl üreteroskopi (URS) ile ilgili veriler mevcut olup, bu veriler, proximal ureter

**Tablo 3.** Kanama riski sınıflandırması

Düşük riskli işlemler	Sistoskopi Fleksibl sistoskopi Üreteral kateterizasyon Üreteral stent çıkartılması Üreteroskopi
Yüksek riskli işlemler	ESWL Perkütan nefrostomi takılması Perkütan nefrolitotomi

**Tablo 4.** Taş çıkarma işleminde anti-trombotik tedavi için önerilen stratejiler (Bir kardiyolog veya iç hastalıkları uzmanıyla iş birliği içinde, tedavinin kesilmesi ile elektif cerrahi işlemlerin ertelenmesi arasındaki risk ve faydaları değerlendiriniz.)

İlaç/etken madde	Planlanan işlemin kanama riski	Tromboemboli riski		
		Düşük	Orta	Yüksek
Warfarin Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	Düşük risk	Devam edilebilir	Köprü tedavisi	Köprü tedavisi
	Yüksek risk	Uygun bir aralıkta geçici olarak kesilebilir. Köprü tedavisi güçlü şekilde tavsiye edilir.	Köprü tedavisi	Köprü tedavisi
Aspirin	Düşük risk	Devam edilmeli	Devam edilmeli	Elektif cerrahi: Ertenmeli Ertelenemez cerrahi:Devam edilmeli
	Yüksek risk	Kesilmeli	Elektif cerrahi: Ertelenmeli Ertelenemez cerrahi: mümkünse, devam edilmeli	Elektif ;Ertelenmeli Ertelenemez cerrahi:Devam edilmeli
Klopidogrel Tikosgrel Prasugrel Kangrelor	Düşük risk	5 gün önce kesilmeli Yükleme dozu ile 24-72 saat içinde başlanmalı	Devam edilmeli	Elektif cerrahi: Ertenmeli Ertelenemez cerrahi:Devam edilmeli
	Yüksek risk	5 gün önce kesilmeli Yükleme dozu ile 24-72 saat içinde yeniden başlanmalı	Elektif ise Ertele Ertelenemezse; 5 gün önce kesilmeli Köprü tedavisi	Elektif ise Ertele Ertelenemezse; 5 gün önce kesilmeli Köprü tedavisi

(Köprü tedavisi; antikoagülan ilaçların geçici olarak kesilmesi gereken durumlarda başka bir antikoagülan veya antiplatelet tedavi uygulanması)

taşlarının tedavisinde URS'nin üstünlüğünü desteklemektedir. URS, kanama bozukluğu veya antikoagülasyon tedavisi gören hastalarda güvenli olsa da, bireyselleştirilmiş bir hasta yaklaşımının geçerli olduğu bilgisi akıldan çıkarılmamalıdır.

Sonuç olarak yüksek trombotik komplikasyon riski taşıyan asemptomatik kaliks taşı olan bir hastada aktif izlem önerilmelidir. Yüksek riskli hastalarda antitrombotik tedavinin geçici olarak kesilmesi veya köprü tedavisi uygulanması kararı ilgili branş (dahiliye / kardiyoloji / göğüs hastalıkları / nöroloji) uzmanı ile birlikte belirlenmelidir. Taş çıkarma işlemi zorunlu ise ve antitrombotik tedavi değiştirilemiyorsa, düşük morbidite nedeniyle retrograd (fleksibl) üreteroskopi (RIRC) tercih edilmelidir.

## OBEZİTE

Vücut kitle indeksi (BMI) yüksek olan hastalarda anestezi ile ilişkili riskler artmaktadır. Ayrıca obez hastalarda cilt - taş mesafesi artması nedeniyle ESWL ve PNL'nin tedavi başarı oranları azalmaktadır. Bu nedenler tedavi seçiminde obezite mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

## TAŞ YAPISI

Özellikle kontrastsız BT'de homojen ve yüksek yoğunluklu saptanan kalsiyum oksalat monohidrat, kalsiyum fosfat veya sistin içeren taşlar serttir. BT'de yoğunluğu 1000 Hounsfield ünitesinden (HU) fazla olan taşların ESWL ile tedavi edilme olasılığı daha düşüktür. PNL veya RIRC ve URS büyük ve ESWL'ye dirençli taşların çıkarılması için alternatiflerdir.

Tedavi yöntemine karar vermeden önce taşın yapısını, hastanın geçmiş öyküsünü, hastanın önceki taş analizlerini veya kontrastsız BT'deki HU birimini göz önünde bulundurulmalıdır.

## KONTRAENDİKASYONLAR

ESWL aşağıdaki durumlarda kontraendikedir:

- Gebelik (fetüs üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle)
- Tedaviden en az 24 saat önce ve 48 saat sonra dengelenmesi gereken kanama bozuklukları
- Kontrol altına alınamamış idrar yolu enfeksiyonları
- Ciddi iskelet deformiteleri ve şiddetli obezite gibi taşın hedeflenmesini engelleyen durumlar

- Taş yakınında arteriyel anevrizma saptanması
- Taşın distalinde tıkanıklığa sebep olan patolojilerin saptanması

URS genel anestezi veya tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonları gibi genel sorunlar dışında tüm hastalarda uygulanabilir.

PNL öncesinde antikoagülan tedavi kesilmelidir ve antikoagülan tedavisi durdurulan hastalarda ameliyat süresince ve sonrasında dikkatli yakın takip gereklidir. Ayrıca tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu, gebelik, planlanan perkütan giriş alanında tümör ya da şüpheli kitle varlığı olan durumlarda PNL kontraendikedir.

Endoürolojik girişimler böbrek fonksiyonunu olumsuz etkilemese de preoperatif böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, diyabet ve hipertansiyonu olan hastalar dikkatli takip edilmelidir. Ayrıca, böbrek fonksiyonu bozulmuş ve eşlik taş hastalığı olan hastaların, böbrek fonksiyonlarını korumak veya artırmak amacıyla yapılan taş çıkartılması tedavilerinden fayda görebileceği saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Yu, J., et al. Antibiotic prophylaxis in perioperative period of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *World J Urol*, 2020. 38: 1685.
2. Mariappan, P., et al. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Urol*, 2005. 173: 1610.
3. Deng, T., et al. Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and metaanalysis of comparative studies. *BJU Int*, 2018. 122: 29.
4. Chew, B.H., et al. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. *J Endourol*, 2016. 30: 63.
5. Schnabel, M.J., et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for stone therapy. *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 89.
6. Gravas, S., et al. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. *J Urol*, 2012. 188: 843.
7. Danilovic, A., et al. One week pre-operative oral antibiotics for percutaneous nephrolithotomy reduce risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2023. 49: 184.
8. Jung, H.D., et al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2022. 17: e0267233.
9. Sur, R.L., et al. A Randomized Controlled Trial of Preoperative Prophylactic Antibiotics for Percutaneous Nephrolithotomy in Moderate to High Infectious Risk Population: A Report from the EDGE Consortium. *J Urol*, 2021. 205: 1379.
10. Zhou, G., et al. The influencing factors of infectious complications after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*, 2022. 51: 17.
11. Klingler, H.C., et al. Stone treatment and coagulopathy. *Eur Urol*, 2003. 43: 75.
12. Kefer, J.C., et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrostolithotomy in patients on anticoagulant therapy. *J Urol*, 2009. 181: 144.
13. Baron, T.H., et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*, 2013. 368: 2113.
14. Naspro, R., et al. Antiplatelet therapy in patients with coronary stent undergoing urologic surgery: is it still no man's land? *Eur Urol*, 2013. 64: 101.
15. Eberli, D., et al. Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol*, 2010. 183: 2128.
16. Razvi, H., et al. Risk factors for perinephric hematoma formation after shockwave lithotripsy: a matched case-control analysis. *J Endourol*, 2012. 26: 1478.
17. Schnabel, M.J., et al. Incidence and risk factors of renal hematoma: a prospective study of 1,300 SWL treatments. *Urolithiasis*, 2014. 42: 247.
18. Schnabel, M.J., et al. Antiplatelet and anticoagulative medication during shockwave lithotripsy. *J Endourol*, 2014. 28: 1034.
19. Aboumarzouk, O.M., et al. Flexible ureteroscopy and holmium:YAG laser lithotripsy for stone disease in patients with bleeding diathesis: a systematic review of the literature. *Int Braz J Urol*, 2012. 38: 298.
20. Elkoushy, M.A., et al. Ureteroscopy in patients with coagulopathies is associated with lower stonefree rate and increased risk of clinically significant hematuria. *Int Braz J Urol*, 2012. 38: 195.
21. Sharaf, A., et al. Ureteroscopy in Patients with Bleeding Diatheses, Anticoagulated, and on AntiPlatelet Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Endourol*, 2017. 31: 1217.
22. Sahin, C., et al. Transient cessation of antiplatelet medication before percutaneous stone surgery: does it have any safety concern on bleeding related problems? *Urolithiasis*, 2017. 45: 371.
23. Kuo, R.L., et al. Use of ureteroscopy and holmium:YAG laser in patients with bleeding diatheses. *Urology*, 1998. 52: 609.
24. Altay, B., et al. A review study to evaluate holmium:YAG laser lithotripsy with flexible ureteroscopy in patients on ongoing oral anticoagulant therapy. *Lasers Med Sci*, 2017. 32: 1615.
25. Gupta, A.D., et al. Coronary stent management in elective genitourinary surgery. *BJU Int*, 2012. 110: 480.
26. Delakas, D., et al. Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral stones employing a second-generation lithotripter. *J Endourol*, 2003. 17: 201.
27. El-Nahas, A.R., et al. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *Eur Urol*, 2007. 51: 1688.
28. Lee, J.Y., et al. Stone heterogeneity index as the standard deviation of Hounsfield units: A novel predictor for shock-wave lithotripsy outcomes in ureter calculi. *Sci Rep*, 2016. 6: 23988.
29. Ohmori, K., et al. Effects of shock waves on the mouse fetus. *J Urol*, 1994. 151: 255.
30. Strem, S.B., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with bleeding diatheses. *J Urol*, 1990. 144: 1347.
31. Carey, S.W., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with calcified ipsilateral renal arterial or abdominal aortic aneurysms. *J Urol*, 1992. 148: 18.
32. Reeves, T., et al. Role of Endourological Procedures (PCNL and URS) on Renal Function: a Systematic Review. *Curr Urol Rep*, 2020. 21: 21.
33. Mehra, K., et al. Percutaneous Nephrolithotomy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Urol Int*, 2022. 106: 461.

# Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi: ESWL, Kemoliz

Mustafa AYDIN, Emrah KÜÇÜK

## EKSTRAKORPOREAL ŞOK DALGA LİTOTRİPSİ (ESWL)

### ESWL'nin gelişimi ve teknik bilgiler

Yakın geçmişte bakıldığında ilk olarak 1980'li yıllarda üroloji pratiğine giren ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL) zamanla üriner sistem taş hastalığına bakış açısını değiştirmiştir. ESWL uygulama kolaylığı, daha az invaziv olması, ayaktan tedavi olarak uygulanması, düşük morbidite ve mortalite oranları nedeniyle zamanla üriner sistem taş hastalığında ilk tedavi seçeneği olmuştur.

Alternatif tedavilerden biri olan ESWL vücut dışında bir kaynaktan oluşturulan şok dalgalarıyla hastada bulunan taşın odaklanarak kırılması işlemidir. ESWL tedavisinin amacı taşın fragmente parçalara ( $\leq 4$  mm) kırılması sonucu üriner sistemden atılımının sağlanmasıdır. Şok dalgalarının etkisi ilk olarak uçaklar üzerinde yağmur damlalarının oluşturduğu hasarın araştırılması esnasında tespit edildiğinden ilk ESWL cihazı olan HM-1 (Human Model-1) 1980 yılında bir uçak firması olan Dornier tarafından geliştirilmiştir. 1982 yılında bu ESWL cihazını Chaussy ve ark. 60 köpek ve 21 insan üzerinde kullanmışlardır. 1984 yılında ise genel anestezi altında bir su tankı içerisinde taş kırma işlemi yapabilen Dornier HM-3 (Dornier MedTech, Wessling, German) ESWL cihazı geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur.

Sistemik olarak birinci nesil litotriptörler geliştirilerek ikinci nesil litotriptörler kullanıma girmiştir ve düşük maliyet, ağrısız uygulama, daha kolay kullanım ve daha iyi odaklanma sağlanmıştır. Fakat birinci nesil HM-3 litotriptörün sağladığı taşsızlık oranına ulaşamamıştır. 1990'lı yılların başlarında ise üçüncü nesil litotriptörlerin üretilmesiyle daha iyi odaklanma ve

daha geniş enerji yelpazesi sunulmuştur. Bu cihazlarda sadece floroskopik görüntü almanın yanında ultrasonografik görüntü ile veya her ikisinin kombinasyonu ile görüntü alınabilmesi sağlanmıştır.

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsinin çalışma prensibinde günümüzde elektrohidrolik, elektromanyetik ve piezoelektrik olmak üzere 3 farklı enerji ve odaklama sistemi kullanılmaktadır. Vücut içerisinde taşın kırılması şok dalgalarının taş üzerinde oluşturmuş olduğu çatlaklar sayesinde olmaktadır. Şok dalgalarının oluşturduğu stresin en yoğun noktasından başlayan çatlaklar tekrarlanan kırma seanslarıyla birleşir ve kırılma daha da ilerler. Kavitasyon, çekirdekten parçalanma, yarıma ve kesme, yarı statik sıkma ve dinamik sıkma gibi taşın kırılmasını açıklamaya yönelik teoriler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda taşın kırılmasında enerjinin üretim şekli ve odak genişliği etkili olan en önemli faktörlerdir.

Mevcut görüntüleme yöntemlerinin teknoloji ile gelişmesiyle üriner sistem taş hastalığında erken teşhis oranları artmıştır ve bunun sonucunda ESWL tedavisinin uygulanabilirliği de artmıştır. Taşın büyüklüğü, taşın sertliği, taşın yerleşim yeri, taşın yerleşim yerinin anatomik farklılıkları, hastanın fiziki durumu, hasta uyumu ve cihazın etkinliği ESWL başarısını etkileyen faktörlerdir. Kontrastsız bilgisayarlı tomografide taşın yoğunluğu 1000 Hounsfield ünitesinden (HU) fazla ise ESWL tedavisinden fayda göremeyebilir. Hastaya ait faktörlerden vücut kitle indeksi ve taş ile cilt arasındaki mesafe arttıkça ESWL başarısı ciddi anlamda düşmektedir. Ayrıca ESWL başarısı operatörün tecrübesine bağlıdır ve iyi sonuçlar tecrübeli kliniklerde alınmaktadır.

İdeal olması gereken şok dalga frekansı 1.0 ile 1.5 Hz aralığındadır. Şok dalga frekansı 120'den 60-90 şok dalga/dk'ya düşürmek taşsızlık oranlarını iyileştirir.

Ultra yavaş frekans 30 şok dalgası/dk taşsızlık oranını artırabilir. Doku hasarı şok dalga frekansı ile artar.

Negatif ucun pozitif ucun önünde olduğu bir şok dalgası oluşturan basınç artırıcı reflektör kavitasyon aktivitesinin supresyonu ile sonuçlanır. Basınç artırıcı reflektörler rijit reflektörler ile karşılaştırıldığında böbrekte hasar oluşturmadığı görülmüştür. Her seansta verilebilecek şok dalgalarının sayısı, litotriptör ve şok dalga gücüne bağlıdır. Maksimum şok dalga sayısı konusunda fikir birliği yoktur. Düşük enerjiyle başlayıp gücü kademeli olarak arttırmak vazokonstrüksiyona neden olarak böbrek hasarını azaltmakta ve hasta uyumunu da artırmaktadır. Hayvan çalışmaları ve prospektif randomize bir çalışma, kademeli güç ile kullanıldığında daha iyi taşsızlık oranları olduğunu (%96'ya karşı %72) göstermiştir, ancak kademeli güç kullanılıp kullanılmadığına bakılmaksızın ESWL sonrası fragmantasyon veya komplikasyon kanıtı için hiçbir fark bulunmamıştır.

Tekrarlanan ESWL seansları arasında gerek duyulan aralıklar hakkında kesin bir veri yoktur. Genellikle ikinci ESWL seansı ilk seanstan 48-72 saat sonra gerçekleştirilir. Bununla birlikte, klinik deneyimler tekrarlanan seansların mümkün olduğunu göstermektedir. Üreter taşları için seansların aynı gün içerisinde tekrar edilebileceği bilinmektedir. ESWL sonrası endoskopik litotripsi ihtiyacı olan hastalarda en az 3-4 hafta beklenmesi önerilir.

Tedavi başlığının yastığı ile hastanın cildi arasında uygun akustik bağlantı önemlidir. Bağlantı jelindeki kusurlar (hava cepleri) şok dalgalarının %99'unu saptırır. Birleştirilmiş tedavi başlığını hastanın cildi arasından hafifçe kaydırmak, hava kabarcıklarının giderilmesine yardımcı olur ve bağlantının iyileştirilmesine yardımcı olur. Ultrason jeli litotripsi bağlantı maddesi olarak kullanılan en yaygın ajandır. Oluşturulan jel tabakasında %2'lik hava kabarcığı varsa, şok dalgalarının iletilmesini engelleyerek taşın kırılmasını %20 ile %40 oranında azaltmaktadır. Tedavi sonuçları operatöre bağlıdır ve deneyimli klinisyenler daha iyi sonuçlar elde eder. İşlem sırasında lokalizasyonun dikkatli görüntüleme kontrolü sonuç kalitesine katkıda bulunur.

## BÖBREK VE ÜRETER TAŞLARINDA ESWL

Böbrek taşı tedavisinde retrograd intrarenal cerrahi (RIRS), perkütan nefrolitotomi (PNL) ve ESWL sıklıkla kullanılan mevcut tedavi yöntemleridir. ESWL sonrası taşsızlık oranları taş boyutuyla ters orantılıdır. Üst kaliks, orta kaliks ve pelvis taşları 20 mm'ye kadar ESWL ile tedavi edilebilir (**Tablo 1**). Alt kaliks taşlarında ESWL ile başarı oranı üst kaliks, orta kaliks ve pel-

vis taşlarına göre daha düşüktür. Alt kaliks taşlarında kırılan parçalar kaliks içerisinde kalarak tekrardan taş oluşumuna neden olabilir. Alt kaliks taşları için ESWL sonrası taşsızlık oranları %25-95'dir. 10 mm altındaki alt kaliks taşları için bile endoskopik prosedürlerin kullanılması güncel raporlarla desteklenmektedir. 20 mm'den büyük böbrek taşları PNL ile tedavi edilemiyorsa RIRS veya ESWL ile tedavi edilebilir. Taş boyutunun artması nedeniyle bu durumda üreteral stent ihtiyacı gerekmektedir.

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi başarısını etkileyen faktörler; dik infundibulopelvik açı, dar infundibulum, infundibulumun uzun olması, uzun kaliks, sert taşlar (kalsiyum oksalat monohidrat, brusit veya sistin) ve ciltten taşa olan mesafenin uzun olmasıdır. Üreter taşlarının tedavisinin planlanmasında da en önemli iki unsur taşın yeri ve büyüklüğüdür. ESWL, 10 mm üzerindeki proksimal ve distal üreter taşlarında URS sonrası 2. seçenekken, 10 mm altında ise URS ile birlikte ilk seçenektir (**Tablo 2**).

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi ile URS karşılaştırıldığında URS'nin ilk dört haftada taşsızlık oranı daha yüksek iken, üçüncü ayın sonunda aralarında anlamlı fark gözlenmemiştir. URS sonrası daha az tekrar tedavi ve ikinci prosedüre ihtiyaç varken, URS'nin daha yüksek komplikasyon oranları ve daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 1.** Böbrek Taşlarında Tedavi Önerileri (EAU 2024)

Taşın Yeri	Boyutu	Tedavi Şekli	
Renal Pelvis ve Üst Kaliks	> 20 mm	1. PNL 2. RIRS veya ESWL	
	10-20 mm	ESWL veya Endüroloji	
	< 10 mm	1. ESWL veya RIRS 2. PNL	
Alt Kaliks	> 20 mm ve < 10 mm	Renal Pelvis ve Üst kaliks ile aynı	
	10-20 mm	ESWL için olumsuz faktörler varsa	1. Endüroloji 2. ESWL
		Yoksa	ESWL veya Endüroloji

**Tablo 2.** Üreter Taşlarında Tedavi Önerileri (EAU 2024)

Taşın Yeri	Boyutu	Tedavi Şekli
Proksimal Üreter	> 10 mm	1. URS 2. ESWL
	< 10 mm	ESWL veya URS
Distal Üreter	> 10 mm	1. URS 2. ESWL
	< 10 mm	ESWL veya URS

## ESWL İÇİN KONTRENDİKASYONLAR

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi tedavisinin kontrendike olduğu durumlar şunlardır:

- Taşın distalinde anatomik tıkanıklıklar
- Taş çevresinde arteriyel anevrizma
- Taşın hedeflenmesini engelleyen ciddi iskelet deformiteleri ve morbid obezite
- Gebelik
- Kanama diyatezleri
- Kontrolsüz üriner sistem enfeksiyonları

Fetüs üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle gebelikte ESWL uygulanmamalıdır. Düzeltilmemiş kanama diyatezi olan hastalarda ESWL yapılması kanama ve perirenal hematoma açısından yüksek riskli bir işlemdir. Altta yatan koagülopatinin düzeltilmesinden sonra ESWL güvenlidir ve uygulanabilir. Kanama diyatezleri ESWL'den önceki 24 saat ve sonraki 48 saatlik zamanda gerekli replasmanlar ve önlemler alındığı takdirde ESWL yapılabilir. Hasta antikoagülan tedavi alıyorsa ESWL öncesi ilgili bransa konsülte edilerek kesilmesi veya kesilemiyorsa işlemin ertelenmesi önerilmektedir. Üriner sistemde obstrüksiyon gelişmişse perkütan nefrostomi veya üreteral stent konulup antibiyotik tedavisi sonrasında ESWL yapılmalıdır.

## ESWL TEDAVİSİNDE AĞRI KONTROLÜ VE ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi tedavisinde hasta uyumu tedavinin başarısında önemli bir faktördür. Hastanın tedavi sırasında ağrı hissetmesi sonucunda hasta hareket edecek, solunum derinliği ve sıklığı da artacaktır. Bu durum odaklanma sorununa neden olarak tedavi başarısını düşürecektir. Odaklanmama sorunu olmaması için ağrının dikkatli kontrolü gereklidir. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi öncesinde standart bir antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Fakat ESWL öncesi hastaya stent yerleştirilmişse ve bakteri yükünün arttığı durumlarda (kalıcı kateter, nefrostomi tüpü veya enfeksiyon taşları) profilaksi önerilir. Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü bakılması önerilmektedir.

## ESWL ÖNCESİ STENT UYGULANMASI

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi'den (ESWL) önce stentlerin rutin kullanımı taşsızlık oranlarını değiştirmede için önerilmemektedir. Bununla birlikte stent uygulanması hastalarda dizüri, suprapubik ağrı, pollakiüri ve urgency şikayetlerine neden olabilir. Fakat stent

kullanımı taş yolu oluşumunu azaltabilir ve plansız yeniden hastaneye yatışları önlemede değerlidir. Soliter böbrekli hastalarda anüri oluşabileceği için ESWL öncesi stent uygulaması önerilmektedir.

## ESWL TEDAVİSİNDE KALP PİLİ VARLIĞI

Kalp pili olan hastalar, uygun teknik önlemlerin alınması koşuluyla ESWL ile tedavi edilebilir. İmplant edilmiş kardiyoverter defibrilatörlü (ICD) hastalar özel dikkatle yönetilmelidir (ateşleme modu ESWL tedavisi sırasında geçici olarak yeniden programlanır). Ancak yeni nesil litotripterlerde bu gerekli olmayabilir. Bu hastalarda ESWL öncesi kardiyoloji konsültasyonu istenmesi uygun olacaktır.

## ESWL SONRASI TEDAVİ VE TAKİP

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi sonrası medikal ekspulsif tedavi (MET) verilmesi taşların atılımını hızlandırdığı ve taşsızlık oranlarını arttırdığını destekleyen birçok çalışma vardır. Medikal ekspulsif tedavi aynı zamanda hastalarda analjezik ihtiyacını da azaltabilir. Mekanik perküsyon ve diüretik tedavisi taşsızlık oranlarını önemli ölçüde iyileştirebilir ve ESWL'den sonra taş geçişini hızlandırabilir. Hastalara bol oral hidrasyon önerilmeli ve özellikle alt kaliksteki taşlar için baş ağrı durma egzersizleri tavsiye edilmelidir.

Rezidü taşların belirlenmesi için en uygun zaman ESWL'den 4 hafta sonrasıdır. Rezidü taşların tespit edilmesinde duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemi kontrastsız bilgisayarlı tomografidir. Bu rezidü taşların tespitinde ultrasonografi ve direkt üriner sistem grafisi de kullanılabilir.

## ESWL KOMPLİKASYONLARI

Perkütan nefrolitotomi (PNL) ve üreteroskopi (URS) ile karşılaştırıldığında ESWL'nin komplikasyon sayısı ve sıklığı daha azdır (**Tablo 3**). Taş parçaları ile ilgili komplikasyonları taş yolu oluşması, makroskobik hematüri, renal kolik ve rezidüel taşların büyümesidir. Kırılan taş parçalarının üreterde bir araya gelmesine taş yolu (steinstrase) denir. Taş yolu oluşması bazen idrar geçişini engeller ve bu durum hidronefroza ve enfeksiyona neden olabilir. Taş yolu oluşumunun en önemli sebebi ise taşın büyük parçalar halinde kırılmasıdır. ESWL sonrası taş yolu görülme oranı %4 oranındadır. ESWL yapılan hastaların %21-59'unda rezidüel fragmanların büyümesi gösterilmiştir. ESWL sonrası non-enfektif taşlarda bakteriüri %7.7-23 oranında görülürken sepsi-



**Tablo 3.** ESWL ile ilgili komplikasyonlar (EAU 2024)

Komplikasyonlar		%	
Taş parçalanması ile ilgili	Taş yolu	4	
	Makroskopik hematüri	17,2	
	Ağrı	12,1	
	Rezidüel taşların büyümesi	21-59	
	Yardımcı prosedür	6,9	
	Renal kolik	2-4	
Enfeksiyon	Non-enfektif taşlarda bakteriüri	7,7-23	
	Sepsis	0,15	
Dokuya etkisi	Renal	Semptomatik hematoma	0,21
		Asemtomatik hematoma	1,2
	Kardiyovasküler	Disritmi	11-59
		Morbid kardiyak olaylar	Nadir
	Gastrointestinal	Bağırsak perforasyonu	Nadir
		Dalak, Karaciğer hematomu	Nadir

sin görülme oranı %1'den daha azdır. Staghorn taşlara ESWL yapıldığında ise sepsis oranı artmaktadır. ESWL sonrası ciltte morarma olması geçici komplikasyonlardandır. ESWL sonrası böbrekte asemptomatik hematoma görülme oranı semptomatik hematoma göre daha az sıklıkta görülmektedir. Renal hasarı önlemek için atış sayısını azaltmak ve gücü ise kademeli artırmak fayda sağlayabilir. Tedavi edilen taş sayısının artması, kompleks taşlar ve artan ESWL süresi daha fazla ağrı ve hematüri sıklığıyla ilişkilendirilmiştir. ESWL sonrası disritmi görülme oranı %11-59 iken morbid kardiyak olaylar, bağırsak perforasyonu, dalak ve karaciğer hematomu ise nadir olan komplikasyonlardır. ESWL ile hipertansiyon ve diyabetes mellitus arasındaki ilişki belirsizdir. Tedavi sonrası erken dönemde hastaların %8'inde hipertansiyon görülmesine rağmen uzun dönemde rastlanılmamıştır. 115 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde ESWL sonrası Clavien I-II komplikasyonlar %18.4 görülürken Clavien III-IV komplikasyonlar %2.4 oranında görülmektedir.

## ÇOCUKLARDA ESWL

Çocukluk çağı taş hastalığı tedavisinde ESWL güvenli ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Üreter taşlarının çoğunda halen birinci basamak tedavidir. Taş 10 mm'den büyükse, taş gömülüysen, kalsiyum oksalat monohidrat veya sistin taşıysa, taş lokalizasyonu zorsa veya böbrek anatomisi uygun değilse başarı şansı düşüktür. Genellikle 10 yaş altı çocuklarda genel ve disosiyatif anestezi gerekirken, daha büyük ve koopere çocuklarda ise int-ravenöz sedasyon yapılması yeterlidir.

Taş boyutu arttıkça ESWL tedavi seans sayısı artmakta ve taşsızlık oranı düşmektedir. Renal pelvis ve proksimal üreter taşlarda ESWL başarısı genel olarak kalisiyel yerleşimli taşlara oranla daha etkilidir. Distal üreter taşlarında ESWL başarı oranı daha düşüktür. Çocuklarda ESWL sonrası taşsızlık oranı %70-90, tekrar tedavi oranı %4-5 ve vakaların %4-12.5'inde yardımcı prosedürlere ihtiyaç duyulduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Çocuklarda ESWL öncesi üreteral stent yerleştirilmesi kesinlik kazanmamıştır. Çalışmalar arasında stent yerleştirilmesi konusunda netlik olmasa da endikasyonlar arasında soliter böbrek, staghorn taş, büyük üreter taşı, obstrüksiyon veya anormal anatomik yapı yer almaktadır. ESWL çocuklarda az komplikasyon oranıyla birlikte iyi tolere edilse de, tek seans sonrası taşsız kalma oranları %44 gibi düşük bir seviyededir. Tekrarlayan taş kırma seansları tartışmalıdır, çünkü renal dokunun üzerinde şok dalgalarının etkisi net değildir. Çocuklarda yapılan sınırlı takip süresine sahip retrospektif çalışmalarda glomerüler filtrasyon hızı ve dimerkaptosüksinik asit fonksiyonel çalışmaları sonuçlarına göre ESWL ve PNL'nin renal morfolojik veya değişime neden olmadığı rapor edilmiştir.

Çocuklarda 1-2 cm arası radyoopak alt kaliks taşlarının tedavisinde ESWL ile mini-perkütanın karşılaştırıldığı bir çalışmada mini-perkütanın taşsızlık oranlarının daha yüksek olduğu ve yeniden tedavi oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Fakat mini-perkütanda hastanede yatış, ameliyat süresi, komplikasyon oranı ve radyasyona maruz kalmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir.

## ÖZEL DURUMLARDA ESWL

Üriner diversiyonlu hastalarda küçük üreter üst uç taşlarında ESWL tercih edilebilir. Fakat taşların temizlenmesinde genellikle endoürolojik bir girişim gerekebilir. Transplante böbrekteki taşlar için de ESWL tercih edilebilir. Küçük taşlarda olası komplikasyonların az olması nedeniyle ESWL uygulanabilir, ancak böbreğin anatomik lokalizasyonu itibarıyla ESWL başarısı düşüktür. Kaliks divertikülü ve at nalı böbreklerde ESWL güvenle uygulanabilir. Kaliks divertikülünde kaliks boynunun dar olması ve at nalı böbrekte uygunsuz anatomik pozisyon itibarıyla fragmente taş parçalarının dökülmesi zor olabilir. Morbid obez hastalarda ESWL başarısı düşük olduğu için PNL veya fleksibl URS tercih edilmesi daha uygundur.

## KEMOLİZ

Organik maddelerin kimyasal maddeler kullanılarak daha basit moleküllere ayrışması işlemine kemoliz denir. Üriner sistem taşlarının oral yolla veya perkütan irrigasyon ile kemolizi birinci tercih tedavi olabilir. Fakat bu tedavi haftalar sürebildiğinden, genelde endoürolojik yöntemler sonrası kalan rezidüel taşların eliminasyonu için kullanılırlar.

## PERKÜTAN İRRİGASYON KEMOLİZİ

Perkütan kemoliz pratik nedenlerden dolayı günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Enfeksiyon taşları ve teorik olarak ürik asit taşları için bir tedavi seçeneği olabilir. Struvit taşlarının çözünmesi için, Suby'nin G çözeltisi (%10 hemiacidrin; ph 3.5-4) kullanılabilir.

## ORAL KEMOLİZ

Ürik asitten oluşan fakat sodyum veya amonyum ürat taşlarından oluşmayan taşlar oral kemoliz ile çözülebilir. Önceki taş analizi taş bileşimi hakkında bilgi sağlayabilir. İdrar pH ölçümü ve X-ışını özellikleri taşın türü hakkında bilgi verebilir.

Oral kemoliz, alkalik sitrat veya sodyum bikarbonatın uygulanmasıyla idrarın alkalileştirilmesi esasına dayanır. İdrar pH'ı 7.0-7.2'ye ayarlanmalıdır. Kemoliz daha yüksek pH'da daha etkilidir, ancak bu kalsiyum fosfat taşı oluşumunu neden olabilir. Hastaların idrar pH'ını kendi kendilerine izleyerek alkalileştirici ilacın dozajını ayarlamaları gerekecektir. Retrospektif kontrollü bir çalışmada %80.5 oranında tam veya kısmi çözünme, %10.2 oranında devamsızlık ve %15.7 oranında

daha fazla müdahale gerektiren bir durum olduğunu göstermiştir.

Toplayıcı sistemin ürik asit taşı ile obstrüksiyonu durumunda, üriner drenaj ile birlikte oral kemoliz endikedir. Tamsulosin ile alkalizasyon kombinasyonu, 5 mm'den büyük taşlar için yapılan retrospektif kontrollü bir çalışmada gösterildiği gibi, distal üreteral ürik asit taşlarının spontan pasaj sıklığını artırabilir. ESWL sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olabilir ancak kanıtlar zayıftır.

**Tablo 4.** Kemoliz için kanıtların özeti (EAU 2024)

Kanıtların Özeti	Kanıt Değeri
Struvit taşlarının irrigasyon ile kemolizi sınırlı klinik durumlarda kullanılmıştır.	3
5 mm'den büyük ürik asit taşlarının kemolizi idrar ph 7,0'nin üzerinde olacak şekilde oral alkalizasyon ile sağlanabilir.	3
Özellikle 8 mm'den büyük obstrükte ürik asit taşları için oral kemoliz ile tamsulosin kombinasyonu her iki tedavinin de tek başına kullanılmasından daha etkilidir.	1b

**Tablo 5.** Kemoliz için önerilerin özeti (EAU 2024)

Öneriler (ürik asit taşlarının oral kemolizi)	Öneri Gücü
İdrar pH'ındaki değişiklikler bu tür ilaç tedavisinin doğrudan bir sonucu olduğu için hastayı; idrar pH'ını dipstick testi ile nasıl izleyeceği ve idrar pH'ına göre alkalileştirici ilaç dozunu nasıl değiştireceği hakkında bilgilendirin.	Güçlü
Ürik asit taşları için oral kemoliz sırasında ve sonrasında hastaları dikkatlice izleyin.	Güçlü
Üreter (daha büyük) taşları olan hastalarda oral kemoliz ile tamsulosini kombine edin. (Aktif müdahale endike değilse)	Zayıf

## KAYNAKLAR

- Chaussy C, Brendel W, Schm\_edt E. Extracorporeally Induced Destruction of K\_dney Stones By Shock Waves. Lancet. 1980;316(8207):1265-8.
- Rassweiler JJ, Knoll T, Ko`hrmann KU et al. Shock Wave Technology and Application: An Update. Eur Urol 2011; 59: 784-796.
- Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. BMJ 2007; 334: 468-472.
- Li, W.M., et al. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. Urol Int, 2007. 79: 124.
- Connors, B.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy at 60 shock waves/min reduces renal injury in a porcine model. BJU Int, 2009. 104: 1004.
- Maloney, M.E., et al. Progressive increase of lithotripter output produces better in-vivo stone comminution. J Endourol, 2006. 20: 603.
- Demirci, D., et al. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. J Endourol, 2007. 21: 1407.

8. Pishchalnikov, Y.A., et al. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. *J Urol*, 2006. 176: 2706.
9. Aboumarzouk, O.M., et al. Analgesia for patients undergoing shockwave lithotripsy for urinary stones - a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2017. 43: 394.
10. Honey, R.J., et al. A prospective study examining the incidence of bacteriuria and urinary tract infection after shock wave lithotripsy with targeted antibiotic prophylaxis. *J Urol*, 2013. 189: 2112.
11. Musa, A.A. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol*, 2008. 40: 19.
12. Shen, P., et al. Use of ureteral stent in extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2011. 186: 1328.
13. Wang, H., et al. Meta-Analysis of Stenting versus Non-Stenting for the Treatment of Ureteral Stones. *PLoS One*, 2017. 12: e0167670.
14. Ghoneim, I.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. *Urology*, 2010. 75: 45.
15. Platonov, M.A., et al. Pacemakers, implantable cardioverter/defibrillators, and extracorporeal shockwave lithotripsy: evidence-based guidelines for the modern era. *J Endourol*, 2008. 22: 243.
16. Oestreich, M.C., et al. Alpha-blockers after shock wave lithotripsy for renal or ureteral stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 11: CD013393.
17. Yuan, C., et al. Efficacy and Safety of External Physical Vibration Lithotripsy After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy or Retrograde Intrarenal Surgery for Urinary Stone: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endourol*, 2021. 35: 712.
18. Tzelvels, L., et al. Shockwave Lithotripsy Complications According to Modified Clavien-Dindo Grading System. A Systematic Review and Meta-regression Analysis in a Sample of 115 Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*, 2022. 8: 1452.
19. Kachrilas, S., et al. The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results. *Urolithiasis*, 2013. 41: 323.
20. Ong, A., et al. Selection and Outcomes for Dissolution Therapy in Uric Acid Stones: A Systematic Review of Literature. *Curr Urol Rep*, 2023. 24: 355.
21. El-Gamal, O., vd. Ürik asit distal üreter taşlarının tedavisinde potasyum sitrat ve tamsulosinin kombine kullanımının rolü. *Urol Res*, 2012. 40: 219.
22. Elbaset, MA, et al. 1-2,5 cm radyolüsent böbrek taşlarının optimal noninvazif tedavisi: oral çözünme tedavisi, şok dalgası litotripsi veya kombine tedavi-randomize kontrollü bir çalışma. *Dünya J Urol*, 2020. 38: 207.

# Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi: Üreterorenoskopi, Retrograd İntrarenal Cerrahi

Hakan KILIÇARSLAN, Levent TURAN, Kadir Ömür GÜNSEREN

Böbrek toplayıcı sistemine endoskopik ulaşım ilk kez 1964 yılında Marshall tarafından tanımlanmıştır. Çalışma kanalının da fiberoptik alete dahil edilmesi ile beraber 1995 yılında üreter taşları için ilk Holmium: Yttrium Aluminium Garnet (YAG) lazer kullanımını bildirmiştir. Fleksible üreterorenoskop teknolojisinde özellikle son iki dekatta, optik sistemlerinde, defleksiyon mekanizmasında yapılan geliştirmeler, lazer kırıcıların etkinliklerinin artırılması ve daha ince kalibrasyonlarda üreterorenoskoplar geliştirilmesi FURS kullanımına ilginin artmasına ve retrograd intrarenal cerrahinin (RİRC) hem 2 cm' den küçük hem de 2 cm üzerindeki böbrek taşı tedavisinde ilk tercih edilecek tedaviler arasına girmesine vesile olmuştur.(1,2)

## HASTA DEĞERLENDİRME

Retrograd intrarenal cerrahi öncesi hasta hazırlığı ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneyi içermelidir. Hikayede özellikle idrar yolu enfeksiyonu ve ateş varlığı sorgulanmalıdır. Her ne kadar RİRC minimal invaziv taş cerrahisi olarak sınıflansa da literatürde çok vaka yapan 11 endüroloğun serisinde bildirdiği 6 mortaliyeden dördü ürosepsise bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hikayede idrar yolu enfeksiyon varlığı dikkatle sorgulanmalıdır. Kanama diyatezi varlığı, antikoagulan tedavi alımı da sorgulanmalıdır. Kanama diyatezi varlığında gerekli önlemler alınıp, medikal tedavi ile RİRC uygulanabilir. RİRC öncesi üriner sistem taşı üriner ultrason, direk üriner sistem grafisi yol ile değerlendirilebilir, ancak kliniğimizde RİRC planladığımız hastayı non kontrast ince kesit spiral abdomen bilgisayarlı tomografi (NKBT) ile değerlendiriyoruz.

Amerikan Üroloji Derneği/ Endoüroloji derneği kılavuzunda taş tedavisinde SWL ile RİRS arasında karar vermede NKBT önermektedir. NKBT ile taş dansitesi ölçülmesi sonucu sert taşlarda (1000 HU üzeri) şok dalga litotripsi yerine RİRC öncelikle tercih edilebilir. NKBT ile ayrıca retrorenal kolon varlığını tespit edip RİRC sırasında karar değişikliği ile perkütan nefrolitotomiye geçilmesi durumunda kolon yaralanmasından kaçınmamızı sağlamaktadır. Ameliyat öncesi kan sayımı, kanama zamanları, böbrek fonksiyon testlerini içeren serum biyokimya testleri, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü bakılmalıdır. İşlem öncesi mutlaka negatif idrar kültürü sağlanmalıdır. Enfeksiyon taşlarında idrar kültürü negatiği sağlanamayabilir, böyle bir durumda Enfeksiyon Hastalıklarının görüşünü de alarak antibiyotik baskısı altında cerrahi yapılmalıdır ve cerrahi sonrası duyarlı antibiyotik tedavisi devam etmelidir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2024 kılavuzunda operasyon öncesinde idrar kültürü steril olan ve aktif enfeksiyon düşünülme hastalara tek doz intraoperatif antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Anestezi induksiyonu ile beraber verilen tek doz antibiyotiğin preoperatif başlanan proflaktik antibiyotik ile aynı etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Verilen antibiyotik gram negatif ve gram pozitif üropatojenleri kapsayan antibiyotik seçilmelidir. (3,4,5)

## CERRAHİ TEKNİK

Retrograd intrarenal cerrahi öncesi hastaya kontralateral bacağı daha aşağıda ve lateralde olacak şekilde litotomi pozisyonunu verilir. Sistoskopi veya semirijit üreterorenoskop (URS) ile kılavuz tel ve güvenlik teli

yerleştirilir, güvenlik teli çalışma teli yerinden çıktığında ihtiyaç halinde toplayıcı sisteme giriş yapılmasını sağladığı için önerilmektedir. fURS cihazı kılavuz tel üzerinden ilerletilir, üreter orifisinden geçerken 180 derece rotasyon hareketiyle kılavuz tel fURS cihazının uç kısmının distalinden proksimaline getirilir ve üretere geçiş sağlanır. Renal sisteme ulaştıktan sonra kılavuz tel çekilir ancak güvenlik teli vaka sonuna kadar tutulur. Güvenlik teli olarak double j (D/J) stent teli kullanılabilir. Taşa müdahalede lazer litotriptör ile birlikte gerektiğinde basket kateter kullanılabilir. İşlem sonunda hasta yaşına ve boyuna uygun D/J stent takılabilir.(4)

## RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİDE KULLANILAN CİHAZLAR

### FLEKSİBLE ÜRETERORENOSKOP

Fleksibl üreterorenoskopi cihazları tek veya çok kullanım özelliklerine göre, optik iletim sistemlerine göre, çalışma kanalı sayılarına göre gibi değişik faktörlere göre sınırlandırılabilir. Bu sınırlamalardan ilki tek kullanım veya çok kullanım özelliğine göre yapılmaktadır. Çok kullanımlık (reusable) cihazların dezavantajı maliyetlerinin yüksek olması ve ister cerrah kaynaklı isterse yardımcı sağlık personeli olsun tecrübesiz ellerde kullanım ömürlerinin ciddi anlamda kısalmasıdır. Yeniden kullanılabilir FURS' ların yüksek maliyeti; üretim, bakım, işleme, sterilizasyon, onarım ve personel ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada tekrar kullanılabilir üreterorenoskopi için prosedür başına toplam 1212-1743 ABD doları maliyeti mevcutken, tek kullanımlık üreterorenoskopinin prosedür başına 1300-3180 ABD doları maliyeti hesaplanmıştır. Tabi bu maliyetlerin ülkeden ülkeye farklılık göstereceği de akılda tutulmalıdır. Günümüzde çeşitli çaplarda ve değişik defleksiyon kabiliyetli FURS cihazları mevcuttur. Tek lümenli modern FURS cihazlarında çalışma kanalı çapı 3.6mm'dir. Yeni nesil cihazlarda defleksiyon 270 dereceye kadar olmakla birlikte lazer fiberinin bulunması defleksiyon miktarını azaltmaktadır.(resim 1) Alt kalikse ulaşırken aktif defleksiyona ek olarak pasif defleksiyon ile maksimum defleksiyona ulaşılır. Pasif defleksiyon fURS cihazının aktif kısım proksimalinin pelvise dayandırılmasıyla elde edilir. Fiber demetli fURS cihazlarında artan fiber sayısı görüntü kalitesi artırmakla birlikte hiçbir zaman lens sistemi (dijital veya video) ile edilen görüntü kalitesine ulaşamamaktadır. Görüntü kalitesini iyileştirme ve defleksiyonu arttırmak için uç kısmına yonga (chip on tip) yerleştirilen dijital fURS cihazları geliştirilmiştir. Dijital fURS

cihazlarında fiberlerden farklı olarak petek görüntüsü olmadan daha geniş açılı net görüntü elde edilmektedir. Bununla birlikte ilk dijital fURS cihazlarının çapı fiber fURS cihazlara göre 1,5 kat geniş idi. Kullanma süresiyle orantılı olarak fURS cihazının defleksiyon kabiliyeti azalmaktadır. 40. kullanım sonrası defleksiyon kaybı belirgin artmaktadır, ventral defleksiyonda %23 olan kayıp dorsalde %50'ye ulaşmaktadır. Günümüzde kullanılan fleksible cihazların teknik özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir. Dar açılı alt kaliks taşlarında aşırı defleksiyon yapmak yerine basket kateter ile taşın üst kalikse veya pelvise alınması cihazı korumada yardımcı olacaktır. Bunun yanında bu cerrahiye başlandığında yapılmaması gereken önemli husus fURS cihazının içinde lazerin çalıştırılmasıdır ve çalıştırıldığında direk termal hasar ile görüntü kaybına neden olur, bunu engellemek için lazer fiberi koruyucu kılıfını görecekteki şekilde sabitlemelidir. Sabitlemede endoskopik sabitleyiciler kullanılmalıdır. Ayrıca lazer fiberi defleksiyonu azalttığı için geri çekip defleksiyon yapıldıktan sonra lazer fiberinin itilmesi cihazın kılıfında delik açarak sıvı girişine neden olur. Tek kullanımlık lazer probu fURS cihazının tamir fiyatını yaklaşık yarı yarıya azaltmakla birlikte toplam harcama azalmamaktadır. Yine lazer probunun yerleştirmesi ve kullanımı sırasında oluşabilecek zararlar için lazer kılıfı geliştirilmiştir. Bu kılıf, lazer girişi sırasında uygulanan gerekli kuvveti azaltarak girişe bağlı mekanik hasarı azaltırken defleksiyon ve sıvı akımını da azaltmaktadır ve ayrıca lazerin enerji zararını engelleyememektedir, bu nedenlerle yaygın kullanıma girmemiştir. Temizleme esnasında kanalın içine pompa ile üreticinin önerdiği basınçta hava verilerek delikler tespit edilebilir ve erken fark edilen deliklerin minör tamirlerle düzeltilmesi maliyeti de azaltmaktadır. Dijital FURS cihazları daha uzun ömürlü olmakla birlikte, kullanımda dikkat edilmesi gereken kurallar vardır. Her işlem öncesi defleksiyon ve görüntü kalitesi ile birlikte cihazın kontrolü, lazerin cihazın ucunu



Resim 1. Fleksible üreterorenoskopun aktif kısım defleksiyonu

Tablo 1.

Marka	Model	Görün-tüleme Sistemi	Görüş Açısı (°)	Defleksiyon Açısı (Yukarı/Aşağı,°)	Uzunluk (mm)	Çalışma Kanalı (Fr)	Çap (Uç, Gövde, Fr)
Lumenis	Polyscope	Optik	-	180/0	-	3.6	8.0/8.0
Olympus	DUR-8 Elite	Optik	80	270/270	640	3.6	8.7/9.4
	DUR-8 Ultra	Optik	80	270/270	650	3.6	8.6/9.36
	DUR- D	Dijital	80	250/250	650	3.6	8.7/9.3
Olympus	URF P5	Optik	90	275/180	670	3.6	5.3/8.4
	URF P6	Optik	90	275/275	670	3.6	4.9/7.95
	URF P7	Optik	90	275/275	670	3.6	4.9/7.95
	URF V2	Dijital	80	275/275	670	3.6	8.5/9.9
Storz	FLEX- X2S	Optik	110	270/270	675	3.6	7.5/8.4
	FLEX- XC	Dijital	90	270/270	700	3.6	8.5/8.5
Wolf	Cobra- M	Optik	85	270/270	680	3.3 (dual)	6.0/9.9
	Viper	Optik	86	270/270	680	3.6	6.0/8.8
	Boa- vision	Dijital	-	270/270	-	3.6	8.7/-
	Cobra- vision	Dijital	-	270/270	-	3.6/2.4	9.9/-
Stryker	Flex Vision U500	Optik	90	275/275	640	3.6	6.9/7.1

düzken yerleştirilmesi, maksimum defleksiyonda lazerin kullanılmaması, uzun süre maksimum defleksiyondan kaçınmak, alt pol taşlarının basket ile üst kalikse yer değiştirilip kırılması, yüksek lazer enerjisinden kaçınılması önerilmektedir.(ICU, 19),(8-16)

## LAZER LİTOTRİPTÖRLER

1980'lerin sonunda kullanıma giren ilk lazerler uygulanan gücün fiber çapı ile ilişkili olması, kalsiyum oksalat monohidrat ve sistin taşlarını kıramaması sebepleriyle taş tedavisinde yaygınlaşmamıştır. Holmium:Yitrium-Aluminum-Garnet (Holmiyum- YAG) lazer, klinik kullanıma girmesiyle taş kırmada altın standart olmuştur. Taş tiplerinden bağımsız yüksek etkinlik ve fiber çapından bağımsız güç uygulaması ile FURS cihazı ile taş tedavisinde çok önemli yer almıştır. Holmiyum-YAG lazerin dalga boyu suyun absorpsiyon pik boyuna çok yakındır, bu nedenle su içinde olan taşta da doku da kullanılabilir. Mukozaya direk temasta penetrasyon derinliği 300-400 nm'dir. Taşın üzerine etkisi diğer lazer türlerinden farklı olarak fotomekanikten çok fototermaldir. Bu da taş migrasyonuna neden olmadan taşın parçalara ayrılması yerine ufalanmasını sağlamaktadır. Yeni geliştirilen thulium fiber lazerin (TFL) dalga boyu uygulama alanına göre ayarlanabilmektedir. Suya yakın dalga boyu taş kırmada kullanılabilir, ayrıca standart silikon lazer iletim fiberleri ile kullanılabilmesi fURS cihazı ile kullanımına olanak sağlamaktadır. Kullanımı sırasında oluşan yüksek ısı nedeniyle yüksek enerjide artmış sıvı irigasyon gerek-

liliği gibi kısıtlayıcı yönü yanında yüksek vuru hızı, yüksek güç dansitesi ile alternatif olarak sunulmaktadır. 2024 EAU kılavuzunda fURS yapılırken Holmium-YAG ya da TFL kullanılması önerilmektedir. Yeni bir gelişme olarak piyasaya sürülen thulium fiber lazer cihazlar holmiyum lazer cihazlar ile karşılaştırıldığında, su içerisinde dört kat daha yüksek absorpsiyon oranı, FURS cihazların daha rahat defleksiyonuna izin veren ince fiber avantajı (50-150 µm), darbe başına daha düşük enerji (0.025 J kadar düşük) ve daha yüksek maksimum darbe tekrarlaması oranı (2.000 Hz' e kadar) gibi avantajları bulunmaktadır. Lazer ile litotripside amaç taşı parçalamak yerine toz haline getirmektir, özellikle yumuşak taşlarda boyama (painting) tekniği tercih edilir. Bu teknikte 0.5 Joule'dan (J) başlayarak taşın sertliğine göre taş kırılmadan toz haline gelecek şekilde gücü ayarlanır ve lazer fiberi bir noktada sabit durmadan taşın üzerinde fırça ile boya yapar gibi gezdirilmez. Yeni tip cihazların bazı modellerinde lazer yüksek enerjide de parçalamadan toz haline getirebilmektedir. İkinci yöntem daha çok sert taşlarda tercih edilen delme yöntemidir. Bu yöntemde taşın bir tarafından başlayıp hat boyunca delerek ilerlenir, ancak taşın orta noktasından girip fiberi taşa saptamaktan kaçınmak gerekir. Taş kırmada önerilen üçüncü yöntem ise fragmente taşlarda uygulanan patlamış mısır (popcorn) yöntemidir. Bu yöntemde yığın halinde duran taşların üzerine prob sabit tutularak lazer uygulanır, küçük ve hafif parçalara yükselirken daha büyük parçalar kırılır. Tanımlanan bu üç yöntemin yanında lazer ile hareket ettiği için tam kırılmayan küçük fragmanlarda lazer gücü 0.3 J'a in-

direrek kırma işlemi yapılabilir. Lazer fiberi incelidikçe defleksiyon kaybı azalır ve sıvı geçişi artar (Resim 3). Yaygın olarak kullanılan 273µm irigasyonu %53.7 azaltırken defleksiyon kaybı %4.4 ile 10.21 arasında olmaktadır.(16-20)

## GİRİŞ KILIFI

Üreteral giriş kılıfı (ÜGK), FURS' nin toplama sistemine kolay yeniden girişi, Cihazın daha rahat hareket etmesi, artan intrarenal basıncın önlenmesi, salin irigasyonunu kolaylaştırmak, daha iyi bir görüş sağlamak gibi birçok görevi üstlenmiştir. 9,5/11.5 ile 14/16 Fr çapında ve 20 ile 55 cm uzunluğunda çeşitli ÜGK boyutları artık klinik kullanım için mevcuttur. Kılıflarla ilgili çalışmaların deneysel olması nedeniyle geniş çaplı üreter kateterlerinin uzun süreli vakalarda üreter kanlanmasına etkileyerek neden olabileceği darlık insidansı açısından prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Çocuk hastalarda da retrospektif çalışmada kılıf kullanımında üreter yaralanması gibi intraoperatif komplikasyon gelişiminin anlamlı fazla olduğu ancak uzun dönemde üreter darlığı insidansını arttırmadığı bildirilmiştir. Taşsızlık oranına da olumlu etkisi olmadığı bildirildi. Kılıf kullanımı kararı deneyime, vaka durumuna göre verilmelidir. İntrarenal basıncın intrarenal ve pyelosisinus geri akış sınırının altında tutulması sağlar. Aug ve ark. bir ÜGK' nin RIRC sırasında intrarenal basıncı %57 ile %75 oranında azaltarak böbreği koruyabildiğini bildirmiştir. (ICU, 25,44,24,47)



Resim 2.

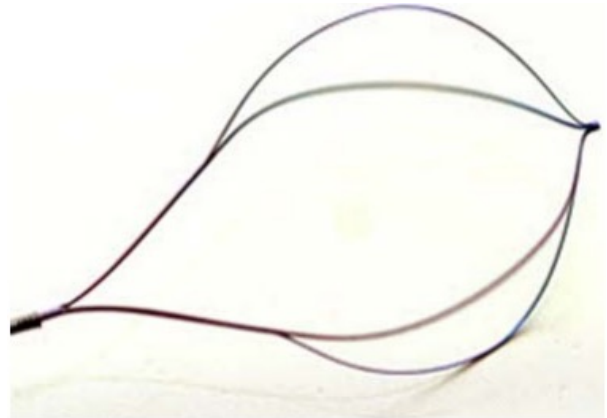
## GÜVENLİK KILAVUZ TELİ:

Güvenlik kılavuz teli (KT), son yıllarda üreteroskopik cerrahide vazgeçilmez bir ekipman haline geldi. Toplayıcı sisteme kolay erişim, üreterdeki oryantasyon kaybının önlenmesi, üreter yaralanması ve perforasyon gibi intraoperatif komplikasyonların önlenmesi ve iş-

lem sonunda (başarılı veya başarısız girişimler) üreter stentinin yerleştirilmesini kolaylaştırmak amaçlı kullanılmakla birlikte girişimleri güçleştirdiği noktalar da bulunmaktadır. Bir çalışmada 305 üreteroskopik prosedürde, %89 oranda güvenlik KT kullanılmamasına rağmen komplikasyon izlenmediğini belirtmiştir. Ancak, EAU kılavuzu genellikle bir güvenlik KT' si yerleştirilmesini önerir.(ICU, 41)

## BASKET KATETER

Böbrek alt pol taşlarında basket kateter kullanılması lazer probu ile defleksiyon kaybı nedeniyle ulaşılamayan taşlara ulaşım uygun lokalizasyona yer değiştirilmesini sağlayarak hem başarıyı artırır, hem de cihaz ömrünü kısaltan uzun süreli defleksiyondan korunmayı sağlar. FURS cihazında kullanılan basket kateterler uçsuzdur. Uçsuz (tipless) kateterler daha hızlı hedeflenen basket çapına ulaşırlar ve görüş alanı dışında uç kısmının mukozayı tutması ve zarar vermesi daha zordur. Ayrıca kılıfsız olması aktif defleksiyonda 15-20 derece artma ve 2 ile 30 kat sıvı geçişine izin vermektedir. Son dönemde giderek daha küçük çaplı basket kateterler kullanıma girmiştir, çap azaldıkça hareket kabiliyeti artmakla birlikte cihazın dayanıklılığı azalmaktadır. 1.5 Fr cihaz kullanımı irigasyonu %62.24 azaltırken 3.0 Fr'te %99.1 azalır. Son dönemde çıkan iki lümenli FURS cihazları basket içine alınan taşı lazer litotriptör ile kırmayı cesaretlendirebilir ancak basket katetere lazerin teması görünmeyen yerde perforasyona neden olabileceği için kontrendikedir.(20,28-30)



Resim 3.

## PREOPERATİF STENTİNG VE ÜRETERAL J STENT

Preoperatif stenting daha yüksek taşsızlık oranları, daha düşük intraoperatif komplikasyon (üreter ya-

ralanmaları, vb.) insidansı ve ÜGK yerleştirmesini kolaylaştırması gibi avantajları olmakla birlikte uygulanması şart değildir. Düşük kalibrasyonlu üreter nedeni ile FURS yerleştirilmesi vakaların yaklaşık %8.4 ile %16'unda mümkün olamamaktadır. Bu gibi durumlarda pasif dilatasyon amaçlı 2. seans öncesi birkaç hafta üreteral stent yerleştirmek faydalı olabilmektedir. Postoperatif stentleme; süresi üzerinde uzlaşmış bir konu olmamakla birlikte, sıklıkla mukoza ödemi ve fragmanlara bağlı obstrüksiyonu engellemek amaçlı yapılması yanında olası üreter yaralanması, perforasyon, rezidü fragman, kanamaya bağlı obstrüksiyon ve üriner enfeksiyonu önlemek için çoğu cerrah tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Her ne kadar EAU 2024 kılavuzu komplikasyonsuz URS sonrasında stentleme önerme de stentli hastalarda daha az ağrı olur ve ağrı için medikasyon ihtiyacında belirgin azalma saptanmıştır. Ayrıca bizim serimizde de işlem sonrası D/J stent uygulaması 3. ay taşsızlık için bağımsız değişkendi.(31-32)

### FLEKSİBLE ÜRETERORENOSKOPİ İÇİN ROBOT:

İlk fURS cihazı için robot kullanımı 2008 yılında tanımlandı. Kardiyak elektrofizyolojik uygulamalar için geliştirilen ve FURS için yazılımı güncellenmiş cihaz kullanılan deneysel çalışmada harekette artış, ergonomide iyileşme, radyasyon maruziyetinde azalma, aletin stabilitesinde potansiyel faydalar bildirildi. Ülkemizde fURS cihazı için İbni Sina (Roboflex Avicenna) isimli robot geliştirilmiştir. Robot yardımının manevra kabiliyeti ve operasyon süresine ek katkısı olmadığı gösterilmiştir. (33-35)

### RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİ ENDİKASYONLARI:

Retrograd intrarenal cerrahide deneyim, cihazlardaki gelişmeye paralel olarak son yıllarda daha büyük taşlarda daha sık tercih edilmeye başlanmıştır. RİRC ile daha çok taşa müdahale edilmesi ve bu konuda literatürde bilgi birikiminin artması ile Avrupa ve Amerika kılavuzlarında son yıllarda daha öncelikli tedavi yöntemi olarak önerilmeye başlanmıştır. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ürolitiazis kılavuzları, RİRC' nin genellikle tedavi edilmemiş idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gibi spesifik kontrendikasyonları olmayan hastalarda uygulanabileceğini belirtmektedir. Kılavuzlar ayrıca RİRC endikasyonları olarak; şok dalgası litotripsisi (SWL) için uygun olmayan için elverişsiz bir anatomi; >15 mm'lik alt pol taşları; hastanın tercihi; ve hastanın sosyal durumu (mesleği pilotluk olan hastanın seyahat zorunluluğu gibi). İki cm' de büyük taşlar için ilk tercih edilecek yöntem perkütan nefrolitotomi (PNL)

olmakla birlikte son zamanlarda bu tip taşlar için de RİRC sık uygulanır hale gelmiştir. Yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde, RIRS ile tedavi edilen 20 ila 35 mm böbrek taşlarının taşsızlık oranları %71 ila %95 idi. Grasso ve ark. 2 cm'den büyük böbrek taşına RİRC uyguladıkları ilk serilerinde bile başarı oranının ilk seansta %76 iken, ikinci seansla %90'a çıktığını bildirdiler. Bu taşsızlık oranları için çoklu seans RİRC gerekebilse de deneyimli merkezlerde, deneyimli cerrahlar tek seans ile de bu oranlara ulaşabilmektedir. Çoklu seans RİRC' nin büyük taşlarda ve özellikle enfeksiyon taşı olduğu düşünülen vakalarda; sepsis, septik şok, bakteriyemi gibi enfektif komplikasyonları engelleme açısından da önemli olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Grasso ve Ficazzola'nın 2 cm üzeri alt pol taşları üzerine ilk serilerinde taşsızlık oranının %65 olduğunu bildirdiler ancak yeni serilerde gelişen teknoloji ve artan deneyim ile 2cm'den büyük taşlarda taşsızlık oranı %83'e çıkmıştır. Alt pol taşlarında kaliks yapısı başarı oranını etkiler. Grasso ve Ficazzola uzun infundibulumun başarı oranını düşürdüğünü belirtirken[39], alt kaliks taşlarında kaliks boynu açısının 70 derecenin altında, infundibulum uzunluğunun 3 mm üzerinde, genişliğinin 3 mm altında olmasının başarıyı etkisini incelediğimiz 36 hastalık serimizde sadece kaliks genişliği taşsızlık ile ilişkili saptanmıştı. Donaldson ve ark. metanalizde RİRC'nin SWL ile karşılaştırılmasında, özellikle 1 ile 2 cm arasında böbrek alt pol taşlarında daha yüksek taşsızlık oranı olduğunu bildirdiler, bununla birlikte alt pol taşlarında RİRS ile PCNL'yi karşılaştıran prospektif randomize çalışmalarda ihtiyaç vardır.(4,5), (ICU, 26,27), (37-42)

**Obezitenin** perkütan nefrolitotominin başarısına olumsuz etkisi literatürde bildirilmektedir. Fuller ve ark. 3,709 hasta sayılı yeni serilerinde obezlerde PCNL'de başarı oranının düştüğünü, ikincil tedavi gerekliliğinin ve balon dilatatör kullanımının arttığını bildirdiler. Ayrıca bu hastalarda var olan ek komorbiditeler daha az invaziv olan RİRC' i ön plana çıkarmaktadır. Çaşkurlu ve ark.'nın yeni çalışmalarında VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan hastalarda başarı ve komplikasyon oranlarının VKİ düşük olan hastalarla benzer olduğunu bildirdiler. Obez hastalarda da RİRC güvenle uygulanabilir bir seçenek olarak gözükmektedir. Amerikan Üroloji Derneği/ Endoüroloji derneği kılavuzu toplam taş yükü 2 cm'nin altında olan çocuk hastalarda SWL veya RİRC' i ilk basamak tedavi olarak önermektedir. EAU 2024 kılavuzunda ciddi obez hastalarda böbrek ya da üreter taşı tedavisi için endoürolojik yaklaşım birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.(43-45),(4)

**Çocuklarda** küçük üreter kalibrasyonu klinik zorluk oluşturmaktadır. Başarılı bir müdahale için önce-



likle böbreğe girişin sağlanması gerekmektedir. Kim ve ark. serilerinde çocuklarda RİRC işlemi sırasında retrograd girişimle böbreğe ulaşmanın sadece hastaların %57'sinde mümkün olduğunu bildirdiler. Bu seride 1-2 hafalık double-j uygulaması sonrası yapılan RİRC'de tama yakın taşsızlık saptandı. Miernik ve ark. böbreğe ulaşmayı kolaylaştırmak için RİRC öncesi double j veya üreter kateteri uygulamayı önermişlerdir. Bununla birlikte Amerikan Üroloji Derneği/ Endoüroloji derneği kılavuzu üreter taşlarında üreterorenoskopik işlem öncesi rutin olarak D/J stent uygulamasını önermektedir, böbrek taşı ile ilgili öneri olamamla birlikte böbrek taşı içinde benzer yaklaşım uygun olacaktır. (46,47,4)

**Geçirilmiş açık böbrek cerrahisi** cerrahiye bağlı ikincil darlıklar, pelvikalisial yapıdaki bozulmalara bağlı olarak RİRC açısından potansiyel zorluk yaratabilir. Osman ve ark. açık cerrahi sonrası RİRC ile böbrek taşı tedavisi uygulanan 53 hastalık serilerinde birinci ve ikinci seans sonrası başarı oranını sırasıyla %79.2 ve %92.4 olduğunu ve bir hastada belirgin kanama ve bir hastada üreteral perforasyon olmak üzere; iki hastada major komplikasyon bildirdiler. Her ne kadar çalışmada kontrol grubu olmaması kesin karar vermeyi engelse de diğer serilerin verileri göz önüne alındığında başarı oranı benzer olmakla birlikte komplikasyon oranında hafif artışla, açık cerrahi sonrası da RİRC'nin iyi seçenek olduğunu düşündürmektedir.

RİRC yaklaşımında potansiyel engel olabilecek bir diğer faktör **böbrek anomalileridir**. Atış ve ark. atnalı böbrekli taş hastaların kapsayan 25 RİRC içeren serilerinde tek seansta başarı oranını %70, komplikasyon oranı hepsi minör olmak üzere %25 olarak bildirdiler. Resorlu ve ark atnalı böbreğin RİRC başarısını etkilediğini multivaryant analizde gösterdiler, bununla birlikte univaryant analizde sınırda anlamlılık, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranıyla RİRC böbrek anomalilerinde güvenle uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilmelidir. (48-50)

**Spinal kord yaralanmalı hastalar** mesanenin nörolojik bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla hiperreaksi, dissinerji gelişmesi yüksek basınçlarla üst sistemi olumsuz etkiler. Bu hastalardaki hareketsizlik hem taş oluşum riskini hem de solunum sistemi problemlerini arttırmaktadır. Bununla birlikte sık idrar yolu enfeksiyonları ve yaralanma seviyesine göre otonomik disreksi gelişme riski bu hastalara yapılacak üriner sisteme girişimleri özellikli kılar. Wolfe ve ark. spinal kord yaralanmalı 29 hastalık serilerinde, 67 URS işleminin 43 tanesi RİRC ile böbrek taşına müdahaleyi içeriyordu, ilk işlem sonrası sadece %34.3 taşsızlık oranı bildirdiler, ayrıca hastaların %29.9'unda çoğunluğu ciddi olan

komplikasyon; 12 ürosepsis, 3 solunum yetmezliği, 3 obstrüksiyon, 2 perinefrik hemoraji, 2 otonomik disreksi, 1 hastada ölüm, bildirdiler. Ayrıca beklenmedik şekilde inkomplet spinal kord yaralanması olanlarda daha yüksek komplikasyon olduğunu bildirdiler. Madec ve ark. ise yeni serilerinde ciddi motor hasarlı nörolojik hastalığı olan böbrek taşı için RİRC uygulanan 63 böbrek ünitesi içeren serilerinde hiçbir hastada ciddi komplikasyon bildirmediler. Tepeler ve ark. ise spinal kord hasarı olan hastalarda yapılan 21 renal üniteyi içeren 27 URS vakasında 6 hastada komplikasyon geliştiğini ve bunlardan birinde ürosepsis, ikisinde ise solunum yetmezliği olduğunu bildirdiler [54]. %66.6 üniteye taşsızlık sağlanmıştı. Özellikle spinal kord hasarı olan hastalarda artmış komplikasyon oranları açısından işlem öncesi hastayı bilgi verilmelidir, bununla birlikte bu hasta grubunda aktif tedavi seçenekleri içerisinde RİRC kabul edilebilir komplikasyon oranıyla etkin bir tedavi yöntemidir.(51-54)

**Koagülopatiler** böbrek taş cerrahisinde ve SWL'de önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Bu hastalarda RİRC kullanımı potansiyel riskler barındırabilir. Bununla birlikte Christman ve ark. von Willebrand hastalığı olan 5 çocukluk serilerinde; 7 RİRC, 10 sistoskopi uygulamasında %100'lük taşsızlık oranı ve sadece 1 işlemde komplikasyon varlığıyla operasyon öncesi medikal tedavi ile RİRC'nin güvenli ve etkin bir yaklaşım olduğunu ortaya koydular. Yine aktif antikoagulan kullanımı da böbrek taşına yaklaşımda önemli bir klinik sorundur. Turna ve ark. antikoagulanı ameliyat öncesi kesilemeyen 37 hastalık serilerinde, antikoagulan tedavisi kesilen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hemoglobin anlamlı azalırken (0.6- 0.2 g/dl), hiçbir hastada kan transfüzyon ihtiyacı olmaması, sadece 3 hastada uzayan hematüri olması, buna karşın kontrol grubunda bir hastada tromboembolik olay gelişmesi ve kontrol grubuyla benzer %81 taşsızlık oranı ile RİRC antikoagulan devam etmek zorunda olan hastalarda ideal bir tedavi yöntemi olarak bildirdiler. (55,56)

## ENDOSKOPİK KOMBİNE İNTRARENAL CERRAHİ VE PERKÜTAN NEFROLİTOMİ

Büyük ve komplike böbrek taşlarında ilk seçenek PNL olarak önerilmektedir. Tek bir operasyonda taşsızlık oranına ulaşmak için cerrah, farklı kaliksler için farklı pozisyonlarda birden fazla giriş yolu oluşturabilir. Bu tür operasyonlara multitrakt PNL adı verilir. Ancak multitrakt PNL, yetenekli delme tekniğine sahip uzmanlar ve farklı renal kalikslerdeki taşlar için hassas

delme gerçekleştirme deneyimi gerektirir. Teorik olarak, PCN yolu sayısı ne kadar fazlaysa, renal parenkim hasarı ve kan kaybı da o kadar fazla olur. Bu nedenle, son yıllarda endoskopik kombine intrarenal cerrahi (ECIRS) geliştirilmiştir. Tek aşamalı operasyonda, kaliks ve renal pelvis taşlarını tek bir PCN yolu ile temizlemek için bir nefroskop kullanılır. Daha sonra, üreteradan geriye doğru esnek bir üreteroskop yerleştirilir ve lazer litotripsi ve taş çıkarma sepetinin bir kombinasyonu diğer kalikslerdeki kalan taşları temizlemek için kullanılır. Taş parçaları PCN kanalından etkili bir şekilde yıkanabilir. ECIRS ile PNL nin karşılaştırıldığı metaanalizde hem komplikasyon oranı hem de taşsızlık oranında ECIRS üstün bulunmuştur. Ayrıca postoperatif ağrı açısından da ERICS daha avantajlı saptanmıştır. (57-61)

## KOMPLİKASYONLAR

RİRC güvenle uygulanabilen düşük komplikasyon oranlı minimal invaziv bir cerrahi işlemdir. Soliter böbrekteki taşlarda bile güvenle uygulanabilir. %15.6'sında böbrek taşı, %9.6'sında böbrek ve üreter taşının beraber bulunduğu üreterorenoskopik cerrahi yapılan 11885 hastayı içeren prospektif CROES çalışmasında postoperatif komplikasyon oranı sadece %3.5 saptanmıştı. Bu komplikasyonların büyük çoğunluğu Clavien grade 1 veya 2 (%2.8) komplikasyonlardı. En sık yan etki ateş (%1.8) idi, kan nakli %0.2 hastada gerekli oldu. 5 hastada sepsis, akciğer embolizmi, kardiyak, multipl organ yetmezliği, aritmiye bağlı mortalite geliştiği bildirildi. Cindolo ve ark. 11 deneyimli endoüroloğun RİRC verilerini gözden geçirmelerini istedikleri çalışmalarında 6 mortalite bildirdiler. Bu vakalardan bir tanesi anestezi indüksiyonu sırasında gelişirken, bir tanesinde ise kanamaya bağlı mortalite bildirildi. Diğer dört hasta ise mortalite septik şoka bağlı idi. Bu dört hastanın hepsinde öncesinde idrar yolu enfeksiyonu atağı, aktif idrar yolu enfeksiyonu veya peroperatif saptanan tıkalı sistemde pürülan idrar mevcuttu. Aktif enfeksiyonu olan hasta öncelikle mutlaka tedavi edilmelidir, peroperatif pürülan idrar geldiği tespit edilen hastada pürülan idrar ile dolu olan sistemin uzun süre yüksek basınç altında kalmasını engellemek için hemen D/J stent ve üretral sonda yerleştirilerek işlemi sonlandırmak doğru tercih olacaktır. Ayrıca daha önce idrar yolu enfeksiyonu atağı geçiren hastalar ile negatif kültür ancak aktif antibiyotik kullanıldığında sağlanan veya negatif kültür sağlanamayıp ancak baskı altında tedavi kararı verilen hastalarda artan enfeksiyon ve mortalite riski mutlaka hastaya belirtilmelidir. Bu hastalarda ameliyat öncesi enfeksiyon hastalıklarının görüşünü almaktan

kaçınılmamalıdır. Akut komplikasyonların dışında hastaların %8.4'ü ilk 3 ayda ank ağrısı ve üreteral stent rahatsızlığı nedeniyle başvurmuştur. RİRC korkulan uzun dönem komplikasyonu olan üreteral darlık büyük ihtimalle hastaların yüzde birinden azında görülür. Dijital fURS'ler analoglara göre daha geniş çaplı olması komplikasyonlarda farklılığa neden olur. Bach ve ark. 157 hastalık serilerinde dijital fURS'de daha çok üreteral kılıf kullanımı gerektiğini ve buna bağlı olarak 77 hastanın ikisinde üreteral perforasyon komplikasyonu görüldüğünü bildirdiler. Bununla birlikte her iki çaptaki fURS'lerde taş cerrahisi içinde minimal morbiditesi ile ön plana çıkmaktadır. (62-65), (4)

## KAYNAKLAR

1. Marshall VF. Fiber optics in urology. *J Urol* 1964;91:110-4.
2. 6. Bagley DH, Human JL, Lyon ES. Flexible ureteropyeloscopy: diagnosis and treatment in the upper urinary tract. *J Urol*. 1987 Aug;138(2):280-5
3. Cindolo L, Castellan P, Scoone CM, Cracco CM, Celia A, Paccaduscio A, et al. Mortality and exible ureteroscopy: analysis of six cases. *World J Urol*. 2016 Mar;34(3):305-10. doi: 10.1007/s00345-015-1642-0. Epub 2015 Jul 26. Review.
4. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol*. 2016 Oct;196(4):1153-60. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.
5. Türk C, Petfik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):475- 82. doi: 10.1016/j.euro.2015.07.041. Epub 2015 Sep 4. Review.
6. Takayasu H, Aso Y, Takagi T, Go T. Clinical application of fiber-optic pyeloureteroscope. *Urol Int*. 1971;26(2):97-104.
7. Borofsky MS, Shah O. Advances in ureteroscopy. *Urol Clin North Am*. 2013 Feb;40(1):67-78.
8. Abdelshehid C, Ahlering MT, Chou D, Park HK, Basillote J, Lee D, et al. Comparison of exible ureteroscopes: deection, irrigant ow and optical characteristics. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):2017-21.
9. Schlegel S, Blase B, Brüggemann D, Bühs F, Dreyer R, Kelp M, et al. Endoscope with exible Tip and Chip-on-the-Tip Camera. In World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China (pp. 2111-2114).
10. Traxer O, Dubosq F, Jamali K, Gattegno B, ibault P. New-generation exible ureterorenoscopes are more durable than previous ones. *Urology*. 2006 Aug;68(2):276-9; discussion 280-1.
11. Chapman RA, Somani BK, Robertson A, Healy S, Kata SG. Decreasing cost of exible ureterorenoscopy: single-use laser fiber cost analysis. *Urology*. 2014 May;83(5):1003-5.
12. Herrmann TR, Bach T, Imkamp F, Tezval H, Klot C, Jonas U, et al. FlexGuard: a new laser insertion sheath: functional aspects in ureterorenoscopy (URS). *World J Urol*. 2007 Jun;25(3):269-73.
13. Durak E, Hrubby G, Mitchell R, Marruo F, Abundez JO, et al. Evaluation of a protective laser sheath for application in exible ureteroscopy. *J Endourol*. 2008 Jan;22(1):57-60.
14. Khan F, Mukhtar S, Marsh H, Anjum F, Madaan S, Dickinson IK, et al. Evaluation of the pressure leak test in increasing the lifespan of exible ureteroscopes. *Int J Clin Pract*. 2013 Oct;67(10):1040-3.
15. Karaolides T, Bach C, Kachrilas S, Goyal A, Masood J, Buchholz N. Improving the durability of digital exible ureteroscopes. *Urology*. 2013 Apr;81(4):717-22.

16. Alexander B, Fishman AI, Grasso M. Ureteroscopy and laser lithotripsy: technologic advancements. *World J Urol.* 2015 Feb;33(2):247-56.
17. Pierre SA, Albala DM. e future of lasers in urology. *World J Urol.* 2007 Jun;25(3):275-83. Epub 2007 Jun 14. Review.
18. Hardy LA, Wilson CR, Irby PB, Fried NM. ulium fiber laser lithotripsy in an in vitro ureter model. *J Biomed Opt.* 2014 Dec;19(12):128001.
19. Desai MR, Ganpule A. Flexible ureterorenoscopy. *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):462-74.
20. Bach T, Geavlete B, Herrmann TR, Gross AJ. Working tools in exible ureterorenoscopy--influence on ow and deection: what does matter? *J Endourol.* 2008 Aug;22(8):1639-43.
21. Rehman J, Monga M, Landman J, Lee DI, Felfela T, Conradie MC, et al. Characterization of intrapelvic pressure during ureteropyeloscopic with ureteral access sheaths. *Urology.* 2003 Apr;61(4):713-8.
22. Monga M, Bodie J, Ercole B. Is there a role for small diameter ureteral access sheaths? Impact on irrigant ow and intrapelvic pressures. *Urology.* 2004 Sep;64(3):439-41; discussion 441-2.
23. De S, Sarkissian C, Torricelli FC, Brown R, Monga M. New ureteral access sheaths: a double standard. *Urology.* 2015 Apr;85(4):757-63.
24. Wang HH, Huang L, Routh JC, Kokorowski P, Cilento BG Jr, Nelson CP. Use of the ureteral access sheath during ureteroscopy in children. *J Urol.* 2011 Oct;186(4 Suppl):1728-33.
25. Torricelli FC, De S, Sarkissian C, Monga M. Hydrophilic guidewires: evaluation and comparison of their properties and safety. *Urology.* 2013 Nov;82(5):1182-6.
26. Sarkissian C, Korman E, Hendlin K, Monga M. Systematic evaluation of hybrid guidewires: shasti- ness, lubricity, and tip configuration. *Urology.* 2012 Mar;79(3):513-7.
27. Monga M, Hendlin K, Lee C, Anderson JK. Systematic evaluation of stone basket dimensions. *Urology.* 2004 Jun;63(6):1042-4.
28. Landman J, Monga M, El-Gabry EA, Rehman J, Lee DI, Bhayani S, et al. Bare naked baskets: ureteroscope deection and ow characteristics with intact and disassembled ureteroscopic nitinol stone baskets. *J Urol.* 2002 Jun;167(6):2377-9.
29. Netsch C, Herrera G, Gross AJ, Bach T. In vitro evaluation of nitinol stone retrieval baskets for exible ureteroscopy. *J Endourol.* 2011 Jul;25(7):1217-20.
30. Wilson CR, Hardy LA, Irby PB, Fried NM. Collateral damage to the ureter and Nitinol stone baskets during thulium fiber laser lithotripsy. *Lasers Surg Med.* 2015 Apr 14.
31. Torricelli FC, De S, Hinck B, Noble M, Monga M. Flexible ureteroscopy with a ureteral access sheath: when to stent? *Urology.* 2014 Feb;83(2):278-81
32. Kaygısız O, Kılıçarslan H, Coşkun B, Günseren Ö, Kordan Y. Böbrek taşlarının retrograd intrarenal cerrahi ile tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler. 11. Ulusal Endoüroloji Kongresi, Antalya, Türkiye S-065 23-26 Nisan 2015.
33. Desai MM, Aron M, Gill IS, Pascal-Haber G, Ukimura O, Kao-uk JH, et al. Flexible robotic retrograde ureteroscopy: description of novel robotic device and preliminary laboratory experience. *Urology.* 2008 Jul;72(1):42-6.
34. Desai MM, Grover R, Aron M, Ganpule A, Joshi SS, Desai MR, Gill IS. Robotic exible ureteroscopy for renal calculi: initial clinical experience. *J Urol.* 2011 Aug;186(2):563-8.
35. Sağlam R, Muslumanoğlu AY, Tokatlı Z, Çaşkurlu T, Sarıca K, et al. A new robot for exible ureteroscopy: development and early clinical results (IDEAL stage 1-2b). *Eur Urol.* 2014 Dec;66(6):1092-100.
36. De S, Autorino R, Kim FJ, Zargar H, Laydner H, Balsamo R, Torricelli FC, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015 Jan;67(1):125-37. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.003. Epub 2014 Jul 23. Review
37. Grasso M, Conlin M, Bagley D. 0 Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm. or greater upper urinary tract and minor Staghorn calculi. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):346
38. El Hamed AMA, Elmoghazy H, Aldahshoury M, Riad A, Mostafa M, Farag F, et al. Single session vs two sessions of exible ureteroscopy (FURS) for dusting of renal pelvic stones 2-3 cm in diameter: Does stone size or hardness play a role in number of sessions to be applied? *Turk J Urol.* 2017 Jun;43(2):158-161. doi: 10.5152/tud.2017.61257
39. Grasso M, Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopic for lower pole caliceal calculi. *J Urol.* 1999 Dec;162(6):1904-8.
40. Cohen J, Cohen S, Grasso M. Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. *BJU Int.* 2013 Mar;111(3 Pt B):E127-31
41. Kılıcarslan H, Kaynak Y, Kordan Y, Kaygısız O, Coskun B, Gunseren KO, et al. Unfavorable anatomical factors influencing the success of retrograde intrarenal surgery for lower pole renal calculi. *Urol J.* 2015 Apr 29;12(2):2065-8.
42. Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam TB, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical eectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol.* 2015 Apr;67(4):612-6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.054. Review.
43. Fuller A, Razvi H, Denstedt JD, Nott L, Pearle M, Cauda F, et al; CROES PCNL Study Group. e CROES percutaneous nephrolithotomy global study: the influence of body mass index on outcome. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):138-44
44. Wheat JC, Roberts WW, Wolf JS Jr. Multi-session retrograde endoscopic lithotripsy of large renal calculi in obese patients. *Can J Urol.* 2009 Dec;16(6):4915-20.
45. Caskurlu T, Atis G, Arikan O, Pelit ES, Kilic M, Gurbuz C. e impact of body mass index on the outcomes of retrograde intrarenal stone surgery. *Urology.* 2013 Mar;81(3):517-21.
46. Kim SS, Kolon TF, Canter D, White M, Casale P. Pediatric exible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. *J Urol.* 2008 Dec;180(6):2616-9
47. Miernik A, Wilhelm K, Ardelt PU, Adams F, Kuehhas FE, Schonthaler M. Standardized exible ureteroscopy technique to improve stone-free rates. *Urology.* 2012 Dec;80(6):1198-202.
48. Osman MM, Gamal WM, Gadelmoula MM, Safwat AS, Elgammal MA. Ureteroscopic retrograde intrarenal surgery aer previous open renal stone surgery: initial experience. *Urol Res.* 2012 Aug;40(4):403-8.
49. Atis G, Resorlu B, Gurbuz C, Arikan O, Ozyuvalı E, Unsal A, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with horseshoe kidneys. *Urolithiasis.* 2013 Feb;41(1):79
50. Resorlu B, Unsal A, Gulec H, Oztuna D. A new scoring system for predicting stone-free rate aer retrograde intrarenal surgery: the "resorlu-unsal stone score". *Urology.* 2012 Sep;80(3):512-8
51. Oğuz U, Balci M, Atis G, Bozkurt OF, Tuncel A, Halis F, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with isolated anomaly of kidney rotation. *Urolithiasis.* 2014 Apr;42(2):141-7. doi: 10.1007/s00240-013- 0625-0.
52. Wolfe T, Klausner AP, Goetz LL, King AB, Hudson T, Gater DR. Ureteroscopy with laser lithotripsy for urolithiasis in the spinal cord injury population. *Spinal Cord.* 2013 Feb;51(2):156-60.
53. Madec FX, Suply E, Luyckx F, Nedelec M, Chowanec Y, Branchereau J et al. Flexible ureterorenoscopy and laser lithotripsy for upper urinary tract stones in neurologic patients with severe motor disability. *Prog Urol.* 2017 May;27(6):369-374. doi: 10.1016/j.purol.2017.03.002. Epub 2017 Apr 1. French.
54. Tepeler A, Sninsky BC, Nakada SY. Flexible ureteroscopic laser lithotripsy for upper urinary tract stone disease in patients with spinal cord injury. *Urolithiasis.* 2015 Nov;43(6):501-5. doi: 10.1007/s00240-015- 0786-0.

55. Christman MS, Ziemba J, Casale P. Flexible ureteroscopy in children with von Willebrand disease. *J Endourol.* 2012 Jul;26(7):783-6.
56. Turna B, Stein RJ, Smaldone MC, Santos BR, Kefer JC, Jackman SV, et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium:YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1415-9.
57. Ganpule AP, Naveen Kumar Reddy M, Sudharsan SB, Shah SB, Sabnis RB, Desai MR. Multitract percutaneous nephrolithotomy in staghorn calculus. *Asian J Urol.* 2020 doi: 10.1016/j.ajur.2019.10.001.
58. Aron M, Yadav R, Goel R, Kolla SB, Gautam G, Hemal AK, et al. Multi-tract percutaneous nephrolithotomy for large complete staghorn calculi. *Urol Int.* 2005 doi: 10.1159/000089168.
59. Jiao B, Ding Z, Luo Z, Lai S, Xu X, Chen X, et al. Single- versus Multiple-Tract Percutaneous Nephrolithotomy in the Surgical Management of Staghorn Stones or Complex Caliceal Calculi: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2020 doi: 10.1155/2020/8817070.
60. Cracco CM, Scoffone CM. ECIRS (Endoscopic Combined Intrarenal Surgery) in the Galdakao-modified supine Valdivia position: a new life for percutaneous surgery? *World J Urol.* 2011 doi: 10.1007/s00345-011-0790-0.
61. Inoue T, Okada S, Hamamoto S, Yoshida T, Matsuda T. Current trends and pitfalls in endoscopic treatment of urolithiasis. *Int J Urol.* 2018 doi: 10.1111/iju.13491.
62. Knoll T, Jessen JP, Honeck P, Wendt-Nordahl G. Flexible ureterorenoscopy versus miniaturized PNL for solitary renal calculi of 10-30 mm size. *World J Urol.* 2011 Dec;29(6):755-9.
63. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, Keeley F, Matsuda T, Pearle M, et al; CROES URS Study Group. e clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol.* 2014 Feb;28(2):131-9. doi: 10.1089/end.2013.0436.
64. Bagley DH. Expanding role of ureteroscopy and laser lithotripsy for treatment of proximal ureteral and intrarenal calculi. *Curr Opin Urol.* 2002 Jul;12(4):277-80.
65. Bach C, Nesar S, Kumar P, Goyal A, Kachrilas S, Papatsoris A, Masood J, Buchholz N. e new digital flexible ureteroscopes: 'size does matter'--increased ureteric access sheath use! *Urol Int.* 2012;89(4):408-11.



# Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi: Perkütan Nefrolitotomi

Barış SAYLAM, Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU

## TARİHÇESİ

Perkütan nefrolitotomi (PNL), kısaca ciltle böbrek arasında oluşturulan küçük bir delikten girerek buradaki taşların tedavi edilmesi olarak tarif edilebilir. PNL, 2 cm üzerindeki böbrek taşlarında, çok sayıdaki böbrek taşlarında ve staghorn böbrek taşlarında tercih edilen tedavi yöntemidir. PNL ilk geliştirildiği yıllardan itibaren optik, endokamera, taş kırıcı enerji sistemleri, nefroskoplara ve aksesuarları ile ameliyat esnasında kullanılan çeşitli yardımcı ekipmanlardaki gelişmeler sayesinde günümüzdeki konumuna gelmiştir. İlk olarak 1955 yılında Casey ve Goodwin, hidronefrozu böbreklerde perkütan iğne aracılığıyla yapılan aspirasyon tedavi deneyimlerini ve antegrad piyelografi uygulamalarını sunduktan sonra, perkütan trakt oluşturma yöntemi başlamış oldu. Perkütan nefrostomi, pelvikalisel sisteme üretranın mesaneyle olan ilişkisine benzer şekilde bir kanal oluşturması nedeni ile üst üriner sisteme ait tüm perkütan yöntemlerin uygulanabilirliği açısından kılavuz oluşturmuştur. Perkütan nefrolitotomi (PNL) tekniği ilk defa 1976 yılında, Fernstorm ve Johannson tarafından tanımlanmıştır. Tanımlandığı bu tarihten itibaren kullanılan enstrümanlarda yaşanan gelişmeler, teknik üzerinde yapılan modifikasyonlar ile endikasyonları giderek genişlemiş ve günümüzde üriner sistem taş cerrahisinde önemli bir yer edinmiştir. Bugün hem Avrupa Üroloji Kılavuzları (EAU), hem de Amerikan Üroloji Kılavuzları (AUA) 2 cm'den büyük böbrek taşlarının tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak PNL'yi önermektedir. Sistin taşları, taşın distalinde obstrüksiyon varlığı, staghorn taşlar ve büyük alt pol taşları PNL'nin temel endikasyonlarını oluşturmakta-yken günümüzde böbrek üst pol taşları dahil olmak üzere tüm renal ünitedeki taşların tedavisi PNL ile yapılabilir.

## BÖBREKLERİN PNL BAKIMINDAN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

PNL esnasında komplikasyonlardan kaçınılabilmek için anatomik yapının iyi bir şekilde bilinmesi gerekir. Böbrekler retroperitoneal alanda T12-L2 ya da L3 seviyeleri arasında yerleşmiştir. Böbrekler psoas kası karşısında posterior abdominal duvar üzerinde bulduklarından longitudinal aksları psoasın oblik durumuna paralel seyreder. Üst kutuplar alt kutuplara göre daha fazla yaklaşık her zaman bir derece rotasyon görülür. Sağ böbrek sola göre 2-3 cm daha aşağıdadır. Böbreklerin önemli bir kısmı suprakostal yerleşirken alt polleri neredeyse her zaman subkostal yerleşir. Uzunlamasına aksta her bir böbrek oblik ve arkaya eğilimlidir, bu da üst pol kalikslerinin alt pol kalikslerine nazaran daha medial ve posterior yerleşimli olmalarına neden olur. Hasta pron pozisyonda iken arka pol kaliksleri vertikal plana göre 30° oblik açıda yer alırlar. Üst ve alt pol kaliksleri kranial ya da kaudal plana göre 10° açıda dengelenirler. Sampaio ve arkadaşları kalisyel yapılanmanın tipine bağlı olarak pelvikalisel sistemin 2 gruba ayrılmasını önermektedir. İlk grupta (%62) renal pelvisin primer bölünmesinin oluşturduğu 2 majör kalisyel grup (superior ve inferior) ile süperior ya da inferior kalisyel gruptan gelişen orta kısım kalisyel grup bulunmaktadır. Bu durumda, ortadaki kalisyel sistem üst ya da alt kutbun infundibulumu ile ilişkide olmaktadır. %38 olguda ise, buna alternatif olarak orta bölgeye ait kalisyel grup süperior ve inferior gruplardan bağımsız olarak doğrudan renal pelvise direnebilir. Bu anatomik ilişkinin bilinmesi intravenöz pyelografi (İVP)'de böbrek taşı veya lezyonun preoperatif lokalizasyonu açısından hayati öneme sahiptir. Ana renal arter anterior ve posterior olarak iki kola ayrılır. Anterior bölüm dört anterior segmental artere ayrılarak böbreğin anterior

ve polar (kutup) bölgelerini besler. Posterior segmental arter ise böbreğin geri kalan posterior bölümünü beslemektedir. Böbreklerin %50'sinden fazlasında posterior segmental arter böbreğin posterior yüzeyinin orta ya da üst yarısında lokalizedir. Segmental arterler renal sinüsü geçtikten sonra interlobar arterlere ayrılır ve kortikomedüller bileşkede arkuat arterleri oluşturur. İnterlobular arterler arkuat arterlerden dik açı ile çıkan kollarıdır.

Perkütan girişlerin girilmesi planlanan kalisyel sistemin forniksine denk gelecek şekilde, major vasküler yapılardan kaçınılarak yapılması en güvenli yöntemdir. Posterolateral transparankimal yol kullanıldığında iğne Brödel hattından geçeceğinden büyük kan damarlarının yaralanmasından kaçınılmış olur. Oldukça medial olan direkt posterior giriş, endoürolojik yöntemlerde en sıklıkla yaralanan, posterior segmental arterde yaralanma riski oluşturur. Bir posterior kalikse dik olarak yönlendirilen iğne parankimden geçtiğinde olabilecek kanama riski minime indirilmiş olur. İnfindubulumu direk girişler interlobar ya da segmental arterlerden birinin yaralanma riskini beraberinde getirir ve anlamlı derecede hemorajiyile sonuçlanır. Anterior kalisyel girişler daha fazla parankim dokusunun işlem sırasında geçilmesine neden olur kanama riskini arttırmakla birlikte renal pelvise veya toplayıcı sistemin diğer kısımlarına ulaşılmasını güçleştirir.

## ENDİKASYONLARI

Böbrek taşlarında PNL endikasyonunu belirlerken, taşın cinsi, boyutu ve hastanın semptomu gibi bazı parametreler etkili olmaktadır. Aşağıdaki durumlarda PNL uygulanabilmektedir:

- Hastada taşların düşmesine engel olacak obstrüksiyon varsa;
- Büyük böbrek taşlarında ( > 2.5 cm) tek başına veya SWL ile birlikte;
- Taşın tamamen temizlenmesi için (özellikle enfeksiyon taşlarında);
- Sistin taşlarında;
- Vücut postürünün SWL için uygun olmadığı durumlarda;
- Diğer yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda.

## KONTRENDİKASYONLARI

PNL için tek kontrendikasyon kontrol altına alınması mümkün olmayan kanama bozukluklarıdır. Antikoagulan tedavi alan hastalar pre- ve postoperatif mutlaka

dikkatlice izlenmeli ve PNL öncesi bu tedavi kesilmelidir. Üriner sistem enfeksiyonu açısından hastalar değerlendirilmeli ve PNLsteril idrar varlığında uygulanmalıdır. >2 cm üzerindeki taşlarda hastalara profilaktik olarak antibiyotik başlanmalıdır.

## PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ ÖNCESİ HASTA HAZIRLIĞI

Taşların sayısı ve pozisyonunu belirlemede ve ayrıca perkütan yaklaşımı planlamada gerekli olan böbreğin anatomik detaylarını ortaya koymak için, İntravenöz Piyelografi (İVP) ve Bilgisayarlı tomografi (BT) gibi preoperatif görüntülemeler alınır. BT, füzyon ya da malrotasyon anomalisi, renal ektopi, ortopedik deformite ve obezitesi olan olguların değerlendirilmesinde özellikle yardımcıdır. Yine BT özellikle barsaklarla böbreğin ve diğer organların komşuluğunu göstererek işlem esnasında olabilecek organ yaralanmalarının da önlenmesini sağlayabilir. Biz kendi kliniğimizde her PNL planladığımız hastadan standart olarak BT istemiyoruz. Ancak şüphelendiğimiz durumlarda BT'ye başvuruyoruz. Genellikle İVP bizim için yeterli oluyor. Birçok endoürolog tarafından girişim öncesi İVP görüntülemesi tercih edilmesine rağmen son zamanlarda PNL öncesinde evaluasyon açısından BT sıkça kullanılır hale gelmiştir. Bunun sebepleri arasında geç fazda kontrast ekskresyonunu gösterebilmesi, koronal görüntüleri de verebilmesi sayılabilir. BT'nin İVP'ye göre en önemli avantajları arasında akses ile taşlı böbrek kısmı arasındaki uzaysal ilişkiyi ortaya koyabilmesi, trakt planlanırken böbrek ve organlar arasındaki ilişkiyi göstermesi sayılabilir. Pıhtılaşma profilini de kapsayan rutin laboratuvar testleri yapılır. Herhangi bir kanama diyatezi cerrahi öncesi düzeltilmelidir. PNL için tek kesin kontrendikasyon düzeltilmemiş bir koagülopatidir. Aspirin içeren ürünler ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar elektif PNL'den önce kesilmelidir. Üriner sistem enfeksiyonlu hastalar idrar kültürü sonucuna göre spesifik antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Kültür sonuçlarından bağımsız olarak PNL öncesi hastaların 1 hafta oral kinolon kullanmalarının enfektif komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.

## PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ İÇİN GEREKLİ ENSTRÜMAN VE CİHAZLAR

1. 18G giriş iğnesi
2. Kılavuz teller
3. İki ucu açık üreter kateteri (5-6F)
4. Çift lümenli kateter

5. Dilatasyon sistemi (Balon, amplatz, metal dilatatör vs.)
6. Nefroskop
7. Reentry nefrostomi tüpü
8. C-kollu röntgen cihazı
9. Taş çıkarma forsepsleri
10. Taş kırıcılar (pnömotik, ultrasonik, elektrohidrolik litotriptörler, lazer)
11. Monitör ve endovizyon sistemi
12. İrrigasyon sistemi

## ANESTEZİ

PNL işlemi genellikle genel anestezi altında uygulanır. Ancak son zamanlarda epidural, intravenöz sedasyon ve lokal anestezi altında yapılan PNL ameliyatları tariflenmiştir. Türkiye’den yapılan çok yeni bir çalışmada spinal anestezi ile yapılan PNL’de daha kısa hastanede kalış, ameliyat ve floroskopi sürelerine sahip olduğu tespit edilmiştir Nouralizadeh ve ark.’ları ise spinal anestezi ile yapılan PNL’lerden sonra erken postoperatif dönemde daha az ağrı kesici ihtiyacı olduğunu bulmuşlardır.

## HASTA POZİSYONU

PNL’de standart hasta pozisyonu pron (yüzükoyun) pozisyonudur. Ancak bunun yanında pron-fleks, supin, supinoblik, bacaklar ayırık modifiye lateral pozisyonlar tarif edilmiştir. Pron pozisyonu, geniş bir alan sağlayarak hem böbreğe girişte; hem de böbreğe girdikten sonra çalışma sırasında avantaj sağlamaktadır. Ayrıca bu pozisyon iç organ hasarını da azaltmaktadır. Bu avantajlarına rağmen pron pozisyonunun dezavantajları da mevcuttur. Başta solunum sıkıntıları olmak üzere muhtemel göz, spinal ve periferik sinir sorunları ile dolaşım sıkıntılarının neden olabilmektedir. Bu sorunlar özellikle şişman, solunum ve dolaşım problemleri olan hastalarda daha ön plana çıkmaktadır. Ayrıca PNL’nin ilk aşamasında hastaya iki ucu açık üreteral kateter supin (sırtüstü) pozisyonunda konulmakta, sonra anestezi almakta olan hasta pron pozisyonuna çevrilmiştir. Bu da hem zaman kaybına neden olmakta; hem de aşırı bir çaba gerektirmektedir. Bütün bu dezavantajları ortadan kaldırmak ve aynı zamanda üreteral yoldan retrograd girişimleri gerçekleştirilebilmek için son zamanlarda supin pozisyonunda PNL tarif edilmiştir. Avantajlarına rağmen supin pozisyonunda PNL daha lateral bir girişe sebep olduğundan başta barsak yaralanmaları olmak üzere diğer organ yaralanmalarına neden olabilir. Endoüroloji Derneği bünyesinde yapılan ve 2013’de

yayınlanan çalışmada dünya çapında toplam 1311 PNL hastası pron ve supin pozisyonu uygulanmasına göre karşılaştırılmıştır. Çalışmada yer verilen multivariate analize göre pron pozisyonunda PNL uygulanan hastalarda supin pozisyonuna göre daha fazla taşsızlık oranı tespit edilmiştir ( $p=0,0013$ ). Aynı şekilde Çin’de yapılan randomize prospektif bir çalışmada pron ve modifiye supin (hastalar 30 derece flank pozisyonunda) yapılan PNL ameliyatlarının her ikisinin de etkili ve güvenli olmakla birlikte; supin pozisyonundaki hastalarda -daha az taşsızlık oranlarından dolayı- second-look girişimlerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir Her iki çalışmada da; supin pozisyonunda yapılan PNL’de operasyon süresi pron pozisyonunda yapılan PNL’den daha fazla olarak tespit edilmiştir. Şunu da belirtmek gerekir ki supin pozisyonunda PNL yapmak için uzun bir öğrenme eğrisi gerekmektedir. Supin pozisyonunda PNL yapan ürologları incelediğimizde hepsinin uzun süreli pron PNL deneyiminden sonra supin pozisyonuna geçtikleri görülmektedir.

## PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ GİRİŞ TEKNİĞİ

Başarılı bir PNL ameliyatının en önemli basamaklarından birisi doğru yerden ve uygun bir şekilde giriş işleminin gerçekleştirilmesidir. Böbreğe girişte çeşitli yöntemler kullanılabilir. En sık kullanılanlar arasında tek planlı (monoplanar) giriş, iki planlı (biplanar) giriş ve triangulasyon tekniği sayılabilir. Biplanar giriş daha güvenli olmakla birlikte monoplar giriş tekniği çoğu klinikte yaygın bir şekilde başarılı olarak uygulanmaktadır. Perkütan trakt oluşturulurken radyolojik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Genellikle bu amaçla floroskopi kullanılmaktadır. Uygun vakalarda BT ve magnetik rezonans (MR) eşliğinde PNL de uygulanabilmektedir. Ancak son zamanlarda radyasyondan korunmak amacıyla ultrasonografi ya da endoskopik yöntemler de kullanılmaktadır Her tekniğin kendine özgü avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Floroskopi, ürologlar tarafından PNL ameliyatlarında en sık tercih edilen yöntemdir. En önemli tercih sebeplerinden birisi floroskopinin iğne, kılavuz tel gibi ekipmanları net olarak göstermesidir. Floroskopi kullanımı PNL esnasında böbreğe giriş sırasında, kılavuz tellerin manipülasyonları esnasında, trakt dilatasyonunda, işlem sonrası rezidü tayininde ve bunlara ulaşmada, reentry kateter yerleştirme ve nefrostografi çekiminde çok önemli bir yer teşkil etmektedir. Çoğu üroloğun floroskopi kullanımına aşina olması, radyoopak taşları net olarak göstermesi, taş lokalizasyonunu ve girilecek



kaliksi tespit etmede opak madde kullanılabilmesi ve anatomik detayları çok iyi göstermesi en önemli avantajlarıdır. En büyük dezavantajı ise hastanın ve ameliyat ekibinin maruz kaldığı radyasyondur. Ultrasonografi (USG) eşliğinde böbrek içine giriş ehil ellerde oldukça başarılı olarak gerçekleştirilmektedir. Başarı oranları %88 ile %99 arasında bildirilirken komplikasyon oranları ise %4-8 arasında bildirilmiştir. USG eşliğinde böbrek içine giriş tekniğinin en önemli avantajları arasında radyasyon olmaması, böbrek ile cilt arasındaki dokuların yapısı ile böbrek etrafındaki organların konumunun net anlaşılabilmesi, kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaması (bu özellikle kreatinini yüksek hastalar için önemlidir), renkli Doppler USG sayesinde intrarenal vasküler hasardan kaçınılmasıdır. Aynı zamanda bu teknik supin pozisyonunda da uygulanabilir ve özellikle hamile ve çocuk hastalarda güvenli böbrek girişi sağlayabilir. Ancak iğnenin böbrek içinde olduğunun anlaşılması operatörün tecrübesine bağlıdır. Aslında iğnenin obturatuoru çıkartıldığında idrar gelmesi kaliksiyel sistem içinde olduğumuzu doğrulayabilir. En önemli sorun iğneyle böbreğe girdikten sonra kılavuz telin yerleştirilmesi esnasında telin sonografik olarak belirlenememesidir. Bu aşamada bazı operatörler skopiden yardım alarak kombine bir yöntem kullanmaktadırlar.

Endoskopik yolla, üreter aracılığıyla böbreğe ulaşmak ve antegrad yoldan böbrek dışına delici telle çıkarak bu tel üzerinden dilatasyon yapmak bir diğer yöntemdir. Günümüzdeki teknolojik gelişmelere paralel olarak fleksibl URS aracılığıyla bu işlemi gerçekleştirilir. Fleksibl URS aracılığıyla antegrad yolla girilecek kalikse ulaşılır, buradan delici tel aracılığıyla cilt dışına çıkıp retrograd olarak dilatasyon yapmak suretiyle PNL ameliyatı gerçekleştirilebilir. Bu yöntemin avantajları arasında daha az radyasyona maruz kalma, daha az kanama ve daha az operasyon zamanı bildirilmektedir. En önemli avantajı ise dilate olmayan sistemlere kolayca girerek PNL ameliyatının gerçekleştirilebilmesidir. Özellikle kompleks vakalar için diğer bir giriş alternatifi BT eşliğinde aksestir. Bu yöntem özellikle morbid obezlerde, splenomegali, hepatomegali gibi durumlarda, skolyoz, kifoz gibi iskelet anomalilerinde, daha önce majör abdominal ameliyat geçirenlerde ve minimal ya da hiç hidronefrozu olmayanlarda tercih edilebilir. MR eşliğinde akses oldukça sınırlı olarak kullanılmaktadır. Özellikle kılavuz tellerin MR'da görülme zorluğu önemli bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Laparoskopik yardımcı PNL de; uygun vakalarda tercih edilebilir. Özellikle kompleks hastalarda, atnalı böbrek, ektopik böbrek gibi yerleşim anomalilerinde ve laparoskopik yapılması gereken baş-

ka hastalıkların eşlik ettiği durumlarda tercih edilebilir. Robot yardımcı PNL uygulanabilir, ancak robotik sistemlerin kompleks yapıları ve maliyetleri nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Yeni geliştirilmiş dijital teknoloji, üç boyutlu floroskopik sistemlerdir. Renal toplayıcı sisteme giriş için ultrason ve floroskopi tabanlı tekniklerin dezavantajlarının üstesinden gelmek için çeşitli teknolojiler ve teknikler geliştirilmektedir. Bunlar arasında elektromagnetik kılavuzlu giriş, Ipad yardımcı giriş, gerçek zamanlı ultrason kılavuzlu giriş ve 3 boyutlu BT kılavuzlu lazer yardımcı giriş yöntemleri sayılabilir. Bu teknikler floroskopi kullanımını azaltma, komşu organ ve büyük damar yaralanmaları gibi majör komplikasyonları minimuma indirmek gibi amaçlarla tasarlanmaktadır. Ancak her yöntemin avantajları yanında maliyet, konvansiyonel yöntemlere göre radyasyon maruziyetini artırma gibi dezavantajları da vardır.

## PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ AMELİYAT TEKNİĞİ

Öncelikle hastaya sistoskopi yapılarak ameliyat planlanan taraftaki üretere iki ucu açık üreter kateteri yerleştirilir. Bu sayede PNL işlemi esnasında böbreğe kontrast madde yada hava enjekte etmek mümkün olur. Yine böbreğe girdikten sonra bu kateterden yollayacağımız kılavuz teli böbrek içinden alarak through-through dediğimiz bir ucu üretradan diğer ucu böbrekten dışarı çıkan tel aracılığıyla güvenli yol sağlanır. Üreter kateterini yerleştirdikten sonra çok dikkatli bir şekilde hastayı çevirerek yüz üstü gelecek şekilde ameliyat masasına alınır, bu işlem hem zahmetli hem de çok dikkat edilmesi gereken bir aşamadır. Anestezi ile koordineli çalışarak entübasyon tüpünün çıkmasına dikkat edildir. Bazı kliniklerde bunun yerine hasta pron pozisyonunda masaya yatırılıp anestezi verildikten sonra fleksibl sistoskop ile hastanın pozisyonu değiştirilmeden kateter üretere yerleştirilmektedir. Yine PNL ameliyatı supin ya da flank pozisyonlarında yapılırsa bu tür atraksiyonlara gerek kalmadan aynı pozisyonda kolaylıkla üreter kateteri hastaya yerleştirilebilir. Üretral sonda aynı zamanda operasyon esnasında mesanenin dekompresyonunu sağlar. Hasta pron pozisyonuna alındığında özellikle akciğere bası olmaması için bu bölge silikon yastıklarla desteklenmelidir. Dizler, bilekler ve ayakların altına yastık konulur, desteklenir ve emniyete alınır. Hasta pron pozisyona alındıktan sonra girişim yapılacak alan hazırlanır. C-kollu floroskopi veya ultrasonografi yardımı ile hedeflenen kaliksten böbreğe giriş yapılır. En sık kullanılan giriş

yeri böbrek alt polünün dorsal kaliksidir. C kollu floroskopi yardımıyla girişte, C kol vertikal ekseninde cerrah tarafına doğru 30° açı verilerek iğnenin ucu ve arkası aynı doğrultuda kalacak şekilde ilerletilir ve 90° açıda ise ilerlenecek mesafe ayarlanarak giriş sağlanır. Girişten önce kontrast madde verilmesinin toplayıcı sistem anatomisine hakim olmada ve emniyetli bir giriş yapmada önemi vardır. En sık kullanılan giriş yeri böbrek alt polünün dorsal kaliksidir. Vasküler yapıların anatomik dağılımından dolayı alt pol girişlerinin daha az kanamaya neden olduğu unutulmamalıdır. Vasküler yaralanma riskinin artacağından kaliks boyundan girişlerden kaçınılmalıdır. İdeal giriş kaliks forniksinden yapılan olandır. Giriş öncesi anestezi ile koordine olarak hastanın tidal volümünün düşürülmesi Akciğer komplikasyonlarını azaltacaktır. Kalikse 18 G iğne ile girildikten sonra idrar geldiği gözlenir ve iğne içerisinden kılavuz tel toplayıcı sisteme ilerletilir. Kılavuz telin üretere yerleştirilmesi tercih edilir. Ancak taştan dolayı üretere kılavuz tel geçmiyor ise dilatasyon esnasında kılavuz telin böbrek toplayıcı sisteminden çıkmamasına dikkat edilir. Kılavuz tel üzerinden dilatasyon gerçekleştirilir. Dilatasyon için metalik, semirijid veya balon dilatatörler kullanılabilir. Dilatasyon sonrası akses kılıfı yerleştirilerek giriş sağlanmış olur. Çoğunlukla rijid nefroskopl kullanılmaktadır. Standart nefroskopl 24-28 F, mini nefroskopl ise 12-20 F kalınlığındadır. Tanımı net olmasa da 12-20 F kalınlığında nefroskop ile yapılan işlem mini-perk veya mini-PNL olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde çocuk hastalarda mini-PNL uygulaması standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda kullanıma sunulan bir başka enstrüman da 4.8 F kalınlığında olan mikroperk iğnesidir. Staghorn taşlar, atnalı böbrek gibi kompleks böbrek taşları varlığında, fleksibl nefroskopl ve yardımcı aletler akses sayısını azaltmada ve farklı kalikslerdeki taşlara ulaşmada büyük avantaj sağlamaktadırlar. Nefrostomi traktından girilerek intrakorporeal litotripsi amacıyla pnömotik, ultrasonik elektrohidrolik ve lazer litotriptörler kullanılmaktadır. Elektrohidrolik litotriptörler oldukça etkili olmalarına rağmen, çevre dokulara zarar verme olasılıklarının yüksek olmasından dolayı günümüzde tercih edilmemektedir. Fleksibl nefroskoplın kullanıma girmesi ile birlikte Holmium lazer de PNL'de kullanılmaya başlanmıştır. En sık kullanılan pnömotik (balistik) litotriptördür. Son yıllarda geliştirilen ultrasonik ve pnömotik sistemin birlikte olduğu litotriptör ise özellikle daha kısa zamanda taşın kırılması açısından avantajlıdır. Taşlar parçalandıktan sonra, çeşitli rijid forsepsler kullanılarak vücut dışına alınır. Forsepsler dışında, taşları ekstrakte etmek için nitinol

alaşımından yapılmış basketler veya forsepsler kullanılabilir. Taşların temizlenmesi tamamlandıktan sonra klasik olarak nefrostomi kateteri yerleştirilmektedir. Ancak tekniğin ve teknolojinin gelişmesi ve tecrübenin artmasına paralel olarak komplike olmayan vakalarda PNL'nin tüpsüz olarak da sonlandırılabilmesi mümkündür. Tamamen tüpsüz olabileceği gibi, ureter kateteri veya mono-J kateter yerleştirilebilir. PNL sonrası nefrostomi yerleştirilmesini gerektiren faktörler: rezidü taş bulunması, ikinci girişim ihtimali, ciddi intaroperatif kanama, idrar ekstravazasyonu, ureter tıkanıklığı, enfekte taşlara bağlı bakteriüri ihtimali, tek böbrek, kanama diatezi, perkütan kemoliz planlamasıdır. Hastanın hematürisi ve operasyon esnasında meydana gelen bir komplikasyon yok ise postoperatif birinci gün kontrol nefrostogram çekilir. Ekstravazasyon olmadığı takdirde mesaneye geçiş de görülüyorsa nefrostomi tüpü çekilir. Normal şartlarda hasta olağan yaşantısına bir hafta sonra döner. Nefrostominin postop yönetimi kliniklere göre değişkenlik gösterebilir.

## KOMPLİKASYONLAR

Perkütan cerrahinin uygulanmaya başlanmasıyla açık cerrahide görülen daha önceki komplikasyonlar önemli oranda azalmıştır. Bununla birlikte bir ürolog minimal invaziv işlemlerden sonra bile önemli komplikasyonların olabileceğini her zaman hesaba katmalıdır. Erken fark etmek ve tedavi çok önemlidir.

PNL'de görülebilecek en sık komplikasyonlar şunlardır;

1. Kanama (%3-45)
2. Ateş (%22-32)
3. Ekstravazasyon ve toplayıcı sistem perforasyonu (%7-10)
4. Böbrek dışı organ yaralanması (%1-5)
5. Sepsis (%0,25-1,5)
6. Arterovenöz fistül ve psödoanevrizma (%)

Kanama özellikle birden fazla giriş yapıldığı durumlarda problem yaratabilmektedir. Genel transfüzyon oranı %10 civarındadır. Kanama intraparenkimal olabileceği gibi geç dönemde karşımıza çıkan arteriovenöz fistül veya psödoanevrizmalara da bağlı olabilir. PNL sonrası kanama nefrostomi tüpünün klempe edilmesiyle önenebilir. Durdurulamayan kanamalarda selektif anjiyografi eşliğinde oklüzyon yapılması faydalı olabilir. Çok yeni bir çalışmada, toplam 2512 PNL hastası incelenmiş ve ciddi postoperatif kanama ihtimalinin tüpsüz PNL'de daha fazla olduğu tespit edilmiştir Lee ve ark.'ları ise PNL esnasında ortaya çıkan aşırı kanamaya sebep olan risk faktörleri olarak; staghorn ve

büyük taşlar, aşırı şişmanlık, uzamış operasyon zamanı ve hidronefrozun yokluğunu belirlemişlerdir.

Perioperatif ateş, ameliyat öncesi steril idrar tespit edilse de; profilaktik antibiyotik kullanılsa da ortaya çıkabilir. Çünkü taşın kendisi bile bir enfeksiyon kaynağı olabilir. İntraoperatif taş kültürü alınması, ameliyat sonrası kullanılacak antibiyotığı belirlemek bakımından faydalı olabilir PNL esnasında irrigasyon basıncının 30mmHg altında tutulması ve postoperatif idrar drenajının sağlanması sepsis komplikasyonunun gelişmesini önleyebilir.

İdrar ekstravazasyonu ve rezidü taşa bağlı komplikasyonları önlemek için toplayıcı sistem ameliyat esnasında sürekli endoskop ve floroskopi ile kontrol edilmelidir. Ekstravazasyon yani toplayıcı sistemin açılması tespit edildiğinde nefrostomi ve üreteral kateter yerleştirilerek operasyon sonlandırılmalıdır.

Komşu organ yaralanmalarından en önemlisi kolon yaralanmasıdır. Kolon perforasyonu PNL işleminin oldukça nadir görülen bir komplikasyondur ve %1'den az insidansı mevcuttur. Supin pozisyonda bu oran %1,9'lara yükselmektedir. Kolonun retrorenal yerleşmesinden, sol taraf, alt kaliks girişi, yaşlı hasta, kolon distansiyonu, atnalı böbrek, geçirilmiş cerrahisi olanlarda ve posterior aksiller hattın lateralindeki girişler kolon perforasyonu ile ilişkilidir. Preoperatif abdominal BT görüntüleme önemlidir. Prone pozisyonunda çekilen BT'lerde %16,2 oranında retro kolon tespit edilmiştir ve bu oran supin pozisyonda çekilenlere göre daha yüksektir. İntraoperatif olarak kolona opak madde geçişi ile anlaşılabilir. Postoperatif dönemde sebebi bilinmeyen ateş, hematokelya veya ishal, peritonit veya sepsis durumunda BT çekilmesi ile tanı konur. Bu tip yaralanmaların çoğu retroperitonealdir ve konservatif tedavi ile yönetilebilir. Burada amaç hava ile suyun ayrılması olup tüp kolostomi ve DJ stent ile takip edilir. Geniş spektrumlu antibiyotik verilmesi ve oral alımın kesilmesi gerekir. Bu vakaların ürolog ve genel cerrah tarafından yakın takibi önemlidir.

Pnömotoraks, hidrotoraks, hemotoraks ve ürinotoraks PNL'nin torasik komplikasyonlarıdır ve %2'den az gözükür nadir komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar plevranın intraoperatif delinmesi ve genellikle "giriş kılıfı"nın çıkarılması veya nefrostomi tüpünün çıkarılmasından sonra teşhis edilir. Plevral komplikasyonların görülme sıklığı subkostal girişlerle karşılaştırıldığında suprakostal girişlerde (12. kaburga üstü) daha sık görülmektedir. Genel olarak 12. kotun üstü girişler dik katli bir şekilde seçilmeli ve 11. kotun üstündeki girişlerden kaçınılmalıdır. Çoğu vakada postoperatif pnömotoraks genellikle küçüktür ve çoğunluğu müdahale etmeden kendiliğinden iyileşir. Yine de sıkı radyolojik

takip önerilir. Hidrotoraks, ameliyat sırasında plevral boşlukta irrigasyon sıvısının birikmesine bağlı oluşmaktadır. Plevral yaralanma olduğu durumlarda "giriş kılıfı" tamponad görevi görür ve sıvı geçişini engeller. Küçük hacimli hidrotoraks uzun süreli böbrek drenajı ile iyileşir ancak önemli sıvı birikiminde toraks tüpü konulup drenaj sağlanmalıdır. Hemotoraks interkostal arterin delinmesi ve nadiren akciğerin doğrudan hasarı ile oluşur. Ürinotoraks, idrarın plevral lezyon yoluyla veya retroperitondan toraksa sızmasıyla olur. Plevral sıvı kreatininin serum kreatinine oranı 1'in üzerinde ise toraksda idrar varlığı düşünülmelidir. Bu durumda nefrostomi tüpü ve toraks tüpü konularak iki sistemin ilişkisi kesilir. Önce toraks tüpü çıkartılmalı birkaç gün sonra nefrostomi tüpü çıkartılmalıdır.

Mortalite PNL sonrası yaklaşık %0,2 oranında görülmektedir. CROES çalışmasının 6000 hastalık serisinde 2 ölüm bildirilmiştir. Çoğu ölüm sepsis, miyokardial enfarktüs, pulmoner emboli nedeniyle olmaktadır. Bu nedenle intraoperatif ve postoperatif kardiyopulmoner monitörizasyon oldukça önemlidir. Uygun hasta ve preoperatif iyi değerlendirmelerle bu komplikasyonlar oldukça azaltılır. Deneyim arttıkça komplikasyon oranı azalmaktadır. En önemlisi komplikasyonu erken tanımlayabilmektir. Major komplikasyonlar konservatif ve minimal invazif yöntemlerle çözülebilmektedir.

PNL ile basit böbrek taşlarının tedavisinde başarı oranları oldukça yüksek olarak bildirilmektedir. PNL açık cerrahiye göre daha az morbiditeye sebep olur. PNL, teknik ve yöntemlerdeki gelişmelerle beraber halen büyük böbrek taşlarında tercih edilmekte ve mikro-PNL gibi yeni tekniklerle artık küçük böbrek taşlarında da güvenle uygulanabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ramakumar S, Segura JW. Renal calculi. Percutaneous management. Urol Clin North Am 2000;27:617-22.
2. Casey WC, Goodwin WE. Percutaneous antegrade pyelography and hydronephrosis; direct, intrapelvic injection of urographic contrast material to secure a pyeloureterogram after percutaneous needle puncture and aspiration of hydronephrosis. J Urol 1955;74:164-73
3. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 1976;10:257-9.
4. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Guidelines on urolithiasis. Eur Urol 2001;40:362-71 (Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. J Urol 2007;178:2418-34.
5. Wolf JS, Clayman RV. Percutaneous nephrostolithotomy. What is its role in 1997?. Urol Clin North Am. 1997; 24(1): 43-58.
6. Ko R, Soucy F, Denstedt JD and Razvi H. Percutaneous nephrolithotomy made easier: a practical guide, tips and tricks. BJU Int 2007;101:535-9.
7. Sampaio FJ. Renal anatomy. Endourologic considerations. Urol Clin North Am 2000;27:585-607.

8. Sampaio FJ, Zanier JF, Aragao AH, Favorito LA. Intrarenal access: 3-dimensional anatomical study. *J Urol* 1992;148:1769-73.
9. Bedir S, Tahmaz L, Alan C, Demirtaş A, Peker AF. Perkütan Renal Cerrahi. Ankara:GATA Basımevi, 2006.
10. Hopper KD, Sherman JL, Luethke JM, Ghaed N. The retrorenal colon in the supine and prone patient. *Radiology* 1987;162:443-6.
11. Hopper KD, Yakes WE. The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:115-7.
12. Park S, Pearle MS. Imaging for percutaneous renal access and management of renal calculi. *Urol Clin North Am* 2006;33:353-64.
13. Mariappan P, Smith G, Moussa SA, Tolley DA. One week of ciprofloxacin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *BJU Int* 2006;98:1075-9.
14. Cicek T, Gonulalan U, Dogan R, et al. Spinal Anesthesia Is an Efficient and Safe Anesthetic Method for Percutaneous Nephrolithotomy. *Urology* Nov 6 2013.
15. Nouralizadeh A, Ziaee SA, Hosseini Sharifi SH, et al. Comparison of percutaneous nephrolithotomy under spinal versus general anesthesia: a randomized clinical trial. *J Endourol* 27(8):974-8, 2013.
16. Yazici CM, Kayhan A, Dogan C. Supine or Prone Percutaneous Nephrolithotomy; Do Anatomical Changes Make It Worse? *J Endourol*, Sep 27 2013.
17. Valdivia JG, Valle J, Lopez JA, et al. Technique and complications of percutaneous nephroscopy: experience with 557 patients in the supine position. *J Urol* 160:1975- 1978, 1998.
18. Astroza G, Lipkin M, Neisius A, et al. Effect of Supine vs Prone Position on Outcomes of Percutaneous Nephrolithotomy in Staghorn Calculi: Results From the Clinical Research Office of the Endourology Society Study. *Urology* 82(6):1240-5, 2013.
19. Wang Y, Wang Y, Yao Y, et al. Prone versus modified supine position in percutaneous nephrolithotomy: a prospective randomized study. *Int J Med Sci* 10(11):1518- 23, 2013.
20. Bedir S. Perkütan Nefrolitotomi (Üriner Sistem Taş Hastalığında Cerrahi Tedavi Yöntemleri). *Turk Urol Sem* 2:75-81, 2011.
21. Hatipoglu NK, Bodakci MN, Penbegül N, et al. Monoplanar access technique for percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis* 41(3):257-63, 2013.
22. Lojanapiwat B. The ideal puncture approach for PCNL: Fluoroscopy, ultrasound or endoscopy? *Indian J Urol* 29(3):208-13, 2013.
23. Tepeler A, Armağan A, Akman T, et al. Impact of percutaneous renal access technique on outcomes of percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 26:828-33, 2012.
24. Spirnak JP, Resnick MI. Retrograde percutaneous stone removal using modified Lawson technique. *Urology* 30:551-3, 1987.
25. Kawahara T, Ito H, Terao H, et al. Ureterscopy assisted retrograde nephrostomy: a new technique for percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int* 110(4):588-90, 2012.
26. Duty B, Waingankar N, Okhunov Z, et al. Anatomical variation between the prone, supine, and supine oblique positions on computed tomography: Implications for percutaneous nephrolithotomy access. *Urology* 79:67-71, 2012.
27. Bedir S, Bozlar U, Tahmaz L, Ozgok Y, Peker AF. Severe Uncontrolled delayed bleeding after percutaneous nephrolithotomy. 24th World congress of Endourology, August 17-20, 2006; Cleveland, Ohio, USA.
28. Keoghane SR, Cetti RJ, Rogers AE, Walmsley BH. Blood transfusion, embolisation and nephrectomy after percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int* 111(4):628-32, 2013.
29. Nouralizadeh A, Ziaee SA, Hosseini Sharifi SH, et al. Delayed postpercutaneous nephrolithotomy hemorrhage: Prevalence, predictive factors and management. *Scand J Urol* Nov 21, 2013.
30. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology, 2013.
31. Gonen M, Turan H, Ozturk B, et al. Factors affecting fever following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Endourol* 22(9):2135-8, 2008.
32. Traxer O. Management of injury to the bowel during percutaneous stone removal. *J Endourol*. 2009; 23:1777-8.
33. Kallidonis P, Panagopoulos V, Kyriazis I, et al. Complications of percutaneous nephrolithotomy: classification, management, and prevention. *Curr Opin Urol*. 2016 Jan;26(1):88-94.
34. Tonolini M, Villa F, Ippolito S, et al. Cross-sectional imaging of iatrogenic complications after extracorporeal and endourological treatment of urolithiasis. *Insights Imaging*. 2014;5:677-89.
35. Morris DS, Wei JT, Taub DA, et al. Temporal trends in the use of percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2006;175(5):1731-6.
36. Kamphuis GM, Baard J, Westendarp M, et al. Lessons learned from the CROES percutaneous nephrolithotomy global study. *World J Urol*. 2015;33(2):223-33.



# Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavisi: Endoskopi Kombine İntrarenal Cerrahi, Laparoskopik-Robotik Cerrahi, Açık Cerrahi

Halil ÇİFTÇİ, Bülent KATI

## 1. ENDOSKOPI KOMBİNE İNTRARENAL CERRAHİ (ECIRS)

### Genel Bilgiler

Bir zamanlar perkütan nefrolitotomi (PNL), büyük ve/veya karmaşık böbrek taşlarının tedavisi için devrimci minimal invaziv yaklaşım olarak sokuldu. Hem Semi-rigid hem de esnek retrograd üreterorenoskopik tekniklerden daha genç olan PNL, güvenliği ve etkinliği nedeniyle çok takdir edildi. Bir yandan, o yılların stag-horn taşları için invaziv açık ameliyatlardan vazgeçirdi, diğer yandan, tek bir retrograd prosedürle verimli bir şekilde tedavi edilemeyen tek adımlı büyük böbrek taşlarında çıkarılabildi.

PNL ve Retrograd intrarenal cerrahi (RIRS), taş boyutuna bağlı olarak ürolitiazis için birinci basamak minimal invaziv müdahaleler olarak bağımsız olarak ivme kazanmıştır. RIRS ve PNL cerrahilerinin geçişleri yıllarca paralel ve benzersiz kaldı. Seksenlerde ilk kez, ürolitiazis için sandviç mini-invaziv tedavilerin kullanılması, esas olarak ilgili monoterapilerin sonuçlarını iyileştirmek için moda uygun hale geldiğinde kesiştiler. Beden dışı şok dalgası (ESWL) ile bu sandviç tedavinin zamanla artması sonrası supin perkütan nefrolitotominin yaygınlaşması ve retrograd aletlerin dijitalleşmesi ile PNL ameliyatını tamamlayıcı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Endoskopik kombine intrarenal cerrahi (ECIRS), ilk olarak 2008'de Scoffone ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde



Resim 1. Galdakao Modifiye Supin Valdivia Pozisyonu



**Resim 2.** Ameliyathane düzeni ve RIRC imkanı sağlayan supin pnl akses girişi

büyük ve/veya kompleks renal taşların hem rijit hem de fleksibl endoskopların birlikte kullanılması sonucu retrograd ve antegrad yaklaşımların kombinasyonu standardize edilmiştir. Son on yılda ECIRS'a ilginin oldukça artması sonucu bu işlemlerle ilgili makale sayısında artış izlenmiş, Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında yer edinmiş, endoüroloji ders kitaplarında yer almış ve eğitim programlarında bahsedilmişse de 2024 Avrupa Üroloji Derneği klavuzunda hala yayınların yetersizliği vurgulanmaktadır.

Endoskopik kombine intrarenal cerrahi yöntemi pron ve supin pozisyonlarda uygulanabilmektedir. Pron pozisyonda ECIRS yapabilmek için split-leg pozisyonu ile hastanın bacaklarının yeterince açılması gereklidir. Ancak bu yöntemin birtakım zorlukları da mevcuttur. Özellikle endoskopik görüntülemenin ters olarak yapılmasından dolayı üreter orifislerine giriş ve işlem zorlaşmaktadır. Ayrıca hasta yönetimi ve sterilizasyonu korumak da zor olmaktadır.

Supin pozisyon, esnek bir üreteroskop kullanarak toplama sistemine eşzamanlı retrograd erişim sağlar. PCNL ve RIRS kombinasyonu, standart PCNL'ye kıyasla karmaşık renal taşların tedavisi için iyi bir alternatif olabilir; Ancak, mevcut kanıtlar düşük kalitelidir.

## TEKNİK

ECIRS uygulanması için gerekli teknik ekipmanların öncelikle tedarik edilmesi gerekmektedir. Kliniğinizde ayrı şekilde supin PNL ve RIRC uygulanıyor olsa bile iki adet görüntüleme sisteminin aynı anda hazır olması veya ekran paylaşımı imkânı veren görüntüleme sistemine ihtiyaç vardır. İşleme öncelikle uygun pozisyon verildikten sonra sistoüretroskopi ile başlanır ve taşın olduğu tarafa klavuz tel üzerinden üreter kateteri yerleştirilir ve opak madde verilerek Retrograd Pyelografi (RGP) çekilir. Daha sonra klavuz tel üzerinden akses sheat geçirilerek fleksibl ureteroskopi girilir PNL ile akses yapılabilecek uygun kaliks değerlendirilir. Floroskopi ve/veya ultrason eşliğinde daha önceden belirlenmiş hattan iğneyle girilerek kaliks klavuz tel gönderilir. İmkân dahilinde flexible urs ile klavuz tel üretere gelecek şekilde sisteme yerleştirilir ve perkütan dilatasyon uygulanır. Dilatasyon sırasında zayıf hastalarda renal mobilizasyonu en aza indirmek için aktif olmayan el karın üzerinden baskılanarak desteklenebilir. Renal Sheat yerleştirildikten sonra kalik ve plevisteki taşlar uygun taş kırıcılarla kırılarak forsepslerle çıkarılır. Renal Sheatin ulaşamadığı yön verilemediği durumlarda fleksibl urs ile basket veya forsepsler kullanılarak görüş alanına çekilebileceği gibi imkân olmayanlarda aynı zamanda RIRC ile lazer tedavisi yapılabilmektedir. Re-

zidü taş kontrolünden sonra sisteme nefrostomi ve/veya DJ stent/Üreter kateteri yerleştirilerek işlem sonlandırılır.

## ECIRS AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

### Avantajları:

#### 1- Optimal havayolu kontrolü açısı ve anestezi tabiri ve müdahale kolaylığı açısından avantajlıdır;

Supin pozisyonunda pulmoner ve kardiyovasküler sisteme kolay ve etkili ulaşım sağlanır. Supin pozisyonda vena cava inferior kompresyonu ve tromboemboli riskinde azalma nedeniyle yüksek riskli ve obez hastalarda solunumsal parametreler daha iyi seyretmektedir. Irrigasyon sıvısı absorpsiyonu daha az olmakta, bunun sonucunda kardiyak yüklenme azalmakta ve sistemik enfeksiyon riski azalmaktadır.

#### 2- Ameliyathane iş yükünde azalma ve toplam operasyon süresinde azalma;

Hastanın prone pozisyona getirilebilmesi için gereken iş gücü ve zamandan kar edilmekte bu da toplam anestezi süresi ve ameliyathane süresinin daha az olması ile olumlu etkilemektedir.

#### 3- İntrarenal basınç düşüklüğü;

Supin PNL ile uygulandığında intrarenal sistemik basınç daha düşük olmakta bu da olası enfeksiyon gibi komplikasyonları daha azaltmaktadır. Ayrıca supin PNL' de prona göre cerrahın ekstremitelerine etki eden radyasyon miktarı daha az olduğu saptanmıştır.

### Dezavantajları

#### 1- Sınırlı bir alan ve hareket zorluğu

Supin pozisyondan kaynaklanan nefroskop hareketi açısından sınır koymakla beraber özellikle üst pollerde veya ek akses gerektiren durumlarda dezavantaj sağlamaktadır.

#### 2- Dilatasyon sırasında meydana gelen renal hiper-mobilite

Özellikle Beden kitle indeksi düşük zayıf hastalarda prone pozisyona kıyasla böbrek aşırı mobil olup dilatasyona izin vermez. Temelinde anterior batin duvarının destek eksikliği olmakla beraber aktif olmayan el ile bastırmak veya imkân dahilinde balon dilatasyon uygulayabilmek kısmen sorunları çözebilmektedir.

#### 3- Perkütan traktın daha uzun olması

Prone PNL ye göre daha lateralden böbreğe girdiği için trakt daha uzun olmakta ve renal sheatin böbreğe girdiği kısım özellikle obez hastalarda cilde yakın olabilmekte veya içeriye migrate olabilmektedir. Fleksible nefroskopla bu sorun imkân dahilinde aşılabilir.

#### 4- Böbrek içi basınç düşüklüğünden dolayı görüntüde aksaklıklar

Bu sorun için irrigasyon mayi yüksekliği ayarlanabilmekte veya aktif pump yapılarak görüş sağlanmaya çalışılmalıdır. Ameliyat başında kullanılan balon oklüzyon kateterinde fayda sağladığı gösterilmiştir.

## TAŞ HASTALIĞINDA AÇIK VE LAPAROSKOPİK CERRAHİ

Laparoskopik taş cerrahisi, açık taş cerrahi yöntemi ile endikasyonları aynı olup daha fazla cerrahi tecrübe gerektirmekle birlikte, minimal invaziv bir yöntem olması, postoperatif ağrı ve hastanede yatış süresinin kısa olmasıyla avantaj olarak öne çıkmaktadır Avrupa Üroloji Kılavuzu açık ve laparoskopik taş cerrahi endikasyonlarını (Tablo 1-2-3) özetlemiştir.

**Tablo 1.** Açık Taş Cerrahi Endikasyonları

Böbrek Taşları
• Kompleks taş yükü
• ESWL, PNL ve URS başarısızlıkları
• İntrarenal anatomik anomaliler: İnfindibular stenoz, kaliks divertikül taşı (özellikle anterior kaliks), üreteropelvik bileşke darlıkları (UPD), endoskopik girişime izin vermeyen stenozlar
• Morbid obezite
• İskelet deformitesi, kontraktürler, fikse kalça veya bacak eklemi
• Komorbiteler
• Eş seanslı açık cerrahi gereksinimi
• Non-fonksiyone alt pol (parsiyel nefrektomi), non-fonksiyone böbrek (nefrektomi)
• Hasta tercihi (başarısız minimal invaziv girişimler, tekrarlayan PNL ihtiyacı olma ihtimali)
• ESWL veya perkütan akses mümkün olmayan ektopik böbrek taşı
• Erişkin popülasyondaki endikasyonlar pediatrik popülasyon içinde geçerlidir
Üreter taşları
• Büyük impakte üreter taşları
• Eş seanslı cerrahi ihtiyacı olan hastalar
• Minimal invaziv yöntemlerin başarısız olduğu durumlar



**Tablo 2.** Laparoskopik Taş Cerrahisi Endikasyonları

Böbrek taşı
• Kompleks taş yükü
• ESWL, PNL ve URS başarısızlıkları
• Anatomik anomaliler
• Morbid obezite
• Non-fonksiyone böbrek nefrektomisi
Üreter taşı
• Büyük impakte üreter taşları
• Eş seanslı cerrahi ihtiyacı olan hastalar
• Minimal invaziv yöntemlerin başarısız olduğu durumlar
• Proximal üreter taşların laparoskopik üreterolitotominin başarı oranı URS ve ESWL den yüksektir.

**Tablo 3.** 2024 Avrupa Üroloji Kılavuzu Açık/laparoskopik taş cerrahisi öneri özeti

Öneri:	Öneri Derecesi
ESWL, PNL, retrograd/anterograd üreteroskopinin başarısız olduğu veya başarısız olma ihtimali olduğu durumlarda hastalara laparoskopik veya açık taş cerrahisi önerilmelidir.	Güçlü

### Açık Böbrek Taş Cerrahisi

Preoperatif görüntülemeler, taşın lokalizasyonu, boyutu, geçirilmiş cerrahiler ve vücut yapısı ideal cerrahi yaklaşımda göz önünde bulunması gereken faktörlerdir.

1. Flank Yaklaşımlar
  - a. Subkostal
  - b. Suprakostal
  - c. Transkostal

2. Anterior Yaklaşımlar
  - a. Subkostal
  - b. Chevron (bilateral anterior subkostal)
  - c. Midline transperitoneal
3. Dorsal lumbotomi
4. Torakoabdominal

#### 1a. Flank Subkostal Yaklaşım

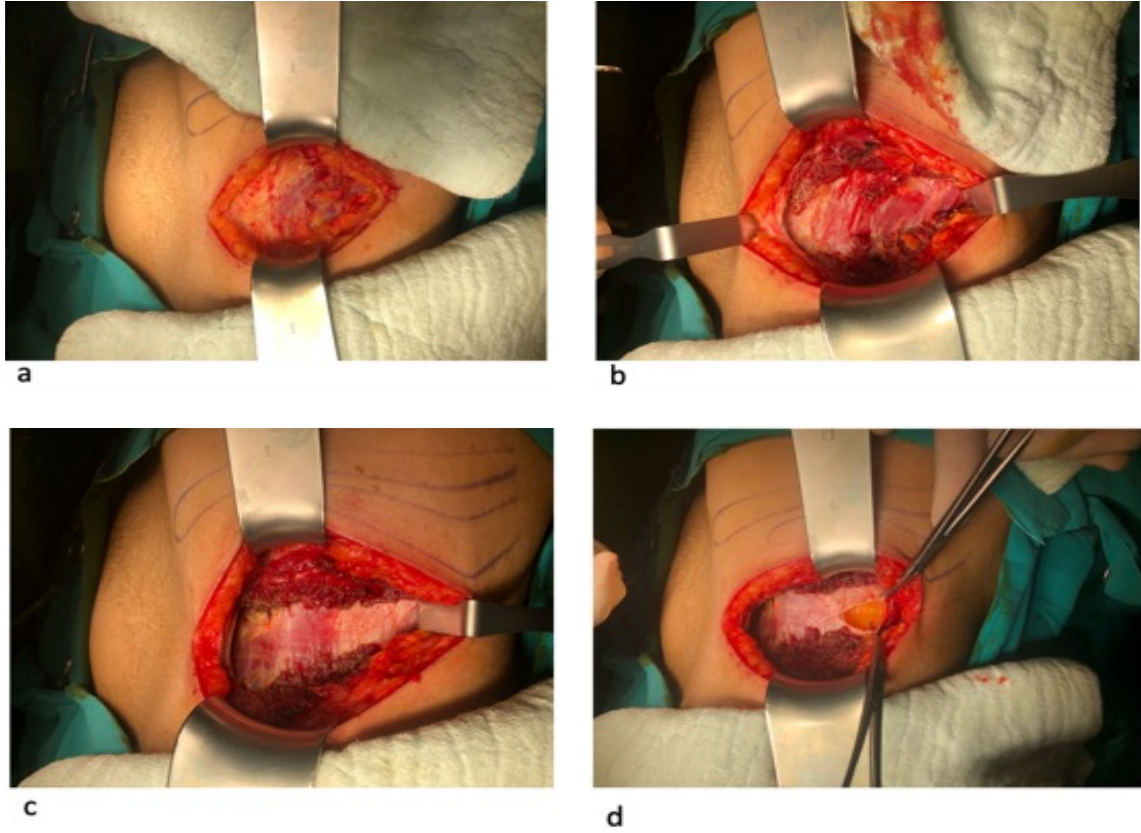
En sık kullanılan insizyonlardan biridir. Hastaya sonda takıldıktan sonra lateral dekübit pozisyonu verilip boyun, axiller bölge ve bacaklar petler ile desteklenir (Resim 3.)

Cilt insizyonu, sakrospinal sırt kaslarının lateral sınırdan başlayıp, anteriora doğru rektus kası lateral sınırına kadar uzatılabilir. Sırası ile cilt-cilt altı dokular kesildikten sonra latisimus dorsi ve external oblik kası kesilir, ikinci katta internal oblik kas kesildikten sonra posterior bölgede kostavertebral açıda lumbodorsal fasya görülür. Lumbodorsal fasya keskin veya künt diseksiyon ile açıldıktan sonra 2 parmak ile künt olarak retroperitoneal alana girilerek periton medialize edilir. Burada peritonu açmamak için lumbodorsal fasyanın devamı olan transversalis kası army ekartörler ile eleve edilip direk görüş altında periton medialize edilebilir (Şekil 2). Subkostal insizyon özellikle altpol, UPB ve proximal üreter cerrahisinde kullanılan yaklaşımdır.

**1b. Flank Suprakostal İnsizyon;** Klasik subkostal insizyondan farklı olarak 11. kot ve 12. kot arasında insizyon yapılır. Kot eksizyonu yapılmaz. Renal pediküle ulaşım imkânı daha kolay olur.

**1c. Flank Transkostal İnsizyon;** Klasik subkostal insizyondan farklı olarak 11. veya 12. kot eksize edilir ve eksize edilen kot yatağından retroperitoneal alana girilir. Özellikle üst-pol cerrahisi (üstpol nefrotomi, üstpol

**Resim 3.** Lateral dekübit pozisyonu



**Resim 4.** Flank subkostal insizyon anatomik katları. **a)**external oblik kası **b)** internal oblik kası **c)** lumbodorsal fasya ve devamı transversalis kası **d)** lumbodorsal fasyanın açılmış hali ve retroperitoneal alan.

parsiyel nefrektomi) planlanan hastalarda tercih edilmelidir. Bu insizyonda pleval yaralanmalara dikkat edilmelidir.

**2a. Anterior Subkostal İnsizyon;** İnsizyon sağ veya sol 11. kot ksifoid proses hizasından başlar kotun 2 parmak altında seyrederek 11. kot alt ucuna kadar devam eder. Anterior yaklaşımlar özellikle renal vasküler alana kolay hâkimiyet sağlaması nedeni ile özellikle renal travmalarda ve renal kitlelerde tercih edilen cerrahi yaklaşımdır. Anterior subkostal insizyon özellikle üstpol kitlelerde radikal/parsiyel nefrektomi için tercih edilir.

**2b. Chevron (bilateral anterior subkostal) İnsizyon;** İnsizyon bilateral 11. kot ksifoid proses hizasından başlar kotun 2 parmak altında seyrederek 11. kot alt ucuna kadar devam eder. Vena-cava ve aort gibi ana damar expozurunu en iyi sağlayan insiyondur. Özellikle vena-kava trombüsü olan ve trombektomi gerektirecek böbrek kitlelerinde tercih edilen yaklaşım olmalıdır.

**2c. Midline transperitoneal insizyon;** Ksifoid proses hemen altından orta hat boyunca göbek hizasına kadar yapılır. Özellikle renal travma hastalarında batındaki

diğer organları explore etmek için, bilateral renal işlemlerde ve ileal üreteral sübtitüsyon gibi rekonstrüktif işlemlerde tercih edilen yaklaşımdır.

### 3. Dorsal lumbotomi

Sakrospinal kas grubunun lateral sınırı hizasında 12. kot inferiorundan başlayarak iliak kreste kadar vertikal bir kesi yapılır. Bu yaklaşımda kas kesisi yapılmadan re-toperitoneal alana girildiği için flank keside olduğu gibi lateral bulging olmaz. Lumbodorsal fasyanın posterior yaprağı insizde edildikten sonra sakrospinal kas grubu mediale retrekte edilir. Daha sonra orta ve ön yaprağı diseke edildikten sonra quatrotus lumborum kası mediale retrakte edilirken abdominal kas grubu laterale retrakte edilerek retroperitoneal alana girilir. Pyeloplasti, pyelolitotomi, proximal üreterolitotomi ve renal pelvisi ilgilendiren diğer cerrahi girişimler için tercih edilebilecek bir insizyondur.

### 4. Trakoabdominal insizyon

Bu insizyon vena kava trombüsünün eşlik ettiği ve trombektomi cerrahi gerekliliği olan büyük renal kitlelerde kullanılmaktadır. Taş cerrahisi için tercih edilen bir insizyon değildir.

## Açık Taş Cerrahi Teknikleri

1. Anatrofik nefrolitotomi
2. Radial nefrotomi
3. Pyelolitotomi
4. Üreterolitotomi

## Laparoskopik Taş Cerrahi Teknikleri

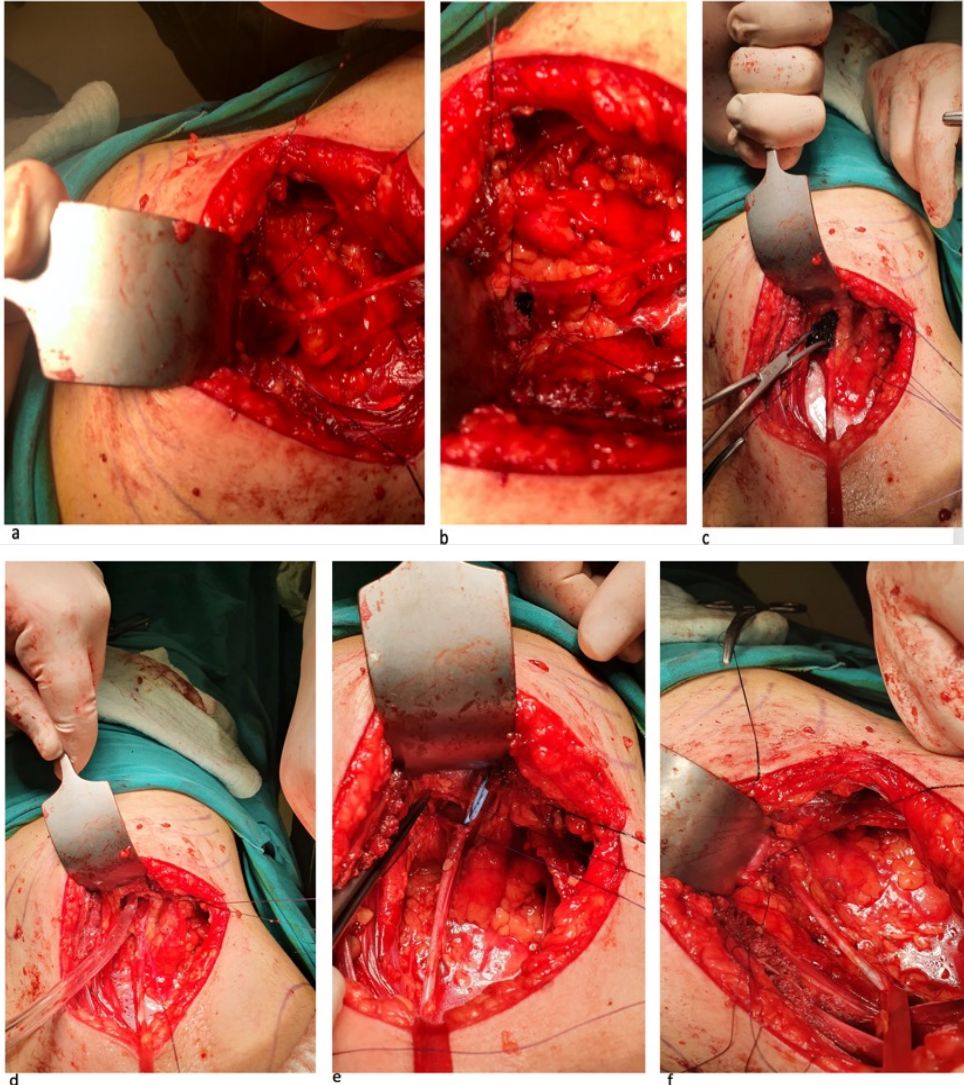
1. Laparoskopik pyelolitotomi
2. Laparoskopik üreterolitotomi

## Açık Taş Cerrahi Teknikleri

### 1. Anatrofik Nefrolitotomi

Amerika Üroloji Derneği taş kılavuzuna göre yeterli miktarda PNL ve ESWL girişimi ile temizlenemeyecek

staghorn taşlarda anatrofik nefrolitotomi tercih edilebilir. Bu hastaların taş yükü genelde çok fazladır ve kompleks toplayıcı sistem anatomisi mevcuttur. Flank subkostal insizyon ile böbrek ortaya konduktan sonra renal pedikül askıya alınır. Soğuk iskemi oluşturmak için böbrek etrafı buz ile kaplandıktan sonra renal arter ve renal ven buldog klempleri ile klemplenir. Renal arter ve vene klemp konulmadan 10 dakika önce renal hasarı minimize etmek için hastaya iv. mannitol infüzyonu (12,5-25 mg) yapılır. Takiben keskin diseksiyon ile avasküler hat keskin diseksiyon ile açılır ve künt olarak kalisiyel sisteme kadar ilerlenir. Kaliksler keskin olarak açıldıktan sonra taş forcepsleri ile taş ekstrakte edilir. DJ stent takıldıktan sonra kaliksler ayrı ayrı 4/0 vicryl ile rekonstrükte edilir. Kanayan noktalara 5/0 vicryl ile hemostaz sütürleri konur. Renal parankim 3/0-4/0 vicryl ile kontinü suture edilir.



**Resim 5.** Pyelolitotomi. **a)** renal pelvis askı sütürleri **b)** pelvis yarım ay insizyonu ve taşın görünümü **c)** taş forcepsleri ile taşın çıkarılması **d)** renal pelvis irrige edilir **e)** DJ stent yerleştirilmesi **f)** pelvis 4-0 vicryl ile separe suture edilir.

## 2. Radikal nefrektomi

Renal arter böbrek içindeki dalları radial tarazda olduğu için ve bu end arterlere zarar vermemek için kesiler radial dallara paralel olarak yapılır. Özellikle pelvis taşına ek olarak izole kaliks taşı olanlarda veya parankimal incelmeleri olan ve taş yükü nedeni ile açık cerrahi planlanan hastalarda tercih edilir. Avaskular hattı bulmak ve ta lokalizasyonun tam olarak belirlemek için eş zamanlı intraoperatif ultrasonografi veya doppler ultrasonografi kullanılabilir. Tek veya multiple nefrotomi insizyonu yapıldıktan sonra taş forceps ile taşlar temizlenir kaliks onarımı ve parankim ayrı ayrı suture edilir. Operasyonun durumuna göre DJ stent konulabilir.

## 3. Pyelolitotomi

Renal pelvisin extrarenal olduğu büyük renal pelvis taşlarında tercih edilen yöntemdir. PNL kullanımı yaygınlaşması ile popülerliğini yitirmiş bir yöntem olsa da özellikle ektopik böbrek veya anomalili böbreklerde hala tercih edilen bir yöntemdir. Flank subkostal veya anterior subkostal insizyonlar ile renal pelvis ortaya konduktan sonra taş palpe edilip pelvise askı sütürleri konduktan sonra pelvise yarım ay insizyonu yapılır, forsepsleri ile taş alındıktan sonra DJ kateter yerleştirilip pelvis 4/0 vicryl ile sütüre edilir.

## Laparoskopik Taş Cerrahi Teknikleri

Açık taş cerrahisi planlanan her hasta aynı zamanda laparoskopik cerrahi adaydır. Avrupa ve Amerika Üroloji Kılavuzları kompleks taş yükü, ESWL, PNL ve URS başarısızlıkları, anatomik anomaliler, morbid obezite ve non-fonksiyone böbrek nedeni ile nefrektomi gereken durumlarda laparoskopik yöntemin tercih edilmesi önermektedir. Laparoskopik cerrahinin daha az ağrı ve morbidite, daha iyi kozmetik sonuç ve kısa hastanede yatış gibi avantajları bulunmaktadır. Transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşım cerrah tecrübesi veya ekipman durumuna göre tercih edilebilir. Özellikle daha önce batın cerrahisi geçirmiş ve obez hastalarda

retroperitoneal yöntem avantajlı iken, dar çalışma alanı ve tecrübe gerektirmesi bu yöntemin dezavantajlarıdır.

## 1. Laparoskopik Pyelolitotomi

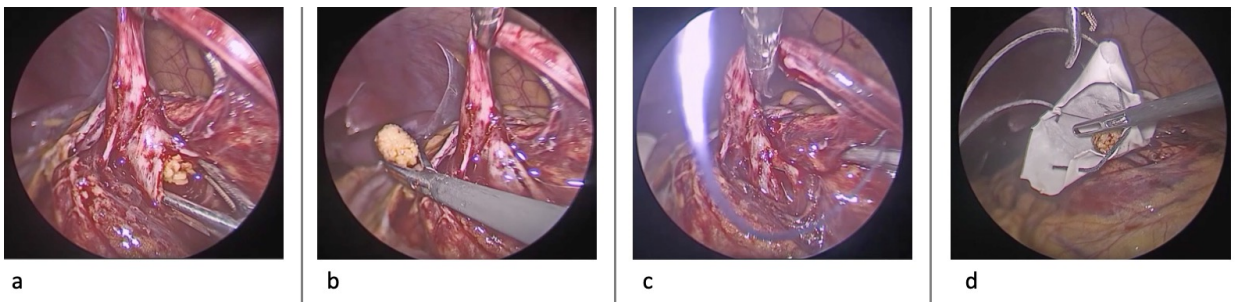
Laparoskopik pyelolitotomi (LPL) özellikle ektopik böbrek, kongenital anomali varlığı, pyeloplasti gibi eş seanslı müdahale gereksinimi olan hastalarda tercih edilen yöntemdir. Ancak intrarenal pelvisi olan böbrekler, geçirilmiş abdominal veya böbrek cerrahisi olan hastalarda tercih edilmemelidir Laparoskopide hastalar supin pozisyona alındıktan sonra genel anestezi altında üretral kateter ve nazogastrik sonda takılıp lateral dekübit pozisyon verilir (Şekil 1). Veres iğnesi veya hasson tekniği ile pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra 1 adet 10oluk, 2 adet 5 lik olmak üzere toplam 3 adet trokar yerleştirilir.

- 1.trokar: 10 mm'lik trokar, rektus abdominis kasının lateral kenarı
- 2.trokar: 5 mm'lik, kosta marjinin hemen altı
- 3.trokar: 5 mm'lik trokar, sol tarafta iliak kanat üstü

Kolon medialize edildikten sonra psoas kası medialinde üreter bulunup askıya alınır. Üreter takip edilerek renal pelvise ulaşılır. Tıpkı açık cerrahide olduğu gibi renal pelvise yarım ay insizyonu yapıp taş forseps ile taş ekstrakte edilir. 4/7/6 fr dj stent yerleştirildikten sonra renal pelvis 4/0 vicryl ile sütüre edilir (Şekil 6).

## 2. Laparoskopik Üreterolitotomi

Üreter taşları, %7 oranında tekrar endoskopik girişim gerektirirken, %1-10 arasında açık veya laparoskopik cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzu laparoskopik üreter cerrahisini; büyük impakte üreter taşı, eş seanslı cerrahi ihtiyacı olan hastalar ve minimal invaziv yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda önermektedir. Büyük impakte üreter taşlarında ESWL, URS ve laparoskopik üreterolitotomi (LÜ) karşılaştırıldığı çalışmalarda LÜ (%93,3-96), ESWL (%35,7-%81) ve URS-RIRS ye (%62,5-%79) göre taşsızlık



**Resim 6. Laparoskopik Pyelolitotomi. a)** pelvis insizyonu **b)** taşın ekstrakte edilmesi **c)** pelvis sütürasyonu **d)** taşın endobag aracılığı ile dışarı alınması (Harran Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı arşivi)

oranı daha yüksek bulunmuşken, hastanede yatış süresi daha uzun olarak tespit edilmiştir. Proximal ve orta üreter taşları flank pozisyonunda yapılırken distal üreter taşları supin pozisyonunda yapılır ve ileri düzey laparoskopisi tecrübesi gerekmektedir. Hastalar supin pozisyona alındıktan sonra genel anestezi altında üretral kateter ve nazogastrik sonda takılıp lateral dekübit pozisyon verilir (Şekil 1.). Veres iğnesi veya hasson tekniği ile pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra 1 adet 10 oluk 2 adet 5 lik olmak üzere toplam 3 adet trokar yerleştirilir.

Kolon medialize edildikten sonra psoas kası medialinde üreter bulunup askıya alınır. Taşın olduğu bölge floroskopi veya palpasyon ile tespit edilir, taş proximaline migrasyonu engellemek amacı ile bulldog klemp konulur. Tıpkı açık cerrahide olduğu gibi üreter vertikal olarak taşın üzerinden kesilir ve taş forseps ile ekstrakte edilir. 4.7/6 fr dj stent yerleştirildikten sonra üreter 4/0 vicryl ile sütüre edilir.

## ROBOTİK CERRAHİ

Robotik cerrahi, ürolojik cerrahinin birçok alanında devrim yaratmış bir teknolojidir. Üriner sistem taş hastalığının tedavisinde de robotik cerrahi, özellikle kompleks vakalarda ve rekonstrüktif cerrahi gerektiren durumlarda önemli avantajlar sunar.

### 1- Robotik Cerrahinin Avantajları

**Hassasiyet ve Kontrol;** Robotik cerrahi, cerrahın hareketlerini daha hassas ve kontrol edilebilir kılar. Da Vinci robotik cerrahi sistemi gibi robotlar, insan elinin doğal sınırlarının ötesinde hareket kabiliyeti sağlar.

**Minimal İnvazif;** Robotik cerrahi, minimal invaziv bir yaklaşımla gerçekleştirildiği için hastaların iyileşme süreci daha hızlıdır ve postoperatif ağrı daha azdır.

**Hassasiyet ve Kontrol;** Robotik cerrahi, cerrahın hareketlerini daha hassas ve kontrol edilebilir kılar. Da Vinci robotik cerrahi sistemi gibi robotlar, insan elinin doğal sınırlarının ötesinde hareket kabiliyeti sağlar.

**Üstün Görüntüleme;** 3D yüksek çözünürlüklü görüntüleme teknolojisi, cerrahın operasyon alanını daha net görmesini sağlar. Bu, özellikle karmaşık anatomik yapıların olduğu bölgelerde kritik bir avantajdır.

### 2- Robotik Cerrahi Uygulama Tekniği

**Anestezi ve Pozisyon;** Hasta genel anestezi altında yatırılır ve uygun cerrahi pozisyon verilir.

**Robotik Sistemin Kurulumu;** Cerrah, robotik cerrahi sistemi (örneğin, da Vinci sistemi) kullanarak operasyon alanına küçük insizyonlar açar ve robotik kolları bu insizyonlardan içeri yerleştirir.

**Cerrahi müdahale;** Cerrah, bir konsol üzerinden robotik kolları kontrol ederek böbrek taşlarını çıkarır veya rekonstrüktif işlemleri gerçekleştirir. Laparoskopik enstrümanlar ve yüksek çözünürlüklü kameralar kullanılarak işlem yapılır.

**Postoperatif Bakım;** Cerrahi işlemin tamamlanmasının ardından robotik kollar çıkarılır ve insizyonlar kapatılır. Hastalar genellikle kısa bir süre içinde taburcu edilir ve hızlı bir iyileşme süreci yaşarlar.

Güncel bir çalışmada 2 cm'den büyük pelvis taşlarında RIRC ve robot yardımlı laparoskopik piyelolitomi (RAPL) kıyaslanmış ve RAPL, RIRS'den daha üstün bir taş temizleme oranına sahip olması; Bununla birlikte, RIRS tıbbi maliyet, hastanede kalış süresi ve cerrahi yara ağrısı açısından daha üstün olduğu ve her iki prosedür de eşit derecede güvenli olduğu belirtilmiştir.

Robotik cerrahinin sağladığı minimal invaziv avantajlar, yüksek hassasiyet ve üstün görüntüleme olanakları, üriner sistem taş hastalığının tedavisinde giderek daha fazla tercih edilmesini sağlamaktadır. Özellikle kompleks vakalarda, robotik cerrahinin sağladığı faydalar, hastaların hem kısa hem de uzun vadeli sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir.

**Robotik Retrograd İntrarenal Cerrahi (r-RIRS):** Böbrek taşlarının minimal invaziv tedavisinde yenilikçi bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu teknikte, esnek üreteroskop, cerrahın taşlara ulaşmasını ve bunları tedavi etmesini sağlamak için robotik sistemle entegre edilir. İsmi ünlü tıp bilgini İbn-i Sina'dan (Avicenna) alan bu robot, özellikle ürolojik cerrahi prosedürlerde kullanılır ve cerrahlara yüksek hassasiyet, kontrol ve esneklik sunar, böylece taşların erişilmesi zor bölgelere ulaşmak ve bunları etkili bir şekilde parçalamak mümkün hale gelir. Yüksek çözünürlüklü 3D görüntüleme ve robotik enstrümantasyon sayesinde, taşların parçalanması ve çıkarılması daha güvenli ve verimli bir şekilde gerçekleştirilir. Avicenna robotunun sağladığı ergonomik avantajlar, cerrahın yorgunluğunu azaltır ve operasyonun başarısını artırır. Robotik RIRS, özellikle kompleks böbrek taşı vakalarında, minimal invaziv bir yaklaşımla mükemmel sonuçlar sunar ve hastaların iyileşme sürecini hızlandırır.

### Sonuç olarak;

Endo-ürolojik yöntemler günümüzde taş tedavisinde en sık kullanılan etkili ve güvenli yöntemlerdir. Ancak açık

taş ve laparoskopik/robotik taş cerrahisi endoürolojik yöntemler ile karşılaştırıldığında, seçilmiş vakalarda hem taşsızlık oranları daha fazla hem de komplikasyon oranları daha az olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- Rupel E, Brown R. Nephroscopy with removal of stone following nephrostomy for obstructive calculus anuria. *J Urol.* 1941; (2)46:177-182.
- Harris RD, McLaughlin AP 3rd, Harrell JH. Percutaneous nephroscopy using fiberoptic bronchoscope: removal of renal calculus. *Urology.* 1975;6(3):367-369.
- Marshall V. Fiberoptics in urology. *J Urol.* 1964; (5)91:110-114.
- Lyon ES, Banno JJ, Schoenberg HW. Transurethral ureteroscopy in men using juvenile cystoscopy equipment. *J Urol.* 1979;122(2):152-153.
- Scarpa RM, Cossu FM, De Lisa A, Porru D, Usai E. Severe recurrent ureteral stricture: the combined use of an anterograde and retrograde approach in the prone split-leg position without X-rays. *Eur Urol.* 1997;31(2):254-256.
- Cesare Marco Scoffone, Andrés Hoznek, Cecilia Maria Cracco. *Supine Percutaneous Nephrolithotomy and ECIRS Micro-ECIRS: A Revolutionary New Tool in the Current Endourologic Armamentarium*, London; 2014. P. 303-311
- Abdullatif VA, Sur RL, Abdullatif ZA, Szabo SR, Abbott JE. The Safety and Efficacy of Endoscopic Combined Intrarenal Surgery (ECIRS) versus Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Urol.* 2022;2022:1716554.
- Ping H, Zhang JH, Wang MS, Xing NZ. Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for the Treatment of Postpercutaneous Nephrolithotomy Residual Stones. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(23):2885-2887.
- Scoffone CM, Cracco CM. Invited review: the tale of ECIRS (Endoscopic Combined IntraRenal Surgery) in the Galdakao-modified supine Valdivia position. *Urolithiasis.* 2018;46(1):115-123.
- Gauhar V, Castellani D, Cracco CM, et al. Is endoscopic combined intrarenal surgery ready for primetime in endourology? Outcomes from a systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol.* 2022;75(2):171-181.
- Honeck P, Wendt-Nordahl G, Krombach P, et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. *J Endourol.* 2009;23(7):1209-1212.
- Kerbl K, Rehman J, Landman J, Lee D, Sundaram C, Clayman RV. Current management of urolithiasis: progress or regress?. *J Endourol.* 2002;16(5):281-288.
- Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. *Urology.* 2002;59(4):490-494.
- Bayar G, Tanriverdi O, Taskiran M, et al. Comparison of laparoscopic and open ureterolithotomy in impacted and very large ureteral stones. *Urol J.* 2014;11(2):1423-1428.
- C. Türk (T. Knoll (vice-chair), A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz. European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2014.
- Verma A, Bajpai M, Baidya DK. Lumbotomy approach for upper urinary tract surgeries in adolescents: feasibility and challenges. *J Pediatr Urol.* 2014;10(6):1122-1125.
- Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, et al. Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel summary report on the management of staghorn calculi. The American Urological Association Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel. *J Urol.* 1994;151(6):1648-1651.
- Assimos DG. Anatomic nephrolithotomy. *Urology.* 2001;57(1):161-165.
- Hinman F. Nephrolithotomy (Smith-Boyce). William H Boyce. *Atlas of Urologic Surgery*. W. B. Saunders Company. 1994; 1041-7.
- Musulmanoglu AY, Karadag MA, Tefekli AH, Altunrende F, Tok A, Berberoglu Y. When is open ureterolithotomy indicated for the treatment of ureteral stones?. *Int J Urol.* 2006;13(11):1385-1388.
- Al-Hunayan A, Abdulhalim H, El-Bakry E, Hassabo M, Kehinde EO. Laparoscopic pyelolithotomy: is the retroperitoneal route a better approach?. *Int J Urol.* 2009;16(2):181-186.
- Salvadó JA, Guzmán S, Trucco CA, Parra CA. Laparoscopic pyelolithotomy: optimizing surgical technique. *J Endourol.* 2009;23(4):575-578.
- Park H, Park M, Park T. Two-year experience with ureteral stones: extracorporeal shockwave lithotripsy v ureteroscopy manipulation. *J Endourol.* 1998;12(6):501-504.
- El-Moula MG, Abdallah A, El-Anany F, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: our experience with 74 cases. *Int J Urol.* 2008;15(7):593-597.
- Şahin S, Aras B, Ekşi M, Şener NC, Tugçu V. Laparoscopic Ureterolithotomy. *JSLS.* 2016;20(1):e2016.00004.
- Yeh YJ, Weng SC, Lin YH, et al. Comparative Analysis of Surgical Outcomes of Flexible Ureteroscopy and Da Vinci Robotic Surgery in Community Patients with Renal Pelvic Stones Larger than 2 cm. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(8):1395.
- Müller PF, Schlager D, Hein S, Bach C, Miernik A, Schoeb DS. Robotic stone surgery - Current state and future prospects: A systematic review. *Arab J Urol.* 2017;16(3):357-364.
- Saglam R, Muslumanoglu AY, Tokatlı Z, et al. A new robot for flexible ureteroscopy: development and early clinical results (IDEAL stage 1-2b). *Eur Urol.* 2014;66(6):1092-1100.



# Anomalili Böbreklerde Taş Cerrahisi

Mehmet EZER, Ramazan KOCAASLAN

## GİRİŞ

Konjenital renal ve üriner sistem anomalileri, prenatal dönemde tanı konulan anomalilerin yaklaşık %20-30'unu oluşturur. Tanı ve takip gerektiren önemli bir sağlık sorunudur. Anomaliye sahip böbreklerde genellikle üriner staz ile birlikte taş hastalığı riski artar. Taş hastalığında kılavuzlar, standart renal anatomiye sahip hastalar için tedavi önerileri sunar, ancak anomalili böbreklerde yerleşim yeri, diğer organlarla komşuluk ve eşlik eden diğer anomalilerin varlığı gibi durumlar standart tedavi yaklaşımını yetersiz kılmaktadır. Bu nedenle, renal anomalisi olan hastaların her biri için klinisyen tarafından hasta özelindeki değişkenler değerlendirilerek en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi gereklidir. Bu bölümde, farklı anomalilere sahip böbreklerde karşılaşılan taşların tedavisinde uygulanabilecek yaklaşımlar tartışılacaktır.

## AT NALI BÖBREKLERDE TAŞ CERRAHİSİ

At nalı böbrek anomalisi en sık rastlanan renal füzyon anomalisi olup, yaklaşık 1/400 oranında görülmektedir. Vakaların yaklaşık %90'ında böbrekler alt polter seviyesinde birleşmiştir. Bu anomalide böbrekler malrotedir, ureterler ise toplayıcı sisteme daha superior ve daha lateralden bağlanmaktadır (yüksek insersiyon). Aynı zamanda ureteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD) da daha sık görülmektedir. Bu nedenle idrar stazı gelişir ve bu staz sıklıkla taş oluşumuna neden olur. At nalı böbreklerde taş oluşma riski literatürde %15-59 arasında bildirilmiştir.

Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL), non-invaziv bir yöntem olmasına rağmen bazı uygulama zorlukları da bulunmaktadır. Böbreğin anormal yerleşimi nedeniyle; taşa odaklanması ve kırılan taş par-

çalarının hasta tarafından dökülmesi (üreterin yüksek insersiyosu nedeniyle) zorlukların bazılarıdır. Başarı oranlarını etkileyen diğer önemli parametreler ise hastanın kilosu, taşın büyüklüğü ve taşın orta hat yerleşimli olmasıdır. Sheir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, at nalı böbrekli hastalarda ESWL'nin başarı oranı %71,4 olarak bulunmuşken, Tunç ve ark. çalışmasında başarı oranı %66,7 olarak bulunmuştur. Ray ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada; 30 mm'den büyük taşlarda ESWL'nin başarı oranının düşük olduğu ve taş büyüklüğünün ESWL başarısına etkili önemli faktörlerden biri olduğunu ifade etmiştir. Tunç ve ark. yaptığı çalışmada %29,2 oranında komplikasyon oranı görülmüş, yapılan ESWL'lerde ise renal kolik ve hematuri en sık görülen komplikasyonlar olarak bulunmuştur.

Taş cerrahisinin öne çıkan yöntemleri olan Üreterorenoskopi (URS) ve Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRS), at nalı böbrek taşlarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Genel yaklaşım olarak ureter yerleşimli taşlar için rijit/semirijid URS tercih edilse de fleksible URS eşliğinde uygulanan RIRS yöntemi yüksek manevra kabiliyeti sayesinde her seviyedeki ureter taşı için bir seçenek olmayı başarmıştır. Literatürde %85'lere varan başarı oranlarının bildirildiği yöntemde başarının en önemli iki faktörü taşın yerleşimi ve boyutudur. Alt pol yerleşimli ve 2 cm'den büyük boyutlu taşlarda başarı oranları daha düşüktür. Ancak gelişen teknoloji ile birlikte yüksek güçlü lazerlerin gelişimi, taş fragmanlarının kolayca çıkarılmasını sağlayan basket kateterler, vakumlu erişim kılıfları ve manevra kapasitesi yüksek fleksible URS'lerin gelişimi sayesinde çok daha yüksek başarı oranlarına erişileceği öngörülmektedir.

Kılavuzlarda, Perkütan Nefrolitotomi (PCNL) böbrekte 20 mm ve üzerinde boyutta olan taşların altın standart tedavi yöntemidir. Literatürde at nalı böbrek



anomalisi olan böbreklerde PCNL'nin taşsızlık oranları %72,4 ile %93,2 olarak rapor edilmiş olup, bu oranlar normal anatomik yapıdaki böbreklerdeki PCNL girişimlerinin başarı oranlarına yakındır. Taşın alt pol yerleşimli olması, boyutunun 2 cm'den büyük olması ve hastanın kilolu olması gibi faktörler PCNL'nin başarı oranlarını düşürmektedir. PCNL işlemine bağlı olarak üriner sistem enfeksiyonu, sepsis, pnömotoraks, fistül ve kanama gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar haricinde damar ve komşu organ yaralanma riski at nalı böbreklerdeki anatomik farklılıklar sebebiyle artmaktadır. Ancak komplikasyon oranlarının standart anatomiye sahip olanlardan fazla olmadığını öne süren çalışmalar literatürde mevcuttur. Literatürde at nalı böbreklerde üst kaliks akseslerinin daha güvenli olduğu genel kabul gören bir durumdur. Renal akses sırasında organ yaralanmalarının önüne geçebilmek ve komplikasyon riskini azaltabilmek için "laparoskopik yardımcı PCNL" işlemi tanımlanmıştır. İki farklı yöntemin birlikte kullanıldığı bu hibrid yaklaşım sayesinde renal akses laparoskopik görüş altında güvenle sağlanabilmektedir. Minimal invaziv cerrahi seçenekler her zaman için öncelikli olarak tercih edilmelidir, ancak minimal invaziv girişimlerin yeterli başarıyı sağlamadığı durumlarda laparoskopik veya açık cerrahi girişimlerin birer seçenek olduğu unutulmamalıdır.

## ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞINDA TAŞ CERRAHİSİ

Üreteropelvik bileşke darlığı (ÜPBD), böbrek pelvisinin ureterle birleştiği yer olan ureteropelvik bileşkede (ÜPB) daralma ile karakterize ve tüm doğumların yaklaşık 1/1250'inde görülen bir patolojidir. İdrarın pelvisden uretere geçişinin engellenmesi hidronefroza; hidronefroz da böbrek pelvisinde basınç artışına sebep olur. Sonuçta, enfeksiyon ve taş oluşum riski artar. Yapılan çalışmalarda, ÜPBD hastalarında taş oluşum riski normal popülasyona göre %30 daha yüksek bulunmuştur. ÜPBD'de ESWL tedavisi uygulansa da kırılan taşların dökülmesi zor olduğundan taşsızlık oranları daha düşüktür. Bu hastaların taş tedavisinde ESWL yerine diğer tedavi alternatifleri önerilmelidir.

ÜPBD olan hastalarda böbrek taşı tedavisi ile birlikte mutlaka darlığın tedavisi de planlanmalıdır. Aksi halde bu hastalarda taş hastalığının tekrarlama riski yüksektir. Her ne kadar her iki patolojiye aynı seansda müdahale şansı tanısa da retrograd endopiyelotominin ÜPBD'yi tedavi başarısı; laparoskopik ve açık piyeloplastiye daha göre düşüktür. Çaprazlayan damar gibi bir eksternal basıya sekonder gelişmiş darlık vakalarında

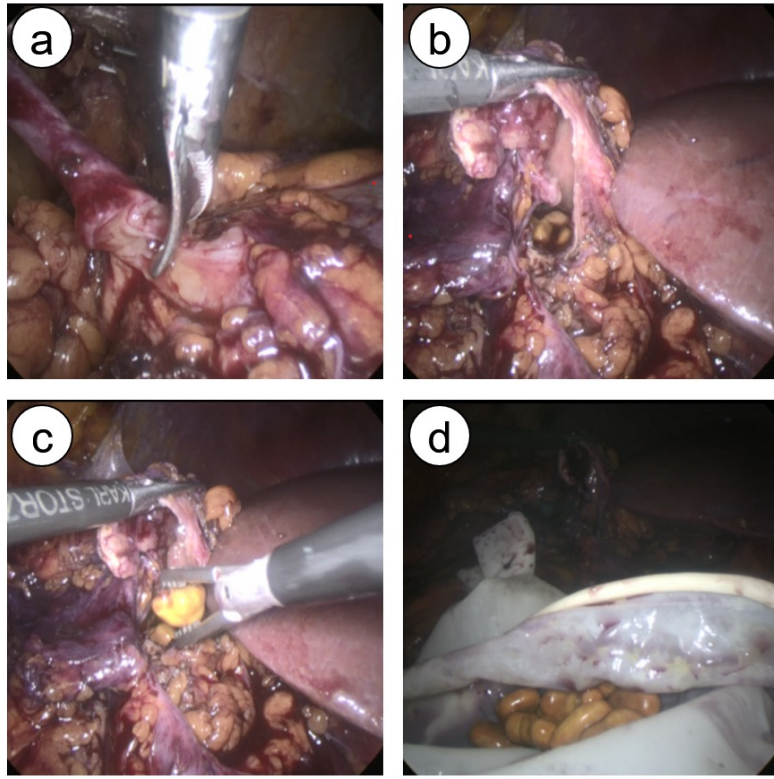
ise faydasızdır. Ancak parsiyel obstrüksiyonu ve intrinsik sebeplere bağlı darlıkları olan seçilmiş vakalarda minimal invazif bir yöntem olarak tercih edilebilir. Bir diğer yöntem ise PCNL ile aynı seansta yapılabilen antegrad endopiyelotomidir. Bu yöntemin başarı oranı, seçilmiş vakalarda %64-85 arasında bildirilmiştir. Özellikle büyük böbrek taşı olan ÜPBD hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir.

Aynı anda hem böbrek taşı hem de ÜPBD'yi tedavi etmeyi sağlayan en başarılı yöntemlerden biri laparoskopik pyeloplasti eşliğinde yapılan laparoskopik pyelolitotomidir (**Figür 1**). Laparoskopik pyelolitotomi ile renal pelvis taşlarına kolayca erişilebilse de böbreğin alt veya üst polündeki taşlara erişim oldukça zordur. Yeni geliştirilen fleksible aletler ile bu problem aşılabılmış ve literatürde %91'e varan yüksek taşsızlık oranları rapor edilmiştir (**Figür 2**). Bu yöntemin uygulanacağı vakalarda, taş sayısı ve yerleşimi net bir şekilde belirlenmeli, eşzamanlı olarak endoskopik ve laparoskopik görüntü kullanılarak bölgeye hâkim olunmalı, taşın ekstraksiyonu esnasında çekme ve gerilmelere bağlı ureter yaralanmalarının olmaması için azami hassasiyet gösterilmelidir. İşlem sırasında kullanıma hazır bir floroskopi cihazı bulundurulmalıdır. Üriner sistemin rekonstrüktif cerrahilerinde, peri- ve/veya postoperatif idrar ekstravazasyonu intraperitoneal komplikasyonlara (örneğin ileus ve peritonit) sebep olabilmektedir. Bu nedenle laparoskopik cerrahide, transperitonealdan ziyade retroperitoneal yaklaşımın tercih edilmesi önerilmektedir.

Robotik cerrahinin ortaya çıkışı, robot yardımcı laparoskopik pyeloplastinin (RYLP) ÜPBD tedavisinde oldukça etkili bir şekilde yapılmasına olanak tanımıştır. Operatif başarı oranları ve geleneksel laparoskopik cerrahiye kıyasla gelişmiş manevra kabiliyetine rağmen yaygınlaşmamasının nedeni RYLP'nin hasta başı maliyetinin yüksek olmasından dolayıdır. Ancak robotik cerrahi alanında çeşitli üreticiler arasında artan rekabetle birlikte, bu yenilikçi yöntemin maliyetinin zaman içinde giderek azalacağı öngörülmekte ve uzak olmayan bir gelecekte robotik cerrahiyi daha yaygın ve erişilebilir hale getirmesi beklenmektedir.

İçlerinde son teknolojiyi de barındıran çok sayıda minimal invaziv yöntem bulunmasına rağmen, ÜPBD tedavisinde açık piyeloplasti %90'lara varan yüksek başarı oranlarıyla hala önemini korumaktadır. Özellikle çocuk hastalarda küçük bir dorsal lomberotomi insizyonu ile pyeloplasti yapılarak ÜPBD düzeltilirken eş zamanlı olarak hastanın taşları da temizlenebilmektedir.

Taşın hidronefroza yol açtığı durumlarda, ayrıca tanı zor olabilir. Hastanın anamnezinde önceden tanı almış ÜPBD yok ise, mevcut hidronefrozun taşın ya-



**Figür 1.** Laparoskopik piyeloplasti işlemi ile eş zamanlı yapılan laparoskopik piyelolitotomi ile böbrek taşlarının çıkarılması. (Dr. Ezer'in arşivinden alınmıştır.)

- Üreteropelvik bileşkenin renal pelvisten ayrılması
- Renal pelvis içindeki taşların görünümü
- Grasper yardımıyla taşların toplanması
- Taşların endobag içine alınması



**Figür 2.** Laparoskopik Piyelolitotomi işlemi sırasında laparoskopik trokar içerisinden batına gönderilerek toplayıcı sisteme kadar ilerletilmiş fleksible sistoskop yardımıyla toplayıcı sistem içerisinde farklı pozisyonlarda bulunan taşların basket kateter ile toplanması. Lütfen işlem sırasında laparoskop ve fleksible sistoskop için iki ayrı endovizyon sistemi kullanıldığına ve abdomende sıvı birikimini engellemek için irrigasyon sıvısı yerine CO2 kullanıldığına dikkat ediniz. (Dr. Ezer'in arşivinden alınmıştır.)

rattığı obstrüksiyona bağlı olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tip vakalarda, obstrüksiyona neden olan taş öncelikle tedavi edilmeli, renal drenaj sağlanıp hidronefroz ve taşın oluşturduğu travmaya bağlı ödem geriledikten sonra hasta ÜPBD açısından tekrar değerlendirilmelidir.

## PELVİK EKTOPIK BÖBREKTE TAŞ CERRAHİSİ

Sıklığı 1/3000'dir. Ektopik böbrek; böbrek yerleşiminin normal anatomik konumun dışında olması durumudur. En sık pelvik bölgede rastlanır ancak göğüs kafesinde veya çapraz ektopik böbrek olarak da görülebilir. Bu hastalarda üreterin anormal yapısı nedeniyle, böbrek taşı gelişme riski daha yüksektir. Pelvik ektopik böbreklerde rastlanan böbrek taşlarının tedavisi, at nalı böbrek anomalili hastalarda uygulanan yöntemler ile benzerdir. ESWL ilk basamak tedavi olarak yaygın olarak kullanılsa da, etkinliği ek anatomik patolojilerin varlığı ve ektopik böbreğin yerine göre çok değişkenlik gösterir. Ektopik böbrek taşlarının tedavisinde ESWL'nin başarı oranı literatürde %25 ila %92'dir.

Pelvik böbrek taş tedavisinde RIRS ile yapılan çalışmalarda %70,8 ile %84,7 arasında yüksek başarı oranları elde edilmiş olup önemli bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Pelvik böbrek taşlarının tedavisinde etkili bir seçenek olan perkütan nefrolitotomi (PCNL), potansiyel riskler taşımasına rağmen halen bir seçenek olmaya devam etmektedir. Pelvik böbrek taşlarının PCNL tedavisi genellikle laparoskopi, floroskopi veya ultrasonografi rehberliğinde gerçekleştirilir. Desai ve ark. laparoskopi kılavuzluğunda PCNL ile yüksek başarı oranları sağladıklarını belirtmiş olsalar da bağırsak yaralanmaları, hematoma ve postoperatif ileus gibi tehlikeli komplikasyonlar nedeniyle, bu yöntemin güvenilirliği sorgulanmıştır. Buna karşın, özellikle pelvik yerleşimli ve ÜPBD darlığı da olan böbrek taşı hastalarının tedavisi için uygulanan laparoskopik ve robotik cerrahi yaklaşımlar, taş ekstraksiyonunda %80 ila %100'e varan taşsızlık oranları ve aynı seansda darlık tedavisi yapılabilmesi nedeniyle tercih edilebilmektedir.

## ÇAPRAZ KAYNAŞMIŞ RENAL EKTOPIK BÖBREKTE TAŞ CERRAHİSİ

Çapraz kaynaşmış renal ektopik böbrekler, kendisine ait olan üreterin bağlandığı üreterovezikal bileşkenin kontralateral tarafına yerleşim gösterir ve o tarafta bulunan böbrekle de füzyon yapmış durumdadır. Nadir görülen bir üriner anomali olup, diğer sistemik anomali

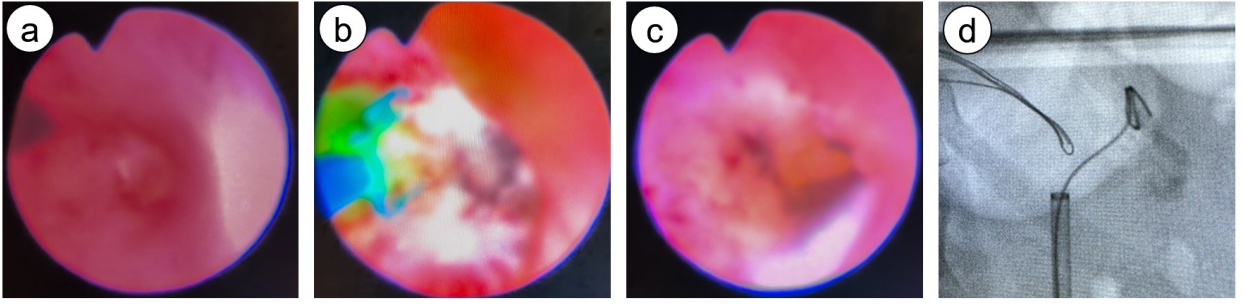
liler ile sık birliktelik gösterebileceği unutulmamalıdır. Tedavi öncesinde çekilecek bilgisayarlı tomografi ile böbrek anatomisi ve diğer organlardaki olası anomaliler gözden geçirilmeli, taşın büyüklüğü ve yerleşimi gibi faktörler değerlendirilip hasta özelinde karar verilerek uygun tedavi yöntemine karar verilmelidir. RIRS yöntemi; kolay erişilebilirlik, düşük komplikasyon ve yüksek başarı oranları ile çoğu vakada ilk seçenek olarak değerlendirilebilir.

## İZOLE MALROTASYONLU BÖBREKTE TAŞ CERRAHİSİ

Embriyonik gelişim sırasında böbreklerin rotasyon sürecinde böbrekler yaklaşık 90 derecelik bir dönüş yaparak renal pelvis içe, kaliksler dışa bakacak şekilde bir pozisyon alır. Bu süreçteki rotasyon eksik veya fazla gerçekleşirse böbrek malrotasyonlu böbrek olarak adlandırılır. İzole malrotasyonlu bireylerde bu durum herhangi bir semptomla yol açmadığı için gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Malrotasyonlu böbrek taşı olan hastaların değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili olarak ise; malrotasyonun açısı, taşın büyüklüğü ve yerleşimi gibi faktörler değerlendirilmeli ve hasta özelinde karar verilerek ESWL, RIRS veya PCNL yöntemlerinden biri veya birkaçı kombine edilerek uygulanmalıdır.

## POLİKİSTİK BÖBREKLERDE TAŞ CERRAHİSİ

Böbreğin kistik hastalıkları sık görülmekte olup, Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı en sık görülen genetik geçişli renal kistik hastalıktır (1/500-1000 canlı doğum). Çok sayıda kistin toplayıcı sisteme bası yapması sonucunda gelişen idrar stazı; enfeksiyon gelişimi ve taş oluşumu açısından risk teşkil etmekte olup, taş oluşum riski sağlıklı popülasyona göre yaklaşık on kat artış göstermektedir. Literatürde Delakas ve arkadaşları tarafından yayınlanan 13 hastalık çalışmada ESWL ile %85'e varan bir taşsızlık oranı bildirilmişse de bu hastalarda ESWL uygulanması kistlerde travmatik bir etki yaratarak kanama riskinde artışa ve nefron kaybına yol açabileceği için genellikle tercih edilmemektedir. Polikistik böbrek hastalığı zemininde taşı olan hastalarda, düşük komplikasyon oranları ve %92,3'e varan başarı oranları ile RIRS önemli bir tedavi seçeneğini oluşturmakta ve çoğu vakada ilk seçenek tedavi olarak değerlendirilmektedir. Büyük böbrek taşlarının cerrahi tedavisinde PCNL çoğu zaman ilk seçenek olarak değerlendirilse de polikistik böbrek hastalığında



**Figür 3.** Kaliksiyel divertikül ağzının lazer ile genişletilerek, DJS yerleştirilmesi için kılavuz telin kaliksiyel divertikül içine ilerletilmesi. (Dr. Ezer'in arşivinden alınmıştır.)

- Kaliksiyel divertikülün dar boynu
- Dar boynun Holmium lazer kullanılarak genişletilmesi
- Lazer ile ablasyon sonrası genişlemiş olan boyun içerisinden taşların görünümü
- İşlem sonrası floroskopi eşliğinde kaliksiyel divertikül içerisine DJS yerleştirilmesi için kılavuz telin ilerletilmesi

PCNL yönteminin kendine has problemleri mevcuttur. Perkütan renal akses esnasında kist aspire edilebilir ve bu durum toplayıcı sisteme girildiği izlenimi oluşturarak cerrahi ekibi yanıltabilir. Bu gibi durumlarda şüphe mevcut ise üreteral kateter içinden metilen mavisi gönderilerek toplayıcı sisteme girildiğinin kontrolü yapılabilir. Renal kistlerin basısı nedeniyle dar ve uzun bir seyir gösteren toplayıcı sisteme akses yapmak teknik olarak zor olabilir. Postoperatif dönemde renal parankimin zayıf olması nedeniyle böbreğe akses yapılan kısmın iyileşmesi gecikirse, ürinom gelişimi veya nefrostomi traktından uzamış idrar drenajı oluşabilir. Bu komplikasyonları önlemek için intraoperatif olarak yerleştirilecek bir double J stent (DJS) ile toplayıcı sistemin drenajının sağlanması faydalı olabilir. Tüm bu olası risklere rağmen, literatürde PCNL ile %82- %89.4 arasında taşsızlık oranları bildirilmiştir.

## KALIKSİYEL DİVERTİKÜLLERDE TAŞ CERRAHİSİ

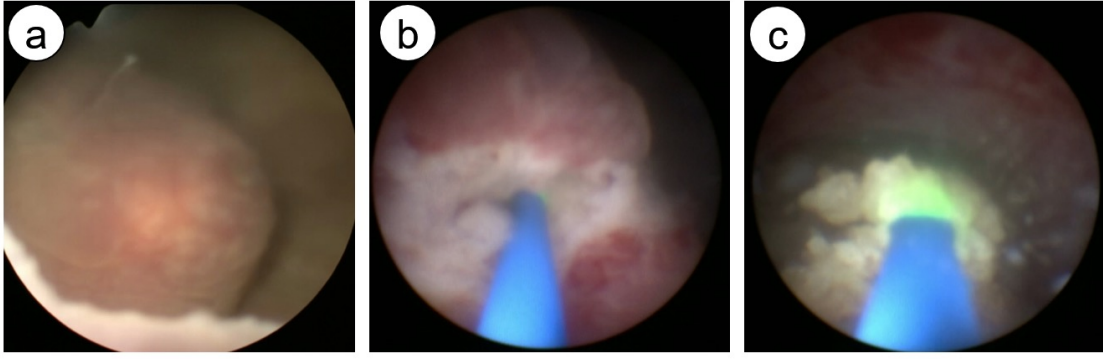
Kaliksiyel divertiküller, içi transizyonel epitel ve çevresi renal parankim ile dolu kistik boşluklardır. Bu divertiküller, staz nedeniyle taş oluşumuna yatkındır. Asemptomatik seyreden taşlar konservatif olarak izlenebileceği gibi, obstrüksiyona neden olan taşlar semptomatik olup girişim gerektirebilir. Seçilmiş vakalarda, tedavi için ESWL, RIRS, PCNL ve hatta laparoskopik cerrahi uygulanabilir. Literatürde PCNL ile %87'ye varan taşsızlık oranları bildirilmiştir. RIRS yöntemi, minimal invaziv olması ve genelde kısa süreli bir yatış gerektirmesi nedeniyle tercih edilen diğer bir yöntemdir. Bununla birlikte, dar bir boyuna sahip divertiküller içindeki parçalanmış taşların çıkarılması zor olabilir. Bu durumda, Holmium YAG Lazer kullanılarak

dar divertikül boynu genişletilebilir. İşlem sonrası DJ stentin ucunun bu alana yerleştirilmesi, taşın dökülmesini kolaylaştırırken, darlığın tekrar kapanması riskini azaltır (Figür 3).

## ÜRETERAL ANOMALİSİ OLAN BÖBREKLERDE TAŞ CERRAHİSİ

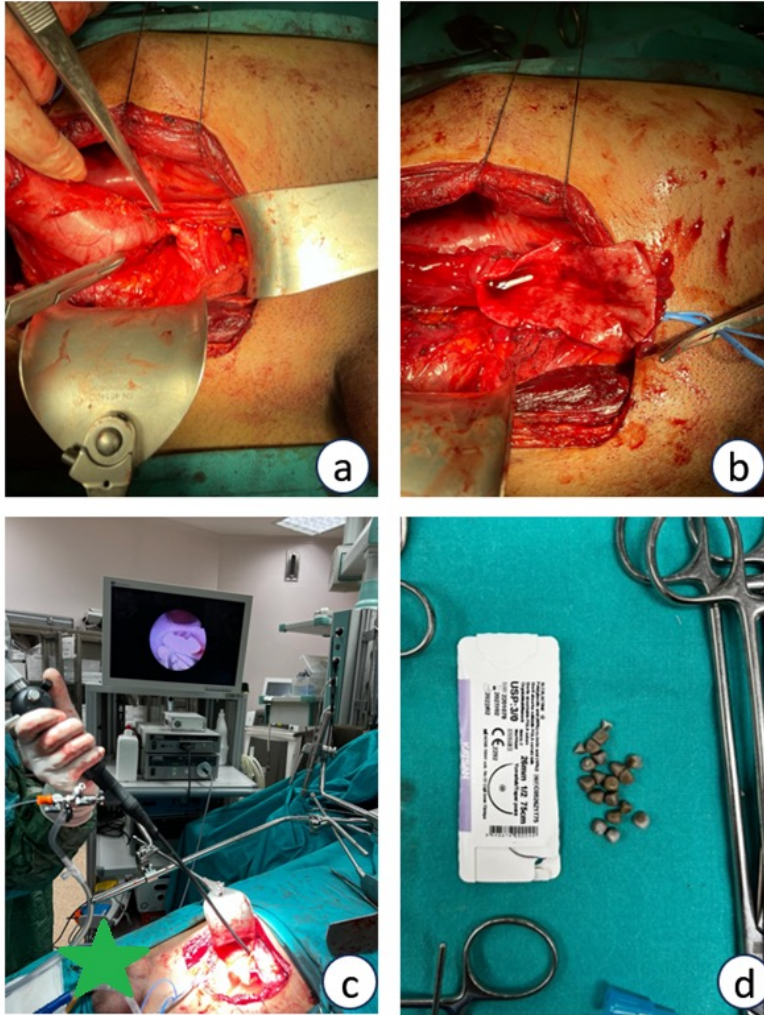
Üreteral anomalisi olan hastalardaki taşların cerrahi tedavisinde standart vakalardakine benzer olarak URS, RIRS ve PCNL yöntemleri kullanılsa da bu yöntemlerin uygulamaları sırasında bazı önemli noktalara dikkat etmek gereklidir. Çift toplayıcı sistemi olan böbreklerin taşlarında URS veya RIRS yapılacak ise doğru üretere girildiğinden emin olunmalıdır. Komplet duplika üreteri olan vakalarda Weigert-Meyer kanununa göre mesanede bulunan iki üreter orifisinden altta ve daha medialde olanın böbrek üst polüne, daha üstte ve lateralde yerleşimli olanın ise alt pole açıldığı unutulmamalıdır. Çift toplayıcı sistemli böbreklerde PCNL planlanıyor ise üreter kateterinin doğru üretere konulduğundan emin olunmalıdır. Yanlış üreterin kateterize edilmesi renal akseste başarısızlığa veya yanlış yere akses yapılmasına neden açabilir. PCNL planlanan ve Y üreter anomalisi olan vakalarda URS eşliğinde kılavuz tel gönderilerek doğru üreterin kateterize edilmesi kolaylaştırılabilir. Bu bölümde bahsedilen üreter anomalilerine sahip olan vakalarda, anatominin ayrıntılı olarak değerlendirilerek doğru planlamanın yapılabilmesi için işlemlere retrograd piyelografi çekilerek başlanması önemlidir.

Duplika üreteri olan hastalarda sık karşılaşılan problemlerden birisi de üreter lümeninin görece dar olması sebebiyle standart URS'lerin üreterde ilerletilememesidir. Bu durumda stentleme yapıp üreter pasif dilatasyona bırakılıp taş kırma işlemi bir sonraki



**Figür 4.** Üreteroseli olan bir hastanın üreteroselinin Holmium lazer kullanılarak insize edilmesi ve üreter taşının kırılarak çıkarılması. (Dr. Ezer'in arşivinden alınmıştır.)

- Sağda yerleşimli olan üreteroselin sistoskopik incelemedeki görünümü
- Üreteroselin Holmium lazer kullanılarak yapılan ablasyonu
- Üreterosel içindeki taşın Holmium lazer kullanılarak fragmente edilmesi



**Figür 5.** Üreterovezikal bileşke darlığı ve eşlik eden megaüreteri olan bir hastaya açık ekstravezikal üreteroneosistostomi ve üreter redüksiyonu yapılırken böbreklerdeki taşların eş zamanlı yönetimi. (Dr. Ezer'in arşivinden alınmıştır.)

- Üreterovezikal bileşkedeki darlığın görünümü
- Spatüle edilmiş üreter
- Açık cerrahi sırasında spatüle edilmiş üreter içerisinden gönderilen fleksible sistoskop ve kateter ile böbrek içerisindeki taşların toplanması
- Böbrekten basket kateter ile toplanmış olan taşların görünümü.

seansa bırakılabileceği gibi, ince çapa sahip pediatrik URS'lerin de kullanılabilmesi unutulmamalıdır.

Üreterosele eşlik eden ureter taşı varlığında, üreterosel endoskopik olarak eksize edilip taşa ulaşılabilmesi gibi, insize edilerek de taşa erişim sağlanabilir (Figür 4). Bu endoskopik girişimlerde oluşacak olan açıklıktan vezikoüreteral reflü gelişme riski olduğu unutulmamalıdır. Üreterovezikal bileşke darlığı ve/veya eşlik eden megaüreteri olan vakalarda açık veya laparoskopik cerrahi ile anatomik problem düzeltilirken eş seanslı olarak ureter veya böbrekteki taşlara fleksible aletler ile erişilerek taşların toplanabileceği akılda tutulmalıdır (Figür 5).

## SONUÇ

Anomalili böbrek taşı hastalıklarına yaklaşım, her hasta özelinde ayrı ele alınması gereken karmaşık ve özen isteyen bir süreçtir. Üriner sistem taş hastalarının tedavisinde genel eğilim minimal invaziv yöntemlerin lehine olsa da anomalili böbreklerde laparoskopik girişimler ve klasik açık yöntemler seçilmiş vakalarda başarıyla uygulanabilir. İhtiyaç halinde farklı cerrahi yöntemlerin bir arada kullanılması ve var olan cerrahi tecrübe bu tip vakalarda komplikasyon riskini azaltarak tedavi başarısını artırır.

## KAYNAKLAR

- Shen L, Li J, Zhang H, and Zhao Y. Global, regional and national burdens of reproduction-related congenital birth defects, 1990–2019. *Front Public Health* 2024; 12:1328282.
- Singh AG, Jairath A, Balaji SS, *et al.* Changing trends in the endourological management of urolithiasis in anomalous kidneys. *BJU Int* 2019; 123:318–327.
- Gupta M and Lee MW. Treatment of stones associated with complex or anomalous renal anatomy. *Urol Clin North Am* 2007; 34:431–441.
- Tunc L, Tokgoz H, Tan MO, Kupeli B, Karaoglan U, and Bozkirli I. Stones in anomalous kidneys: results of treatment by shock wave lithotripsy in 150 patients. *Int J Urol* 2004; 11:831–836.
- Sheir KZ, Madbouly K, Elsobky E, and Abdelkhalek M. Extracorporeal shock wave lithotripsy in anomalous kidneys: 11-Year experience with two second-generation lithotripters. *Urology* 2003; 62:10–15.
- Ray AA, Ghiculete D, Honey RJDA, and Pace KT. Shockwave lithotripsy in patients with horseshoe kidney: determinants of success. *J Endourol* 2011; 25:487–493.
- Vicentini FC, Mazzucchi E, Gökçe MI, *et al.* Percutaneous Nephrolithotomy in Horseshoe Kidneys: Results of a Multicentric Study. *J Endourol* 2021; 35:979–984.
- Ergin G, Kirac M, Unsal A, Kopru B, Yordam M, and Biri H. Surgical management of urinary stones with abnormal kidney anatomy. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33:207–211.
- García Rojo E, Teoh JYC, Castellani D, *et al.* Real-world Global Outcomes of Retrograde Intrarenal Surgery in Anomalous Kidneys: A High Volume International Multicenter Study. *Urology* 2022; 159:41–47.
- Lavan L, Herrmann T, Netsch C, Becker B, and Somani BK. Outcomes of ureteroscopy for stone disease in anomalous kidneys: a systematic review. *World J Urol* 2020; 38:1135–1146.
- Pawar AS, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Sakhuja A, Mao MA, and Erickson SB. Incidence and characteristics of kidney stones in patients with horseshoe kidney: A systematic review and meta-analysis. *Urol Ann* 2018; 10:87–93.
- Kartal I, Çakıcı MÇ, Selmi V, Sarı S, Özdemir H, and Ersoy H. Retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy for the treatment of stones in horseshoe kidney; what are the advantages and disadvantages compared to each other? *Cent European J Urol* 2019; 72:156–162.
- Ugurlu İM, Akman T, Binbay M, *et al.* Outcomes of retrograde flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stone disease in patients with anomalous kidneys. *Urolithiasis* 2015; 43:77–82.
- Gupta NP, Mishra S, Seth A, and Anand A. Percutaneous nephrolithotomy in abnormal kidneys: single-center experience. *Urology* 2009; 73:710–714.
- Prakash G, Sinha R, Jhanwar A, Bansal A, and Singh V. Outcome of percutaneous nephrolithotomy in anomalous kidney: Is it different? *Urol Ann* 2017; 9:23–26.
- Ezer M. Open, laparoscopic and robotic surgeries in the treatment of kidney stones. In: Sarica K and Yıldırım Ü, editors. *Contemporary Minimally Invasive Treatment of Upper Urinary Tract Stones*. 1st ed. Lyon: Livre de Lyon; 2023; 85–95.
- Skolarikos A, Dellis A, and Knoll T. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment. *Urolithiasis* 2015; 43:5–12.
- Ball AJ, Leveille RJ, Patel VR, and Wong C. Laparoscopic Pyeloplasty and Flexible Nephroscopy: Simultaneous Treatment of Ureteropelvic Junction Obstruction and Nephrolithiasis. *JSL* 2004; 8:223.
- Motola JA, Badlani GH, and Smith AD. Results of 212 consecutive endopyelotomies: an 8-year followup. *J Urol* 1993; 149:453–456.
- Srivastava A, Singh P, Gupta M, *et al.* Laparoscopic pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy - Is it an effective mode of treatment? *Urol Int* 2008; 80:306–309.
- Guarino N, Tadini B, Camardi P, *et al.* The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. *J Urol* 2004; 172:1757–1759.
- Talic RF. Extracorporeal shock-wave lithotripsy monotherapy in renal pelvic ectopia. *Urology* 1996; 48:857–861.
- Desai MR and Jasani A. Percutaneous nephrolithotripsy in ectopic kidneys. *J Endourol* 2000; 14:289–292.
- Maheshwari PN, Bhandarkar DS, Andankar MG, and Shah RS. Laparoscopically guided transperitoneal percutaneous nephrolithotomy for calculi in pelvic ectopic kidneys. *Surg Endosc* 2004; 18:1151.
- Holman E and Tóth C. Laparoscopically assisted percutaneous transperitoneal nephrolithotomy in pelvic dystopic kidneys: experience in 15 successful cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998; 8:431–435.
- Alić J, Lepara Z, Spahović H, Bajramović S, and Heljić J. Against the Odds: Management of Ureteral Calculus in Patient With Crossed Fused Renal Ectopia. *Cureus* 2020; 12.
- Huang L, Lin Y, Tang Z, Lie D, Wang Z, Chen H, *et al.* Management of upper urinary tract calculi in crossed fused renal ectopic anomaly. *Exp Ther Med* 2018; 15:371–376.
- Cao Y, Zhang Y, Kang W, *et al.* Crossed-fused renal ectopia with renal calculi: Two case reports and a review of the literature. *Medicine* 2019; 98.
- Modi P, Goel R, and Dodia S. Case report: laparoscopic pyeloplasty with pyelolithotomy in crossed fused ectopia. *J Endourol* 2006; 20:191–193.
- Oğuz U, Balci M, Atis G, *et al.* Retrograde intrarenal surgery in patients with isolated anomaly of kidney rotation. *Urolithiasis* 2014; 42:141–147.

31. Delakas D, Daskalopoulos G, and Cranidis A. Extracorporeal shockwave lithotripsy for urinary calculi in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol* 1997; 11:167–170.
32. Singh V, Sinha RJ, and Gupta DK. Percutaneous Nephrolithotomy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Is it Different from Percutaneous Nephrolithotomy in Normal Kidney? *Curr Urol* 2013; 7:7.
33. Gambaro G, Fabris A, Puliatta D, and Lupo A. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. *Urol Res* 2006; 34:102–107.
34. Koopman SG and Fuchs G. Management of stones associated with intrarenal stenosis: infundibular stenosis and caliceal diverticulum. *J Endourol* 2013; 27:1546–1550.
35. Staios D, Andrews HO, Shaik T, and Buchholz NNP. Quality of life after percutaneous nephrolithotomy for caliceal diverticulum and secluded lower-pole renal stones. *J Endourol* 2007; 21:515–519.

# Üriner Sistem Taş Hastalığında Metabolik Değerlendirme ve Rekürrensi Önleme

Hasan Cem YAKUT, Rauf NAGHİYEV, Alper ÖTÜNÇTEMUR

## GİRİŞ

Böbrek taşı insidansı genetik, coğrafi, etnik, iklimsel ve beslenmeyle ilişkili sebeplere göre değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde böbrek taşı prevalansı diğer ülkelere göre artmıştır. Bu artış böbrek taşı oluşumundaki çeşitli risk faktörlerine bağlı olsa da, kısmen tanı yöntemlerinin bu ülkelerde daha gelişmiş olmasına ve bu sebeple de insidental olarak daha fazla böbrek taşı tanısı konmasına bağlıdır. Konjenital veya kazanılmış metabolik hastalıklar, beslenme düzeni ve anatomik farklılıklar böbrek taşı oluşumu için başta gelen sebeplerdir. İlk defa böbrek taşı oluşan hastaların %26'sında beş sene, yaklaşık olarak yarısında ise on sene içerisinde böbrek taşı tekrar eder. Cerrahi durum gerektirecek böbrek taşı oluşumlarında operasyon sonrasında bile hastalığın tekrarlama ihtimalinin olması, böbrek taşı hastalığında metabolik analiz yapılmasını ve hastalığın tekrarının önlenmesini gerekli kılmaktadır.

## İLK DEĞERLENDİRME

Amerika ve Avrupa üroloji dernekleri (AUA ve EAU) kılavuzlarında ilk kez böbrek taşı oluşturan bütün hastalara metabolik değerlendirme yapılmasını güçlü bir şekilde önermektedirler. Bütün taş hastalarından detaylı bir anamnez alınması (taş hastalığına yatkınlık yaratabilecek metabolik hastalıklar, çeşitli hastalıklar için kullanılan ilaçlar, beslenme alışkanlıkları), Ultrason (US) veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile görüntüleme yapılması (Taşların yerleri, boyutları, şekilleri ve taş oluşum riskini artıracak anatomik farklılıklar) ve son olarak laboratuvar testleri sonuçlarıyla detaylı kan

ve idrar analizi yapılması taş hastalarını değerlendirmede birinci basamak olarak yapılması gerekenlerdir.

EAU kılavuzları metabolik değerlendirme yaparken kriterlere uyan böbrek taşı hastalarını yüksek riskli olarak nitelendirmenin öneminden bahsetmektedir. Bütünsel olarak yaklaşarak taş hastalığının aynı zamanda Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) ve Metabolik Kemik Hastalıkları (MKH) sebep olabileceği akılda yer almalı, bu hastalıklar için de her hastanın ayrıca risk gruplamasına sokulmasını önermektedir. Taşa yönelik seçici metabolik analiz sadece yüksek riskli hastalar için yapılmalıdır. Taş hastalığı için yüksek riskli gruplar Tablo 1'de gösterilmiştir.

## SEÇİCİ METABOLİK ANALİZ

Yüksek riskli hastalar için yapılması gereken seçici metabolik analizin doğru sonuçlar verebilmesi için en az yirmi gün boyunca üriner sistemde taş olmaması ve bu süre boyunca hastanın normal günlük aktiviteler yapıp kendi belirlediği bir diyet yapması gerekmektedir. İdrar analizi için ideal olan arka arkaya iki defa 24 saatlik idrar biriktirilmesidir. 24 saatlik idrar biriktirmenin mümkün olmadığı durumlarda (tuvalet eğitimi almamış çocuk hastalar, vs.) spot idrar analizi yapılabilir. Spot idrar analizinde ekskresyon oranı kreatinin ile bağlantılı olduğu için sonuçlar örneğin alınma saatinde, hastanın boyu, kilosu ve cinsiyetine göre değişiklik gösterir, bu nedenle 24 saatlik idrar analizi kadar güvenilir sonuçlar vermeyecektir. Metabolik değerlendirme için gereken kan ve idrar tetkikleri tablo 2'de gösterilmiştir.



**Tablo 1.** Taş oluşumunda yüksek riskli hastalar

<b>Genel Faktörler</b>
Erken yaşta taş oluşumu
Aile bireylerinde taş oluşumu
Tekrarlayan taş oluşumları
Son taş oluşumunda kısa süre sonra tekrar taş oluşumu
Bruşit kristalleri içeren taşlar (CaHPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O)
Ürik asit taşları ve ürik asit içeren taşlar
Enfeksiyon taşları
Soliter böbrekli hastalar
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)
<b>Taş oluşumuyla alakalı hastalıklar</b>
Hiperparatiroidizm
Metabolik sendrom
Mineral kemik hastalığı
Nefrokalsinozis
Polikistik böbrek hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar (jejuno-ileal bypass, intestinal rezeksiyon, Crohn hastalığı, üriner diversiyon, bariatrik cerrahi, vs.)
Artmış vitamin D seviyesi
Sarkoidoz
Spinal kord hasarı, nörojenik mesane
<b>Genetikle belirlenmiş taş oluşumu</b>
Sistinüri (tip A,B, AB)
Primer hiperoksalüri
Renal tübüler asidoz tip 1 (RTA)
2,8-Dihidroksiadeninüri
Ksantinüri
Lesch-Nyhan sendromu
Kistik Fibroz
<b>İlaç kullanımına bağlı taş oluşumu</b>
<b>Taş oluşumu ile ilişkilendirilen anatomik bozukluklar</b>
Medüller sünger böbrek (tübüler ektazi)
Üreteropelvik bileşke darlığı
Kaliksiyel divertikül, kaliksiyel kist
Üreteral darlık
Veziko-üretero-renal reflü
Atnalı böbrek
Üreterosele
<b>Çevresel ve mesleki faktörler</b>
Yüksek ortam sıcaklığı
Kronik kurşun ve kadmiyum maruziyeti

**Tablo 2.** Kan ve idrar tetkiklerinde istenmesi gereken testler

<b>Kan</b>	<b>İdrar</b>
Kreatinin	pH
Üre	İdrar dansitesi
Sodyum	Kreatinin
Potasyum	Kalsiyum
Kalsiyum	Oksalat
Ürik asit	Ürik asit
Klor	Sitrat
Fosfat	Magnezyum
Kan gazı (pH, pO <sub>2</sub> , pCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> )	İnorganik fosfat
Paratiroid hormonu (PTH)	Amonyum
	Sistin

### Hiperkalsiüri

Kalsiyumun gastrointestinal sistemden fazla emilimine bağlı olabileceği gibi (Absorbtif hiperkalsiüri) kalsiyum alımına bağlı olmaksızın böbrekten fazla atılımına (Renal hiperkalsiüri) da bağlı olabilir. Serum kalsiyum seviyeleri ile beraber kandaki paratiroid hormonu (PTH) seviyesi de hiperkalsiüri etiyolojisi için yol gösterici olacaktır. Diyet ile kalsiyum kısıtlanması sonrası serum ve idrar kalsiyum seviyelerinin tekrar değerlendirilmesi de etiyoloji belirlemede kullanılacak bir yöntemdir. Kalsiyumun idrarda atılımını artıran diğer sebepler arasında sarkoidoz, granülomatöz hastalıklar, çeşitli maligniteler yer alır.

### Hiperoksalüri

Oksalatın idrarla atılımının artışı kalsiyum iyonları ile bileşik oluşturarak kalsiyum oksalat taşına sebebiyet verebilir. Taş oluşumunun yanı sıra oksalat serbest oksijen radikallerinde artışa yol açarak renal epitel hasarı da yaratabilir. Primer hiperoksalüri gibi idrarda atılımın artışına bağlı olabileceği gibi gastrointestinal sistemden oksalat emilimi artışına bağlı da olabilir. Steatore yapan hastalıklar, ince barsak rezeksiyonu, geçirilmiş bariatrik cerrahiler, kronik diyare gibi durumlar gastrointestinal sistemden kalsiyum atılımını artırarak lümen içerisindeki kalsiyum oksalat bileşimini azaltarak oksalat emilimini artırabilir. Oksalat içeren besinlerin tüketimindeki artış da hiperoksalüriye katkıda bulunacaktır.

## Hiperürikozüri

İdrarla beraber ürik asit artışı, ürik asit taşı oluşumuna sebep olduğu gibi kalsiyum oksalat taşı oluşumuna da katkı sağlamaktadır. En sık olarak diyetle fazla miktarda pürin alımına bağlı olmakla beraber gut, çeşitli myeloproliferatif bozukluklar, hemolitik hastalıklara da bağlı olabilir.

## Hipositratüri

Sitrat kalsiyum taşı oluşumunun ve var olan taşların büyümesini engellemede önemli bir inhibitördür. Kalsiyum taşı oluşturanların yaklaşık %10'unda izole olarak bulunabilir. Kronik diyare, yüksek hayvan proteini ağırlıklı beslenme, RTA hipositratüriye sebep olabilecek sebepler arasında yer alır.

## Düşük İdrar pH

Ürik asit ve Kalsiyum taşı oluşumuna yol açabilir. İdrar pH'sını azaltabilecek bütün hastalıklar taş oluşumu için öncül olabilir. Metabolik asidoz durumlarında idrarla atılan sitrat seviyesi de azalabileceği için idrar pH ile beraber serum pH etkileyen diğer faktörler de değerlendirilmelidir.

## TAŞ ANALİZİ VE TAŞ ÇEŞİTLERİ

EAU ve AUA kılavuzları her hasta için metabolik değerlendirmeye başlarken kızılötesi spektroskopi veya X-ray kırınımı kullanılarak taş analizi yapılmasının zorunlu olduğunu ifade etmektedir. Analiz edilen taşın içeriği, taşı düşüren hastanın metabolik durumu hakkında doktorun sahip olabileceği en iyi bilgidir. İdrar ve serum örneklerinden alınan sonuçlar ile taşın içeriğinin beraber değerlendirilmesi rekürrens önlemede atılacak ilk adımdır. En sık rastlanan taş çeşitleri ve mineral bileşenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Taş bileşenleri

Kimyasal ad	Mineral adı	Kimyasal formül
Kalsiyum oksalat monohidrat	Whewellit	CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O
Kalsiyum oksalat dihidrat	Weddelit	CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O
Bazik kalsiyum fosfat	Apatit	Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> .(OH) <sub>2</sub>
Kalsiyum hidroksil fosfat	Karbonat apatit	Ca <sub>5</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> (OH)
b-trikalsiyum fosfat	Whitlockit	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
Karbonat apatit fosfat	Dahlit	Ca <sub>5</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> OH
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat	Bruşit	CaHPO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O
Kalsiyum karbonat	Aragonit	CaCO <sub>3</sub>
Okta kalsiyum fosfat	-	Ca <sub>8</sub> H <sub>2</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> .5H <sub>2</sub> O
Ürik asit	Ürisit	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Ürik asit dihidrat	Ürisit	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> .2H <sub>2</sub> O
Amonyum ürat	-	NH <sub>4</sub> C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Sodyum asit ürat monohidrat	-	NaC <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O
Magnezyum amonyum fosfat hegzahidrat	Strüvit	MgNH <sub>4</sub> PO <sub>4</sub> .6H <sub>2</sub> O
Magnezyum asid fosfat trihidrat	Newberyit	
Magnezyum amonyum fosfat monohidrat	Dittmarit	
Sistin	-	
Ksantin	-	
2,8-Dihidroksiadenin	-	
Proteinler	-	
Kolesterol		
Kalsit		
Potasyum ürat		
Trimagnezyum fosfat		
Melamin		
Matriks		
İlaç taşları	İdrarda kristalleşen aktif bileşikler	
Yabancı cisim taşları		

**Tablo 4.** Genel Önleyici Tedbirler

Sıvı tüketimi önerileri	Sıvı miktarı: 2.5-3.0 L/gün
	Su tercih edilen sıvıdır
	Diürez: 2.0-2.5 L/gün
	İdrarın dansitesi: < 1.010 g/gün
Dengeli beslenme önerileri	Dengeli beslenme*
	Sebze ve lifli gıdalar açısından zengin diyet
	Normal kalsiyum tüketimi: 1-1.2 g/gün
	Sınırlı NaCl (tuz) tüketimi: 4-5 g/gün
	Sınırlı hayvansal protein tüketimi: 0.8-1.0 g/kg/gün
Yaşam tarzı ile ilgili öneriler	Normal Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
	Yeterli fiziksel aktivite
	Aşırı sıvı kaybının dengelemesi
	Alkol içeren sıvıların tüketimini azaltmak
	Gazlı içecekler ve kalori içeren sıvıların tüketimini azaltmak

*Dikkat: Protein ihtiyacı yaşa göre değişiklik gösterir; bu nedenle, çocuklarda protein kısıtlaması yapılırken dikkatli olunmalıdır.*

*\* Aşırı vitamin takviyesi tüketiminden kaçının*

## REKÜRRENSİN ÖNLENMESİNE YÖNELİK GENEL DEĞERLENDİRMELER

Tüm taş hastaları, bireysel risklerinden bağımsız olarak Tablo 4'te yer alan önleyici tedbirlere uymalıdır. Ana hedef; beslenme alışkanlıklarının ve yaşam tarzı risklerinin normalleştirilmesidir. Yüksek riskli taş hastaları, taş nüksünü önlemek için genellikle taş analizi ve üriner risk profiline göre belirlenen farmakolojik tedaviyi içeren özel bir profilaksiye ihtiyaç duyarlar.

### SIVI ALIM

Yüksek sıvı alımı ile taş oluşumu arasında ters ilişki defalarca kanıtlanmıştır. Meyve sularının etkisi esas olarak sitrat veya bikarbonat içeriğine bağlıdır. Turunçgillerin meyve sularının, idrar sitrat seviyelerini artırarak veya alkalileştirici etki göstererek taş hastalığına karşı koruyucu olduğu görülmektedir. Büyük bir orta kalite randomize kontrollü çalışma (RKÇ) taş tipi farketmeksizin birden fazla böbrek taşı öyküsü olan erkekleri günde en az 160 mL alkolsüz içecek tüketimini azaltan veya tedavi görmeyenler olarak randomize etti. Müdahale semptomatik taş nüksü riskini önemli ölçüde azaltsa da sonuçlar sadece bir çalışmadan elde edildiğinden bu sonuca ilişkin kanıt düzeyi düşüktür. Sekiz yıldan uzun bir medyan takip süresi olan üç Channing kohortu üzerinde yapılan bir analiz, şekerle tatlandırılmış soda ve "punch" (alkollü veya alkolsüz meyve kokteyli) tüketiminin taş oluşumu açısından daha yüksek

risk ile ilişkili olduğunu gösterirken; kahve, çay, bira, şarap ve portakal suyu tüketiminin daha düşük bir risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çay ve kahve tüketimi ise taş hastalığı riskini artırmıyor gibi görünmektedir. Ancak sıvı alımı, sağlık açısından bütünsel bir yaklaşım içinde değerlendirilmelidir. Bazı içecekler kalori veya alkol içerebilir ve sağlık için zararlı olabilir. Bu nedenle su tercih edilen sıvı olmalıdır.

### DİYET

Diyette sağduyulu bir yaklaşım benimsenmelidir, yani tüm besin gruplarından aşırıya kaçmadan karışık, dengeli bir diyet uygulanmalıdır. Özellikle vejetaryen ve vegan diyetlerde yeterli kalsiyum alımı gereklidir.

#### Meyve, sebze ve lifli besinler

Lifli besinlerin yararlı etkileri nedeniyle meyve ve sebze alımı teşvik edilmelidir, ancak taş oluşumunu önlemedeki rolü tartışmalıdır. Ayrıca vejetaryen diyetin alkali içeriği idrar pH'ını artırır. Meyve ve sebzeler yüksek su içeriğine sahiptir ve sıvı alımına önemli katkıda bulunabilir.

#### Oksalat

Özellikle yüksek oksalat atılımı olan hastalarda, yüksek oksalat yükünü önlemek için oksalattan zengin ürünlerin aşırı alımı sınırlandırılmalı veya tamamen alımı kısıtlanmalıdır.

## C vitamini

C vitamini oksalatın bir prekürüsü olsa da, kalsiyum oksalat taş oluşumunda risk faktörü olarak rolü tartışmalıdır. Bununla birlikte, kalsiyum oksalat taşı tanılı hastalara aşırı tüketiminden kaçınma tavsiyesinde bulunmak akıllıca görünmektedir.

## Hayvansal protein

Hayvansal proteinler aşırı tüketilmemelidir ve 0.8-1.0 g/kg ile sınırlandırılmalıdır. Aşırı hayvansal protein tüketimi; hipositratüri, düşük idrar pH'ı, hiperoksalüri ve hiperürükozüri dahil olmak üzere taş oluşumuna neden olan çeşitli etkilere sahiptir.

## Kalsiyum alımı

Diyetteki kalsiyum ile taş oluşumu arasındaki ters ilişki nedeniyle zorunlu bir durum olmadıkça kalsiyum kısıtlanmamalıdır. Günlük kalsiyum ihtiyacı 1.000 ile 1.200 mg'dır. İntestinal oksalatı bağlamak için yemeklerle birlikte ek kalsiyum alınması gereken enterik hiperoksalüri dışında kalsiyum takviyeleri önerilmemektedir. Böbrek taşı öyküsü olmayan ancak kalsiyum takviyesi alan yaşlılar yeterli sıvı tüketimine özen göstermelidirler. Böylece idrar kalsiyum konsantrasyonunun artışı ve kalsiyum takviyesi kullanımıyla ilişkili böbrek taşı oluşumu riski azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir.

## Sodyum

Günlük sodyum (NaCl) alımı 4-5 g'ı geçmemelidir. Yüksek sodyum alımı, idrar bileşimini olumsuz etkiler; tübüler reabsorpsiyonun azalmasıyla kalsiyum atılımı artar, bikarbonat kaybı nedeniyle üriner sitrat azalır, sodyum urat kristal oluşum riski artar.

Kalsiyum taşı oluşumu, sodyum ve hayvansal protein tüketimi kısıtlanarak azaltılabilir. Daha önce taş öyküsü olmayan hastalarda sodyum tüketimi ile taş oluşumu riski arasındaki pozitif ilişki sadece kadınlarda doğrulanmıştır. Taş oluşumu riskini azaltmaya yönelik sodyum tüketiminin kısıtlanmasının bağımsız bir değişken olarak rolü ile ilgili prospektif klinik çalışma bulunmamaktadır.

## Ürat

Hiperürükozürik kalsiyum oksalat ve ürik asit taşları olan hastalarda pürinden zengin gıda alımı kısıtlanmalıdır, 500 mg/gün'ü geçmemelidir.

## YAŞAM TARZI

Yaşam tarzı faktörleri taş oluşumu riskini etkileyebilir. Örneğin; obezite, diyabet ve metabolik sendrom.

## FARMAKOLOJİK OLARAK REKÜRRENS ÖNLEME

Farmakolojik tedavi, taş oluşumu riski yüksek olan hastalarda veya ilişkili sistemik durumlar için gereklidir. İdeal tedavi; taş oluşumunu önlemeli, yan etkisi olmamalı ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Bu özelliklerin her biri, iyi bir tedavi uyumu için önemlidir. Tablo 5 sık kullanılan ilaçların en önemli özelliklerini vurgulamaktadır.

## KALSİYUM OKSALAT TAŞLARI

Kalsiyum taşı oluşumu ile ilgili en sık görülen metabolik anormallikler; hiperkalsiüri, hiperokzalüri, hiperürükozüri (15-46%), hipomagnezüri (7-23%) ile hipositratüridir. İdrar yolu enfeksiyonunun (İYE) dışlanması şartıyla, sürekli olarak pH seviyeleri 5.8 olan idrar RTA'yı gösterebilir. Hiperkalsiüri, normokalsemi ile ilişkili olabilir; Bu durumda idiyopatik hiperkalsiüri veya granümatöz hastalık düşünülebilir veya hiperkalsemi ile ilişkili olabilir; bu durumda hiperparatiroidi (HPT), granümatöz hastalık, D vitamini fazlalığı veya malignite düşünülebilir.

Kalsiyum oksalat taşlarının nüksünü azaltmak için genel önlemler aşağıdaki gibidir:

- Günlük olarak kalsiyum içeren besinler tüketmek (peynir ve yoğurt gibi), çünkü kalsiyum oksalat ile bağlanır ve bağırsakta serbest oksalat miktarını azaltır.
- Hiperürükozüri durumunda günlük diyet purin alımını azaltmak.
- Hiperoksalüri varsa oksalat alımını sınırlamayı önermek.
- Enterik hiperoksalüri durumunda düşük yağlı diyet önermek ve alkalın sitratlar ile kalsiyum takviyesi sunmak.
- Hiperkalsiüri durumunda tiazid veya alkalın sitrat reçete etmek veya her ikisini de önermek.
- Hipositratüri durumunda alkalın sitrat ve sodyum bikarbonat reçete etmek.
- Aşırı hayvansal protein alımından kaçınmayı, hiperürükozüri için allopurinol reçete etmek ve febuksostat'ı ikinci basamak tedavi olarak önermek.

**Tablo 5.** Sık kullanılan ilaçların en önemli özellikleri

Ajan	Etki Mekanizması	Doz	Özellikler ve yan etkiler	Taş tipi
Alkalin sitratlar	Alkalinizasyon Hipositratürü Kalsiyum oksalat kristalleşmesinin inhibisyonu	3.25-9.75 g/gün (10-30 mmol/gün) Çocuklar: 0.1-0.15 g/kg/gün	Alkalinizasyon için günlük doz, idrarın pH'sine bağlı olarak değişir.	Kalsiyum oksalat Ürik asit Sistin
Allopurinol	Hiperürisüri Hiperürisemi	100-300 mg/gün Çocuklar: 1-3 mg/kg/gün	Günlük doz izole hiperürikozürde 100 mg. Böbrek yetmezliği durumlarında doz ayarlaması gereklidir. Akut gut, hamilelik ve emzirme durumlarında kontrendikedir. Trivialden çok şiddetli formlara kadar alerjik reaksiyonlar ve ksantin taşı oluşumu görülebilir.	Kalsiyum oksalat Ürik asit Amonyum ürat 2,8- Dihidroksiadenin
Kalsiyum	Enterik hiperoksalüri	Günlük oksalat atılımına bağlı olarak 2.000 mg'a kadar	Yemeklerden 30 dakika önce alınmalı	Kalsiyum oksalat
Kaptopril	Sistinüri İdrar sistin seviyelerinde aktif azalma	75-150 mg	Tiopronin'in önemli yan etkileri durumunda ikinci seçenek olarak	Sistin
Febuksostat	Hiperürikozüri Hiperürisemi	80-120 mg/gün	Akut gut, gebelik ve emzirme durumlarında kontrendikedir. Xantin taşı oluşumu riski bulunmaktadır.	Kalsiyum oksalat Ürik asit
L-Metiyonin	Asidifikasyon	600-1,500 mg/gün	Hiperkalsiüri, kemik demineralizasyonu, sistemik asidoz. Uzun süreli tedavi önerilmez.	Enfeksiyon taşları Amonyum ürat Kalsiyum fosfat
Magnezyum	İzole hipomagnezüri Enterik hiperoksalüri	200-400 mg/gün Çocuklar: 6 mg/kg/gün	Böbrek yetmezliği doz düzeltilmesi gerektirir. Diyare, kronik alkali kayıpları, hipositratüri gibi durumlar da dikkate alınmalıdır.	Kalsiyum oksalat
Kalsiyum oksalat	Alkalinizasyon Hipositratüri	4.5 g/gün	Alkalinizasyon için günlük doz, idrarın pH'sine bağlı olarak değişir.	Kalsiyum oksalat, ürik asit, sistin
Piridoksin	Primer hiperoksalüri	Başlangıç dozu 5 mg/kg/gün Maks. 20 mg/kg/gün	Polinöropati	Kalsiyum oksalat
Tiazid (Hidroklorotiazid*)	Hiperkalsiüri Sistinüri	25-50 mg/gün Çocuklar: 0.5-1 mg/kg/gün	Hipotansiyon, diyabet, hiperürisemi, hipokalemi, hipositratüri riski.	Kalsiyum oksalat Kalsiyum fosfat
Tiopronin	Çözünürlük düzeylerinde artış	Başlangıç dozu 800 mg/gün Ortalama 2,000 mg/gün** Çocuklar: Başlangıç dozu >20 kg hastalarda 15 mg/kg/gün. Aşılması gereken doz >50mg/kg/gün	Proteinüri riski	Sistin

## KALSİYUM FOSFAT TAŞLARI

Kalsiyum fosfat temel olarak farklı iki mineralde bulunur: karbonat apatit ve bruşit. Karbonat apatit pH > 6.8'de iken kristalleşir ve enfeksiyonla ilişkili olabilir. Bruşit ise yüksek idrar kalsiyum (> 8 mmol/gün) ve fosfat (> 35 mmol/gün) konsantrasyonlarında optimum pH 6.5-6.8 olduğunda kristalleşir. Oluşumu İYE ile ilişkili değildir. Kalsiyum fosfat taşlarının olası nedenleri arasında HPT, RTA ve İYE yer alır; her biri için farklı tedavi gerekir. Genel olarak, taş tipinin araştırılması önemlidir, özellikle kalsiyum fosfat taşı olan hastalar-

da, nedenin belirlenmesi ve tedavi edilmesi nükslerin tamamen önlenmesine yol açabilir.

## ÜRİK ASİT VE AMONYUM ÜRAT TAŞLARI

Tüm ürik asit ve amonyum ürat taşı hastalarının yüksek rekürrens riski olduğu kabul edilir. Ürik asit içerikli böbrek taşları, tüm böbrek taşlarının yaklaşık %10'undan sorumludur ve hiperürikozüri veya düşük idrar pH'ı ile ilişkilidir. Hiperürikozüri, aşırı diyet, aşırı endojen üretim (enzim defektleri), miyeloproliferatif bozukluklar, kemoterapi ilaçları, gut veya katabolizmanın

bir sonucu olabilir. İdrar pH'da azalma; azalan idrar amonyum atılımı (insülin direnci, gut, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı), artan endojen asit üretimi (insülin direnci, metabolik sendrom veya egzersiz kaynaklı laktik asidoz), artan asit alımı (yüksek hayvansal protein alımı) veya baz kaybı (ishal) nedeniyle olabilir. Genel önleyici önlemler olarak hidrasyon ve diyet önerilir.

Amonyum ürat taşları son derece nadirdir ve tüm üriner taş tiplerinin < %1'ini oluşturur. Bu taşlar İYE, malabsorpsiyon (inflamatuvar barsak hastalığı ve ileostomi diversiyon veya laksatiflerin kötüye kullanımı), fosfat eksikliği, hipokalemi ve malnütrasyon ile ilişkilidirler. Ürik asit ve amonyum ürat taşları ile ilgili öneriler 3. ve 4. seviye kanıtlara dayanmaktadır. Kronik böbrek hastalığı sıklıkla görülür.

## STRÜVİT VE ENFEKSİYON TAŞLARI

Tüm enfeksiyon taşı hastalarının yüksek rekürrens riski olduğu kabul edilmektedir. Strüvit taşları, analize gönderilen taşların %2-15'ini oluşturmaktadır. Strüvit içeren taşlar, de novo oluşabilir veya üreaz pozitif bakterilerle enfekte olmuş taşlar üzerinden gelişebilirler. Strüvit taşı oluşumuna yatkın faktörler arasında nörojenik mesane, spinal kord yaralanması/paralizi, kontinent üriner diversiyon, ileal konduit, yabancı cisim, kalıcı üriner kateter, üretral darlık, benign prostat hiperplazisi, mesane divertikülü, sistosel, kaliksiel divertikül ve UPJ obstruksiyonu bulunur. Birçok çalışma, karışık strüvit taşları olan hastaların %36-81'inde idrar metabolik değişikliklerinin görülebileceğini bildirmiştir.

## SİSTİN TAŞLARI

Sistin taşları yetişkinlerde tüm üriner taşlarının %1-2'sini, pediatrik çalışmalarda ise bildirilen taşların %6-8'ini oluşturur. Tüm sistin taşı hastalarının rekürrens ve KBH riski yüksek olduğu kabul edilir. Sistin idrarda az çözünür ve fizyolojik idrar pH aralığında kendiliğinden kristalleşir. Sistinin çözünürlüğü büyük ölçüde idrar pH'ına bağlıdır. Hastaların genotiplemesi rutin sistinüri tedavisinde rol oynamaz.

Diyet önerileri arasında hidrasyon, düşük metiyonin içeren diyet ve sodyum alımının azaltılması yer alır. D-penisilamin ve tiopronin gibi kelatlayıcı ajanların eklenmesi rekürrensi azaltabilir. Ancak, bu ilaçların yan etkileri avantajları dengeleyebilir. Bu ajanlar kullanıldığında olumsuz yan etki profili nedeniyle yakın izlem gereklidir.

## 2,8-DİHİDROKSİADENİN VE KSANTİN TAŞLARI

Tüm 2,8-dihidroksiadenin ve ksantin taşı hastalarının yüksek rekürrens riski olduğu kabul edilir. Her iki taş türü de nadirdir. Tanı ve spesifik önlemler, ürik asit taşlarına benzerdir. Ksantin taşı hastalarında genellikle serum ürik asit düzeyleri düşüktür. Farmakolojik müdahale seçenekleri sınırlıdır. Bu nedenle, yüksek sıvı tüketimi ile < 1.010 olacak şekilde optimum idrar dansitesi düzeyleri sağlanır. Pürin kısıtlı diyet, idrarda spontan kristallizasyon riskini azaltır.

## TAKİP

EAU kılavuzları ile AUA kılavuzları taş oluşumu önleyici tedavi alan hastaların takibinde farklı önerilerde bulunmaktadır. Bunun sebebi taş tedavisi alan hastaların takibi konusunda yeterli kanıt düzeyi oluşturacak çalışma bulunmamasıdır. EAU kılavuzlarına göre tedaviye başladıktan sonra sekiz ila on iki hafta sonra ilk 24 saatlik idrar analizinin yapılması gerekmektedir. Gelen sonuçlara göre eğer idrar parametreleri normale dönmemiş ise uygun ilaç ve diyet düzenlemesi bu süre içinde yapılabilir. Sonuçlar normal aralıkta gelmeye başladığında ise on iki ayda bir 24 saatlik idrar toplamak yeterlidir. Hasta takiplerinde yapılan idrar örneklemeleri ile ilgili yeterli kanıt düzeyi olmadığı için her hastanın ayrıca değerlendirilip gerekli görülürse özelleştirilmiş farklı takip çizelgeleri oluşturulabilir.

Taş analizinin çoğu durumda tekrarlanması klinik olarak hasta tedavisi için bir şey katmayacaktır. Ancak bazı durumlarda analizin tekrar edilmesi önerilmektedir. Bu durumlar; hasta ilaç kullanırken tekrar taş oluşması, girişimsel bir işlem sonrası taşsız kalan hastada kısa süre içerisinde tekrar taş oluşması, uzun süre taşsız kalan hastada tekrar taş oluşmasıdır.

## SONUÇ

Metabolik değerlendirmenin doğru bir şekilde yapılması hastaların taş oluşumu için doğru tedavi alma şansını arttırmasının yanında taş oluşmasına yardımcı olabilecek bilinmeyen sistemik hastalıkların teşhisine olanak tanımaktadır. Taş oluşturan bütün hastaların ilk değerlendirmesinde muayene, hastalık hikayesi, hastanın günlük yaşam tarzı, görüntülemeler, taş analizi, kan ve idrar sonuçları yer almalıdır.

Rekürrensi önlemede idrar çıkışını istenen seviyede tutmak için sıvı alımını arttırmak, dengeli bir diyet oluşturmak, düzenli vücut kitle endeksi için çabalamak yapılacak temel prensiplerdir.

## KAYNAKLAR

- Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017 Sep;35(9):1301-1320.
- Scales CD Jr., Smith AC, Hanley JM, et al: Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62: 160.
- Ferraro PM, Curhan GC, D'Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol.* 2017 Apr;30(2):227-233.
- Guo ZL, Wang JY, Gong LL, Gan S, Gu CM, Wang SS. Association between cadmium exposure and urolithiasis risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jan;97(1):e9460.
- Norman RW, Bath SS, Robertson WG, Peacock M. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? *J Urol.* 1984 Dec;132(6):1137-9.
- Nayan M, Elkoushy MA, Andonian S. Variations between two 24-hour urine collections in patients presenting to a tertiary stone clinic. *Can Urol Assoc J.* 2012 Feb;6(1):30-3.
- Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis.* 2021 Feb;49(1):1-16.
- Tiselius H, Daudon M, Thomas K, Seitz C. Metabolic work-up of patients with urolithiasis: Indications and diagnostic algorithm. *European J Focus Urology.* 2017; 3(1): 62-71.
- Ferraro PM, Baccaro R, Baroni S, et al. Effect of water composition and timing of ingestion on urinary lithogenic profile in healthy volunteers: a randomized crossover trial. *J Nephrol.* 2021 Jun;34(3):875-881.
- Barghouthy Y, Somani BK. Role of Citrus Fruit Juices in Prevention of Kidney Stone Disease (KSD): A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Nov 17;13(11):4117.
- Barghouthy Y, Corrales M, Doizi S, Somani BK, Traxer O. Tea and coffee consumption and the risk of urinary stones-a systematic review of the epidemiological data. *World J Urol.* 2021 Aug;39(8):2895-2901.
- Porowski T, Kirejczyk JK, Zoch-Zwierz W, et al. Assessment of lithogenic risk in children based on a morning spot urine sample. *J Urol.* 2010 Nov;184(5):2103-8.
- Karagöz MA, Güven S, Tefik T, et al. Attitudes of urologists on metabolic evaluation for urolithiasis: outcomes of a global survey from 57 countries. *Urolithiasis.* 2022 Dec;50(6):711-720.
- Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008 Mar;28(2):120-32.
- Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh Üroloji.* Philedephia: Elsevier; 2014; 10. p. 1257-1320.
- Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol.* 1990;24(3):205-10.
- Asplin JR. The management of patients with enteric hyperoxaluria. *Urolithiasis.* 2016 Feb;44(1):33-43.
- Çakıroğlu B, Eyyupoğlu E, Hazar A, Uyanık B. Nuhoğlu B. Metabolic assessment of recurrent and first renal calcium oxalate stone formers. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* 2016; 88(2): 101-105.
- Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, et al. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):842-51.
- Harris SS, Dawson-Hughes B. Effects of Hydration and Calcium Supplementation on Urine Calcium Concentration in Healthy Postmenopausal Women. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(4): 340-6.
- Chang CW, Ke HL, Lee JI, et al. Metabolic Syndrome Increases the Risk of Kidney Stone Disease: A Cross-Sectional and Longitudinal Cohort Study. *J Pers Med.* 2021 Nov 6;11(11):1154.
- Ezer M, Güzel R, Uslu M, Güven S, Sarica K. Clinical characteristics of adult cases with urolithiasis from Turkey: A regional epidemiological study. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia.* 2024; 96(1).
- Guido MK, van Hattum JW, van Dongen-Lases EC, Henderickx MM, Beerlage HP. Introduction of a Standardized Approach of Electronic Urinary pH Monitoring to Assist Alkalinization Therapy: A Uric Acid Urolithiasis Patient's Perspective. *J Endourol.* 2021 Oct;35(10):1563-1570.
- Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009;56:72-80.
- Clayman Ralph V, Patel RM, Pearle M. "STONE TREES": Metabolic Evaluation and Medical Treatment of the Urolithiasis Patient Made Easy. *Journal of Endourology* 32, no. 5 2018. p. 387-392.
- Veser J, Jahrreiss V, Seitz C. Innovations in urolithiasis management. *Curr Opin Urol.* 2021 Mar 1;31(2):130-134.
- Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009 Jun;75(12):1264-1271.
- Kum F, Wong K, Game D, Bultitude M, Thomas K. Hypertension and renal impairment in patients with cystinuria: findings from a specialist cystinuria centre. *Urolithiasis.* 2019 Aug;47(4):357-363.
- Ackermann D, Brown C, Dunthorn M, Purich DL, Finlayson B. Use of the computer program EQUIL to estimate pH in model solutions and human urine. *Urol Res.* 1989;17(3):157-61.
- Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *European Urology.* 2015; 67(4): 750-763.
- Lebedev GS, Shaderkin IA, Gazimiev MA, et al. The methodology of remote monitoring of patients with urinary stone disease: development and primary approbation. *Urologiia.* 2021 Nov;(5):26-34.
- Petzold F, Schönauer R, Werner A, Halbritter J. Clinical and Functional Assessment of Digenicity in Renal Phosphate Wasting. *Nutrients.* 2023 Apr 26;15(9):2081.

# Özellikli Hasta Gruplarında Üriner Sistem Taş Hastalığının Yönetimi

Coşkun KAYA, Mustafa SUNGUR

## GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Gebelikte taş hastalığı sık görülen obstetrik olmayan bir komplikasyon olup; ağrı ve hastaneye yatışın yaygın bir nedenidir. Gebelik sırasında üriner taş görülme sıklığı 1/200 ila 1/2000 arasında değişmektedir ve üreterde renal pelvise göre iki kat daha sık görülmektedir. Gebelikteki taşlar; idrar yollarının fizyolojik dilatasyonu, taş migrasyonu ve obstrüksiyonu nedeniyle daha semptomatiktir.

Gebelikte taş oluşumu için risk faktörü olan fizyolojik ve metabolik değişiklikler:

- Artan kalp debisi ve azalan sistemik vasküler direncin bir sonucu olarak glomerüler filtrasyon hızı ve renal plazma akış hızı yükselir.
- Litojenik faktörler olan kalsiyum, oksalat, ürik asit ve sodyum seviyeleri idrarda artar.
- İnhibitör faktörler olan sitrat, nefrokalsin, magnezyum, glikozaminoglikanlar ve uromodulin seviyeleri artar.
- Gravid uterustan kaynaklanan böbrek ve üreterdeki idrar stazı ve progesteron aracılı üreteral düz kas gevşemesi idrar kristalizasyonunu artırır.

Her ne kadar litojenik ve inhibitör madde konsantrasyonunda artış dengede olsa da idrar pH'ında artış kalsiyum fosfat kristalizasyonunun aşırı doygunluk noktasını değiştirerek kalsiyum fosfat böbrek taşı riskini artırabilir. Gebelerde bu yüzden en sık gözlenen taş bileşimi kalsiyum fosfattır ve gebe olmayan kadınlara göre bu taş tipi iki kat sıklıkta saptanmaktadır. Gebelik dönemindeki taş hastalığı; obstrüksiyon, hidronefroz, enfeksiyon ve prematür doğum gibi hem maternal hem

de fetal ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle gebelerde saptanan taşlar için tanı ve tedavi süreci en güvenli ve etkili şekilde yönetilmelidir.

Semptomatik taşların çoğu gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ortaya çıkar; yan ağrısı, gross veya yaygın olarak mikroskopik hematüri ile üriner sistem enfeksiyonuna özgü bulgular ortaya çıkabilir. Renal kolik ağrısı genellikle apandisit, divertikülit veya plasenta dekolmanı ile karışabilmektedir. Taşlar her 200 ila 2000 gebelikten birinde komplikasyona, %40'ında prematüre doğuma neden olabilir. Hidronefroz, pyonefroz, renal apse, perinefrik ürinom ve perinefrik apse gibi taş hastalığının kendisiyle ilişkili olabilecek komplikasyonlar tüm durumu daha da karmaşık hale getirebilmektedir. Ancak anneler, erken membran rüptürü ve erken doğum riskinin iki katına çıkmasına rağmen perinatal sonuçların olumsuz olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelikte taş hastalığında fetüsün radyasyona maruz kalmasını engellemek için tanıda uygun yöntem karar vermek ve uygun tedavi / diversiyon zamanlaması önemlidir. Radyasyonun fetüs için en tehlikeli olduğu dönem hücre bölünmesinin en hızlı olduğu ilk trimesterdir. Organogenezin olduğu bu dönemde (12. gebelik haftasının sonuna kadar) radyasyonla yapılan tetkiklerden kesinlikle kaçınılmalı, bundan sonraki dönemlerde de gebeler, mümkün olan her durumda iyonizan ışıklardan uzak tutulmalıdır. Genelde kabul edilen görüş 5-15 rad radyasyon dozunun fetüs için tehlikeli olmadığıdır. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG) <50 mGy (0.5 rad) radyasyon dozunu güvenli kabul etmekte; bu dozun teratojenite ve fetal kayıp ile ilişkili olmadığı görüşünü kabul etmektedirler. Bir Direk Üriner Sistem Grafisi (DÜSG) 0, 2 rad ve bir İntravenöz Pyelografi (IVP)'nin



ise 0,4-1,2 *rad* düzeyinde radyasyon maruziyetine neden olduğu dikkate alındığı zaman, gebeliğin ileri dönemlerinde, başka türlü tanısı konulamayan üriner sistem taş hastalığı için sınırlı IVP veya retrograd piyelografi yapılabileceği bildirilmektedir. Genel olarak, fetüse 0,5 *rad*'den fazla doza maruziyete neden olan görüntüleme meden mecbur kalmadıkça kaçınılması önerilmektedir. Bu eşik; fetal ölüm, malformasyon veya zihinsel gelişimin bozulması gibi embriyoya zararlı etkilere neden olmasa da, gebelikte böbrek taşından şüphelenildiğinde ilk görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi (USG) önerilir.

Hastaların %90'ına kadarında gebeliğin fizyolojik hidronefrozu bildirildiğinden, üreteral dilatasyon veya hidronefrozun tipik bulguları güvenilir değildir. USG'nin rapor edilen özgülüğü %86 olmasına rağmen duyarlılık ise sadece %34'tür. Fizyolojik dilatasyonda, üreter dilatasyonu tipik olarak iliak damarlar seviyesine kadar uzanmaktadır. Distal üreter taşı bulunan 105 gebe kadından oluşan bir seride, üreter dilatasyonu tüm hastalarda iliak damarların distalinde görülmüştür. Bu nedenle, USG'de saptanan üreterin distaline kadar olan dilatasyon, taşla ilişkili tıkanıklığı fizyolojik dilatasyondan ayırt etmek için önemli bir sonografik özellik olarak kullanılabilir.

Gebelikte taş tanısında USG'nin tanı doğruluğunu artıracak diğer bir sonografik özellik olarak böbrek içi direnç indeksi (RI) önerilmektedir. Bir çalışmada renal kolik ve doğrulanmış taşları olan hamile kadınlar arasında, ortalama 0,7 RI değerinin tıkaçıcı taş tanısı için %45 duyarlılık ve %91 özgülüğe sahip olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, böbrekler arasındaki RI farkının 0,06 olmasının aynı popülasyonda taşlar için %95 duyarlılık ve %100 özgülüğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu bulgular RI'nin ve böbrekler arasındaki RI farkının gebeliğin fizyolojik hidronefrozundan etkilenmediğini, her iki ölçümün akut obstrüksiyondan kaynaklanan hidronefrozdan ayırt etmede yardımcı olabileceğini göstermektedir.

USG'nin yetersiz kaldığı durumlarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve özellikle Manyetik Rezonans Ürografi (MRU), gebe kadınlarda taş hastalığı tanısı için alternatif bir kesitsel görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir; ayrıca bu yöntemde bilgisayarlı tomografinin (BT) radyasyona maruz kalma riskleri de bulunmamaktadır. Gebelikte şu anda 1,5 T kullanımı önerilmektedir ve 3T MRG'nin gebelikte kullanımını henüz değerlendirilmemiştir. Gadolinyum gibi ajanların hayvanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir, ancak insan çalışmalarında bu durum gösterilmemiştir. Bu nedenle ACOG, fayda/ zarar dengesine göre gadolinyumun görüntüleme kullanabileceğini

belirtmişlerdir. MRU'da tıkaçıcı taşlar, sinyal boşlukları olarak görünür. Proksimal üreteral dilatasyon, peri-renal veya peri-üreteral sıvı ve "double kink" işareti (üreterovezikal bileşke seviyesine kadar görülen bir idrar sütunu ile pelvik kenarda üreteral kinkleşme) obstrüktif üreter taşlarını düşündüren diğer özelliklerdir.

BT, radyasyon içeren bir protokoldür ve gebelerde önerilmemektedir. Son yıllarda uygulamaya giren düşük doz BT, tanı karmaşasının olduğu gebelerde son seçenek görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Düşük doz BT tekniklerinin kullanılması hem fetüse radyasyona maruziyeti en aza indirir (4 mGy'ye karşı 25 mGy) hem de BT'nin yüksek duyarlılık ve özgülük oranlarını korur.

Taş kaynaklı renal koliki olan gebelerde anne ve fetüsün sağlığı sık sık yeniden kontrol edilmeli, tedavi annenin tercihleri ve risk toleransı göz önünde bulundurularak hastanın klinik senaryosuna göre uyarlanmalıdır. Ürolog, kadın doğum uzmanı, radyolog ve gerekirse neonatoloğun katılımıyla multidisipliner bir yaklaşım, cerrahi müdahale olacaksa deneyimli bir anestezi uzmanı da dahil edilmelidir.

Artan progesteron seviyelerine bağlı olarak üreterin genişlemesi nedeniyle <1 cm böbrek taşları için spontan pasaj oranları %70-80 arasında değişmektedir. Bu nedenle hastaların büyük bir çoğunluğunda konservatif tedavi başlangıç olarak önerilmektedir. Konservatif tedavide hidrasyon, analjezik, antiemetik ve üriner sistem enfeksiyonu varsa antibiyotik tedavi uygulanır. Opiatlar (morfin, meperidin) bu hastalarda analjezik amaçlı ilk seçenek olarak uygulanabilen ilaçlardır. Fakat intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum gibi yan etkileri nedeniyle opiyatların uzun süreli kullanımlarından kaçınmak gerekir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların spontan abortus, oligohidroamniyoz, kardiyak malformasyon oluşması, duktus arteriyozusun erken kapanması gibi yan etkiler nedeniyle gebelikte kullanımını kontrendikedir. Asetaminofen ve parasetamol gibi ajanlar, hafif ağrının giderilmesinde kullanılabilir. Daha şiddetli renal kolik durumunda ibuprofen, naproksifen gibi ajanlar 2. ve 3. trimester içinde 48 saati aşmayacak şekilde kısa süreli kullanılabilir. Taş hastalığı olan gebelerin yaklaşık yarısında üriner sistem enfeksiyonu gelişebilmektedir, penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotikler, fetüste bilinen herhangi bir yan etkileri olmayan ve gebelik döneminde ilk seçenek olarak kullanılır.

Gebe hastalarda müdahale endikasyonları;

- İnatçı semptomlar (örn. kontrolsüz ağrı, bulantı, kusma)

- Obstrüktif taş ve enfeksiyon birlikteliği,
- İlerleyici hidronefroz,
- Bilateral üreter tıkanıklığı
- Yüksek dereceli tıkanıklığı gösteren ciddi hidronefroz
- Erken doğum veya preeklampsi gibi obstetrik komplikasyonlardır.

Minimal invaziv cerrahi müdahale, daha önceleri fetüs için çok fazla risk taşıdığı düşünülerek en son tercih edilirdi, ancak son on yıldır gebe kadınlar için yaygın olarak kabul gören bir seçenek haline gelmiştir. Yaklaşımındaki bu değişimden önce, nefrostomi tüpü ile drenaj veya üreteral stent yerleştirilmesi geçici drenajın temel yöntemi idi ve kesin cerrahi yönetim doğum sonrasına erteleniyordu. Drenaj tipi cerrah ve hasta tercihine, malzeme mevcudiyetine ve klinik senaryoya bağlı bireyselleştirilmelidir. Özellikle nefrostomi için gebelik sırasında meydana gelen metabolik değişiklikler (kalsiyum ve ürik asit atılımının artması ve idrar pH'sının yükselmesi) nedeniyle kalsifikasyon ve obstrüksiyon riskini en aza indirmek için sık sık (4-8 haftada bir) değişim gerektirir. İlk yerleştirmeyi takiben, %13-16 oranında spontan taş geçişi bildirilmiştir. Uzun süreli üreteral stentlerin kullanımı değişim sıklığını azaltmıştır. Stentler sıklık, aciliyet hissi, suprapubik rahatsızlık ve dizüri gibi alt üriner sistem semptomlarının yanı sıra işeme ile birlikte flank bölgede ağrıya neden olabilir.

Üreteroskopi (URS), son yıllarda gebelikte oluşan üreter taşları için güvenli ve oldukça etkili bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Lokal, spinal veya genel anestezi altında uygulanabilen URS, anne ve fetus için yüksek taşsızlık oranları ve düşük komplikasyon oranlarına sahiptir. Litotripsi işleminde kullanılan elektrohidrolik litotriptör erken doğumu tetikleme, ultrasonik litotriptör de fetal iştme kaybına neden olabileceği için gebelerde kullanımları önerilmemektedir. Lazer ve pnömotik litotriptörlerin, gebelik döneminde diğer yöntemlere göre daha güvenli oldukları bildirilmektedir. İşleme ait erken doğum riski %0-1 gibi çok düşüktür.

Gebelik döneminde ESWL kontrendikedir. PCNL operasyonu ise genel anestezi gerektirmesi, floroskopi ihtiyacı ve operasyon esnasında pozisyon değişikliği yapılması gerekliliği gibi durumlardan dolayı gebelik döneminde tehlikeli ve kaçınılması gereken bir müdahaledir. Gebelikte taş hastalığında tedavi algoritması Resim 1'de görülmektedir.

## ÜRİNER DİVERSİYON VE TAŞ

Üst üriner sistem taşları, üriner diversiyonun uzun dönemde sık görülen bir komplikasyonudur. Bu hastalarda taş oluşumu ve nüksünde çeşitli anatomik ve metabolik faktörler rol oynamaktadır.

Üriner diversiyon sonrası meydana gelen metabolik ve anatomik değişiklikler:

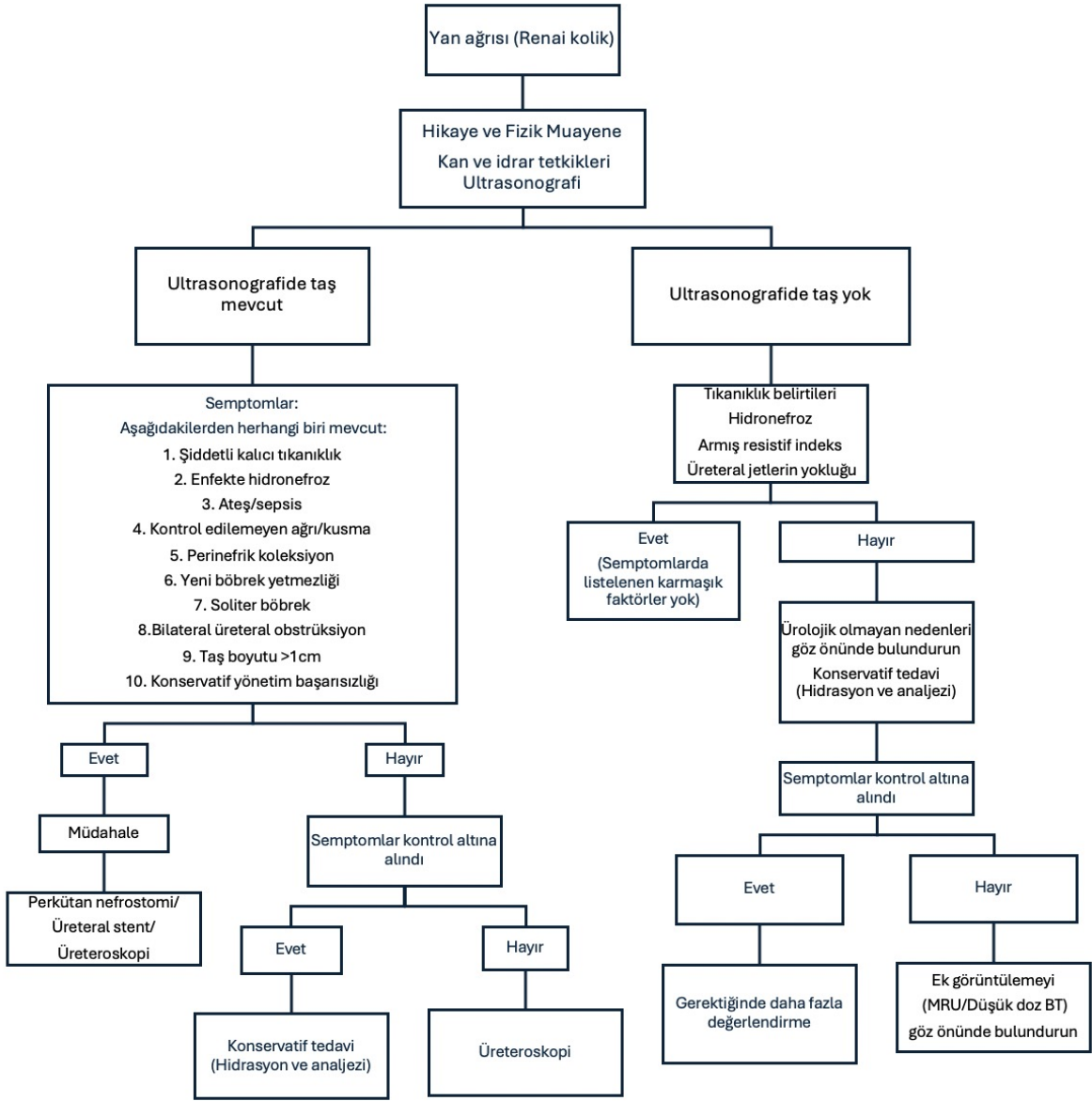
- Kalsiyum atılımı artışı
- Hiperkloremiktir asidoz ve kemik kaybı,
- Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle böbrek fonksiyonunun bozulması,
- Bozulmuş böbrek kalsiyum geri emilimi,
- Artan idrar kalsiyum atılımı,
- Hiperoksalüri,
- Hipositratüridir,
- Değişen anatomik yapıya bağlı üriner staz,
- Mukus oluşumu,
- Kronik diyare,
- Anastomozda kullanılan sütür materyallerinin nidus oluşturmaları.

Bu faktörler birleşerek kristal oluşumuna ve önemli oranda kalsiyum oksalatı taşına neden olur.

Taş tedavisi sonrasında, asemptomatik bakteriüri, tekrarlayan enfeksiyon ve kronik üriner sistem dilatasyonu gibi risk faktörlerinin devam etmesi, %30-32 gibi bir oranda taş nüksüne sebep olur. Diversiyon sonrası tekrarlayan taş oluşumuna en sık neden mikroorganizmalar Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Enterococcus ve Staphylococcus'tur. Bu bakteriler üreyi amonyak ve bikarbonata ayırmaktadır. Bikarbonat iyonları idrarı alkalileştirir ve struvit (magnezyum amonyum fosfat) taşlarının kristal oluşumunu destekler. Kolonize idrarın da üretero-bağırsak anastomozları boyunca üst üriner sisteme reflüsü üst üriner sistem taşlarına neden olur.

Değişik serilerde ileo çekal kontinan kutanöz rezervuarda taş oluşum riski %4-43 arasında, ileal veya kolonik kondüitte taş oluşum riski %0-3 arasında, ortotopik ileal mesanede taş oluşum ihtimali %0-34 arasında bulunmuştur.

İntestinal rekonstrüksiyonu sonrası doku adezyonları, üreteral anastomoz darlıkları ve hastanın sağlık durumundaki değişiklikler nedeniyle bu hasta grubunda müdahaleler teknik olarak zorlayıcı olabilir. PCNL, ESWL, perkütan tabanlı anterograd URS, anterograd-retrograd kombine URS gibi yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerle tedavi sağlanamadığı nadir durumlarda açık cerrahi gerekebilir.



**Resim 1.** Gebelikte taş hastalığında tedavi algoritması.

ESWL; küçük taşlı (<2 cm) hastalarda monoterapi olarak veya yüksek taş yükü olan birincil tedaviden sonrası yardımcı teknik olarak kullanılabilir. Tek seansta başarı oranı %25-80 civarında bahsedilmektedir. Bir çalışmada, hastaların %44,4'ünde tam taş taşsızlığı sağlamak için tekrar ESWL tedavisi gerektirmiştir. ESWL'de olası tedavi başarısızlığını veya rezidüel fragmanlardan kaynaklanan renal obstrüksiyonu yönetmek için antegrad ve retrograd tekniklere ihtiyaç duyulabilir. Üreterointestinal anastomozun tanımlanmasındaki zorluk nedeniyle diverte hastada üreteral stentin retrograd yerleştirilmesi zordur. Bu hastalarda stent yerleştirmenin taş geçişini veya temizlenme oranını iyileştirmede bir rolü olduğu gösterilememiştir.

Taş büyük olmadığı ve taş yolu için bir endişe kaynağı olmadığı sürece rutin olarak ESWL ile eşzamanlı üreteral stent önerilmemektedir.

Özetle, ESWL monoterapi olarak küçük üst üriner sistem taşları için en uygun yaklaşımdır, ancak değişen anatomik yapı, taş yükünün fazla olması gibi sebeplerden dolayı fragmentasyon sağlansa da tam taşsızlık sağlanma durumu normal popülasyona göre daha düşük olabilmekte, birden fazla seans gerekebilmekte ve olası tedavi başarısızlığı veya komplikasyonlar için endoskopik seçenekler gerekli olabilmektedir.

Endoskopik girişim endikasyonları:

- ESWL'nin başarısız olduğu hastalarda,
- Obez hasta grubu,

- ESWL elverişsiz pelvikaliks anatomisi,
- Staghorn veya kompleks taşları,
- Alt kalisiyel taşları
- Radyolüsent taşlarıdır

Retrograd üreterik ulaşım, implante edilen üreterik orifislerin kıvrımlı bir bağırsak segmenti içinde lokalizasyon ve üreteroenterik anastomozun geçilmesi zorluğu nedeniyle daha komplikedir. Rezervuarlarda, üreterik ulaşımın ileal kondüitten daha zor olduğu bildirilmiştir. Bazı durumlarda orifisin lokalizasyonunu ve aşağıdan üreteral erişim kılıfının yerleştirilmesini kolaylaştırmak için antegrad yerleştirilen kılavuz tel üzerinden retrograd müdahale yapılması denenebilir. Tüm yöntemlerin taşsızlık durumu için değerlendirildiğinde, PCNL'de (%83,3) URS (%33) ve ESWL'ye (%30) kıyasla daha fazla başarı elde edilmiştir. Transfüzyon gerektiren kanamanın yanı sıra idrar ekstravazasyonu ve toplayıcı sistemin perforasyonu gibi komplikasyonlar son 10 yılda %12,5 ile %38 arasında görülmüştür. Bu nedenle üriner diversiyonlu hastalara endoskopik girişim planlanırken ince kesitli BT ile üriner sistem anatomisinin anlaşılması en önemli basamaktır. Üriner diversiyonlu hastalarda taş hastalığı ile ilgili EAU 2024 kılavuzu kanıt özeti ve önerileri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Diversiyon poşunda oluşan taşların tedavisinde diversiyonun kontinan veya non-kontinan olmasına göre yaklaşım farklılık gösterebilmektedir. İleal loop non-kontinan poşlarda taş oluşumu nadiren gözlenmektedir ve sıklıkla sebep stoma stenozu, rezidü idrar kalması, yabancı cisimlerin taşlaşması veya üst üriner sistemden taşın loopa düşmesidir. Kontinan diversiyon olan hastalarda endoskopik girişim sonrası stoma stenozu, inkontinans gelişmesi gibi komplikasyonlar oluşabileceğinden uzun sürmesi öngörülen vakalarda perkütan yolla yaklaşım daha uygun olacaktır. Girişim öncesi yapılacak BT ile komşu bağırsak ansları ve vasküler yapıların durumu mutlaka değerlendirilmelidir. Müdahale

öncesi yapılan görüntüleme perkütan müdahalenin risk oluşturacağı herhangi bir durum varsa açık cerrahinin tercih edilmesi daha güvenli olacaktır.

Üriner diversiyonlu hastalar, taş rekürrensi açısından yüksek riskli gruba girmektedir. Bu yüksek riskli hastalar görüntüleme ile dikkatle izlenmeli ve bu grupta taş hastalığının önde gelen nedenlerinden biri olarak tanımlanan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) varlığı açısından sık takip edilmelidir. Asidotik hastalarda potasyum sitrat veya bikarbonat replasmanı, tam boşalmayı sağlamak için diürez ve düzenli poş irrigasyonu taş nüksünü engellemek için yapılmalıdır. Strüvit taşlarında ise profilaktik antibiyotikler önerilmektedir.

## SOLİTER BÖBREK VE TAŞ

Doğuştan, cerrahi olarak veya fonksiyonel olarak soliter böbreklerdeki taşların tedavisinde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta asemptomatik böbrek taşlarını tedavi etmek için daha düşük bir eşik gözetmek ve taş tedavisinden sonra yeterli böbrek drenajını sağlamaktır. Sadece tek bir böbrek var olduğundan veya çalıştığından, tek bir tıkaçıcı taş total üriner obstrüksiyona yol açabilir ve acil müdahale gerektirir.

Tam üreteral obstrüksiyon, özellikle İYE ile birlikte, soliter böbreği olan hastalar için mortal seyredebilir. Klinik instabilite, İYE veya elektrolit anormallikleri durumunda, üreteral stent takılması veya perkütan nefrostomi drenajı ile başlangıçta üriner dekompresyon yapılmalıdır. Hasta klinik olarak stabil hale geldiğinde ve ilişkili enfeksiyon tedavi edildikten sonra, böbrek ve üreter taşı algoritması izlenerek kesin taş tedavisi uygulanabilir.

Soliter böbrekte PCNL, büyük (> 2 cm) veya kompleks böbrek taşları için URS'den daha etkilidir ve diğer tekniklere göre daha düşük çoklu seans oranına sahiptir; ancak, özellikle multiple giriş durumunda morbiditye daha yüksektir. Pietropaolo ve arkadaşları PCNL

**Tablo 1.** Üriner diversiyonlu hastalarda taş hastalığı ile ilgili EAU 2024 kılavuzu kanıt özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Barsak rezervuarında veya kondüitteki üreter orifisinin tanımlanmasına bağlı olarak yapılacak müdahalenin erişim yoluna karar verilir. Retrograd bir yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda, antegrad üreteroskopi ile perkütan erişim alternatifidir.	4

**Tablo 2.** Üriner diversiyonlu hastalarda taş hastalığı ile ilgili EAU 2024 kılavuzu önerileri

Öneriler	Güç derecesi
Üriner diversiyonlu hastalarda büyük böbrek taşlarının yanı sıra retrograd yaklaşımla erişilemeyen veya ESWL'ye uygun olmayan üreter taşlarını çıkarmak için perkütan litotomi uygulayın.	Güçlü

sonrasında morbiditenin, özellikle de kanamanın daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. PCNL sonrası soliter böbrekli hastaların %90'ında girişim sonrası böbrek fonksiyonu stabil kalmış veya hatta iyileştiği belirtilse de çoklu PCNL giriş ise böbrek fonksiyonlarında bozulma ve artmış kanama riski ile ilişkilendirilmiştir. PCNL ile yeniden müdahale oranı URS'ye göre daha düşük saptanmıştır (%16'ya karşı %63). ESWL sonrası yeniden seans oranı da endoskopik tekniklere kıyasla daha yüksek belirtilmiştir.

Spazm veya fragmanların neden olduğu geçici üreteral ödem ve oklüzyon, akut böbrek hasarı ve anüri ile sonuçlanabileceği için üreteroskopik manipülasyondan sonra üreteral stent yerleştirilmesi şiddetle önerilmektedir. Uzun ameliyat süresi de komplikasyon ihtimalini artırır.

## OBEZ HASTALARDA TAŞ YÖNETİMİ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından vücut kitle indeksinin (VKİ) 40 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması morbid obezite olarak kabul edilmektedir. Obezite ve özellikle morbid obezite, taş tedavisi sırasında hesaba katılması gereken fizyolojik ve teknik zorluklar oluşturabilir. Obezite kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus tip II ve obstrüktif uyku apnesi dahil olmak üzere anestezi riskini artıran bir dizi tıbbi durumla ilişkilendirilmiştir. URS ve PCNL sonuçları obezite durumundan nispeten bağımsız görünürken, ESWL sonuçları büyük ölçüde ilişkilidir. ESWL, morbid obez hastalarda litotriptör masasının ağırlık sınırlamalarını aşabileceğinden sıklıkla suboptimaldir. Morbid obezlerde bulunan belirgin yağ dokusu, x-ışını iletimini azaltarak floroskopi ile taşların lokalizasyonunu zorlaştırabilir. Taş görülebiliyor ancak litotriptörün F2 odağının ötesinde yer alıyorsa, aynı eksen ve F2'nin ötesinde üretilen daha yüksek enerji ayarları kullanmak gerekir. Bu nedenle, obez hastalarda genellikle en uzun odak uzunluğunu sunan litotriptörler tercih edilir. Cilt-taş mesafesi veya ESWL transdüseri ile taş arasındaki mesafe, ESWL sonuçlarını etkileyen önemli bir faktör olarak ortaya çıkmıştır ve

aksiyal BT kesitlerinde bu mesafeler kolayca ölçülebilir. Birçok çalışma, cilt-taş mesafesi 10 cm'yi aştığında ESWL sonuçlarının kötüleştiğini göstermiştir. 5 ila 20 mm boyutunda soliter taşları olan 111 hastada ESWL sonuçları gözden geçirilmiş; 9 cm'nin altındaki cilt-taş mesafeleri ve 900 HU'nun altındaki taş yoğunluğu için ESWL daha başarılı (%91) iken 9 cm'den büyük cilt-taş mesafeleri ve 900 HU'yu aşan taş yoğunluğu için ESWL daha başarısız (%41) bulunmuştur. Kontrastsız BT'de ölçülebilen artan karın çevresi, aşırı viseral yağ, subkutan yağ ve perirenal ve pararenal yağ, ESWL sonrası azalan taşsızlık oranları ile ilişkilidir.

Morbid obezlerde PCNL uygulanabilir ve güvenlidir ancak bazı teknik değişiklikler de gerektirmektedir. Ekstra uzun aletler (fasiyal dilatörler, akses sheat, nefroskop, taş tutucular) gerekli olabilir. Mevcut verilerin çoğu taşsızlık oranlarının obeziteden etkilenmediğini belirtse de morbid obezlerde taşsızlık oranlarının daha düşük ve majör komplikasyon oranlarının ise daha yüksek olduğuna bildiren yayınlar da vardır. VKİ'ye göre gruplandırılan hastalar arasında taşsızlık oranları, komplikasyonlar, yardımcı prosedür oranları veya kalış süreleri açısından hiçbir fark bulunmamış ve bu kişilerde "tüpsüz" PCNL'nin güvenli bir şekilde yapılabileceğini kanıtlanmıştır. Benzer şekilde CROES PCNL global çalışmasında normal, aşırı kilolu ve obez kohortlar için eşdeğer taşsızlık oranları (yaklaşık %80), ancak morbid obez grup için önemli ölçüde daha düşük taşsızlık oranları (%65,6) bulunmuştur. Genel komplikasyon oranları gruplar arasında farklılık göstermemiş, ancak morbid obezlerde (%10,5) diğer gruplara (%3,5 ila %3,9) kıyasla daha yüksek oranda majör komplikasyon (Clavien-Dindo III ile V) saptanmıştır.

İlk raporlara göre URS'nin başarısı ve güvenliğinde bir değişiklik yoktur. URS ile genel tedavi başarısı %73 ile %83 yüksek, komplikasyonlar %3 ile %9 nispeten düşük kalmıştır. Buna göre URS, aşırı karmaşık veya büyük taş yükü olmayan obez hastalar için tercih edilebilir bir tedavi yöntemi olabilir. Obez hastalarda taş hastalığı ile ilgili EAU 2024 kılavuzu kanıt özeti ve önerileri Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Obez hastalarda taş hastalığı ile ilgili EAU 2024 kılavuzu kanıt özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Şiddetli obezite durumunda URS, ESWL'den daha umut verici bir tedavi seçeneğidir.	2b

**Tablo 4.** Obez hastalarda taş hastalığı ile ilgili EAU 2024 kılavuzu önerileri

Öneriler	Güç derecesi
Şiddetli obezite durumunda üreter (ve böbrek) taşları için birinci basamak tedavi olarak URS'yi kullanın.	Güçlü

## İLERİ YAŞ VE KIRILGANLIK

Günümüzde, ileri yaş ve kırılğanlığın taş tedavisi sonuçları üzerindeki etkileri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır; ancak, kırılğan hastalara minimal invaziv yöntemler (URS veya ESWL) daha rasyonel olacaktır.

Yaşlılarda ESWL artmış perinefrik hematoma riski ile ilişkili olabilir. Yaştaki her 10 yıllık artışla birlikte ESWL sonrası hematoma oluşma riskinin 1,67 kat arttığını bulunmuştur, ancak sonraki çalışmalar bunu tutarlı bir şekilde ortaya koymamıştır. Yaşlılarda ESWL ile tedavi başarısı hakkında, böbrek taşları için daha az başarılı iken üreter taşları üzerine diğer yaş gruplarına benzer taşsızlık oranlarına sahiptir.

Reşorlu ve ark. yaşlı hastalarda PCNL'lerin çok merkezli, retrospektif bir incelemesini yapmış ve daha yüksek Charlson Komorbidite İndeksi skoru olanlarda daha yüksek ciddi komplikasyon ve kanama oranı olduğunu göstermişlerdir. Birçok yaşlı hasta akut, obstrüktif bir taş olayını tolere etmek için daha az fizyolojik rezerve sahiptir. Bu durumlarda, üriner obstrüksiyonun erken dönemde giderilmesi ile daha doğru bir tedavi stratejisi olacaktır.

İleri yaş taş hastalarında daha yüksek komplikasyon oranına rağmen cerrahi başarı değişmemektedir. 70 yaş ve üzeri 201 hastada PCNL sonuçları gözden geçirilmiş ve taşsızlık oranını %70,8 olarak bulunmuştur. Bir çalışmada ise PCNL'nin 65 yaş üstü hastalarda güvenli olduğunu ancak 65 yaş altı hastalara kıyasla daha sık kan transfüzyonu (%26 - 14%) ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.

65 yaş üstü hastalarda URS ve PCNL sonuçlarını karşılaştırılmasında mükemmel taşsızlık oranları (URS için %93, PCNL için %96), makul ameliyat süreleri (URS için 65 dakika, PCNL için 41 dakika) ve kabul edilebilir komplikasyon oranları (PCNL için %10,7, URS için %7,1) bildirilmiştir. Başka bir seride, yaşlı (medyan yaş 74) ve genç (medyan yaş 49) kohortlarda taşsızlık oranları (%79 - %82) veya hastanede kalış süreleri arasında fark görülmemiştir, ancak yaşlılarda genel komplikasyon oranı (%19,9 - %6,6) daha yüksektir. Ayrıca, URS yaşlılara bilinen herhangi bir ek cerrahi risk getirmiyor gibi görünmektedir.

## TAŞLI PYELONEFRİT

Piyelonefrite yol açan idrar obstrüksiyonu yapan taşlar, acil ürolojik girişim gerektiren bir durumdur. Ürosepsis ve ölüm dahil ciddi komplikasyonlardan kaçınmak için acil tedavi endikasyonu vardır. Obstrüktif piyelonefritli hastalarda kötü performans durumu ve serebrovasküler olay öyküsü, postop sepsis riskinin arttırdığı

konusunda preop dönemde uyarılmalıdır. USG primer tanı yöntemi olsa da tanıyı doğrulamak ve dekompresyon prosedürünün seçimini etkileyen ve gelecekteki kesin cerrahi tedaviyi yönlendiren obstrüksiyon nedenini net bir şekilde tanımlamak için BT taraması mutlaka yapılmalıdır.

Kronik böbrek taşı İYE ile üst üste geldiğinde, piyelonefrit sonrası böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir bozulma ve bazen de son dönem böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Tedavi edilmeyen durumlarda, piyelonefrit uzun dönem komplikasyonları gelişebilir ve nadir görülen ksantogranüloamatöz piyelonefrit veya hayatı tehdit eden amfizematöz piyelonefrit meydana gelebilir. Bunun da ötesinde, böbrek taşlarının kalıcılığının neden olduğu lokal enflamatuvar ve irritatif değişiklikler epitel dediferansiyasyonuna ve displaziye neden olup kanser ortaya çıkma olasılığı iki kattan fazla artırabilir.

Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için retrograd üreteral stent yerleştirilmesi veya perkütan nefrostomi ile dekompresyon gereklidir. Dekompresyon yapılmadan sepsis ile birlikte obstrüktif piyelonefrit %19 mortalite oranına sahiptir. Obstrüktif hastalarda yüksek tekrarlayan İYE oranı ve %10 tekrarlayan obstrüktif piyelonefrit riski göz önüne alındığında, tekrarlayan enfeksiyonları ve taşları önlemek için uzun vadeli müdahaleler yararlıdır.

Enfeksiyon taşlarında mevcut kılavuzlar, staghorn taşlar için tercih edilen tedavi olarak PCNL monoterapisini önermektedir. PCNL monoterapisinde taşsızlık oranları %82 ila %93 arasında değişmektedir. Bazı durumlarda, PCNL ile ESWL kombinasyon tedavisi, ESWL monoterapisi, URS, açık ve laparoskopik/robotik yaklaşımlar dahil olmak üzere diğer cerrahi yaklaşımlar gerekli olabilir. Fleksibl URS ile birlikte PCNL, daha az giriş yolu ve daha az kan kaybı ile sonuçlanır. Enfeksiyon taşı olanlarda, PCNL sonrası kanama (%8), kan transfüzyonu (%6-%17), ateş (%11-%32) ve sepsis (%0,3-%5) gibi komplikasyonların daha sık görülmesi muhtemeldir. Ameliyat öncesi antibiyotik tedavisinin PCNL sonrası SIRS/sepsis oranını azalttığı gösterilmiştir. Ameliyattan sonra, üriner asidifikasyon ve üreaz inhibitörleri dahil olmak üzere önleyici tedbirler yararlı olabilir.

## TRANSPLANTE BÖBREK VE TAŞ

Anatomik ve fizyolojik faktörlerden dolayı nakil böbrekte de-novo geç dönemde taş oluşma riski mevcuttur.

Anatomik risk faktörleri:

- Sekonder vezikoüreteral reflü,
- Üreteral obstrüksiyon
- Sütür materyalleri

**Tablo 5.** Böbrek transplantasyonlu hastalarda taş tedavisi ile ilgili EAU 2024 kılavuzu kanıt özeti

Kanıt özeti	Kanıt düzeyi
Küçük asemptomatik taşların konservatif tedavisi sadece yakın gözlem altındaki ve kesinlikle uyumlu hastalarda mümkündür.	3
Küçük kaliks taşları için ESWL, minimal komplikasyon riski olan bir seçenektir ancak taşın lokalizasyonu zor olabilir.	3

**Tablo 6.** Böbrek transplantasyonlu hastalarda taş tedavisi ile ilgili EAU 2024 kılavuzu önerileri

Öneriler	Güç derecesi
Transplante böbrekli hastalara ESWL, fleksibl URS ve PCNL gibi modern tedavi seçeneklerinden birini önerin.	Kuvvetli

Fizyolojik risk faktörleri:

- Renal tübüler asidoz
- Tersiyer hiperparatiroidizm
- İmmüsupresan ilaçların kullanımına bağlı olarak ise hiperürikozüri
- İdrar yolu enfeksiyonları sayılabilir.

Böbrek nakli yapılan hastalarda taşa bağlı semptomlar:

- Açıklanamayan ateş,
- Hematüri
- Azalmış idrar çıkışı
- Artmış serum kan kreatinin değeri olarak sıralanabilir.

ESWL, böbrek nakli öncesi veya nakil sonrası taşlı allogreftte büyük serilerde %80 üzerinde başarı ile etkili ve güvenli şekilde uygulanabilir. ESWL nakil böbreklerde non-obstrüktif, 5-10 mm boyutları arasındaki taşların tedavisinde tercih edilebilen bir yöntemdir. Allogreftin pelvik bölgede yerleşmesi, pelvik kemik nedeniyle ESWL tedavisinde taşa odaklanma en büyük sorundur.

Nakil böbrekte uygulanabilecek diğer bir yöntem olan URS'de postoperatif dönemde üreterin damarlanma azlığı ve periüretral fibrozis nedeniyle üreterin esnekliğinin azalması, ayrıca üreteroneostomi nedeniyle neoüreter orifisine girmek güç olabilir.

PCNL, özellikle 1.5 cm üstündeki kaliks ve pelvis yerleşimli staghorn taşların tedavisinde tercih edilen bir yöntemdir. Genellikle pron pozisyonda ve posterior kaliks girişiyle yapılan perkütan yaklaşım, nakil böbrekte supin pozisyonda ve anterior kaliks girişimli tercih edilmektedir.

Nakil böbrekte her girişim, allogreftin faklı anatomik yapısı ve immüsupresan ilaçlara bağlı sepsis riski nedeniyle her zaman komplikasyonlara açıktır. Uygun hastada, doğru bir planlama ve nakil böbreğe en az ha-

sarı bırakacak şekilde gerçekleştirilecek minimal invaziv yöntem ile başarılı ve etkili sonuçlar alınabilir.

## KAYNAKLAR

1. Thakur APS, Sharma V, Ramasamy V et al. Management of ureteric stone in pregnancy: A review. *Afr J Urol.* 2020;26(1):60.
2. Demir M, Yagmur İ, Pelit ES et al. Urolithiasis and its treatment in pregnant women: 10-year clinical experience from a single centre. *Cureus.* 2021;13(3):e13752.
3. Kroovant RL. Stones in pregnancy. In: Coe FLM, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds) *Kidney stones: medical and surgical management.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. pp 1059–1064.
4. Stothers L, Lee LM. Renal colic in pregnancy. *J Urol.* 1992; 148(5):1383–1387.
5. Semins MJ, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy. *Nat Rev Urol.* 2014;11(3):163–168.
6. Dai JC, Nicholson TM, Chang HC, et al. Nephrolithiasis in Pregnancy: Treating for Two. *Urology.*2021;151:44–53.
7. Somani BK, Dellis A, Liatsikos E, Skolarikos A. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. *World J Urol.* 2017;35(11):1637–1649.
8. Rosenberg E, Sergienko R, Abu-Ghanem S et al. Nephrolithiasis during pregnancy: characteristics, complications, and pregnancy outcome. *World J Urol.* 2011;29:743–747.
9. Lewis DF, Robichaux AG 3rd, Jaekle RK et al. Urolithiasis in pregnancy. Diagnosis, management and pregnancy outcome. *J Reprod Med.* 2003;48(1):28–32.
10. Talwar HS, Panwar VK, Ghorai RP, Mittal A. Catastrophic complications of urolithiasis in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2021;14(5):e241597.
11. Öncel HF, Verit A. Taş Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri. Editör: Kadioğlu A, Seçkiner İ, Demirel HC, et al. *Güncel Üroloji İstanbul: Türk Üroloji Akademisi;* 2022. p. 832-833.
12. Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics.* 2007;27(6):1705-1722.
13. Butler EL, Cox SM, Eberts EG, Cunningham FG. Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):753-756.
14. MacNeily AE, Goldenberg SL, Allen GJ, Ajzen SA, Cooperberg PL. Sonographic visualization of the ureter in pregnancy. *J Urol.* 1991;146(2):298-301.

15. Shokeir AA, Mahran MR, Abdulmaaboud M. Renal colic in pregnant women: role of renal resistive index. *Urology*. 2000;55(3):344-347.
16. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e210-e216.
17. Mullins JK, Semins MJ, Hyams ES, Bohlman ME, Matlaga BR. Half Fourier single-shot turbo spin-echo magnetic resonance urography for the evaluation of suspected renal colic in pregnancy. *Urology*. 2012;79(6):1252-1255.
18. Bayraktar AM. Özellikli hasta gruplarında üriner sistem taş hastalığı tanı ve tedavisi. Editör: Şirin ME. *Üriner Sistem Taş Hastalığı* Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2022. p.143-154.
19. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *J Urol*. 2016;196(4):1161-1169.
20. Khoo L, Anson K, Patel U. Success and short-term complication rates of percutaneous nephrostomy during pregnancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(12):1469-1473.
21. Watterson JD, Girvan AR, Beiko DT, et al. Ureterscopy and holmium:YAG laser lithotripsy: an emerging definitive management strategy for symptomatic ureteral calculi in pregnancy. *Urology*. 2002;60(3): 383-387.
22. Badalato GM, Cortes JA, Gupta M. Treatment of upper urinary lithiasis in patients who have undergone urinary diversion. *Curr Urol Rep*. 2011;12(2):121-125.
23. Seth JH, Promponas J, Hadjipavlou M, Anjum F, Sriprasad S. Urolithiasis following urinary diversion. *Urolithiasis*. 2016;44(5):383-388.
24. Cohen TD, Stroom SB, Lammert G. Long-term incidence and risks for recurrent stones following contemporary management of upper tract calculi in patients with a urinary diversion. *J Urol*. 1996;155(1):62-65.
25. Helmy TE, Elawdy MM, AbdelHalim A, et al. Treatment of pouch stones after augmentation ileocystoplasty in children: is it always bothersome? *Urology*. 2015;85(1):195-198.
26. Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/chapter/guidelines> [Accessed 15th September 2024].
27. El-Assmy A, El-Nahas AR, Mohsen T, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper urinary tract calculi in patients with cystectomy and urinary diversion. *Urology*. 2005;66(3): 510-513.
28. Ghoneim IA, El-Ghoneimy MN, El-Naggar AE, Hammoud KM, El-GammalMY, Morsi AA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. *Urology*. 2010;75 (1):45-50.
29. El-Assmy A, El-Nahas AR, Sheir KZ. Is pre-shock wave lithotripsy stenting necessary for ureteral stones with moderate or severe hydronephrosis? *J Urol*. 2006;176(5):2059-62.
30. Delvecchio FC, Kuo RL, Iselin CE, Webster GD, Preminger GM. Combined antegrade and retrograde endoscopic approach for the management of urinary diversion-associated pathology. *J Endourol*. 2000;14(3):251-256.
31. Wolf Jr JS, Stoller ML. Management of upper tract calculi in patients with tubularized urinary diversions. *J Urol*. 1991;145 (2):266-269.
32. Cohen TD, Stroom SB, Lammert G. Long-term incidence and risks for recurrent stones following contemporary management of upper tract calculi in patients with a urinary diversion. *J Urol*. 1996;155(1):62-65.
33. El-Nahas AR, Shokeir AA. Endourological Treatment of Non-malignant Upper Urinary Tract Complications After Urinary Diversion. *Urology*. 2010; 76(6):1302-1308.
34. Zhang Y, Wu Y, Li J, Zhang G. Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery for the Treatment of Lower Calyceal Calculi of 2-3 cm in Patients With Solitary Kidney. *Urology*. 2018;115:65-70.
35. Torricelli FC, Padovani GP, Marchini GS, Vicentini FC, Danilovic A, Reis ST, Srougi M, Mazzucchi E. Percutaneous nephrolithotomy in patients with solitary kidney: a critical outcome analysis. *Int Braz J Urol*. 2015;41(3):496-502.
36. Pietropaolo A, Reeves T, Aboumarzouk O et al. Endourologic Management (PCNL, URS, SWL) of Stones in Solitary Kidney: A Systematic Review from European Association of Urologists Young Academic Urologists and Uro-Technology Groups. *J Endourol*. 2020;34(1):7-17
37. Su B, Liang W, Hu W et al. Long-term outcomes of ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy in patients with solitary kidneys: a single-center experience. *World J Urol*. 2019;37(5):951-956.
38. El-Tabey NA, El-Nahas AR, Eraky I et al. Long-term functional outcome of percutaneous nephrolithotomy in solitary kidney. *Urology*. 2014;83(5):1011-1015.
39. Gao X, Peng Y, Shi X et al. Safety and efficacy of retrograde intrarenal surgery for renal stones in patients with a solitary kidney: a single-center experience. *J Endourol*. 2014;28(11):1290-1294.
40. Pan Y, Chen H, Chen H, Jin X, Zhu Y, Chen G. The feasibility of one-stage flexible ureteroscopy lithotripsy in solitary kidney patients with 1-3 cm renal stones and risk factors of renal function changes. *Ren Fail*. 2021;43(1):264-272.
41. Shi X, Peng Y, Li X et al. Propensity Score-Matched Analysis Comparing Retrograde Intrarenal Surgery with Percutaneous Nephrolithotomy for Large Stones in Patients with a Solitary Kidney. *J Endourol*. 2018;32(3):198-204.
42. Yuruk E, Binbay M, Ozgor F, Sekerel L, Berberoglu Y, Muslu-manoglu AY. Comparison of shockwave lithotripsy and flexible ureteroscopy for the treatment of kidney stones in patients with a solitary kidney. *J Endourol*. 2015;29(4):463-7.
43. Zhong W, Zhao Z, Wang L, Swami S, Zeng G. Percutaneous-based management of Staghorn calculi in solitary kidney: combined mini percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery. *Urol Int*. 2015;94(1):70-73.
44. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK et al. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *J Am Med Assoc*. 2002;288:1758-1761.
45. Portis AJ, Yan Y, Pattaras JG et al. Matched pair analysis of shock wave lithotripsy effectiveness for comparison of lithotriptors. *J Urol*. 2003;169:58-62.
46. Wiesenthal JD, Ghiculete D, Ray AA et al. A clinical nomogram to predict the successful shock wave lithotripsy of renal and ureteral calculi. *J Urol*. 2011;186(2):556-562.
47. Foda K, Abdeldaeim H, Youssif M et al. Calculating the number of shock waves, expulsion time, and optimum stone parameters based on noncontrast computerized tomography characteristics. *Urology*. 2013;82(5):1026-1031.
48. Perks AE, Schuler TD, Lee J et al. Stone attenuation and skinto-stone distance on computed tomography predicts for stone fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urology*. 2008;72(4):765-769.
49. Juan HC, Lin HY, Chou YH et al. Abdominal fat distribution on computed tomography predicts ureteric calculus fragmentation by shock wave lithotripsy. *Eur Radiol*. 2012;22(8):1624-1630.
50. El-Assmy AM, Shokeir AA, El-Nahas AR et al. Outcome of percutaneous nephrolithotomy: effect of body mass index. *Eur Urol*. 2007;52(1):199-204.
51. Kuntz NJ, Neisius A, Astroza GM et al. Does body mass index impact the outcomes of tubeless percutaneous nephrolithotomy? *BJU Int*. 2014;114:404-411.
52. Fuller A, Razvi H, Denstedt JD et al. The CROES percutaneous nephrolithotomy global study: the influence of body mass index on outcomes. *J Urol*. 2012;188(1):138-144.



53. Chew BH, Zavaglia B, Paterson RF et al. A multicenter comparison of the safety and effectiveness of ureteroscopic laser lithotripsy in obese and normal weight patients. *J Endourol.* 2013;27(6):710-714.
54. Dhar NB, Thornton J, Karafa MT et al. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. *J Urol.* 2004;172(6 Pt 1):2271-2274.
55. Resorlu B, Diri A, Atmaca AF et al. Can we avoid percutaneous nephrolithotomy in high-risk patients using Charlson comorbidity index? *Urology.* 2012;79(5):1042-1047.
56. Doré B, Conort P, Irani J et al. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) in subjects over the age of 70: a multicentre retrospective study of 210 cases. *Prog Urol.* 2004;14(6):1140-1145.
57. Stoller ML, Bolton D, St Lezin M et al. Percutaneous nephrolithotomy in the elderly. *Urology.* 1994;44(5):651-654.
58. Akman T, Binbay M, Ugurlu M et al. Outcomes of retrograde intrarenal surgery compared with percutaneous nephrolithotomy in elderly patients with moderate-size kidney stones: a matched-pair analysis. *J Endourol.* 2012;26(6):625-629.
59. Okeke Z, Smith AD, Labate G et al. Prospective comparison of outcomes of percutaneous nephrolithotomy in elderly patients versus younger patients. *J Endourol.* 2012;26(8):996-1001.
60. Abe T, Akakura K, Kawaguchi M et al. Outcomes of shockwave lithotripsy for upper urinary-tract stones: a largescale study at a single institution. *J Endourol.* 2005;19(7):768-773
61. Marien T, Miller NL. Treatment of the Infected Stone. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):459-72.
62. Yamamoto Y, Fujita K, Nakazawa S, et al. Clinical characteristics and risk factors for septic shock in patients receiving emergency drainage for acute pyelonephritis with upper urinary tract calculi. *BMC Urol* 2012;12:4.
63. Vargas AD, Bragin SD, Mendez R. Staghorn calculis: its clinical presentation, complications and management. *J Urol.* 1982;127(5):860-2.
64. Lin SY, Lin CL, Chang CH et al. Comparative risk of chronic kidney diseases in patients with urolithiasis and urological interventions: a longitudinal population-based study. *Urolithiasis.* 2017;45(5):465-472.
65. Shadman A, Bastani B. Kidney Calculi: Pathophysiology and as a Systemic Disorder. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(3):180-191.
66. Borofsky MS, Walter D, Shah O et al. Surgical decompression is associated with decreased mortality in patients with sepsis and ureteral calculi. *J Urol* 2013;189(3):946-51.
67. Marguet CG, Springhart WP, Tan YH, et al. Simultaneous combined use of flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy to reduce the number of access tracts in the management of complex renal calculi. *BJU Int* 2005;96(7):1097-100.
68. Desai M, Jain P, Ganpule A, et al. Developments in technique and technology: the effect on the results of percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi. *BJU Int* 2009;104(4):542-8.
69. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2007;51(4): 899-906.
70. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, et al. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25(1):11-17. Yenice MG, Şeker KG, Akbay FG et al. "Böbrek Nakli Sonrası Üriner Sistem Taşı Ve Konservatif Tedavisi". *Çukurova Med Jour.* 2016;(41)Ek 1:66-70.
71. Mahdavi R, Tavakkoli M, Taghavi R, Ghoreifi A. Minimally invasive procedures for treatment of urolithiasis in transplanted kidneys. *Exp Clin Transplant.* 2014;12:200-204.
72. Schade GR, Wolf JS, Faerber GJ. Ex-vivo ureteroscopy at the time of live donor nephrectomy. *J Endourol.* 2011;25:1405-1409.
73. Montanari E, Zanetti G. Management of urolithiasis in renal transplantation. *Arch Ital Urol Androl.* 2009;81:175-181.
74. Pushkar P, Agarwal A, Kumar S, Guleria S. Endourological management of live donors with urolithiasis at the time of donor nephrectomy: a single center experience. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:1123-1127.
75. Yuan HJ, Yang DD, Cui YS. et al. Minimally invasive treatment of renal transplant nephrolithiasis. *World J Urol.* 2015;33:2079-2085.

# Mesane Taşları

Ali BEYTUR

## GİRİŞ

Teorik olarak insanoğlunun yaratılışından itibaren mesanede taş oluşumu mümkünse de kanıta dayalı üroloji pratiği açısından kayıtlı en eski bilgiler günümüzden yaklaşık yedi bin yıl öncesine ait olan ve pelvisinde taş bulunan bir iskeletin Mısır'da bulunmasıyla elde edilmiştir. Milattan önce 5. yüzyılda ise Hipokrat bu hastalığı dökümente etmiş ve tıp okulu mezunlarının okuduğu yeminin ilk müellifi olarak yemin metninde "...Mesanesinde taş olan kimseleri ameliyat etmeyecek ve bu işi ona ehil olan kimselere bırakacağım..." cümlesiyle de yer vermiştir.

## ETYOLOJİ

Mesane taşları, üriner sistem taşlarının yaklaşık %1'ini oluşturur. Spontan taş oluşumundan ziyade mesane taşı oluşumu için obstrüksiyon veya enfeksiyon gibi başlatıcı bir olay bulunur. Taşların çoğu böbrekten mesaneye düşen taşlardır. Üreterden geçen taş normalde rahatlıkla üreterden atılabilecekken, infravezikal obstrüksiyon gibi bir durumda mesanede kalır ve büyümeye başlar.

Çoğunlukla 50 yaşın üzerinde ve beraberinde mesane obstrüksiyonu olan erkeklerde görülür. Eşlik eden alt üriner sistem bozukluğu hastalarında en sık görülen klinik durumlar mesane çıkım tıkanıklığı ve nörojenik mesanedir. Endemik olarak ise geri kalmış ülkelerde 10 yaş altında görülür.

Gelişmemiş ülkelerde yüksek karbonhidrat ve düşük protein diyeti sebebiyle gelişmiş ülkelere göre daha fazla görülür. Özellikle A vitamini yetersizliğine bağlı olarak bilhassa çocuklarda görülür. A vitamini noksanlığında deskuame epitelin kalsifikasyonu sonucu taş oluşabilir. Kronik dehidratasyonun da etkisiyle özellik-

le çocuklarda amonyum ürat türünden mesane taşları görülmektedir.

Kronik bakteriüri, yabancı cisimler, mesane divertikülleri de diğer nedenler arasındadır.

Prostat hastalıkları veya başka nedenli mesane çıkım obstrüksiyona bağlı taşlar farklı bileşenlerden oluşabilir. Taşların oluşumu obstrüksiyon, prostat taşlarından kaynaklanan rezidüel niduslar ve nörojen mesane sonucundaki idrar stazı ile açıklanabilir. Radikal prostatektomide kullanılan hemostatik klipsler de mesane taşına yol açabilir. Mesane boynu, prostat ve prostatik uretraya yönelik her türlü girişim obstrüktif değişikliklere, yetersiz mesane boşalmasına, sekonder enfeksiyonlara ve sonucunda taş oluşumuna neden olabilir.

Spinal kord yaralanması olan hastalarda mesane taşı oluşumu sık görülen bir durumdur. En sık sebebi de kalıcı mesane kateteri kullanımüdür. Bu hastalarda mesane taşı açısından risk faktörleri komplet nörolojik lezyon, Klebsiella nedenli üriner enfeksiyon ve beyaz ırk olarak tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet ve yaralanma düzeyinden bağımsız olarak uzun dönem kateterizasyon mesane taşı oluşumu açısından artmış risk taşır.

Kalıcı mesane kateterinin taş oluşumu dışında yol açtığı bir diğer sorun da kronik enflamasyon ve mukozal hasar sonucu koruyucu glikozaminoglikan tabakasının bozulması ile skuamöz hücreli kanser gelişme riskini artırmasıdır.

Yabancı cisim de bir diğer mesane taşı oluşum nedenidir. Nörojenik veya nonnörojenik bir işeme disfonksiyonu, enfeksiyon ve obstrüksiyonu olmayan bireylerde nadiren mesane taşı oluşur. Bu hastalardaki taşların önemli bir nedeni yabancı cisimlerdir.

Böbrek tübülüslerindeki hızlı akımın tersine, mesane geniş ve durağan bir rezervuar biçimindedir. Bu ortam da taş oluşumu riskini artırır.

Taşlar, tek büyük bir taş oluncaya kadar ayrı ayrı değişik alanlardaki niduslardan oluşur. Taşın aynı zamanda strüvit de içerdiği gözlenmiştir. Bu da nidusun sekonder olarak enfekte olduğunu göstermektedir.

Mesane taşları, ürolojik olmayan bazı cerrahi operasyonların komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir. Genellikle cerrahi işlem sırasında yabancı cisim migrasyonuna bağlı oluşmaktadır. Laparoskopik cerrahi sırasında retrovezikal alana düşen safra kesesi taşları, inflamatuvar reaksiyona ve sonucunda fistül gelişmesine yol açabilir. Kolesterol taşları sistoskopik olarak çıkarılmış ve uzun dönem antibiyotik tedavisi ile beraber şifa sağlanmıştır. Laparoskopik herni onarımı sırasında cerrahi klipsin intravezikal migrasyonu da bağlı taş oluşumu bildirilmiştir. Uretral stentlerin mesaneye uzanan proksimal kısımlarında da taş oluştuğu saptanmıştır.

Kadınlarda pelvik cerrahi veya genital prolapsusa sekonder mesane taşı gelişebilir. Nedeni obstrüksiyon veya yabancı cisimdir. Pelvik prolapsus sonucu uretral kinkler meydana gelmekte ve buna bağlı mesanede obstrüksiyon oluşmaktadır. Ayrıca intrauterin kontrasepsiyon araçlarının intravezikal migrasyonu da mesane taşı oluşturabilir.

İnkontinans cerrahisi sonrası da taş oluşabilir. Süspansiyon sütürü veya retropubik sling operasyonunda kullanılan mesh erozyonu taş oluşumunun nedenleri arasında yer almaktadır.

Böbrek transplantasyonu sonrası da mesane taşı oluşabilir. Üreterovezikal anastomoz sırasında kullanılan intravezikal sütürler en önemli taş oluşum nedenidir. Genellikle taşlar emilemeyen sütürlerin çevresinde gelişmektedir. İntravezikal sütürler ve perivezikal klipslerin daha az kullanımıyla transplantasyon vakalarındaki taş oluşumu engellenebilir.

Mesane taşı oluşumu, augmentasyon sistoplastilerinin sık rastlanılan bir komplikasyonudur. Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Üriner staz, mukus üretimi, kronik enfeksiyon, yabancı cisimler ve hipositratüri sonucu yeni mesanede taş oluşur. Augmentasyon ile beraber mesane çıkım direncini arttırmaya yönelik prosedürlerin ve/veya kateterize edilebilen abdominal stomaların yapıldığı vakalarda da mesane taşı sıklığı artmıştır. Bu vakalarda temiz aralıklı kateterizasyon yapılmazsa taş oluşumu kaçınılmazdır. Mukusun kalsiyuma olan yüksek affinitesi ve nüve oluşturması, taş gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Mesanenin boşalmasını etkiler ve üre parçalayan organizmaları barındırır.

Üriner diversiyonlarda kullanılan çoğu bağırsak segmenti üre parçalayan organizmalar barındırmaktadır. Üreaz, ürenin amonyum ve karbondioksit parçalanmasını sağlar. Bunun sonucunda alkali olan idrar,

kalsiyum fosfat satürasyonunun artmasına neden olur ve sonucunda kalsiyum fosfat veya magnezyum asit tuzları oluşur.

Kontinan diversiyonlarda da taş oluşum riski artmıştır. Kontinan diversiyonlarda artmış yüzey alanı ve uzun süreli maruziyet nedeniyle üriner solütlerin intestinal segmentlerden emiliminin artması ile metabolik bozukluklar oluşur.

Çocuklarda mesane taşı görülme sıklığı günümüzde oldukça azalmıştır. Prenatal tanı ve tedavideki ilerlemeler ile obstrüksiyon erken dönemde tanı almakta ve komplikasyonlar gelişmeden tedavi edilmektedir. Üriner traktta tıkanıklık ve enfeksiyonu olmayan çocuklarda mesane taşı gelişimi neredeyse imkânsızdır. Beslenme alışkanlıklarındaki düzelmeler ve antimikrobiyal tedaviler ile pediatrik mesane taşı insidansı oldukça azalmıştır.

Çocukluk çağı hastalarda antireflü cerrahisi sırasında kullanılan sütürlerin üzerinde, posterior üretral valv varlığında ve mesane ekstrofisi cerrahisini takiben mesane taşı bildirilen vakalar olabildi de sayısal olarak oldukça azdır.

Obstrüksiyon, enfeksiyon veya nörolojik hastalıkların bulunmadığı durumlarda, belli coğrafi bölgelerde pediatrik taşlar endemik olarak görülebilir. Etiyoloji multifaktöriyeldir. Vitamin A ve B6, magnezyum, fosfat eksikliği ile beraber düşük protein ve yüksek karbonhidrat içeren diyet, ateş, dehidratasyon, enfeksiyon, mesane çıkım obstrüksiyonu ve disfonksiyonel işeme patofizyolojide önemli rol oynamaktadır.

Mesane taşı olan çocuklarda işeme disfonksiyonu mutlaka sorgulanmalıdır. Enfeksiyon, obstrüksiyon ve nörolojik sorunlar erken tanı konup tedavi edilirse, mesane taşlarının oluşumu çoğu zaman etkin şekilde önlenir.

Taşın endemik olduğu bölgelerde diyetle fosfor, magnezyum, protein ve vitaminlerin eklenmesi pediatrik mesane taşlarının insidansını ciddi oranda azaltabilmektedir. Dehidratasyonun önlenmesi de büyük önem taşımaktadır.

## KLİNİK

Mesane taşının tipik bulgusu işeme esnasında tüm üretra boyunca hissedilen ağrı, idrarın aniden kesilmesi, hastanın hareket etmesiyle tekrar idrar gelmesi ve terminal hematüridir. HaBununla beraber tamamen asemptomatik olabilir.

Başvuru semptomları genellikle suprapubik ağrı, idrarda yanma ve sızlama, makroskopik hematüri, kesik kesik idrar yapımı, sıkışma, noktüri ve external üretral meaya yansıyan ağrıdır. Ağrı S2- S4 sinirleri vasıtasıyla

alt abdomenden glans penise kadar yayılabilir.

Mesane taşı olan küçük çocukların penislerini çe-kiştirerek idrar yapmaya çalışmaları da diğer bir tipik bulgudur.

Ağrı taşın irritasyonuna bağlı oluşur ve hareketle artar, miksiyonun sonunda şiddetlenir. Gece yatar vaziyette taş mesanenin nispeten az hassas olan arka zemininde olduğu için gündüze nazaran ağrı azdır veya hiç olmaz. Gündüz hasta ayakta iken taş mesanenin en hassas bölümü olan trigonumda bulunur ve irritasyon ile ağrı, hematüri ve detrüsrö kontraksiyonlarına neden olur.

Mesane çıkım tıkanıklığının ileri aşamalarında rezidüel idrar fazla olduğundan taşın etrafında bir su yastığı oluşur ve mesane cidarını irrite etmediğinden semptomlar azalır.

## TANI

Fizik muayenede suprapubik bir kitle palpe edilebilse de çoğunlukla bulgu yoktur. İdrar analizinde mikroskopik hematüri, bakteriüri ve kristalüri tespit edilebilir.

Direkt üriner sistem grafisinde çoğunlukla ovoid, bazen konsantrik tabakalar halinde opasite görülür. Çok nadiren kadın hastalarda kalsifiye uterus myomu ile karışabilir. Mesane taşlarının hemen hepsi radyopakopak olduğu için direkt grafi yalnız başına sistoskopi öncesi yeterli olabilir.

Suprapubik ultrasonografise gölge veren opasite ve bu oluşumun hastanın hareketi ile yer değiştirmesi patognomoniktir. Çoğunlukla başka bir ileri bir tanı yöntemine gerek kalmaz.

Sistoskopi ile taş görülerek kati tanı konur ve aynı seansta tedavi de edilebilir.

## TEDAVİ

Genel olarak taş hastalığının tedavisinde amaç tam taşsız sağlamaktır. Ayrıca taşa sebep olan nedenin de mümkünse tedavi edilmesi ve minimal invazif yöntemlerden başlanması da temel prensipler arasındadır.

Mesane taşı tedavisinde altta yatan nedene yönelik girişimler oldukça önem taşır. Mesane çıkımı tıkanıklığını düzeltmek, obstrüksiyonunu ortadan kaldırmak, üriner staz oluşumunu engellemek ve enfeksiyon varlığında etkili tedavi taşların önlenmesinde etkili olacaktır.

ESWL ile tedavi pek etkili değildir. Taşa odaklanma sıkıntısı, taş fragmanlarının spondan düşmeyerek müteakip girişimlere ihtiyaç duyulması, zaten mesane taşına yol açabilen mesane çıkımındaki patolojilere müdahale imkânı vermemesi bu yöntemin tercih edilmeme nedenleri arasında yer almaktadır. Sadece, diğer yöntemlerle tedavi şansı hiç olmayan veya ESWL dışındaki herhangi bir tedavi yöntemini reddeden hastalarda düşünülebilir.

En sık tercih edilen yöntem endoskopik tedavidir. Lokal anestezi ile mesane içerisinde taşın parçalanması ve endoskopik olarak çıkarılması esasına dayanır. Yaklaşık iki asır önce yapılan sistolitolapaksi yöntemi, transüretal olarak mesane içerisinde taşın kırılarak çıkarılması işlemidir ve bu yöntem aynı mantıkla günümüzde de kullanılmaktadır. Ancak günümüzde mesane perforasyonu ve kanama başta olmak üzere komplikasyon oranları daha az olan elektrohidrolik, ultrasonik, lazer veya pnömatik litotripsi yöntemleri kullanılmaktadır.

Üretra ve mesane boynu olmayan, üretra darlığı olan veya operasyon süresini uzatacak çok büyük ya da multipl taşlarda endoskopik tedavi yerine perkütan sistolitotomi yapılabilir. Bu yöntemde yaklaşık 1 cm veya daha az çaptaki endoskopik aletlerle suprapubik olarak medaneye girilerek taş parçalanır ve aynı yoldan çıkartılır. Bu yöntem mesane kanseri tedavisinde alan, abdominal veya pelvik cerrahi geçiren, pelvik radyoterapi gören, karın duvarında enfeksiyonu olan hastalarda kontraendikedir.

Açık cerrahi mesane taşı tedavisinde neredeyse hiç kullanılmamaktadır. Büyük boyutlu, endoskopik olarak kırılmayan sert taşlarda, mesaneye girişi engelleyen anatomik bozukluk varlığında veya beraberinde açık prostatektomi veya divertikülektomi ameliyatı da yapılacaksa uygulanabilir.



# Üriner Sistem Taş Hastalığında Lazer Kullanımı

Emrah YAKUT, Hasan BAKIRTAŞ

Üriner sistem taş hastalığında tedavi seçenekleri taşın çapı, lokalizasyonu, böbrek anatomisi ve cerrahin deneyimi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Bu seçenekler arasında daha çok retrograd intrarenal cerrahi (RIRS), perkütan nefrolitotomi (PCNL) ve ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL) gibi minimal invaziv yöntemler kullanılmaktadır [1, 2]. Günümüzde açık cerrahi taş ameliyatlarına çok nadir olarak ve genellikle de komplikasyon durumlarında başvurulmaktadır. Ancak hangi tedavi yönteminin kullanılacağına karar vermek klinik bir ikilemdir ve sadece yukarıda sunulan faktörlerin yanında eldeki teknik imkanlara bağlı olarak da değişebilmektedir [3]. Seçilen yönteme bakılmaksızın optimal klinik sonucun tanımı, en yüksek taşsızlık oranı ve mümkün olan en düşük komplikasyon oranı olarak açıklanabilir [4].

Son yıllarda özellikle fleksibl üreteroskopi (FURS) ve lazer teknolojisindeki gelişmelerle birlikte, ürolitiazis tedavisinde RIRS yöntemi ürolojide trend haline gelmiştir [5]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analize göre taşsızlık oranı, büyük böbrek taşlarında bile %90'ı aşmıştır [6]. Fragmentasyonda temel yöntem olan lazer teknolojisinin ilerlemesi, RIRS kullanımında taşsızlık oranını artırmış ve genel klinik sonuçları iyileştirmiştir [7]. Lazer yöntemleri arasında holmiyum: yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) ve thulium fiber lazer (TFL) litotripsi için güvenli ve etkili yöntemler oldukları kanıtlanmıştır [8]. Yapılan çeşitli araştırmalarda TFL ve Ho:YAG yöntemleri taş parçalanması, taşsızlık oranı ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılmıştır [9-11].

Böbrek taşı tedavisinin başarısını değerlendirmede ana parametre taşsızlık oranı olarak ölçülür. Öte yandan postoperatif sepsis gelişimi, kan transfüzyonu yapılması ve hastanede kalış süresi gibi parametrelerde çok önemlidir ve ayrıntılı olarak tartışılmalıdır [12, 13].

Minimal invaziv böbrek taşı cerrahisinde güncel literatür teknik yaklaşımlara, lazer teknolojisindeki gelişmelere ve klinik sonuçlara odaklanmaktadır. Nitelikli lazer tekniklerinin uygulanmasına odaklanan bilimsel yayınlar son yıllarda oldukça artmıştır. Ancak yayınlardaki hem niceliksel hem de niteliksel analizlerin eksikliğinden dolayı bu alandaki eğilimlerinin belirlenmesi zorluk teşkil etmektedir [14].

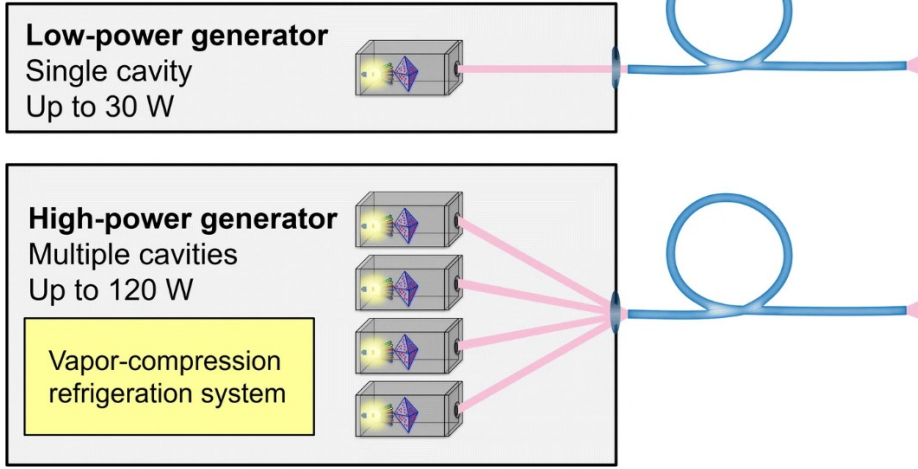
Farklı cerrahi yaklaşımlarla ilgili yayınları analiz ederek konuyla ilgili literatüre bakıldığında ürolitiazis tedavisinde lazer litotripsi için en fazla sayıda çalışma yapılan lazer çeşidi Ho:YAG lazerdir. Daha yeni bir yöntem olduğu için TFL ile ilgili daha az sayıda çalışma mevcuttur [15].

## ÜROLİTİAZİSTE KULLANILAN LAZER ÇEŞİTLERİ

### Ho:YAG

İlk defa 1917'de tasarlanan lazer teknolojisi, son altmış yılda önemli ölçüde gelişmiştir [16]. Sürekli modlu lazerler aşırı ısı oluşumundan dolayı litotripsi için uygun bulunmazken, Ho:YAG lazer gibi darbeli lazerler taş fragmentasyonu için oldukça etkili araçlar olarak ortaya çıkmıştır [17]. 1990'lı yıllardan sonra üriner sistem taş hastalığında taş fragmentasyonu için Ho:YAG lazer altın standart litriptör olmuştur [18]. Özellikle daha küçük ve esnek olabilen modern üreterorenoskoplarla kullanılabilme imkanı sağlayan küçük ve esnek holmiyum lazer fiberleri fragmentasyonda vazgeçilmez araç haline gelmiştir [19]. 1995 yılında holmiyum lazer litotripsinin ilk sonuçlarının yayınlanmasından sonra yapılan araştırmalar etkili taş fragmentasyonu için güç seviyelerinin optimize edilmesine odaklanmıştır [20].

## Holmium YAG laser



**Şekil 1.** Holmium:YAG lazer jeneratörlerinin şematik gösterimi. Düşük güçlü jeneratörler, lazer ışını (pembe) çıkış konektörü ve lazer fiberinin yakın ucu (mavi) doğrultusunda yayan tek bir lazer boşluğundan (gri kutu) yapılırlar. Yüksek güçlü jeneratörler birden fazla lazer boşluğu (gri kutu) içerir ve dağıtım fiberine (mavi) güvenli iletim için lazer ışınlarının (pembe) çıkış konektörüne karmaşık bir şekilde hizalanmasını gerektirir. Yüksek güçlü Holmiyum:YAG jeneratörlerinin soğutulması için buhar sıkıştırımlı soğutma sistemi (sarı kutu) gereklidir [49].

Ho:YAG lazer, değiştirilebilir güç ayarları ve çoğu taşta önemli bir bileşen olan 1940 nm'deki suyun emilim zirvesiyle yakından eşleşen 2140 nm dalga boyu ile çeşitli idrar taşı türlerinin parçalanmasında çok yönlülük sağlar [21]. Bu durum şematik olarak şekil 1 de gösterilmiştir.

Teorik olarak, artan güç hem yüksek enerji hem de yüksek frekans imkanı sağlar, ancak in vitro testler yüksek enerjinin (>0,6 J) litotripsi etkinliğini artırırken, aynı zamanda taşın geri itilmesine ve daha büyük parçalara ayrılmasına sebep olduğunu göstermiştir. Parça boyutuyla pozitif korelasyona sahip olanın ortalama güç değil, darbe enerjisi olduğuna dikkat çekilmiştir. Ek olarak, yüksek enerjili ortamda (0,6-1,0 J) lif kaybı, düşük enerjili gruptan (0,2-0,3 J) önemli ölçüde daha yüksektir, bu da telin ucundaki hasarın neden olduğu mikro kırılmaya atfedilir [16].

Pulsed dy lazer, pnömatik ve elektro-hidrolik litotripsi sistemleri ile karşılaştırıldığında Ho:YAG lazerin daha küçük fragman oluşturma yetenekleri ve daha ince ve esnek cam fiberlerle kullanılabilmesi nedeniyle daha etkin taş fragmantasyonu sağladığı ve bu nedenle daha yaygın kullanım alanı bulduğu gösterilmiştir [22]. Ayrıca hem üreteroskopi hem de perkütan nefrolitotomide Ho:YAG lazer kullanımının güvenli ve etkin olduğu kanıtlanmıştır [22]. Diğer yandan Ho:YAG lazerin foto-termal mekanizması, taş retropulsiyonu olarak bilinen taş migrasyonunu en aza indirerek litotripsi sırasında güvenliği sağlarken, komşu doku ve endoskopik ekipmana saçılma hasarı riskini de azalttığı gösterilmiştir [23].

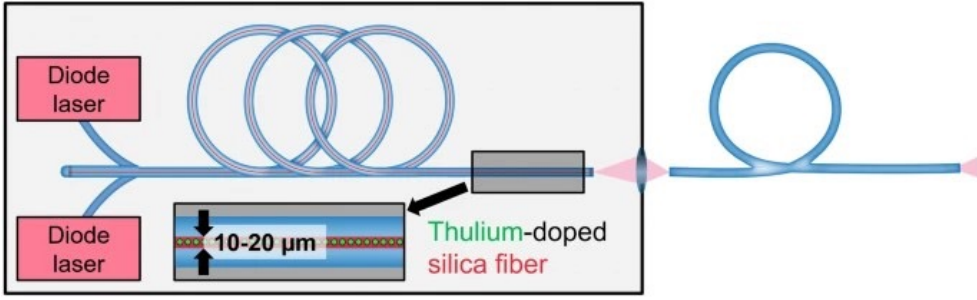
Yıllar geçtikçe giderek daha güçlü Ho:YAG litotriptörlerin piyasaya sürülmesine rağmen; yumuşak dokuda önemli sekonder termal hasara neden olmaları ve Ho:YAG'ın fiber optik iletimindeki kısıtlamalar, üreteroskopik litotripsisinin uygulanabilirliğini sınırlamıştır [24]. Yakın tarihli bir çalışmada lazer gücünün artması ve su akış hızının azalmasıyla sıcaklığın arttığı gösterilmiştir. 1,0 J ve 40 Hz lazer ayarında ve 60 saniyelik sürekli lazer ateşlemesinden sonra su akışı yapılmadığında en yüksek sıcaklık, 70,3 °C (standart sapma 2,7 °C) ölçülmüştür [24].

Düşük irigasyon hızlarıyla beraber uzun süreli ateşlenen Ho:YAG lazer yüksek sıvı sıcaklıkları oluşturabilir. Bu nedenle Ho:YAG lazer litotripsi esnasında termal hasara yol açmamak için gerekli durumlarda irigasyon akış hızlarını artırmak, lazer aktivasyonu ara vermek ve soğutulmuş irigasyon sıvısı kullanmak faydalı olabilir. [25].

## TFL

Ürolojide devrim niteliğinde değişime yol açmasına rağmen Ho:YAG lazerin bazı önemli sınırlamaları vardır. Örneğin, Ho:YAG lazerler çapı 150 µm'den daha küçük olan fiberler ile kullanılamaz ve bu durum piyeloskopi sırasında alt kutup kalikslerine erişme yeteneğini kısıtlayabilir [26]. Buna ek olarak, yeni jenerasyon Ho:YAG lazerlerin su soğutma ihtiyaçları nedeniyle jeneratörlerin boyutu ve karmaşıklığı arttığı için ameliyathane içindeki ergonomiyi zorlaştırabilir [27].

## Thulium fiber laser



**Şekil 2.** Tülyum fiber lazerin şematik gösterimi. Lazer pompalama, diyot lazerlerin (pembe kutular) elektronik olarak modüle edilmesiyile sağlanır. Tülyum katkılı, 10–20 µm çekirdek çapında, 10–30 m uzunluğunda silika fiber (yeşil noktalı kırmızı tüp), lazer ışınının üretilmesi için kazanç ortamı olarak kullanılır. Çıkış konektöründeki tekdüze lazer ışını, 50 µm (mavi) kadar küçük lazer fiberlerinin kullanılmasına olanak tanır [49].

TFL, umut vaat eden yeni bir lazer türüdür ve Ho:YAG lazerlere göre çeşitli avantajlar sunabilir (şekil 2). Etki mekanizması, lazer pompalama için thulium iyonlarını uyararak üzere elektronik olarak modüle edilmiş çok sayıda lazer diyotun kullanılmasını içerir; bu durum, onu bu amaç için flaş lambalarına ihtiyaç duyan Ho:YAG lazerden ayırır [8].

TFL, tüm idrar taşı türleri için olağanüstü bir ablasyon oranına sahiptir. Üroloji lazer litotriptörleri arasında en geniş ve en uyarlanabilir parametre setini sunar [28]. Yayılan lazer ışını 1940 nm dalga boyuna sahiptir, sürekli veya darbeleri modda çalıştırılabilir ve önemli ölçüde daha düzgün ve odaklıdır [29]. Teorik olarak, TFL'nin 1940 nm'deki spesifik dalga boyu, lazerin su tarafından daha etkili bir şekilde emilmesi nedeniyle uygun bir güvenlik profili sağlayacaktır. TFL, Ho:YAG lazerlerden 4 ila 5 kat daha fazla su emme özelliğine sahiptir [30]. Ayrıca TFL'ler daha küçük çekirdek çapına (50-150 µm) sahip fiberlere iletilebilir. TFL'ler kullanılarak, lazer litotripsi sırasında daha küçük lazer fiberlerinin kullanımı in vitro olarak araştırılmıştır [31]. 50 µm ile 150 µm arasında değişen bu deneysel fiberler, şu anda mevcut olan en küçük Ho:YAG lazer fiberden (200 µm) önemli ölçüde daha incedir [32].

TFL zamansal darbe dağılımı, Ho:YAG lazer dağılımından daha düzgündür, bu da lazer darbesinin süresi boyunca enerjinin eşit şekilde dağılmasına neden olur [33]. Daha küçük, farklı kabarcık dinamiklerinin kullanımı ve TFL'nin zamansal nabız profili, bu teknolojinin lazer litotripsi ve doku ablasyon yeteneklerine katkıda bulunur. TFL, hem uzunluk hem de genişlik açısından Ho:YAG'dan daha küçük kabarcıklar üretir ve aynı zamanda tüm güç ayarlarında tek bir lazer darbesi sırasında çok sayıda kabarcıktan oluşan bir akış

üretir; dolayısıyla kabarcığın oluşması ve çökmesi taşın geri itilmesini azaltabilir [34].

TFL çok yeni bir teknolojidir ve bu nedenle in vivo literatür sınırlıdır. TFL'nin klinik uygulamadaki avantajları tartışılabilir. Randomize kontrollü bir çalışma sonuçlarına göre Ho:YAG'a kıyasla TFL'nin daha etkili olduğunu ve intraoperatif komplikasyonların daha az yaşandığını göstermiştir [9]. Ho:YAG lazer ile karşılaştırıldığında TFL'de taşsızlık oranı daha yüksek (Ho:YAG: %49, TFL: %86,  $p=0,001$ ) ve doku hasarı daha azdır (Ho:YAG: %5, TFL: %22,  $p=0,014$ ). Taşın retro-pulsasyonu ve reboundunun iyileşmesinden faydalanan TFL'nin ameliyat süresi daha kısadır (Ho:YAG: 57 dk, TFL: 49 dk,  $p=0,008$ ) [9, 35]. Ancak Güncel randomize kontrollü bir başka çalışmada ise TFL teknolojisi ile Ho:YAG arasında ortalama üreteroskopi süresi açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Ho:YAG: 21,4 dk, TFL: 19,9 dk,  $p=0,60$ ). Yine bu çalışmada iki lazer teknolojisi arasında taşsızlık oranları ve komplikasyonlar açısından da fark bulunmamıştır [36].

Thulium lazer fiberi daha ince bir çapa sahip olduğu için bir yandan üreteroskopik litotripsi görüş alanının iyileştirilmesine yardımcı olurken diğer yandan fleksibl üreteroskopun eğriliğini artırmaya yardımcı olarak küçük pelvik huni tutamı ve uzun kaliks boynu olan taşların tedavisinde daha avantajlı olabilir. TFL litotripsinin ısısının çoğu su tarafından emilir, bu da Ho:YAG ile karşılaştırıldığında dokuda daha az termal hasara neden olur. Yine TFL litotripside taş migrasyonun daha az olması d dokuda termal hasar azaltmaya yardımcı olabilir[37].

Ancak TFL'nin bazı sınırlamaları vardır ve halen konu ile ilgili az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Teorik olarak thulium lazerin gücü 2000 Hz'in üzerine çıkabilmekle birlikte pratikte 300 Hz'den yüksek



gücün dokuya verdiği termal hasar çok artmaktadır ve bu nedenle çok dikkatli kullanılması gerekir [38]. Thulium lazer daha küçük fragmanların elde edilebilmesi avantaj gibi görünmekle beraber taş analizi için gerekli taşların toplanması zorluk teşkil edebilir. Ayrıca TFL litotripsinin maliyetine ilişkin araştırmalarda da bir boşluk bulunmaktadır. Thulium fiber lazerin klinik uygulaması hala araştırma aşamasındadır ve avantajlarını daha fazla keşfetmek için thulium lazer ile holmium lazer arasında daha fazla karşılaştırmalı çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçektir[39].

TFL'nin yumuşak doku ablasyonunda uygulanmasına ilişkin ilk in vivo çalışmalar cesaret verici sonuçlar verirken, TFL'nin ürolojik yumuşak doku prosedürlerinde kullanımına ilişkin literatür de hala sınırlıdır [40].

## YENİ LAZER TEKNOJİLERİ VE HEDEFLER

Tarihsel bir bakış açısı ile bakıldığında, yüksek güçlü, Ho:YAG lazer jeneratörlerinin öncelikle prostatın holmium enükleasyonu gibi ablatif doku uygulamalarının ihtiyaçlarını karşılamak için geliştirildiği unutulmamalıdır [41]. Ancak son zamanlarda Ho:YAG jeneratörlerinin yüksek güç aralığı değil, yüksek frekans aralığının lazer litotripsi için avantajları olacağı belirtilmiştir [42]. Bunun ana nedeni düşük atım enerjisi ve yüksek frekans gerektiren taş tozlama tekniklerinin son yıllarda popülerlik kazanmasıdır [43]. Bununla birlikte bugüne kadar hiçbir çalışma, litotripsi için yüksek güçlü holmium jeneratörlerin düşük güçlü jeneratörlere göre önemli bir avantajı olduğuna dair kanıt sunmamıştır.

Endoskopik lazer litotripside gerçek bir avantaj sunmak üzere yeni nesil lazer jeneratörlerinin karşılaması gereken gereksinimler nelerdir diye baktığımızda en önemli avantajlardan birisinin daha küçük lazer fiberleri olduğunu söyleyebiliriz. Bu sayede daha iyi irigasyon akışı, daha iyi alet hareketi ve daha az taş retropulsiyonu sağlanabilir [8]. Daha küçük fiberlerin lehine bir başka önemli potansiyel avantaj, üreteroskopların çalışma kanalı çapını azaltma olasılığı olabilir, böylece büyük bir genel alet minyatürizasyonuna izin verilebilir [44]. Bu durum ayrıca üreteroskop ile ureter veya access kılıfı arasındaki mevcut alanı artıracak ve dolayısıyla irigasyon çıkışını artıracaktır. Bunun net sonucu işlem esnasında daha iyi görüntü olacaktır.

Ho:YAG litotripsi üzerine yapılan in vitro bir çalışmada eşit lazer ayarlarında, en küçük taş parçası boyutu, mevcut en küçük fiber (272 µm çekirdek çapı) ile elde edilmiştir [45]. Bu gözlem hem kalsiyum oksalat

monohidrat hem de ürik asit taşlarında ve değerlendirilen tüm atım enerji seviyelerinde (0,5, 1,0 ve 1,5 J) teyit edilmiştir. Bunun bir açıklaması, daha küçük fiberlerin taş yüzeyinde daha küçük bir alanın lazer ışınımına olanak sağlaması ve böylece büyük parçaların başlangıçtaki taşlardan ayrılma olasılığını azaltması olabilir.

Yukarıdaki gözlem göz önüne alındığında, lazer litotripsi için mümkün olan en ince çaplı fiberin isteneceği açıktır. Bu arzu edilen özellik holmium:YAG lazerlerin bir sınırlamasıdır; bu jeneratörler yalnızca çekirdek çapı  $\geq 200$  µm olan fiberleri güvenli bir şekilde kabul edebilir. Bu, lazer jeneratörü ile dağıtım fiberinin yakın ucu arasındaki bağlantı ara yüzündeki kötü odaklanmış çok modlu lazer ışını profili ile açıklanmaktadır; bu durum, ısı üretimi nedeniyle jeneratör ve fiber hasarı olasılığını artırır [26]. Karşılaştırmalı olarak TFL, daha küçük çekirdek çaplarına (50-150) µm sahip lazer fiberlerine iletilebilen çok daha düzgün ve odaklanmış bir lazer ışını üretir ve bu durum yeni nesil üreteroskopi için potansiyel sunmaktadır [46].

Diğer yandan daha ince fiberlerin kullanımı sırasında bilinen bir sınırlama, yüksek darbe enerji seviyelerinde fiber ucunun bozulması riskidir [47]. Çekirdek çapı ikiye bölündüğünde enerji yoğunluğu dört kat kadar artar. Bu nedenle, genel bir kural olarak, fiber çekirdek çapı ikiye bölündüğünde darbe enerjisinin dörde bölünmesi gerekir. Daha uzun atım süresi aynı zamanda fiber ucu bozulmasının önlenmesine de katkıda bulunabilir [48]. Fiber ucu bozulmasını etkileyebilecek üçüncü bir parametre, henüz herhangi bir çalışmada değerlendirilmemiş olmasına rağmen, zamansal atım profili (temporal pulse profile) olabilir.

Bu bakımdan TFL, Ho:YAG lazere göre çeşitli potansiyel avantajlar sunmaktadır. Özellikle, 0,025 J kadar düşük bir darbe başına enerji sağlayabilir, uzun bir darbe süresine (12 ms'ye kadar) sahip olabilir ve daha düzgün şekilli bir zamansal ışın profili (örneğin, silindirik şapkalı veya düz tepeli) yayar; böylece enerji darbe süresi boyunca Ho:YAG lazere göre daha düzgün bir şekilde dağılmış olur [34].

Yukarıda detaylandırıldığı gibi, lazer fiber çekirdek çapındaki herhangi bir azalma aynı zamanda darbe enerjisinde de orantılı bir azalma gerektirir. Taş ablasyonunun etkinliğini (zaman içinde ablasyona uğrayan taş miktarı) sürdürmek için atım tekrarlama oranında (frekans) telafi edici bir artış gereklidir. Burada da TFL'nin yapı mimarisi, mevcut çok boşluklu Ho:YAG lazer jeneratörleri için maksimum 80 Hz ile karşılaştırıldığında darbe tekrarlama hızı 2000 Hz'ye kadar çıkabildiği için Ho:YAG lazerden daha iyi performans demektir [49].

Literatürde litotripsi için Ho:YAG lazer ve TFL'yi karşılaştıran bir çok deneysel çalışma bulunmaktadır. Kalsiyum oksalat ve ürik asit taşlarına litotripsi uygulandığında TFL lehine 1.5-4 kat daha hızlı taş ablyasyon oranı bildirmiştir [50]. Bir başka çalışmada yüksek frekansta (500 Hz) ve düşük atım enerjisinde (0,035 J) irrigrasyon sıcaklığında 39 °C'ye kadar sınırlı bir artış saptanmıştır [51]. Fiberin lazer jeneratörüne bağlanmasına gelince, TFL enerji iletimi sonrasında (105 µm çekirdek çaplı fiberler) proksimal fiber ucunda herhangi bir hasara rastlanmazken, Ho:YAG litotripsi (270 µm çekirdek çaplı fiberler) sonrasında tüm proksimal fiber uçlarında hasar meydana gelmiştir [52].

Yeni lazer teknolojilerinde ağırlıklı olarak daha ince fiberler, daha düşük darbe enerjileri ve daha yüksek frekanslar hedeflense de optimal taşsızlık oranına nasıl ulaşılacağına dair daha çok karşılaştırmalı klinik çalışmaya ihtiyacımızın olduğu gerçektir.

## KAYNAKLAR

- De, S., et al., *Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis*. European urology, 2015. **67**(1): p. 125-137.
- Assimos, D., et al., *Surgical management of stones: American urological association/endourological society guideline, PART I*. The Journal of urology, 2016. **196**(4): p. 1153-1160.
- Zeng, G., et al., *Mini percutaneous nephrolithotomy is a noninferior modality to standard percutaneous nephrolithotomy for the management of 20–40 mm renal calculi: a multicenter randomized controlled trial*. European urology, 2021. **79**(1): p. 114-121.
- Wu, T., et al., *Ureteroscopic lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy or percutaneous nephrolithotomy in the management of large proximal ureteral stones: a systematic review and meta-analysis*. Urologia internationalis, 2017. **99**(3): p. 308-319.
- Wendt-Nordahl, G., et al., *Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors?* Urological research, 2011. **39**: p. 185-188.
- Geraghty, R., et al., *Evidence for ureterorenoscopy and laser fragmentation (URSL) for large renal stones in the modern era*. Current urology reports, 2015. **16**: p. 1-6.
- Leijte, J.A., J.R. Oddens, and T.M. Lock, *Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success*. Journal of endourology, 2008. **22**(2): p. 257-260.
- Kronenberg, P., B.Z. Hameed, and B. Somani, *Outcomes of thulium fibre laser for treatment of urinary tract stones: results of a systematic review*. Current Opinion in Urology, 2021. **31**(2): p. 80-86.
- Ulvik, Ø., et al., *Thulium fibre laser versus holmium: YAG for ureteroscopic lithotripsy: outcomes from a prospective randomized clinical trial*. European Urology, 2022. **82**(1): p. 73-79.
- Hardy, L.A., V. Vinnichenko, and N.M. Fried, *High power holmium: YAG versus thulium fiber laser treatment of kidney stones in dusting mode: ablation rate and fragment size studies*. Lasers in surgery and medicine, 2019. **51**(6): p. 522-530.
- Jiang, P., et al., *Comparison of Superpulse Thulium Fiber Laser vs Holmium laser for ablation of renal calculi in an in vivo Porcine Model*. Journal of Endourology, 2023. **37**(3): p. 335-340.
- Xu, Y., et al., *Complications of retrograde intrarenal surgery classified by the modified Clavien grading system*. Urolithiasis, 2018. **46**: p. 197-202.
- Bhojani, N., et al., *Risk factors for urosepsis after ureteroscopy for stone disease: a systematic review with meta-analysis*. Journal of endourology, 2021. **35**(7): p. 991-1000.
- Pietropaolo, A., et al., *Trends of intervention for paediatric stone disease over the last two decades (2000–2015): a systematic review of literature*. Arab Journal of Urology, 2017. **15**(4): p. 306-311.
- Abushamma, F. and S.e.H. Zyoud, *Analyzing global research trends and focal points in the utilization of laser techniques for the treatment of urolithiasis from 1978 to 2022: visualization and bibliometric analysis*. Urolithiasis, 2024. **52**(1): p. 67.
- Knudsen, B.E., *Laser fibers for holmium: YAG lithotripsy: what is important and what is new*. Urologic Clinics, 2019. **46**(2): p. 185-191.
- Ventimiglia, E. and O. Traxer, *What is moses effect: a historical perspective*. Journal of Endourology, 2019. **33**(5): p. 353-357.
- Dretler, S.P., *Laser lithotripsy: a review of 20 years of research and clinical applications*. Lasers in surgery and medicine, 1988. **8**(4): p. 341-356.
- Stern, K.L. and M. Monga, *The Moses holmium system-time is money*. Can J Urol, 2018. **25**(3): p. 9313-9316.
- Knoedler, M.A., et al., *Clinical impact of the institution of Moses technology on efficiency during retrograde ureteroscopy for stone disease: single-center experience*. Journal of Endourology, 2022. **36**(1): p. 65-70.
- Corsini, C., et al., *Holmium: yttrium-aluminum-garnet laser with Moses: does it make a difference?* Current Opinion in Urology, 2022. **32**(3): p. 324-329.
- Winship, B., et al., *Dusting efficiency of the Moses holmium laser: an automated in vitro assessment*. Journal of Endourology, 2018. **32**(12): p. 1131-1135.
- Dionise, Z., et al., *MP05-20 the heat is on: Moses 2.0 popcorning in a novel benchtop 3D kidney model reaches thermal damage thresholds rapidly*. The Journal of Urology, 2022. **207**(Supplement 5): p. e76.
- Aldoukhi, A.H., et al., *Thermal response to high-power holmium laser lithotripsy*. Journal of endourology, 2017. **31**(12): p. 1308-1312.
- Yu, S., et al., *Flexible ureteroscopic treatment of kidney stones: How do the new laser systems change our concepts?* Asian Journal of Urology, 2024.
- Nazif, O.A., et al., *Review of laser fibers: a practical guide for urologists*. Journal of endourology, 2004. **18**(9): p. 818-829.
- Khusid, J.A., et al., *Thulium fiber laser utilization in urological surgery: A narrative review*. Investigative and Clinical Urology, 2021. **62**(2): p. 136.
- Scott, N.J., C.M. Cilip, and N.M. Fried, *Thulium fiber laser ablation of urinary stones through small-core optical fibers*. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2009. **15**(2): p. 435-440.
- Meria, P., *Re: Thulium Fiber laser: ready to Dust all urinary stone composition types?* European urology, 2020. **78**(6): p. 926.
- Fried, N.M. and P.B. Irby, *Advances in laser technology and fibre-optic delivery systems in lithotripsy*. Nature Reviews Urology, 2018. **15**(9): p. 563-573.
- Panthier, F., et al., *Comparison of the ablation rates, fissures and fragments produced with 150 µm and 272 µm laser fibers with superpulsed thulium fiber laser: an in vitro study*. World Journal of Urology, 2021. **39**: p. 1683-1691.
- Ventimiglia, E., et al., *Effect of temporal pulse shape on urinary stone phantom retropulsion rate and ablation efficiency using holmium: YAG and super-pulse thulium fibre lasers*. BJU international, 2020. **126**(1): p. 159-167.
- Jansen, E.D., et al., *Effect of pulse duration on bubble formation and laser-induced pressure waves during holmium laser ablation*. Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 1996. **18**(3): p. 278-293.

34. Hardy, L.A., et al., *Analysis of thulium fiber laser induced bubble dynamics for ablation of kidney stones*. Journal of Biophotonics, 2017. **10**(10): p. 1240-1249.
35. Corrales, M. and O. Traxer, *Initial clinical experience with the new thulium fiber laser: first 50 cases*. World Journal of Urology, 2021: p. 1-6.
36. Haas, C.R., et al., *Pulse-modulated holmium: YAG laser vs the thulium fiber laser for renal and ureteral stones: a single-center prospective randomized clinical trial*. The Journal of urology, 2023. **209**(2): p. 374-383.
37. Jones, P., et al., *Role of mini-percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric stone disease: a systematic review of literature*. Journal of Endourology, 2021. **35**(5): p. 728-735.
38. Bhanot, R., P. Jones, and B. Somani, *Minimally invasive surgery for the treatment of ureteric stones—state-of-the-art review*. Research and Reports in Urology, 2021: p. 227-236.
39. Enikeev, D., et al., *A review of thulium-fiber laser in stone lithotripsy and soft tissue surgery*. Current Opinion in Urology, 2020. **30**(6): p. 853-860.
40. Enikeev, D., et al., *Novel thulium fiber laser for enucleation of prostate: a retrospective comparison with open simple prostatectomy*. Journal of endourology, 2019. **33**(1): p. 16-21.
41. Gilling, P.J., et al., *Holmium laser resection of the prostate: preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Urology, 1996. **47**(1): p. 48-51.
42. Doizi, S., et al., *Dusting technique for lithotripsy: what does it mean?* Nature Reviews Urology, 2018. **15**(11): p. 653-654.
43. Tracey, J., et al., *Ureteroscopic high-frequency dusting utilizing a 120-W holmium laser*. Journal of Endourology, 2018. **32**(4): p. 290-295.
44. Wilson, C.R., et al., *Miniature ureteroscope distal tip designs for potential use in thulium fiber laser lithotripsy*. Journal of Biomedical Optics, 2018. **23**(7): p. 076003-076003.
45. Spore, S.S., et al., *Holmium: YAG lithotripsy: optimal power settings*. Journal of endourology, 1999. **13**(8): p. 559-566.
46. Keller, E.X., V. De Coninck, and O. Traxer, *Next-generation fiberoptic and digital ureteroscopes*. Urologic Clinics of North America, 2019. **46**(2): p. 147-163.
47. Mues, A.C., J.M. Teichman, and B.E. Knudsen, *Quantification of holmium: yttrium aluminum garnet optical tip degradation*. Journal of Endourology, 2009. **23**(9): p. 1425-1428.
48. Wollin, D.A., et al., *Variable pulse duration from a new holmium: YAG laser: the effect on stone comminution, fiber tip degradation, and retropulsion in a dusting model*. Urology, 2017. **103**: p. 47-51.
49. Traxer, O. and E.X. Keller, *Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium: YAG laser*. World journal of urology, 2020. **38**: p. 1883-1894.
50. Blackmon, R.L., P.B. Irby, and N.M. Fried, *Comparison of holmium: YAG and thulium fiber laser lithotripsy: ablation thresholds, ablation rates, and retropulsion effects*. Journal of biomedical optics, 2011. **16**(7): p. 071403-071403-5.
51. Hardy, L.A., et al., *Thulium fiber laser lithotripsy in an in vitro ureter model*. Journal of biomedical optics, 2014. **19**(12): p. 128001-128001.
52. Wilson, C.R., et al., *Microscopic analysis of laser-induced proximal fiber tip damage during holmium: YAG and thulium fiber laser lithotripsy*. Optical Engineering, 2016. **55**(4): p. 046102-046102.

**KISIM 8**

**ÜROONKOLOJİ**



# Mesane Kanserleri: Etyopatogenez, Klinik, Tanı, Evreleme

Soner GÜNEY, İbrahim Halil BALOĞLU

## EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri 2018 yılı verilerine göre dünya çapında en sık görülen 10. kanserdir. Erkeklerde en sık görülen 6. Kanser, kadınlarda ise en yaygın görülen 17. kanserdir.<sup>1</sup> Erkekler de kadınlara oranla 3 ila 4 kat daha sık gözlenmektedir. Mesane kanseri vakalarının çoğu ürotelyal karsinom (UK) alt tipindedir. Bunların %75 i kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) dir. Mesane kanseri olgularının çoğu hematüri ve alt üriner sistem semptomlarıyla ortaya çıkabilmekle birlikte asemptomatik olarak saptanan olgular da mevcuttur. GLOBOCAN(Global kanser istatistiği) göre 2020'de dünya çapında 573.000 yeni mesane kanseri vakası ve 213.000 ölüm meydana gelmiştir. <sup>2</sup>Amerikan kanser derneği verilerine göre 2023 yılında yaklaşık 82290 yeni mesane kanseri vakası tanı alacaktır ve 2023 yılında 16710 adet mesane kanserine bağlı ölüm beklenmektedir.

## ETYOLOJİ

Mesane kanseri vakalarının büyük bir çoğunluğu eksternal risk faktörleri ile ilişkilidir.

### Sigara

Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %50 sine sigara içimi neden olmaktadır <sup>3</sup> 422.010 katılımcıdan oluşan ve 30 yıllık takip süresine sahip bir kohort çalışması, sigara içmenin BC riskini iki ila üç kat artırdığını göstermiştir<sup>4</sup> Bir meta analizde günde 20 sigaraya kadar sigara içme yoğunluğuyla mesane kanseri riski doğru orantılı bulunmuştur. Bununla birlikte mesane kanseri riski sigara içme süresi arttıkça artmaktadır. Ayrıca risk sigarayı bıraktıktan sonra zamanla azalmaktadır <sup>5</sup>.

### Elektronik sigara kullanımı

Elektronik sigara bir dizi kanserojen (formaldehit ve akrolein vb.) içerebilir. 23 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kullanıcıların idrarında yüksek konsantrasyonlarda o toluidin ve 2 naftilamin saptanmıştır. Ancak mesane kanserine yol açtığını gösteren kanıt düzeyi yüksek veri bulunmamaktadır.

### Kannabis

Kannabis kullanımının mesane kanseri riskine yönelik çelişkili veriler bulunmaktadır.

### Afyon kullanımı

Afyon kullanımı bir çok vaka kontrol çalışmasında artmış mesane kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.

### Mesleki Kanserojen Maruziyeti

Mesleki kanserojen maruziyeti endüstrileşmiş ülkelerde en yaygın ikinci mesane kanseri risk faktörüdür. Tahmini olarak mesane kanseri vakalarının %5.7 si mesleki kanserojen maruziyetinden kaynaklanmaktadır<sup>6</sup>. İtfaiyeciler duman içerisindeki bir çok bileşikle asetaldehit, formaldehit, sülfür dioksit, benzen tolüen ve etilbenzen gibi etkene maruz kalırlar. Çalışmalar bunun artmış bir mesane kanseri riski oluşturduğunu göstermiştir <sup>7</sup>.

### Besinsel Faktörler

Araştırmalar beslenme ve sıvı tüketimi ile mesane kanseri riskini inceleyen çeşitli sonuçlar elde etmiştir. Dünya kanser araştırma fonu sürekli güncelleme projesi meyve sebze ve çay tüketimi ile mesane kanser

riskinin azalması arasından sınırlı bir kanıtı olduğunu bildirmiştir. 13 çalışmayı inceleyen bir meta-analiz Akdeniz diyetine yüksek uyumun mesane kanseri riskin azalttığını göstermiştir. Buna karşın batı tipi diyetin genel olarak artmış bir mesane kanseri riski ile ilişkisi gözlenmiştir<sup>8</sup>. Yine bu çalışmadan tahıl alımının yüksek olmasının mesane kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir. Benzer bulgular diyet lifi için de aynı şekilde bildirilmiştir. Alkol kullanımının is mesane kanseri ilişkisi tartışmalıdır. Artan sıvı alımı idrarı seyrelterek kanserojen maruziyetini azaltabilir. Ancak bununla birlikte artmış arsenik maruziyetli sıvı alımı ise potansiyel kanserojenlere maruziyeti artırabilir. Çay ve kafein kullanımının mesane tümörü gelişimine yönelik etkileri ise veri eksikliği sebebiyle net olarak ortaya konulamamıştır. Süt ürünleriyle ilgili genel olarak literatür tutarsızdır. 13 çalışmanın meta analizinde süt ürünleri genel olarak mesane kanseri ile ilişkilendirilmemiştir<sup>9</sup>. Et ve balık tüketiminin mesane kanseri riski arasındaki ilişkisi de tutarsızdır.

### Sosyoekonomik Durum

GLOBOCAN verilerinin analizi, kişi başına düşen gayri safi milli hasıla ve mesane kanseri insidansı arasında erkeklerde ve kadınlarda pozitif bir korelasyon gösterdi<sup>10</sup>.

### Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite ve mesane kanseri riski arasındaki ilişki net değildir.

### Gen çevre ilişkisi

N-asetiltransferaz 2 ve glutatyon S transferazlar, mesane kanseri ile ilişkilendirilen arilaminler ve polisiklik hidrokarbonlar gibi kanserojenlerin detoksifikasyonunda rol oynayan enzimlerdir. N-asetil transferaz ve glutatyon S transferaz gen polimorfizmlerinin meme kanseri riski üzerindeki etkisi ortaya konulamamıştır.

### İlaç kullanımı

Siklofosamid ve klorfenazin mesane kanseri gelişimi için risk oluşturmaktadır. Pioglitazon, ranitidin, levotiroksin ve angiotensin 2 reseptör 2 blokerleri için artmış mesane kanseri riskleri gösterilmiştir.

### Solid organ transplantasyonu

Birçok çalışma böbrek nakli sonrası artmış mesane kanseri riski bildirmiştir. Bu artmış riskin sebebinin

immünyüpresif tedavi olduğu bildirilmiştir.

### Pelvik Radyoterapi

Pelvik radyoterapi sonrası sekonder mesane kanserini inceleyen çalışmalarda tutarsız sonuçlar izlenmekle birlikte 10 yıllık takip süresine sahip 318,058 hastayı içeren bir kohort çalışması brakiterapi ile artmış bir mesane kanseri riskini göstermiştir<sup>11</sup>. Jinekolojik kanserler için uygulanan RT sonrası da artmış sekonder mesane kanseri riskleri de bildirilmiştir.<sup>12</sup>

### Üriner sistem enfeksiyonu

Şistozomiyazis ve mesane kanseri riski arasında bilinen bir ilişki mevcuttur ancak şistozomiyazis olmayan idrar yolu enfeksiyonu ile ilişki daha net tanımlanamamıştır. 8 çalışmanın birleşik analizinde idrar yolu enfeksiyonları ile artmış bir mesane kanseri riski gösterilmiştir<sup>13</sup>.

### Nörojenik mesane ve Uzun süreli kateterizasyon

Nörojenik mesane hastalarından artmış mesane kanseri riski mevcut olup bu hastalarda skuamöz hücreli tip insidansı daha yüksek saptanmıştır. Ancak nedeni belirsizdir. Uzun süren kateterizasyon ve kronik idrar yolu enfeksiyonlarının sebep olduğu düşünülmektedir<sup>14</sup>.

### Ürolitiazis

Ürolitiazisin mesane kanseri riski üzerine etkisi net olarak tanımlanamamıştır. Ürolitiazis hastalarında mesane kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu hastaların genel nüfustan daha yakın takip edilmesi de böyle bir yanılsama olacağını düşündürmektedir.

## TANISAL DEĞERLENDİRME

Transizyonel epitel hücreli mesane tümörü kapsamlı bir tanısal değerlendirmesi klinik öykü, anamnez, fizik muayene, ultrasonografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve sistoskopi ile yapılır.

### Anamnez

UK tanısından öykü almanın amacı hastanın semptomlarının süresini tanıya yönelik predispozan faktörleri ortaya koymak, ailesel etkenleri belirlemek ve predispozan faktörlerin varsa ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. Sigara içimi ve kronik kimyasal maruziye-

ti gibi faktörler tanı koymada oldukça yardımcıdır. UK semptomatolojisi oldukça geniştir. Hastaların birçoğu asemptomatik olabileceği gibi, mikroskopik-makroskopik hematüri, alt üriner sistem semptomları, yan ağrısı gibi farklı prezentasyon şekilleri olabilir.

Hastaların pre-operatif komorbidite değerlendirilmesi tedavi ve takip modalitelerinin uygulanmasını değiştirebilmektedir.

### Tam idrar tetkiki

İdrar tahlili geniş bir hastalık spektrumunda yol göstericidir. Mesane UK de tespit edilen gözle görülmeyen hematürilerin varlığı ileri diagnostik incelemeler için yol göstericidir. Mikroskopik bakıda dismorfik olmayan eritrositlerin görülmesi alt üriner sistem kaynaklı kanama için yol göstericidir. Hematüri mesane UK da sık gözlenirse de spesifitesi oldukça düşüktür.

### Ultrasonografi

Üriner ve abdominal ultrasonografi makroskopik ve mikroskopik hematüri değerlendirmesinde hızlı ve iyonizan radyasyon maruziyeti olmayan bir görüntüleme şeklidir. Hematüri değerlendirmesinde üriner ve abdominal ultrasonografi sıklıkla kullanılsa da, başka sebeplerle yapılan görüntülemelerde de insidental olarak mesane tümörü saptanabilmektedir. 2166 hastanın üriner ultrasonografi ile değerlendirildiği bir çalışmada 7 hastada patolojik olarak kanıtlanmış mesane UK u tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada üriner ultrasonografinin mesane UK'daki duyarlılığının ise %14.3 olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup>

### Bilgisayarlı Tomografi Ürografi (BTÜ) ve İntravenöz Ürografi (İVÜ)

BTÜ üriner trakttaki papiller tümörleri tespit etmede dolun defektleri ve hidronefrozu tespit etmede kullanılır. BTÜ mevcut değilse İVÜ kullanılabilir ancak kasa invaziv mesane tümörlerinde BTÜ daha etkili bir yöntemdir.

### Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRI)

MpMRI'nin mesane tümöründe tanı ve evrelemedeki rolü tam olarak belli değildir. Bu sebeple standardize edilmiş VI-RADS skorlama sistemi oluşturulmuşsa da hala daha fazla doğrulama gerektirmektedir. Mesane UK tanısı yalnızca görüntüleme yöntemleriyle konulamamaktadır.

### Üriner Sitoloji

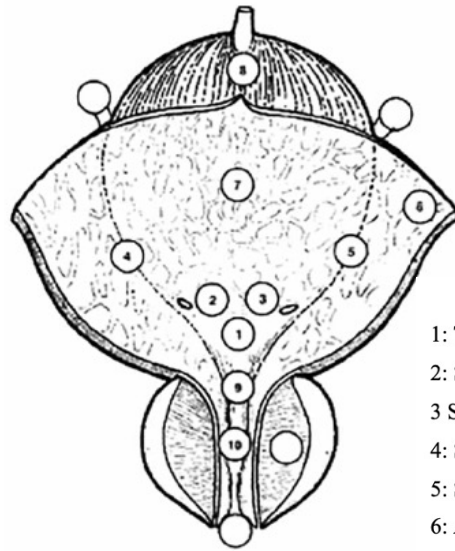
İdrar veya mesane yıkama örneklerinin kanser hücreleri için değerlendirmesi yüksek gradeli tümörlerde yüksek duyarlılığa sahipken %84 düşük gradeli tümörlerde de ise düşük duyarlılığa sahiptir(%16).<sup>16</sup> Karsinoma in situ(CIS) tanısındaki duyarlılığı ise %28-100 arasında değişmektedir.<sup>17</sup> Sitolojik değerlendirme değerlendirici bağımlı bir incelemedir. Yapay zeka ile birleştirilmiş dijital görüntü işleme sisteminin (VisioCyt) yüksek gradeli tümörler için sitolojinin duyarlılığını %92 ye kadar artırdığı gösterilmiştir.<sup>18</sup>

### Potansiyel Üriner Sitoloji ve Marker Uygulamaları

FGFR3, NMP22 UroVysion Cell Detect toplum taraması ve primer mesane tümörü tespitinde kullanılmaktadır. Yüksek riskli ve düşük riskli mesane tümörü takibinde kullanılması planan üriner markerlar bulunsada şu ana kadar takiplerde sistoskopinin yerini alacak rutin bir marker bulunmamaktadır.

### Sistoskopi

Mesane kanseri tanısı sistoskopik değerlendirmeye bağlıdır. Histopatolojik olarak biyopsi veya rezeksiyon ile doku tanıları doğrulanır. Sistoskopi ve idrar sitolojisi yoluyla in situ karsinomdan şüphelenilebilir bu mesane biyopsileri ile doğrulanabilir.<sup>19</sup>



- 1: Trigon
- 2: Sağ üreter orifisi
- 3: Sol Üreter orifisi
- 4: Sağ yan duvar
- 5: Sol yan duvar
- 6: Anterior Duvar
- 7: Posterior Duvar:
- 8: Dom
- 9: Mesane Boynu
- 10: Posterior Üretra

Şekil 1. Mesane Anatomik Diagramı



## PATOLOJİK EVRELEME

Mesane tümörü birçok sınıflama sistemine göre farklı şekilde evrenmekle birlikte temel olarak 2017 TNM sınıflamasına göre tümör invazyonu lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığına göre değerlendirilmektedir.<sup>20</sup> (Şekil 2) TNM sınıflaması temel alınarak birlikte tedavi takip protokollerine göre KİMK ve KİOMK olmak üzere iki sınıfta incelenmektedir. TNM evrelemesinin yanı sıra WHO 2004/2022 sistemlerinde ÜK düşük malignite potansiyelli ürotelyal papillom (PUNLMP)<sup>21</sup> düşük dereceli (LG) ve yüksek dereceli (HG) tümörler olmak üzere histolojik bir derecelendirme de uygulanmaktadır. DSÖ tarafından yapılan 1973 sınıflaması da günümüzde hala aktif olarak kullanılmaktadır.

### Karsinoma İn situ (CIS)

Intraepitelyal HG, invaziv olmayan bir ÜK'dur. Sistoskopi esnasında gözden kaçabilir, inflamatuvar lezyonlarla karışabilir. Sıklıkla multifokaldır ve üst üriner sistem, üretra ve prostatik kanallarda gözlenebilir. Her-

hangi bir tedavi almayan CIS'lı hastalarının yaklaşık %54'ü kas invaziv hastalığa doğru ilerlemektedir.<sup>22</sup>

1. **Primer CIS:** Eşlik eden papiller tümörü olmayan CIS
2. **Sekonder CIS:** Daha önce CIS olmayan tümör nedeniyle takip edilen hastada takip esnasında tespit edilen CIS
3. **Konkomittan CIS:** Mesanede herhangi bir ÜK a eşlik eden CIS

### Mesane Tümörü alt tipleri

Mesane tümörlerinin bir çok alt tipleri bulunmakla beraber en sık görülen alt tipi ÜK dur. ÜK un squamöz glandüler diferansiyasyonlu alt tipleri, mikropapiller mikrokistik, mikrotubuler sarkomatoid, parsiyel nöroendokrin varyantları da bulunmaktadır. Ayrıca lenfoepitelyoma benzeri, büyük hücreli diffüz undiferansiye nöroendokrin mesane tümörleri de bulunmaktadır.<sup>23</sup> WHO 2022 sınıflamasına göre tüm bu alt tipler HG olarak kabul edilmektedir.

T - Primer tümör	
TX	Primer olarak tümör tespit edilmemiştir.
T0	Primer tümör için bir kanıt bulunmamaktadır.
Ta	Non invaziv papiller kanser
Tis	Karsinoma in-situ 'Flat(Non-Papiller) tümör'
T1	Subepidermal bağ dokusunu invaze etmiş tümör
T2	Kası invaze etmiş tümör T2a Tümör yüzeysel kasları invaze etmiş (iç yarısını) T2b Tümör derin kasları invaze etmiş (dış yarısını)
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş T3a Mikroskopik olarak T3b Makroskopik olarak (mesane dışı kitle)
T4	Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus, Vajina, Pelvik duvarı, Abdominal duvarı invaze ettiyse T4a Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus veya Vajinayı işgal ettiyse T4b Tümör Pelvik duvarı veya Abdominal duvarı invaze ettiyse
N - Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Gerçek pelvis içinde tek bir lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N2	Gerçek pelvis içinde birden fazla lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N3	Kommon iliak lenf nodlarına bir veya birden fazla metastaz
M- Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok M1a Bölgesel olmayan lenf nodlarına M1b Diğer uzak metastazlar

Şekil 2. Mesane tümörü 2017 TNM sınıflaması

<b>Düşük Risk</b>	≤70 yaşında bir hastada CIS -, çapı < 3 cm olan primer, tek bir TaT1 LG/G1 tümör
	En fazla 1 ek klinik risk faktörüne sahip CIS - Primer Ta LG/G1 tümör
<b>Orta Risk</b>	Düşük, yüksek veya çok yüksek risk gruplarından hiçbirine dahil olmayan CIS - hastalar
<b>Yüksek Risk</b>	CIS - tüm T1 HG/G3'ler, çok yüksek riskli grupta olanlar hariç
	Çok yüksek riskli grupta olanlar hariç, CIS + tüm hastalar
	Evre, derece ile birlikte ek klinik risk faktörleri:
	Ta LG/G2 veya T1G1, 3 risk faktörünün hepsi var, CIS yok
	Ta HG/G3 veya T1 LG, en az 2 risk faktörü mevcut CIS yok
<b>Çok Yüksek Risk</b>	T1G2 en az 1 risk faktörü var CIS yok
	Evre, derece ile birlikte ek klinik risk faktörleri:
	Ta HG/G3 ve CIS tüm 3 risk faktörüyle
	T1G2 ve CIS en az 2 risk faktörüyle
	T1 HG/G3 ve CIS en az 1 risk faktörüyle
T1 HG/G3 CIS yok tüm 3 risk faktörüyle	

**Şekil 3:** EAU KİOMK risk sınıflaması<sup>24</sup>

\*Ek klinik risk faktörleri : yaş >70, çoklu papiller tümörler, tümör çapı >3cm.

## RİSK SINIFLAMASI

Kasa invaziv olmayan mesane kanseri hastaları kasa invaziv hastalığa ilerleme olasılıklarına göre risk gruplarına ayrılmaktadır. Hastanın risk gruplarının dağılımına göre takip ve tedavi önerileri değişmektedir. Avrupa üroloji derneği (EAU) kılavuzuna göre WHO 2004/2016 ve WHO 1973 evreleme sistemleri kullanılarak 4 farklı risk grubu oluşturulmuştur.<sup>24</sup>(Şekil 4) Yine 2006 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) puanlama sistemi hastalığın kısa ve uzun vadeli risk tahminleri için kullanılmıştır. Skorlama sistemi esas olarak 6 faktöre dayanmaktadır. Bunlar; tümör sayısı, tümör çapı, önceki nüks oranı, T evresi, konkomittan CIS, WHO 1973 tümör derecesidir.<sup>25</sup>

## KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov 12;68(6):394–424.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021 Aug 15;149(4):778–789.
3. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA. American Medical Association;* 2011 Aug 17;306(7):737–745. PMID: 21846855
4. Jacob L, Freyn M, Kalder M, Dinas K, Kostev K. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years [Internet]. Available from: [www.oncotarget.com](http://www.oncotarget.com)
5. Zhao X, Wang yuanli, Liang C. Cigarette smoking and risk of bladder cancer: a dose–response meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2022 Jun 25;54(6):1169–1185.
6. Brown KF, Rumgay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, Deas A, Elliss-Brookes L, Gavin A, Hounscome L, Huws D, Ormiston-Smith N, Shelton J, White C, Parkin DM. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer. Nature Publishing Group;* 2018 Apr 1;118(8):1130–1141. PMID: 29567982
7. Jalilian H, Ziaei M, Weiderpass E, Rueegg CS, Khosravi Y, Kjaerheim K. Cancer incidence and mortality among firefighters. *Int J Cancer.* 2019 Nov 15;145(10):2639–2646.
8. Dianatnasab M, Wesselius A, Salehi-Abargouei A, Yu EYW, Brinkman M, Fararouei M, van den Brandt P, White E, Weiderpass E, Le Calvez-Kelm F, Gunter M, Huybrechts I, Liedberg F, Skeie G, Tjonneland A, Riboli E, Giles GG, Milne RL, Zeegers MP. Adherence to a Western dietary pattern and risk of bladder cancer: A pooled analysis of 13 cohort studies of the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants international study. *Int J Cancer. Wiley-Liss Inc.;* 2020 Dec 15;147(12):3394–3403. PMID: 32580241
9. Acham M, Wesselius A, van Osch FHM, Yu EYW, van den Brandt PA, White E, Adami HO, Weiderpass E, Brinkman M, Giles GG, Milne RL, Zeegers MP. Intake of milk and other dairy products and the risk of bladder cancer: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Jan 17;74(1):28–35.
10. Teoh JYC, Huang J, Ko WYK, Lok V, Choi P, Ng CF, Sengupta S, Mostafid H, Kamat AM, Black PC, Shariat S, Babjuk M, Wong MCS. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol.* 2020 Dec;78(6):893–906.
11. Mazzone E, Mistretta FA, Knipper S, Palumbo C, Tian Z, Pecoraro A, Preisser F, Gallina A, Shariat SF, Saad F, Graefen M, Montorsi F, Briganti A, Karakiewicz PI. Long-term incidence of secondary bladder and rectal cancer in patients treated with brachytherapy for localized prostate cancer: a large-scale population-based analysis. *BJU Int.* 2019 Dec 24;124(6):1006–1013.
12. Wen L, Zhong G, Zhang Y, Zhong M. Risk and prognosis of secondary bladder cancer after post-operative radiotherapy for gynecological cancer. *Bosn J Basic Med Sci. Association of Basic Medical Sciences of FBIH;* 2022 Jun 1;22(3):471–480. PMID: 34716699

13. Bayne CE, Farah D, Herbst KW, Hsieh MH. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2018 Aug 8;36(8):1181–1190.
14. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, Kiemeneý L, Lawrentschuk N, Lerner SP, Meeks JJ, Moch H, Necchi A, Panebianco V, Sridhar SS, Znaor A, Catto JWF, Cumberbatch MG. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol.* 2023 Aug;84(2):176–190.
15. Tan WS, Sarpong R, Khetratal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, Hicks J, Rane A, Henderson A, Watson D, Cherian J, Williams N, Brew-Graves C, Feber A, Kelly JD. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? *Journal of Urology.* 2018 Nov;200(5):973–980.
16. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassoúf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2015 Feb;33(2):66.e25–66.e31.
17. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Modern Pathology.* 2009 Jun;22:S53–S59.
18. Leuret T, Pignot G, Colombel M, Guy L, Rebillard X, Savareux L, Roumigue M, Nivet S, Coutade Saidi M, Piaton E, Radulescu C. Artificial intelligence to improve cytology performances in bladder carcinoma detection: results of the VisioCyt test. *BJU Int.* 2022 Mar 26;129(3):356–363.
19. Kurth K, Schellhammer P, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Hen H, da Silva FC, Fukushima S, Nagayama T. CURRENT METHODS OF ASSESSING AND TREATING CARCINOMA *IN SITU* OF THE BLADDER WITH OR WITHOUT INVOLVEMENT OF THE PROSTATIC URETHRA. *International Journal of Urology.* 1995 Jun;2(s2):8–22.
20. Otto W, Breyer J, Herdegen S, Eder F, Bertz S, May M, Mayr R, Lausenmeyer EM, Denzinger S, van Rhijn BWG, Burger M, Hartmann A. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol.* 2017 Mar 29;49(3):431–437.
21. Compérat E, Amin MB, Berney DM, Cree I, Menon S, Moch H, Netto GJ, Rao V, Raspollini MR, Rubin MA, Srigley JR, Tan PH, Tickoo SK, Turajlic S, Suzuki T. What's new in <sc>WHO</sc> fifth edition – urinary tract. *Histopathology.* 2022 Oct 16;81(4):439–446.
22. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992 Aug;19(3):499–508. PMID: 1636234
23. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, Shariat SF, Witjes JA, Compérat EM. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2019 Nov;2(6):625–642.
24. EAU Guidelines Office, editor. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. Arnheim; 2024.
25. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, Newling DWW, Kurth K. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol.* 2006 Mar;49(3):466–477.

# Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi ve Takip

Ali NEBİOĞLU, Murat BOZLU

Kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK), mesane kanseri vakalarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. KİOMK'nin yönetimi, risk sınıflandırmasına dayalı olarak yapılmakta olup, bu sınıflandırma tedavi kararlarını ve takip protokollerini belirlemektedir. Bu bölüm, 2024 Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzları'ndan alınan en güncel önerileri temel alarak, tanı, tedavi seçenekleri ve takip stratejileri hakkında kapsamlı bir genel bakış sunmaktadır.

## HASTALIK TEDAVİ YÖNETİMİ

### Sigarayı Bırakma Danışmanlığı

Sigara içmenin tümör nüks ve progresyon riskini artırdığı yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Mesane kanserli hastalarda sigarayı bırakmanın mesane kanseri tedavisinin sonucunu olumlu yönde etkileyip etkilemediği hala bilimsel açıdan tartışmalı olsa da tütün kullanımıyla bağlantılı genel riskler nedeniyle hastalara sigarayı bırakmaları önerilmelidir.

### Transüretal Tümör Rezeksiyonu

KİOMK'de temel tedavi yöntemi transüretal tümör rezeksiyonudur (TUR-TM). Buna ek olarak intravezikal kemoterapi veya immünoterapiler de tedavi stratejileri arasında oldukça önemli yer tutar. TUR-TM'de amaç tanı, evreleme ve tümörün tedavisidir. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu anestezi altında bimanuel muayene yapılmasını ve invazyon derinliğinin belirlenebilmesi için detrusör kas dokusunun da alınmasını ayrıca önermektedir. TUR-TM öncesi bimanuel muayenede palpabl bir kitle varsa işlem sonrası da bimanuel muayene tekrarı önerilmektedir. Komplet ve doğru yapılan TUR-TM iyi prognozla yakından ilişkilidir. Patoloji

spesmenlerinde detrusör kas dokusunun olmaması; rezidü tümör, erken nüks ve düşük evreleme gibi istenmeyen sonuçlara sebep olabilir. KİOMK olan hastalarda prostatik üretra ve prostatik duktuslara da invazyon görülebilmektedir. Mesane boynu ve trigonda yerleşim gösteren tümörlerde ve mesanede CİS (Karsinoma in situ) saptandığında bu risk daha da artmaktadır. Özellikle yüksek dereceli T1 tümörlerin %11.7'inde prostatik üretrada CİS görülmektedir. Bu nedenle yüksek riskli seçilmiş olgularda prostatik üretradan da biyopsi alınması gerekebilir. Sistoskopi sırasında üroepitelial dokunun anormal olduğu bölgelerden de biyopsi alınması önerilmektedir. Sitoloji pozitif olgularda normal görünen çok sayıda odaktan (trigon, kubbe, yan duvarlar ve arka duvar) biyopsiler alınabilir. CİS çok önemli bir prognostik faktördür ve nüks ve progresyon riskini oldukça artırmaktadır. Eğer fotodinamik tanı için yeterli ekipman varsa bu olgularda uygulanması önerilmektedir.

### Sekonder Transüretal Tümör Rezeksiyonu

Ta ve T1 tümörlerde ilk rezeksiyondan sonra rezidüel tümör riski yüksek olabilir. Özellikle T1 tümörlerin %33-55'inde ve yüksek dereceli Ta tümörlerin %41,4'ünde persistan tümör gözlenebilir. İlk rezeksiyonda T1 gelen hastaların sekonder rezeksiyonunda %4-25 oranında kasa invaze mesane kanseri (KİMK) görülmektedir. İlk rezeksiyonda kas doku örneği yoksa bu oran %45'e kadar yükselmektedir. İlk tümör rezeksiyonu inkompletse, patoloji materyalinde muskularis propria tabakası izlenmemişse, tüm T1 ve tüm yüksek dereceli tümörlerde (primer CİS hariç) sekonder TUR-TM önerilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'na göre bu işlemin ilk TUR-TM operasyonundan 2-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir.

## FULGURASYON

Karşılaştırmalı çalışma olmamakla birlikte; küçük boyutlu ve düşük dereceli Ta tümör hikayesi olanlarda gözlenen küçük papiller nükslerde uygulanabilir.

## ADJUVAN TEDAVİLER

### İntravezikal Kemoterapi

Her ne kadar TUR-TM tek başına Ta ve T1 kanserleri tamamen ortadan kaldırırsa da bu kanserler sıklıkla nüks eder ve KİMK'lerine progrese olabilirler. Bu nedenlerden ötürü bütün hastalarda adjuvan tedavileri arka planda değerlendirmek gereklidir. Postoperatif erken dönemde tek doz instilasyonun TUR-TM' den kaynaklanan kanser hücrelerinin destrüksiyonu yoluyla etki ettiği ve rezeksiyon alanı etrafında rezidü kanser hücrelerine ablatif etki (kemorezeksiyon) yaptığı ve ihmal edilmiş kanserlerde etkin olduğu gösterilmiştir. 1476 hastadan 3103 hastaya kadar değişen sayılardaki hastaları kapsayan üç büyük meta-analiz, TUR-TM' den sonra yapılan postoperatif erken dönem tek doz kemoterapi instilasyonunun belirgin olarak kanser rekürrens oranını azalttığı saptanmıştır. Postoperatif erken dönemdeki kemoterapi instilasyonu özellikle geniş TUR-TM uygulamalarında ortaya çıkması beklenen şüpheli veya belirgin intraperitoneal veya ekstrapitoneal mesane perforasyonlarında ve mesane irrigasyonu gerektiren kanama durumlarında uygulanmamalıdır. İlaç ekstrevasiyonuna bağlı çok ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir.

İleri adjuvan intravezikal tedavi gerekliliği hastalığın seyrine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Düşük riskli hastalarda tek doz postoperatif erken dönemdeki instilasyon rekürrens olasılığını azaltmakta ve standart tedavi olarak kabul edilmektedir. 11 randomize çalışmadan elde edilen ve toplamda 3703 hastadan oluşan büyük bir meta-analiz, tek başına TUR-TM ile karşılaştırıldığında ek adjuvan kemoterapinin 1. yıldaki rekürrens oranında %44 azalmaya neden olduğunu göstermiştir. İki meta-analizin sonucunda ise, intravezikal kemoterapiye oranla intravezikal BCG (Bacillus Calmette-Guerin) tedavisinin mesane kanseri progresyon riskini daha fazla azaltabileceğini göstermiştir. İdame intravezikal BCG tedavisi, rekürrensleri önlemede Mitomisin- C veya Epirubisin' e kıyasla oldukça üstündür. Ancak intravezikal BCG tedavisi, intravezikal kemoterapiden daha fazla yan etkiye neden olmaktadır.

Orta ve yüksek risk grubunda adjuvan tedavi olarak intravezikal kemoterapi ve BCG instilasyonu standart tedaviler olarak önerilse de hangi durumda hangi ilacın seçileceği ve hangi protokolde uygulan-

acağı halen tartışmalıdır. Orta risk grubu için adjuvan BCG ve Mitomisin-C tedavisi eşit etkinliğe sahip olarak önerilse de yüksek risk grubunda Mitomisin-C önerilmemektedir. Zira son yapılan çalışmalarda, bu grupta intravezikal BCG uygulamalarının daha etkili olduğu gösterilmiştir. Sadece TUR-TM yapılan hastalarla kıyaslandığında adjuvan Epirubisin alan hastalarda rekürrens %12-15 oranında azalmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada intravezikal BCG' ye Epirubisinin üstünlüğü saptanamamıştır. İntravezikal BCG uygulamalarının başarısız olduğu CİS durumunda, radikal sistektominin yapılamaması veya hasta tarafından reddi söz konusu ise Epirubisin' in kullanımı Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanmıştır.

### İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin İmmünoterapisi

İntravezikal immünoterapi, idrarda ve mesane duvarında sitokinlerin artmış ekspresyonu, granülosit, mononükleer ve dentritik hücrelerin birikimi ile karakterize masif lokal bir immün yanıt ile sonuçlanır. Etki mekanizmasındaki ilk basamak mesane duvarının iç kısmında bulunan, ekstraselüler matriksin önemli bir parçası olan fibronektine direkt bağlanma ve immünojenik yanıt ve anjiogenetik bir duruma yol açmaktadır. Bu immünojenik yolakta tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi çok sayıda sitokin rol almaktadır. IFN- $\gamma$ , IL-2 ve IL-12' nin artması yardımcı T (TH)-1 hücre tip immünojenik yanıtı yansıtır. Bu immünojenik yanıt, rekürrens ve progresyonu önlemede BCG ve diğer immünojenik ajanların neden olduğu düşünülen hücre aracılı sitotoksik mekanizmayı aktive eder.

BCG, KİOMK' de en etkili intravezikal tedavi ajanıdır. Kanser progresyonunu geciktirdiği, radikal sistektomiye gidişi azalttığı, total sağkalımı arttırdığı yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır.

Orta risk grubunda yer alan mesane kanseri hastalarında intravezikal BCG tedavisinin veya intravezikal kemoterapinin 12 aya tamamlanması önerilmektedir. Yüksek riskli kanserlerde progresyon oranı ve kansere bağlı ölüm riskinin yüksek olması sebebiyle intravezikal BCG tedavisinin 1 yıl ile 3 yıl arasında uygulanması önerilmektedir. Yüksek riskli KİOMK' de hemen radikal sistektomi yapmak ile, TUR-TM + intravezikal BCG tedavileri karşılaştırılmış ve %70' e karşılık %86' lık 5 yıllık sağkalım oranları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Böylece hastalar için daha az invaziv olan TUR-TM + intravezikal BCG tedavisi ilk seçenek olarak benimsenmiştir. CIS, KİOMK içerisinde gruplandırılrsa da progresyon eğiliminin oldukça yüksek olması sebebiyle invaziv kanserlerin bir prekürsörü olarak

değerlendirilmelidir. Ayrıca sistoskopik olarak normal mukozadan her zaman ayırt edilememesi nedeni ile TUR-TM ile tam rezeksiyonu mümkün olamamaktadır. CIS tanısı varsa mutlaka adjuvan bir tedavi planlanmalıdır. CIS' ta günümüzde etkinliği ispatlanmış en iyi tedavi yöntemi ise intravezikal BCG uygulamasıdır. İntravezikal BCG' ye cevapsız hastalarda ise erken radikal sistektomi mutlaka düşünülmelidir.

### **Intravezikal Tedavi Başarısızlığının Tedavisi**

İntravezikal kemoterapi rejimi sırasında veya sonrasında KİOMK' i nökseden hastalar intravezikal BCG instilasyonlarından yararlanabilir. Önceki intravezikal kemoterapinin BCG instilasyonlarının etkisi üzerinde hiçbir öneminin olmadığı kanıtlanmıştır.

BCG tedavisi sırasında veya sonrasında ortaya çıkan herhangi bir yüksek dereceli tümör varlığı olarak tanımlanan BCG başarısızlıkları çeşitli kategorilere ayrılmıştır. KİOMK intravezikal BCG tedavisine hiç yanıt vermeyebilir (BCG refrakter) veya ilk yanıt alındıktan sonra sonra nöks edebilir (BCG relaps). Bazı çalışmalardan elde edilen kanıtlar BCG relaps hastalarının, BCG refrakter hastalardan daha iyi sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. BCG sonrası yüksek dereceli tümörler dışında nökslerin olması, BCG başarısızlığı olarak kabul edilmemektedir.

BCG' ye yanıt vermeyen tümörü olan hastaların daha uzun süreli veya tekrarlayan BCG tedavilerine cevap verme olasılığı düşüktür; radikal sistektomi bu nedenle standart ve tercih edilen tedavi seçeneğidir. Günümüzde, sitotoksik intravezikal tedaviler, cihaz destekli insitilasyonlar, intravezikal immünoterapi, sistemik immünoterapi veya gen tedavisi gibi çeşitli mesane koruyucu tedavi stratejileri araştırılmaktadır.

Günümüzde BCG yanıtı olmayan hastalarda radikal sistektomi dışındaki tedaviler onkolojik olarak düşük öneri düzeyine sahiptir. Çeşitli bilimsel çalışmalar, BCG tedavisinin tekrarlayan yüksek dereceli tümörler dışında ve hatta bazı yüksek dereceli tekrarlayan tümörler için, yani BCG maruziyetinden bir yıldan fazla bir süre geçtikten sonra nökseden (BCG' ye yanıt vermeyen hastalık kriterlerini karşılamayan) vakalar için bile uygun olabileceğini düşündürmektedir.

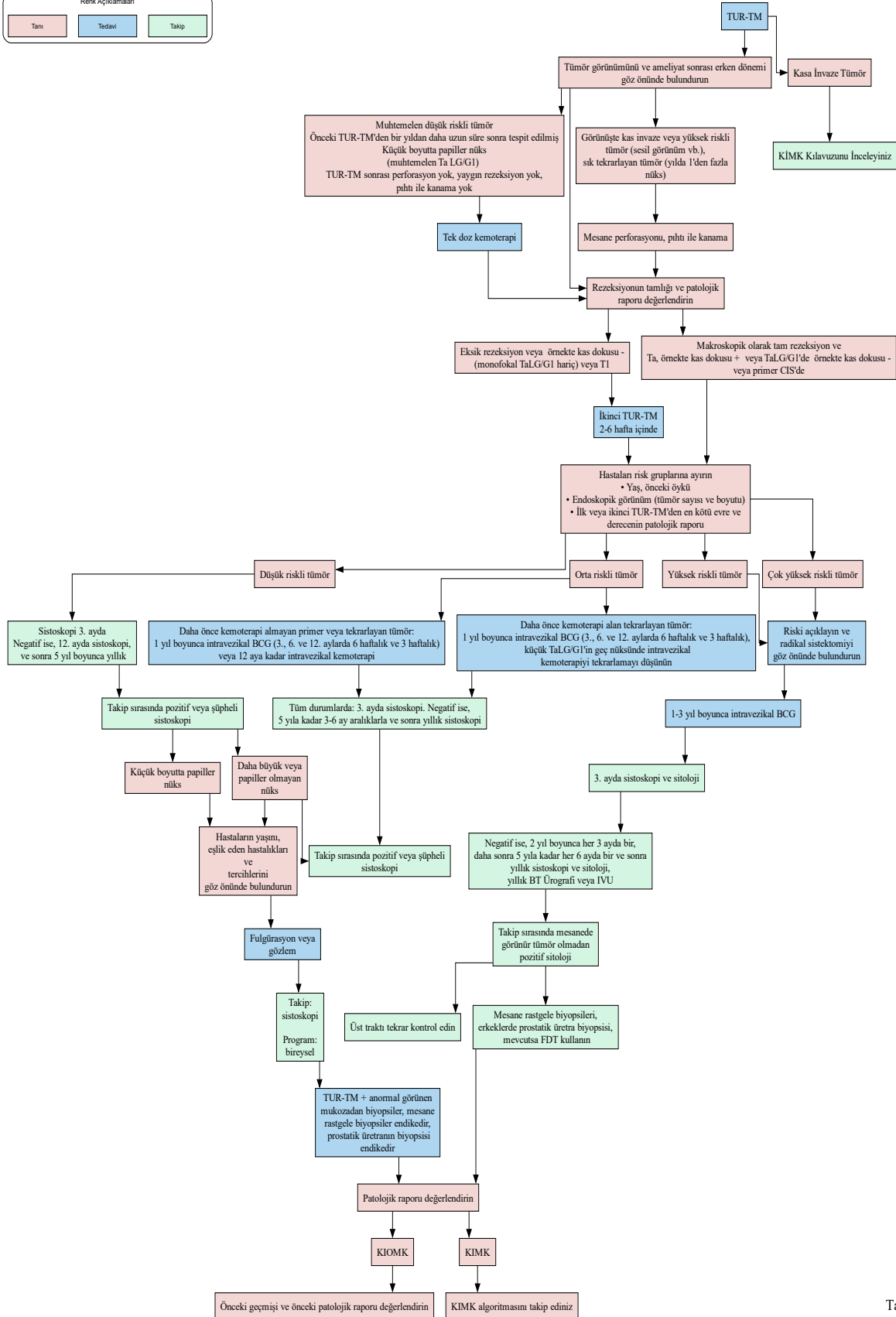
## **KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİ HASTALARININ TAKİBİ**

Nüks ve progresyon riskinin yüksek olması nedeniyle KİOMK' li hastalar, tedavi sonrası süreçte de hasta verilerinin sistematik olarak toplanılmasına ve değerlendirilmesine ihtiyaç duyarlar. Bununla birlikte, sistoskopi

ve görüntüleme takibinin sıklığı ve süresi, hastaların bireysel risk derecesine göre değerlendirilmelidir. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu KİOMK' li hastaların prognostik faktör risk gruplarına veya spesifik hasta popülasyonları için ise diğer prognostik modelleri kullanarak, bireysel hastalarda kısa ve uzun vadeli nöks ve progresyon risklerini tahmin edilebilir kılar ve takip programı buna göre uyarlanabilir. Bununla birlikte, takip önerileri esas olarak retrospektif verilere dayanmaktadır ve takip sistoskopi sıklığını güvenli bir şekilde azaltma olasılığını araştıran randomize kontrollü çalışma sayısı yeterli değildir.

Takip programı ve yöntemleri planlanırken aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulmalıdır:

- Kasa invaze ve yüksek dereceli/G3 KİOMK' li hastalarda nöksün hızlı bir şekilde saptanması çok önemlidir ve kaçırılan tümörlerin yüzdesi mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır, çünkü tanı ve tedavide gecikme mortal seyredebilir. Bu nedenle, bu hastalar için en iyi sürveyans stratejisi sık sistoskopi ve sitolojiyi içermelidir.
- Düşük riskli grupta tümör nöksleri hemen her zaman düşük evre ve düşük dereceli/G1 olarak karşımıza çıkmaktadır. Küçük, Ta, düşük dereceli/G1 papiller nöks, hastalar için acil bir tehlike oluşturmazlar ve erken teşhis başarılı tedavi için şart değildir.
- TUR-TM sonrası 3. ayda kontrol sistoskopi yapılması nöks ve progresyon için önemli bir prognostik göstergedir. Bu nedenle Ta, T1 tümörü ve CIS bulunan tüm hastalarda ilk kontrol sistoskopi her zaman TUR-TM' den 3 ay sonra yapılmalıdır.
- Düşük riskli tümörlerde, 5 rekürrensiz yıl sonra nöks riski düşüktür. Bu nedenle, düşük riskli tümörlerde, 5 yıllık takipten sonra, sistoskopinin kesilmesi veya daha az invaziv yöntemlerle değiştirilmesi düşünülebilir.
- Başlangıçta orta, yüksek riskli veya konservatif olarak tedavi edilen çok yüksek riskli tümörlerde, on yıl tümörsüz kalındıktan sonra bile nökslerin görülmesi anormal karşılanmamaktadır. Bu nedenle yaşam boyu takip önerilmektedir.
- Takip stratejisi ekstrevezikal nöks riskini yansıtmalıdır (erkeklerde prostatik üretra ve her iki cinsiyette de üst üriner sistemi içermelidir).
- Multiple odakta ve yüksek riskli tümörleri olan hastalarda üst üriner traktta da nöks riski artmaktadır.
- Mevcut bilgilere göre, hiçbir idrar belirteci takip sırasında sistoskopinin yerini alamamakta veya rutin olarak sistoskopi sıklığını düşürememektedir.
- KİOMK hastalarının tanı, takip ve tedavi yönetimi Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu referans alınarak Tablo 1 de özetlenmiştir.



Tablo 1

## KAYNAKLAR

- Gontero P, Birtle A, Compérat E, Dominguez JL, Liedberg F, Mariappan P, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines on. 2024.
- Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011;60(4):713–720.
- Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2012;62(6):1204–1206.
- Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2012;188(6):2120–2127.
- Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2014;65(4):742–754.
- Muller J, Grosclaude P, Lapôtre-Ledoux B, et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int.* 2016;118(1):53–59.
- Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol.* 2005;174(3):1115–1118.
- Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1993;149(4):749–752.
- Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(4):477–484.
- Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol.* 2013;64(3):421–430.
- Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnsen S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol.* 2008;179(1):101–105; discussion 105–106.
- Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001;21(1B):765–769.
- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004;63(4):682–686; discussion 686–687.
- Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168(5):1964–1970.
- Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2010;57(5):766–773.
- Zehnder P, Thalmann GN. Timing and outcomes for radical cystectomy in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2013;23(5):423–428.
- Cookson MS, Chang SS, Lihou C, et al. Use of intravesical valrubicin in clinical practice for treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer, including carcinoma in situ of the bladder. *Ther Adv Urol.* 2014;6(5):181–191.
- Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol.* 2005;174(6):2134–2137.
- Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology.* 2000;55(5):673–678.
- Järvinen R, Marttila T, Kaasinen E, et al. Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guérin (BCG) or alternating BCG and interferon- $\alpha$ 2b instillations: prospective randomised FinnBladder-4 study. *Eur Urol.* 2015;68(4):611–617.
- Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247–256.
- Herr HW, Milan TN, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol.* 2015;33(3):108.e1–4.
- Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, Tarrell R, Karnes RJ. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2016;117(3):456–462.
- Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, Benson M. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guérin therapy. *BJU Int.* 2009;104(8):1098–1102.
- Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 18(1):CD009294.
- Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol.* 2000;163(3):761–767.
- Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermochemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2009;182(4):1313–1317.
- Racioppi M, di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1224.
- Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2019;75(1):63–71.
- Morales A, Herr H, Steinberg G, et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J Urol.* 2015;193(4):1135–1143.
- Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol.* 2006;24(4):344–348.



32. Wright KM. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncology (Williston Park)*. 2020;34(2):44.
33. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, et al. Intravesical rAd-IFN $\alpha$ /Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(30):3410.
34. Packiam VT, Lamm DL, Barocas DA, et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol*. 2018;36(10):440–447.
35. Hassler MR, Shariat SF, Soria F. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette-Guerin failure. *Curr Opin Urol*. 2019;29(3):239–246.
36. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2009;27(2):155–159.
37. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*. 2003;169(5):1706–1708.
38. Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology*. 2008 ;71(2):297–301.
39. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Birusingh KK, et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guérin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol*. 2011;186(3):817–823.
40. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49(3):466–475; discussion 475–477.
41. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*. 2009;182(5):2195–2203.
42. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol*. 2001;165(4):1124–1128; discussion 1128–1130.
43. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*. 2006;49(2):303–306; discussion 306–307.
44. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*. 2002;167(4):1634–1637.
45. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*. 2005;173(4):1108–1111.
46. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;62(2):290–302.
47. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*. 2012;61(3):503–507.

# Kasa İnvaze Mesane ve Metastatik Kanserleri Tedavisi

Mustafa Gökhan KÖSE, Berk BULUT, Enver ÖZDEMİR

## EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanserleri (MK), erkekler içinde 7. her iki cinsiyette ise 10. sırada yer alır. Yeni tanı alan MK %25'i kasa invaze mesane kanserleri (KİMK)'dir. Kasa invaze olmayan mesane kanserine (KİOMK) sahip yüksek riskli hastaların %20'si invazif hastalığa ilerleyebilir. KİMK tedavi edilmediği takdirde vakaların %85'i teşhisten sonraki 2 yıl içinde ölümlerle sonuçlanabilir. Erkek kadın oranı 3:1'dir ve yaşla birlikte hastalık insidansı artar.

## ETİYOLOJİ

Tütün kullanımı en iyi bilinen risk faktörüdür. Bunun dışında kimyasallara mesleki maruziyet, radyoterapi, mesane şistozomiyazisi (mesane skuamöz hücre karsinomu ile ilişkili), mesane taşı ve ürotelyumun kronik irritasyon veya inflamasyonu ile genetik faktörler MK için olası risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Diyetle flavonoid ve lignan alımı ile agresif MK riski arasında ters bir ilişki olduğu iddia edilmiştir. Tip 2 DM'nin tedavisinde kullanılan oral hipoglisemik pioglitazonun, MK riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Antidiyabetik ajan metforminin MK'de muhtemel antikanser aktiviteye ve Cisplatin ile sinerjistik etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Kadınlarda MK gelişme olasılığı daha düşük olsa da daha kötü kansere özgü sağ kalım (CSS) oranları ve daha yüksek tümör evreleri bildirilmiştir. Erken yaş menopozun ( $\leq 45$  yaş) artmış MK riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

## PATOLOJİ

Primer mesane kanserlerinin %90'dan fazlası ÜK'dir. KİMK tamamı yüksek grade kabul edilir. Ürotelyal

karsinomun mikropapiller, sarkomatoid, skuamöz ve glandüler farklılaşma gibi çeşitli alt histolojileri de mevcuttur. Mikropapiller histolojiye sahip T1 yüksek dereceli ÜK ve mesanenin kas invaziv saf skuamöz hücreli karsinomu (SCC) primer radikal sistektomi (RS) ve lenf nodu diseksiyonu (LND) ile tedavi edilmelidir. Adenokarsinomlar ürotelyum veya urakustan kaynaklanabilir. Kasa invaze saf mesane adenokarsinomu RS ve LND ile tedavi edilmelidir. Mesane kanserinin saf nöroendokrin varyantları nispeten nadirdir ancak yüksek patolojik aşamalarda veya metastatik hastalıkla birlikte ortaya çıkarlar. Nöroendokrin mesane tümörlerinin standart tedavisi neoadjuvan kemoterapi (NAC) ve RS'dir.

## KLİNİK EVRELEME

EAU kılavuzu evreleme için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) Sınıflandırmasını önermektedir (Şekil 1). Vasküler ve lenfatik invazyonun bağımsız bir prognostik önemi vardır. Bölgesel olmayan LN metastazı, diğer uzak metastazı olan hastalara göre daha iyi hayatta kalma oranına sahiptir (M1a). T2 ve T3 alt evrelemesinin prognostik değeri olduğu rapor edilmiştir. Klinik ve patolojik T ve N evreleme uyumsuzluğunun çok yaygın olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. NAC ve RS sonrası evreleme yapılabilir ve ypTNM olarak belirtilmelidir. NAC ve sistektomi sonrası ypT0N0 daha iyi prognoz ile ilişkilidir.

## TEŞHİS VE DEĞERLENDİRME

Ağrısız pıhtılı makroskopik hematüri en sık başvuru şikayettir. Bunun dışında mikroskopik hematüri, urgency, dizüri, idrar sıklığında artış ve daha iler-

<b>T - Primer tümör</b>	
TX	Primer olarak tümör tespit edilmemiştir.
T0	Primer tümör için bir kanıt bulunmamaktadır.
Ta	Non invaziv papiller kanser
Tis	Karsinoma in-situ 'Flat(Non-Papiller) tümör'
T1	Subepidermal bağ dokusunu invaze etmiş tümör
T2	Kası invaze etmiş tümör T2a Tümör yüzeysel kasları invaze etmiş (iç yarısını) T2b Tümör derin kasları invaze etmiş (dış yarısını)
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş T3a Mikroskopik olarak T3b Makroskopik olarak (mesane dışı kitle)
T4	Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus, Vajina, Pelvik duvar, Abdominal duvarı invaze ettiyse T4a Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus veya Vajinayı işgal ettiyse T4b Tümör Pelvik duvarı veya Abdominal duvarı invaze ettiyse
<b>N - Bölgesel Lenf Nodları</b>	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Gerçek pelvis içinde tek bir lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N2	Gerçek pelvis içinde birden fazla lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N3	Kommon iliak lenf nodlarına bir veya birden fazla metastaz
<b>M- Uzak metastaz</b>	
M0	Uzak metastaz yok M1a Bölgesel olmayan lenf nodlarına M1b Diğer uzak metastazlar

Şekil 1. Mesane kanserinde TNM sınıflaması

lemiş tümörlerde pelvik ağrı ve idrar yolu tıkanıklığına bağlı semptomlar yer alır. Metastatik olgularda metastazın yeri ve durumuna göre ek semptomlar bulunabilir.

Anestezi altında iki elle muayene (BMM), rezeksiyon öncesinde ve bitiminde mesane boş halde ve Foley kateteri olmadan yapılmalıdır. Orijinal olarak Marshall tarafından tanımlanan BMM bulguları şunlardır: *T2a*: ele gelmez; *T2b*: sert ancak üç boyutlu kütle yok; *T3a*: hareketli üç boyutlu kütle; *T4a*: prostat, vajina veya rektum gibi komşu yapıları istila etmiş; *T4b*: pelvik yan duvara sabitlenmiş ve hareketli değil.

## GÖRÜNTÜLEME

EAU kılavuzu KİMK hastalarında evreleme için göğüs, karın ve pelvis bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanılmasını önermektedir. Karın ve pelvik BT, daha çok

perivezikal yağ ve komşu organlara invazyonu tespit etmek için faydalıdır. Transuretral rezeksiyon (TUR) öncesi görüntüleme yapılmamışsa işlemden 7 gün sonraya ertelenmelidir. Üst sistem (UUT) lokal evrelemesi için BT ürografi (BTU), mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. EAU kılavuzu, kontrendike olmadığı sürece BTU kullanılmasını; aksi halde manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) tercih edilmesini önermektedir.

Manyetik rezonans görüntülemenin lokal tümör evresini tespit etmede BT'den daha üstün olduğu kabul edilir. EAU kılavuzları radikal tedavi, gözlem ve mesane koruyucu cerrahide hasta seçimi ve sistemik tedaviye yanıtı değerlendirmek için MRI önermektedir. MR ürografi, BTU yapılamayan hastalarda endikedir. MRI'nın tümör derecesini ve kemoresistivitesini öngörmeye yararlı olduğu rapor edilmiştir. EAU kılavuzu, MRI görüntülerinin VI-RADS önerilerine

göre elde edilip yorumlanmasını ve mümkünse her zaman TUR'dan önce MRI çekilmesini önermektedir. Kreatinin klerensi <30 mL/dak olduğunda gadolinyum bazlı kontrast maddeye bağlı nefrojenik sistemik fibrozis riski hatırlanmalıdır. Evreleme BT'sinde hidronefroz varlığının sistektomi sırasında artmış ekstra-vezikal hastalık riskiyle ilişkili olduğu iddia edilmiştir.

Pozitron emisyon tomografisi ve BT'nin (PET/CT) KİMK uzak metastazlarını evrelemedeki rolüne ilişkin kanıtlar hala sınırlıdır. Daha çok lenf nodu (LN) metastazlarının varlığı durumunda lokal tedaviye rehberlik edecek ek bilgiler sağlayabilir. BT ve MRI, sırasıyla akciğer ve karaciğer gibi uzak metastazları tespit etmek için tercih edilen tanı yöntemleridir. Tüm vücut MRI, kemik metastazlarının teşhisinde kemik sintigrafisine göre daha duyarlı ve spesifiktir. Hastanın beyin metastazını düşündürecek spesifik semptomları veya belirtileri olmadığı sürece beyin görüntülemesi rutin olarak endike değildir. Gelecekteki eğilimlere PET/MRI ve ICG-99mTc-nanokolloid lenfosintigrafiler gösterilebilir.

## KAS İNVAZİV VE METASTATİK MESANE KANSERİ VE SAĞLIK DURUMU İLİŞKİSİ

Kırılgnlık, stres etkenlerine yanıt verme yeteneğinin azalmasıyla oluşan bir sendromdur. Yaş, sarkopeni, serum albümin seviyeleri ve komorbidite değerlendirilmesinin prognostik önemleri gösterilmiştir. EAU kılavuzları KİMK olan yaşlı/zayıf hastalarda mesane koruyucu tedavi veya RS kararının tümörün evresine ve kırılgnlık (*frailty*) derecesine dayandırılması; komorbiditenin Charlson Komorbidite İndeksi gibi doğrulanmış puanlamalarla değerlendirilmesini önermektedir.

### Prognostik Belirteçler

RS ve LND sonrası en önemli histopatolojik prognostik değişkenler tümör evresi ve LN durumudur. Mesane boynunda veya mesanenin trigonunda yer alan tümörlerin nodal metastaz olasılığının yüksek olduğu düşünülmektedir. Lenfovasküler invazyon, yüksek nüks ve kansere özgü mortalite (CSM) riskiyle ilişkilidir. LN yoğunluğunun prognostik değer açısından LN (+) hastalık için TNM evreleme sisteminden daha iyi performans gösterdiği öne sürülmüştür. Ancak LN yoğunluğunu net ifade edebilecek LN sayısı valide edilememiştir. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3)'ün, kemoterapi direnci ile ilişkili olabileceği belirtilse de KİMK tedavisinde moleküler varyanta göre

uyarlanmış tedavi henüz standart değildir.

### Prediktif Belirteçler

Sekonder KİMK'li hastaların, primer KİMK'li hastalara göre NAC'ye yanıtı daha kötüdür. NAC sonrası progresyon gösteren hastalar, yalnızca sistektomi ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında daha kötü kansere spesifik yaşam (CSS) oranına sahiptirler. FGFR2/3'teki değişikliklerin, FGFR inhibitörlerine verilen yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek tümör mutasyon yükünün PD-L1 blokajına ve platin bazlı kemoterapiye yanıtı ön gördüğü belirtilmiştir. Umut verici olmasına rağmen, şu anda klinik uygulamada rutin olarak kullanılan, onaylanmış öngörücü moleküler belirteçler bulunmamaktadır.

## TEDAVİ

### Kas İnvazif Mesane Kanserinde Radikal Sistektomi ve Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

Klinik T2-T4a, N0M0 hastalığı olan hastalar için RS + çift taraflı pelvik LND ve üriner diversiyon, altın standart tedavi olmaya devam etmektedir. EAU kılavuzu T2-T4a, N0M0 hastalığı veya çok yüksek riskli KİOMK olan hastalara RS önerilmesini; ayrıca hasta NAC almadığı sürece, ilerleme ve CSM riskini artıracağından RS'yi 3 aydan fazla geciktirmemeyi önermektedir. RS'nin ayrılmaz bir parçası olarak LND gerekliliğini vurgulamaktadır. Kurtarma sistektomisi, EAU tarafından lokal ileri tümörleri (T4b) olan hastalara veya daha az invaziv yöntemlerle kontrol mümkün değilse semptomları olan hastalara palyatif tedavi olarak önerilmektedir.

Erkeklerde standart RS mesanenin, prostatın, seminal veziküllerin, distal üreterlerin ve bölgesel LN'lerin; kadınlarda ise mesanenin, tüm üretranın ve komşu vajinanın, uterusun, distal üreterlerin ve bölgesel LN'lerin çıkarılmasını içerir. EAU kılavuzuna göre seçilmiş hastalarda uygulanabilen '*Seksüel Koruyucu Teknikler*' in genel yaşam kalitesini iyileştirme potansiyeli olmasına rağmen RS hala altın standart olmaya devam etmektedir.

### Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

Mesane kanseri için primer lenfatik drenaj bölgesi internal iliak, eksternal iliyak, obturator ve presakral LN içerir. Standard, genişletilmiş ve süper genişletilmiş LND tanımlanmıştır. EAU kılavuzuna göre standard LND'ye karşı genişletilmiş LND'nin RS sonrası sağ

kalımı iyileştirdiğini destekleyen veriler vardır ancak LND'nin optimal boyutuna ilişkin kesin bir kanıt mevcut değildir. Yalnızca evreleme perspektifinden bakıldığında, standart bir LND'nin, N+ hastalığı olan hemen tüm hastaları tanımlamak için yeterli olacağı düşünülebilir. Çıkarılan mutlak LN sayısının hem N+ hem de N- hastalarda önemli prognostik bilgi ve evreleme doğruluğu sağladığı gösterilmiştir. Yeterli bir diseksiyon için gerekli LN sayısı için çoğu çalışmada 9-16 aralığında sayılar bildirilmektedir.

Lenf nodu yoğunluğu (LNY), pozitif nodların çıkarılan toplam nod sayısına göre yüzdesini ifade eder. %20'lik bir LNY değerinin prognostik önemi olduğu bildirilmiştir. Ekstranodal yayılımın da hem hastalık nüksü hem de CSM ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu düşünülmektedir.

## KAS İNVAZİF MESANE KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

EAU kılavuzuna göre cN0M0 KİMK'de planlı definitif cerrahi öncesinde NAC uygulanmasının teorik avantajları arasında mikrometastatik hastalık yükünün düşük olmasının beklendiği en erken zamanda kemoterapinin uygulanması, sistektomi öncesi kemoterapinin muhtemel tolere edilebilirliğinin ve hasta uyumunun daha iyi olması, hastaların NAC'ye yanıt sonrası evrelemede (ypT0, ≤ ypT1, ypN0) daha iyi bir patolojik sonuca sahip olabilmesi, NAC nedeniyle gecikmiş cerrahinin sağkalm üzerine olumsuz etkisinin kanıtlanmış olmaması ve NAC'nin cerrahi morbidite sonucunu etkilemediğinin gösterilmiş olmasıdır. Ancak bu hastalardaki çekinceler NAC'nin muhtemel bir yüksek evreleme durumunda aşırı tedavi olması, cinsiyetin kemoterapötik/onkolojik sonuçlar üzerinde etkisi olabilmesi (Kadın hastalar, erkek hastalara kıyasla NAC'ye daha iyi yanıt verme eğilimindedir) ve yalnızca sisplatin-kombinasyon kemoterapisine uygun hastalarda kullanılabilmesidir.

NAC ile beş yılda hayatta kalma oranında %8'lik mutlak bir iyileşme rapor edilmiştir. Karışık histolojiye sahip hastalar da NAC için değerlendirilmelidir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları klinisyenlerin cT2N0M0 hastaları için neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi güçlü bir şekilde düşünmelerini ve cT3-T4aN0M0 hastaları için neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi önermeleri gerektiğini belirtmektedir. EAU kılavuzları T2-T4aN0M0 hastaları için NAC önermektedir ve bunun her zaman sisplatin bazlı bir kombinasyon rejimi olması gerektiğini belirtmektedir. Bu önerilere ve NAC'yi destekleyen kanıtlara rağmen güncel pratikte yeterince NAC kullanılmadığı-

na dair yayınlara rastlamak nadir değildir.

## KAS İNVAZİV MESANE KANSERİNDE AMELİYAT ÖNCESİ RADYOTERAPİ

EAU kılavuzu ameliyat edilebilir KİMK için yalnızca evrelemenin düşürülmesine neden olup sağkalmı iyileştirmede için ameliyat öncesi radyoterapi (RT) önermemektedir.

## KAS İNVAZİF MESANE KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ

### Adjuvan platin bazlı kemoterapinin rolü

Adjuvan kemoterapinin faydaları hakkındaki argümanlar kemoterapinin doğru patolojik evreleme sonrasında uygulandığından mikro metastaz riski düşük olan hastalarda tedaviden kaçınıldığı ve kesin cerrahi tedavide gecikme olmadığı üzerindedir. Buna rağmen tümörün in vivo kemosensitivitesinin değerlendirilmesi mümkün olmadığından aşırı tedavi kaçınılmaz bir sorundur. Ayrıca ameliyat sonrası morbidite nedeniyle kemoterapide gecikme veya kemoterapinin tolere edilememesi söz konusu olabilir.

EAU Kılavuzuna göre NAC almayan yüksek riskli hastalar (pT3, 4 ve/veya N+ M0) için adjuvan sisplatin bazlı kemoterapinin etkinliği ile ilgili çalışmalar kesin kanıya varacak kadar güçlü değildir. NCCN kılavuzları, adjuvan kemoterapi yerine NAC tercih etmektedir; ancak pT3-4 veya N(+) hastalık durumunda adjuvan kemoterapinin düşünülmesini önermektedir.

### Adjuvan immünoterapinin rolü

Adjuvan Nivolumab, FDA tarafından ameliyat sonrası tekrarlama riski yüksek olan ÜK hastalarının adjuvan tedavisi için; EMA tarafından da tümör hücre PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 olan ve KİMK'nin radikal rezeksiyonundan sonra yüksek nüks riski taşıyan hastaların tedavisi için onaylamıştır.

EAU Kılavuzu NAC verilmemişse, pT3/4 ve/veya pN(+) hastalığı olanlara adjuvan sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisini; adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan veya adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi reddeden pT3/4 ve/veya pN+ hastalığı olan seçilmiş olgularda adjuvan nivolumabı önermektedir.

### Ameliyat Sonrası Radyoterapi

Adjuvan RT, RS'i takiben pT3/pT4 pN0-2 hastalarda düşünülebilir; ancak bu yaklaşım, yalnızca sınırlı sayıda

çalışmada değerlendirilmiştir. Daha uygun olarak NAC ile tedavi edilmeyen hastalar için, adjuvan kemoterapi kürleri arasında adjuvan radyasyonun sandviçlenmesi mantıklı olabilir.

## ADJUVAN KEMORADYASYON

EAU kılavuzu pT3b-4 veya pozitif LN/cerrahi sınırlar saptanan olgularda RS'yi takiben kemoterapiye ek olarak adjuvan RT sunmayı önermektedir. İlerlemiş ve varyant mesane kanserinin yönetimine ilişkin EAU-ESMO konsensusuna göre; cT4 veya cN+ hastalarda, sonuç açısından küratif olmaktan çok palyatif olabileceği kabul edilerek radikal kemoradyoterapi önerilebilir. Ameliyat edilemeyen lokal ileri tümör vakalarında lokal kontrolü geliştirmek için kemoradyoterapi verilebilir.

## MESANE KORUYUCU YAKLAŞIMLAR

Mesane korunması, iki farklı popülasyonda dikkate alınması gereken iyileştirici bir amaç paradigmasıdır: (1) komorbiditeler ve kırılabilirlik nedeniyle yüksek ameliyat riskleri olan hastalar (2) radikal sistektomiye uygun ancak hastalık yükü sınırlı, yeterli normal mesane fonksiyonu olan ve mesanelerini korumak için motive olan hastalar. Mesane koruyucu tedavi durumunda hastanın uygunluğu açısından önemli belirleyiciler CIS ve hidronefrozun mevcudiyetidir.

### Mesane Tümörünün Transüretal Rezeksiyonu

EAU kılavuzu çoğu hasta fayda görmeyeceği için mesane tümörünün transüretal rezeksiyonunu küratif bir tedavi seçeneği olarak tek başına önermemektedir. Bunun yerine üçlü tedavi yaklaşımının (TMT) bir bileşeni olarak düşünmek daha rasyoneldir.

### External Beam Radyoterapi

MK'de küratif EBRT için hedef toplam doz 64-66 Gy veya alternatif olarak 20 fraksiyonda 55 Gy'ye kadar orta derecede hipofraksiyone EBRT'dir. Sonuç için önemli prognostik faktörler yaş, evre, EBRT'ye yanıt, tümör boyutu, hidronefroz, CIS ve başlangıçtaki TUR'un tamamlanmış olmasıdır. EAU kılavuzu birincil tedavi olarak RT tek başına önermemektedir; daha çok radikal cerrahiye veya eş zamanlı kemoterapiye uygun olmayan hastalarda alternatif bir tedavi olarak ve/veya kanamanın kontrol altına alınmasında değerlendirilebilir.

## Üç modaliteli mesane koruma tedavisi

*Cerrahiye Uygun Hastalarda Trimodal Terapi:* Genel olarak unifokal ve küçük (en büyük ölçümde <4 cm), görüntüleme belirgin ektravezikal yayılımı olmayan, hidronefroz tespit edilmemiş ve TUR ile tamamen rezeke edilecek büyüklükte tümörü ve normal mesane fonksiyonlarına sahip uyumlu olgularda tercih edilmektedir. KİMK hastalarının %6-19'unun bu kriterleri karşıladığı tahmin edilmektedir. Mesane fonksiyonu zayıf veya yaygın CIS olanlarda, radikal cerrahi düşünülmektedir.

Trimodalite tedavisi TUR, kemoterapi ve RT kombinasyonu şeklindedir. TUR + RT kombinasyonu mesane ve komşu LN'da maksimum lokal tümör kontrolü sağlanabilir. Radyo-hassaslaştırıcı kemoterapi veya diğer radyo-hassaslaştırıcılar yardımıyla RT etkisi güçlendirilir. Platin bazlı kombinasyon kemoterapisi mikrometastazları hedefler. TMT'nin amacı onkolojik sonuçtan ödün vermeden mesaneyi ve yaşam kalitesini korumaktır ancak bu durum çok yakın multidisipliner iş birliği ve yüksek düzeyde hasta uyumluluğunu gerektirir.

*Cerrahi Açından Uygun Olmayan Hastalar İçin Üç Yönelimli Terapi:* Bu hastalar için tek tip kabul edilmiş bir protokol yoktur.

## PARSİYEL SİSTEKTOMİ

KİMK için oldukça seçilmiş hastalarda NAC ve parsiyel sistektomi kombinasyonu da rapor edilmiştir. CIS varlığı parsiyel sistektomiye kontrendikasyon olarak kabul edilir.

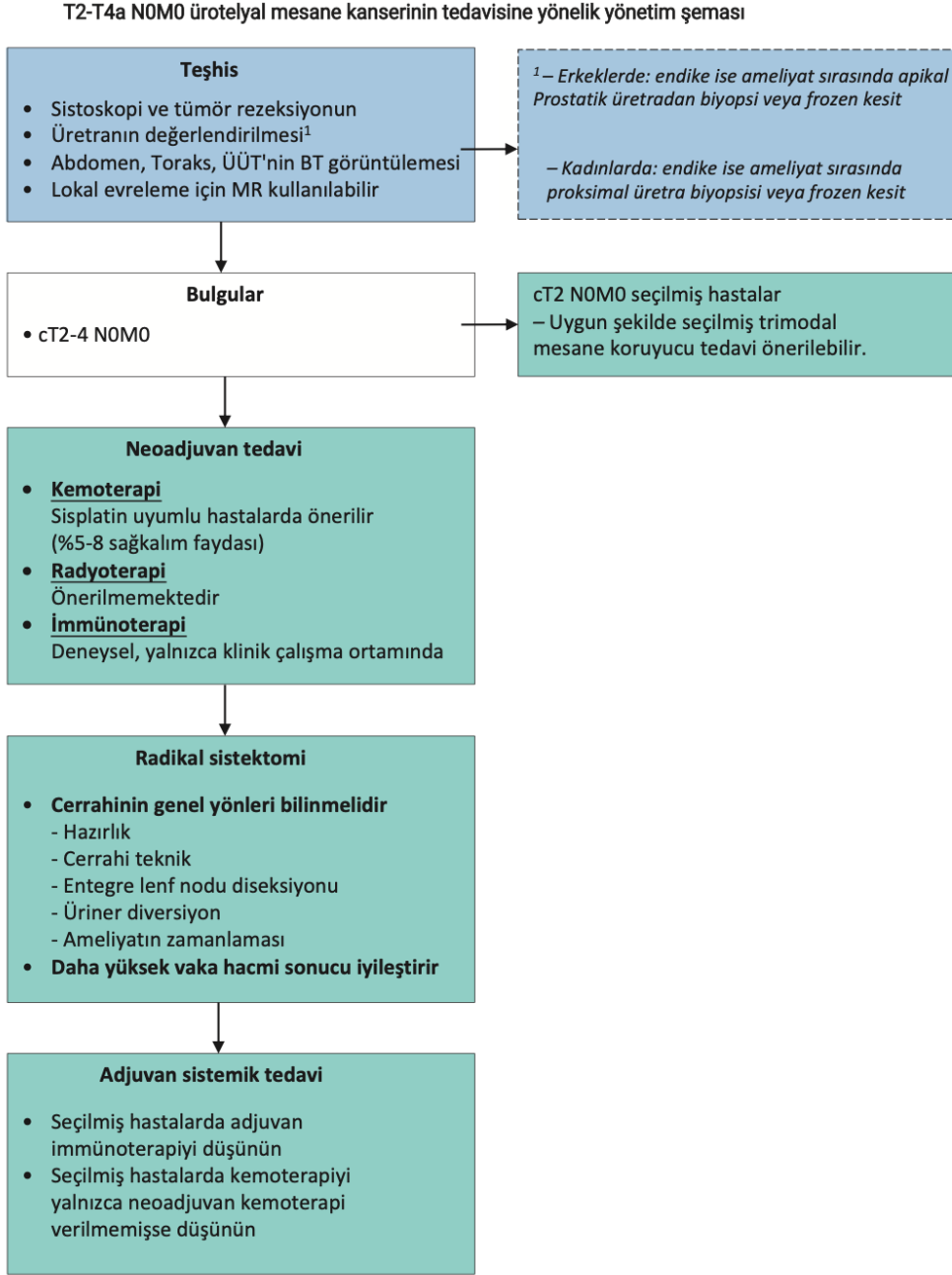
KİMK de tedavi algoritması şekil 2'de özetlenmiştir.

## KAS İNVAZİF MESANE KANSERİ İÇİN PROGNOSTİK NOMOGRAMLAR

Uluslararası Mesane Kanseri Konsorsiyumu (IBCC), Mesane Kanseri Araştırma Konsorsiyumu (BCRC), Mesane Kanseri Risk Değerlendirmesi (COBRA) gibi nomogramlara moleküler belirteçlerin eklenmesi tanısal doğruluğa daha fazla yardımcı olma potansiyeline sahiptir.

## METASTATİK MESANE KANSERİ

Ciddi toksisitesi olan MVAC protokolüne alternatif daha az toksik rejimleri araştıran EV-302/KEYNOTE-A39 ve



**Şekil 2.** Kasa invaze mesane kanserinde (T2-4a NOM0) tedaviye yönelik yönetim şeması

Checkmate-901 çalışmalarının sonuçlarının sunulmasından sonra metastatik ÜK (mÜK) tedavisi neredeyse tekrar düzenlenmiştir.

Buna göre daha önce tedavi görmemiş mÜK'li hastalar kombinasyon tedavileri için uygun olanlar veya kombinasyon tedavileri için uygun olmayanlar şeklinde iki kategoriye ayrılabilir. Kombinasyon tedavisine uygun hasta kriterleri ECOG performans durumu (PS) 0-2, GFR  $\geq 30$  ml/dak ve enfortumab vedotin (EV) ve Pembrolizumab tedavisine uygun yeterli organ fonksiyonlarına sahip olmak diye tanımlanmıştır.

Kemoterapi uygulaması açısından hastalar sisplatin uygunluğuna göre tablo 1'de gösterildiği gibi gruplandırılırlar.

## METASTATİK MESANE KANSERİNDE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

### Kombinasyon Tedavisine Uygunsa Birinci Basamak Tedavi

Antikor ilaç konjugatı *enfortumab vedotin (EV)* ve kontrol noktası inhibitörü (CPI) *pembrolizumab* kombinasyon

**Tablo 1.** Metastatik ürotelyal karsinomun birinci basamak tedavisi için platin uygunluğunun tanımları

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

yonu Sisplatin içeren kemoterapiye uygun olmayan, lokal ilerlemiş veya metastatik ÜK'li hastalar için FDA onayı almıştır.

*EV kontrendike veya EV mevcut değilse:* Kontrolsüz diyabeti olan, periferik nöropati derecesi  $\geq 2$  olan ve önceden mevcut önemli cilt bozuklukları gibi EV uygun olmayan veya tedaviyi reddedebilecek hastalarda ve/veya EV tedarik edilemiyorsa sisplatin/gemsitabini takiben avelumab idamesi veya sisplatin/gemsitabin ile nivolumab kombinasyonu tercih edilmelidir. Sisplatin için uygun olmayan ancak karboplatin için uygun olan hastalar sisplatin yerine Gemsitabin+Karboplatin kombinasyon kemoterapisi almalıdır.

*Kontrol noktası inhibitörü (CPI) tedavisine kontrendikasyon varsa:* Platin uygunluğuna göre kombinasyon kemoterapisi kullanılır (Cisplatin veya karboplatin + gemsitabin).

### Kombinasyon Tedavisine Uygun Değilse Birinci Basamak Tedavi

FDA, sisplatin tedavisine uygun olmayan PD-L1 (+) hastaların birinci basamak tedavisi için hem atezolizumab hem de pembrolizumabı onaylamıştır. Hasta daha ileri kansere özgü sistemik tedaviye aday değilse, tek başına en iyi destekleyici bakımı düşünmek gerekir. Platin kemoterapisine uygun olmayan hastalar için tanımlanmış standart bir tedavi yoktur. Birinci basamakta PS ve viseral metastazların durumu hayatta kalma için bağımsız prognostik faktörlerdir.

### İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ

Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen veya ilerleme gösteren hastalar için net bir standart ikinci basamak kemoterapi yoktur. Birinci basamak kemoterapide başarısız olan hastaların prognozu kötüdür. İkinci basamakta olumsuz prognostik faktörler şunlardır: karaciğer metastazı, PS  $\geq 1$  ve düşük hemoglobin (<10 g/dL).

### Önceki EV + CPI'dan Sonra

1. Platin içeren kombinasyon kemoterapisi (sisplatin veya karboplatin artı gemsitabin) önerilir.
2. *Tanımlanmış FGFR değişiklikleri varsa:* Bir pan-FGFR tirozin kinaz inhibitörü olan erdafitinib, platin içeren kemoterapiyi takiben FGFR2/3 duyarlı mÜK için FDA onaylı hedefe yönelik bir ajandır.
3. *Antikor ilaç konjugatı sacituzumab govitecan* trofoblast hücre yüzeyi antijeni 2'yi (Trop-2) hedef alır. Metastatik ÜK için hızlandırılmış FDA onayı almıştır.
4. *Tek ajanlı kemoterapi* (dosetaksel, paklitaksel, vinflunin) düşünülür. Vinka alkaloidinden elde edilen antitübülin bir ajan olan Vinflunin şu anda Avrupa'da mÜK için ikinci basamak ajan olarak onaylanmıştır.

### Önceki Platin Bazlı Kemoterapi +/- CPI den Sonra

*Enfortumab vedotin.* EV tedavisi, platin kemoterapisi ve IO (avelumab) sonrasında ilerleme durumunda standarttır ancak bu hastaların çoğunluğu, genellikle birinci basamakta EV + pembrolizumab için adaydırlar.

*FGFR değişiklikleri varsa:* Erdafitinib

*Daha önce CPI yoksa:* Atezolizumab, durvalumab ve IO, PD-L1'e bağlanan monoklonal antikorlardır. Pembrolizumab ve nivolumab, PD-1'e bağlanan monoklonal antikorlardır. Pembrolizumab, daha önceki platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında ilerleme kaydeden hastalar için onaylanmıştır. Atezolizumab, yüksek PD-L1 ekspresyonu durumunda sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan ilerlemiş veya metastatik ÜK'li hastalar için onaylanmıştır.

*Sacituzumab govitecan*

*Tek ajanlı kemoterapi* (dosetaksel, paklitaksel, vinflunin).



### EV, CPI, Platin Bazlı Tedaviden Sonra İleri Tedavi

Pemetrexed (antifolat ajan), piritrexim (antifolat ajan) ve ixabepilon (doğal epotilon B'nin yarı sentetik bir analogu) ile yapılan çalışmalarda ciddi yan etkiler saptanmıştır.

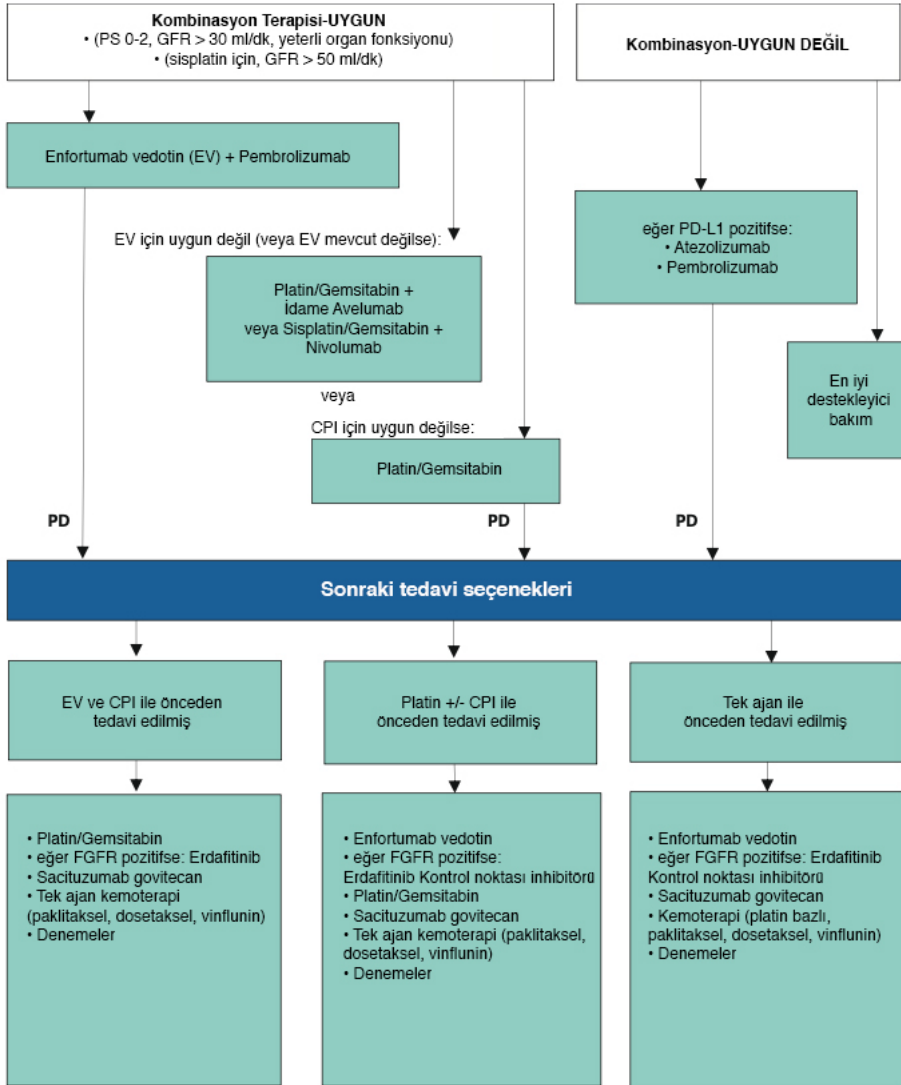
Gemsitabin/sisplatin tedavisini takiben ilerleme kaydeden hastalarda ikinci basamak MVAC, seçilmiş hastalar için bir seçenek olabilir.

Metastatik ÜK de tedavi algoritması şekil 3'te özetlenmiştir.

**Metastatik Hastalığın Saf ÜK Dışındaki Histolojile Sistemik Tedavisi:** ÜK 'ye ek olarak alt tip(ler) veya farklı varyant(lar) da bulunuyorsa saf ÜK 'nin baskın olması durumunda, bu hastaların saf ÜK histolojisine sahip hastalar gibi tedavi edilmesi önerilir.

**Kemik metastazı olan hastaların tedavisi:** İlerlemiş/metastatik ÜK hastalarında metastatik kemik hastalığı (MBD) prevalansı %30-40'tır ve ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki ve mortalite artışıyla ilişkilidir. Zoledronik asit gibi bifosfonatlar ve RANKL'a (nükleer faktör κB ligandının reseptör aktivatörü) bağlanan ve nötralize eden Denosumab, MBD hastalarında kan-

#### Metastatik Ürotelyal Kanser Yönetimi Akış Şeması



\*EV = enfortumab vedotin; FGFR = fibroblast büyüme faktörü reseptörü; GFR = glomerüler filtrasyon hızı; PS = performans durumu; CPI = kontrol noktası inhibitörü; PD-L1 = programlanmış ölüm ligandı 1; PD = programlanmış ölüm

Şekil 3. Metastatik mesane kanserinde tedavi algoritması

ser türüne bakılmaksızın düşünülmelidir. Bu hastalar, çene osteonekrozu ve hipokalsemi gibi olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve kalsiyum/D vitamini takviyesi almalıdır. Zoledronik asit için doz böbrek fonksiyonuna göre ayarlanırken denosumab için gerekli değildir.

Devam eden çalışmalarda birinci basamakta bir immün kontrol noktası inhibitörünün sitotoksik kemoterapiyle kombinasyonu ve sistektomi sonrası yüksek riskli hastalar için adjuvan ortamda immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı incelenmektedir.

## DİĞER HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ AJANLARI

*Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Tedavisi:* İlerlemiş ÜK hastalarda bevacizumabın gemsitabin/sisplatin kombinasyonunun rolünü tanımlamayı amaçlayan bir faz III gruplar arası çalışmanın sonuçları beklenmektedir. Bir tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib, sisplatin uygun olmayan ilerlemiş ÜK hastaların %8'inde kısmi yanıt ve %54'ünde hastalık stabilizasyonu göstermiştir.

*Epidermal Growth Factor Reseptör (EGFR) Tedavisi:* Cetuximab, EGFR'ye karşı monoklonal bir antikordur. Daha önceden KT almış olan hastalar üzerinde tek başına etki göstermemiştir. Pacitaxel kombinasyonu ile etkiyi arttırmış gibi görünmektedir.

## TAKİP

### Kas İnvaziv Mesane Kanseri Takip

Hastalığın tekrarlama oranı genellikle tedaviden sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar. Sistektomi sonrası rekürrens ve hayatta kalmanın en güçlü prediktörleri patolojik tümör evresi ve nodal metastaz varlığıdır. Bu faktörlere cerrahi sınır durumu da eklenerek nüks için üç risk grubu tanımlanmıştır: *Düşük risk*, <pT3 hastalık; *Orta risk*, pT3-4, negatif marjlar ve tanımlanmış 10' dan fazla LN; *Yüksek risk*, pozitif marjlarla beraber pT3-4 veya tanımlanmış 10' dan az LN varlığı.

RS ile tedavi edilen hastaların %50'ye varan kısmında uzak nüks görülebilir. Patolojik evre ve nodal tutulum risk faktörleridir. Uzak nüksün en olası bölgeleri LN, akciğer, karaciğer ve kemiktir. Uzak nükslerin yaklaşık %90'ı RS'den sonraki ilk üç yıl içinde ortaya çıkar. Platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen ilerleyici hasta-

lığı olan hastaların ortalama hayatta kalma süresi 9-26 aydır. Üretral nüks riski olan erkek hastalarda üretranın takibi endikedir. Üst idrar yolu ÜK (UTUC)'leri geç nükslerin en sık görülen bölgeleridir. Multifokalite ve pozitif üretral veya üretral sınırlar riski artırır.

## Sürveyans için zaman çizelgesi

EAU Kılavuz Paneli tarafından önerilen program üçüncü yıla kadar yılda iki kez, ardından yıllık BT taramasını içermektedir. UTUC gelişme riski yüksek olan olgularda UUT'nin görüntülenmesi için BT kullanılmalıdır. Takibi durdurmanın kesin zamanı iyi bilinmemektedir ve riske uyarlanmış bir program önerilmiştir. TMT'den sonra sistoskopik değerlendirme ve uzak nüksü veya mesane dışında nüksü değerlendirmek için toraks ve batin BT ile takip görüntülenmesi gereklidir. Metastatik ÜK nedeniyle kemoterapi sonrası kısmi veya tam yanıt alınan hastaların düzenli takip edilmesi gerekmektedir. Tedavi amaçlı RS sonrası nüksü saptamak için, ameliyattan sonraki beş yıla kadar toraks ve karın BT'sinin çekilmesi önerilir.

## KAYNAKLAR

1. Martini A, Jia R, Ferret BS, et al. Tumor downstaging as an intermediate endpoint to assess the activity of neoadjuvant systemic therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2019; 125(18): 3155-3163.
2. Marshall VF. The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. *J Urol*. 1952; 68(4): 714-723.
3. Panebianco V, Briganti A, Boellaard TN, et al. Clinical application of bladder MRI and the Vesical Imaging-Reporting and Data System. *Nat Rev Urol*. 2024; 21(4): 243-251.
4. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGI398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov*. 2018; 8(7): 812-821.
5. Liu C, Liu Z, Jin K, et al. Integrative tumour mutation burden with CD39 and PD-L1 for the prediction of response to PD-L1 blockade and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer patients. *Br J Cancer*. 2022; 127(9): 1718-1725.
6. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. *Eur Urol*. 2013; 64(5): 837-845.
7. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023; 389(19): 1778-1789.
8. Bellmunt J, Guix M. New agents for bladder cancer. *Ann Oncol*. 2010; 21 (7): 56-58.
9. EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Paris 2024.
10. Guzzo TJ, Christodouleas JP, Vaughn DJ. Management of muscle invasive and metastatic bladder cancer. *Campbell-Walsh-Wein Urology* 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p 4306-4413.



# Robotik Sistektomi ve Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu; Açık, Laparoskopik, Robotik

Ali Fuat ATMACA

Mesane kanseri erkeklerde görülen kanserler içinde 7. sırada yer almaktadır. Her iki cinsiyet göz önüne alındığında en sık görülen 10. kanserdir. Risk faktörleri ile tanı ve tedavi imkânlarındaki farklılıklar sebebiyle insidans ve mortalite oranları ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Tanı alan hastaların yaklaşık %75'i muakoza (Ta, carcinoma in situ [CIS]) veya subkozada (T1) sınırlı hastalığa sahiptir. Kırk yaş altı genç hastalarda yüzeysel tümör oranı daha yüksektir. Tedavi edilmeden kasa invaziv kanserlerde 6 ayda metastaz gelişme oranı % 38, 5 yıllık kanser spesifik mortalite oranı ise %86'dır. Agressif natüründen dolayı metastatik olmayan kasa invaziv kanserlerde mevcut kılavuzların önerisi cisplatin temelli neoadjuvan kemoterapi ve takip eden radikal sistektomidir. Radikal Sistektomi ayrıca yüksek riskli kas tutulumu olmayan bazı hastalara da önerilmektedir.

Laparoskopik sistektominin 1990'lı yıllarda uygulanmaya başlamasından önce geniş bir orta hat insizyonu ile açık sistektomi uygulanmaktaydı. Robotik radikal sistektomi (RRS) ise ilk defa 2003 yılında Menon ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Özellikle robotik cerrahinin yaygınlaşmaya başlaması ile birlikte 2010 yılında %26 olan minimal invaziv sistektomi oranı 2013 yılında %40'a yaklaşmıştır.

RRS için uygun hasta seçimi açık cerrahiden farklılık gösterebilir. Örneğin, pulmoner kapasitesi azalmış hastalar Trendelenburg pozisyonunu tolere edemeyebilir. Kompleks ve çok sayıda abdominal cerrahi geçirmiş hastalar laparoskopik cerrahi için uygun olmadığı gibi robotik cerrahi için de güçlük oluşturabilirler. RRS için kesin bir kontrendikasyon olmamakla beraber, yüksek Vücut Kitle İndeksi (VKİ), ileri evre hastalık (T4), büyük hacimli kitleler, kemoterapi ve radyoterapi sonrası kurtarma sistektomisi öğrenme eğrisinde yapılmaması gereken vakalardır. Abdominoperineal rezeksiyon, low

anterior rezeksiyon ve prostatektomi geçirmiş hastalar ile prostat veya rektum tümörleri gibi pelvik tümörler için radyoterapi almış hastaların cerrahilerinin de yine deneyimli cerrahlar tarafından yapılması gerekmektedir.

Geçmişte ameliyat öncesi mekanik barsak hazırlığı enfeksiyon ve anastomoz kaçağı riskini azalttığı düşüncesi ile rutin olarak önerilirdi. Fakat son yıllarda yara enfeksiyonu, sepsis, ileus ve hastanede yatış süreleri bakımından fark görülmediği, hatta ileum kullanıldığında mekanik ve antibiyotikli barsak hazırlığının daha fazla üriner ve clostridium difficile enfeksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Dolayısıyla kolon kullanımı için yeterli bir veri olmamakla beraber ileum kullanılacağı zaman barsak hazırlığına gerek olmadığı ve 6 saatlik açlığın yeterli olabileceği rahatlıkla söylenebilir. Hatta 2 saat öncesine kadar sınırlı sıvı alımına izin verilebileceği ve özellikle ameliyattan 2 saat önce karbonhidratlı sıvı alımının postoperatif dönemde açlık, susuzluk ile bulantı ve kusmayı azalttığı gösterilmiştir.

Diversiyon için barsak kullanımı postoperatif dönemde gastrointestinal motilitenin geri dönüşünde gecikmeye yol açmaktadır. Son zamanlarda  $\mu$ -opioid antagonisti olan alvimopan postoperatif ileusu azaltmak ve gastrointestinal motiliteyi hızlandırmak için kullanılmaktadır. Peroperatif alvimopan kullanılan hastalarda gastrointestinal iyileşme daha hızlı olmakta, hastanede kalış süresi kısalmakta ve ileus ile ilişkili morbidite önemli oranda azalmaktadır.

Bir diğer önemli konu venöz tromboemboli (VTE) profilaksisidir. VTE ameliyat sonrası erken dönemde görülebileceği gibi aylar sonra da ortaya çıkabilir. Erken dönemde VTE oranı %3-11 arasındadır. Abdominal ve pelvik malignite cerrahilerinde 4 hafta süre ile enoksiparin kullanımı ile VTE oranlarında 1 haftalık tedaviye göre önemli oranda düşme görülmektedir. Bu

yüzden onkolojik pelvik cerrahiden sonra 4 hafta tromboemboli profilaksisi önerilmektedir.

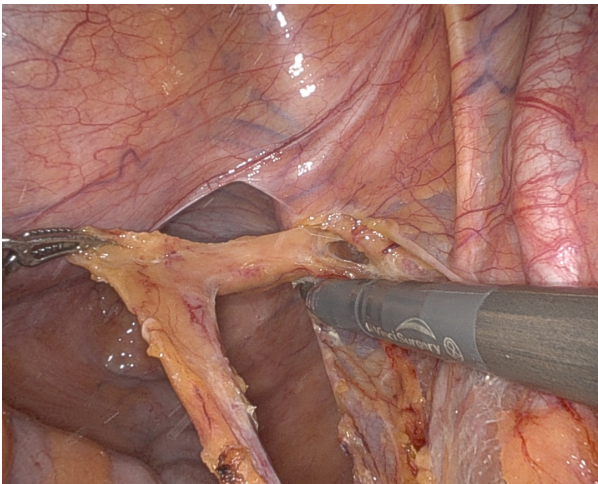
Antibiyotik profilaksisinde kullanılacak ajanlar ise hem aerob hem de anaeroblara karşı etkili olmalıdır. İkinci veya 3. Kuşak sefalosporinler bu amaçla tavsiye edilmektedir. İnsizyondan önce 1 saat içinde yapılmış olması gerekmektedir. Erkek hastalarda 24 saat, kadın hastalarda ise 48 saat tedaviye devam edilmelidir.

Cerrahi teknik laparoskopik ve robotik cerrahide, açık cerrahi prensipleriyle aynıdır. Hem sistektomi aşaması, hem lenf nodu diseksiyon aşaması hem de ilal kondüit ve kontinan diversiyon oluşturulma aşamalarında aynı yöntem ve prensipler uygulanmaktadır.

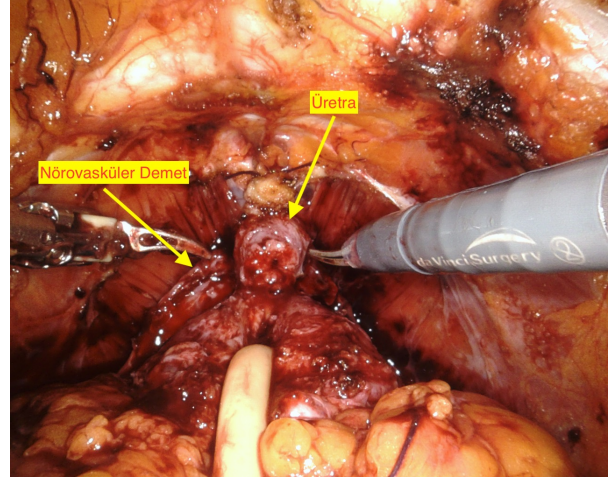
Preoperatif hasta hazırlığı bakımından da yöntemler arasında fark yoktur. Hasta sadece ameliyattan bir gün önce clear diyet almakta, 6-8 saatlik açlık ile ameliyata alınmaktadır. Eğer ileal loop yapılacaksa stoma bölgesi ameliyat öncesi işaretlenmektedir. Ameliyat başlarken rutin geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik profilaksisi yapılmaktadır. Venöz tromboemboli profilaksisi için kompresyon çorabı (varis çorabı) kullanılmakta ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmaktadır.

Ameliyatın her aşaması titizlik gerektirmekle beraber bazı teknik ipuçlarından bahsetmek önem arz etmektedir. Öncelikle üreter hasarını önlemek için periton dikkatli bir şekilde diseke edilir ve yeterince periüretral doku bırakılmasına özen gösterilir (Resim 1). Böbrek fonksiyonlarının maksimum korunması amacıyla üreterler mesane lateral pediküllerinin serbestlenmesi aşamasına kadar klempenmemelidir.

Eğer sinir koruyucu cerrahi yapılacak ise seminal veziküller dikkatli bir şekilde koter kullanmaksızın uç kısımlarına polimer ligasyon klipsleri konularak serbestlenmelidir.



Resim 1.

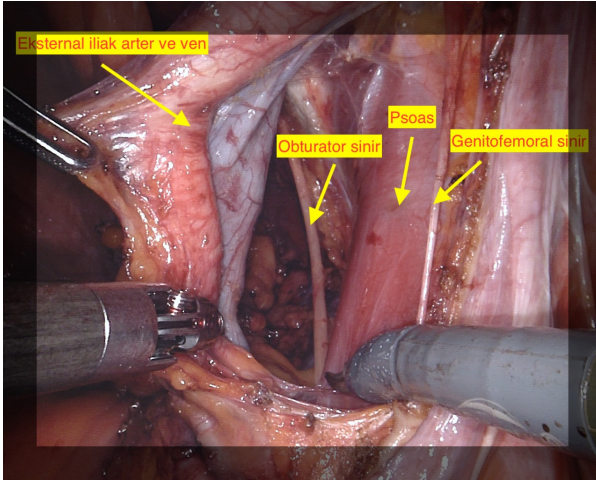


Resim 2.

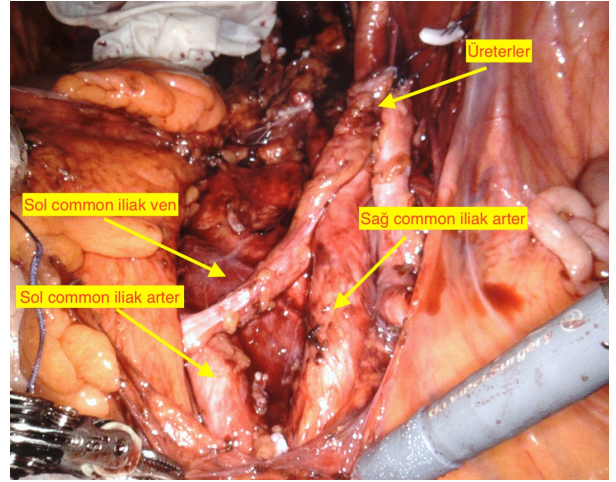
Lateral diseksiyon öncesi daha önce serbestlenmiş olan üreterler klemplemekte ve kesilmektedir. Üreterlerin proksimal uçlarındaki klipslere sütür bağlanarak bu şekilde üreterlerin daha sonra identifikasyonu ve üretero-ileal Wallis anastomoz sırasında pozisyone edilmeleri kolaylaşmaktadır. Bu aşamada üreter uçlarından frozen inceleme şart olmamakla beraber çoğunlukla tercih edilmektedir.

Üreterler serbestlendikten sonra seminal veziküllerin uç kısmına kadar hem sinir koruyucu hem de standart teknikte koterizasyon ile devam edilebilmektedir. Ancak bu aşamadan itibaren eğer sinir koruyucu işlem yapılacak ise polimer ligasyon klipsleri ile nörovasküler demetlerin ayrılması gerekmektedir. Puboprostatik ligamanlar düşülüp, DDV önce sütürle geçilip bağlandıktan sonra kesilebileceği gibi tercihe göre kesildikten sonra devamlı sütürle de kontrol edilebilir. İkinci yöntem sfinkter hasarını minimize etmesi bakımından tercih edilebilir. Kontinan diversiyon yapılacak hastalarda üretranın maksimum uzunlukta korunmasına dikkat edilmesi oldukça önemlidir (Resim 2). Üretra dikkatli bir şekilde diseke edilip anteriordan açılmakta ve kateter ortaya çıkarılmaktadır. Yine bu aşamada üretra kesildikten sonra tümörün operasyon sahasına dökülmesini engellemek için katetere polimer ligasyon klipsi konularak kesilmeli yahut üretra kesilmeden önce kateter çıkarılarak üretra klipsle kontrol edilmelidir.

Operasyonun sistektomi aşaması tamamlandıktan sonra lenf nodu diseksiyonuna geçilmektedir. Proksimal sınır aort bifurkasyonu, distalde cloquet nodu, lateralde genotifemoral sinir, medialde obturator sinir ve mesane lateral pedikülleri olmak üzere genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmakta, presakral lenf nodları da diseksiyon sahası içinde kalmaktadır. Ayrı-



Resim 3.



Resim 4.

ca eksternal iliak arter ve ven çepeçevre serbestlenerek damarların laterali ile psoas kasının medialindeki lenf nodları ve Marcille üçgenindeki lenf nodları da çıkarılmaktadır (Resim 3 ve 4). Lenf nodu diseksiyonu sırasında gerektiğinde polimer ligasyon klipsleri ve endoklipsler kullanılmaktadır.

Postoperatif erken dönemde hastaların rutin olarak yoğun bakıma alınmalarına gerek yoktur. Nazogastrik tüpün hemen ameliyat sonrası alınması, uzun süre tutulmasından kaçınılması önerilmektedir. Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi metabolik problemlerin takibi ve tedavisi önem arz etmektedir. Yeni mesane yapılan hastalarda ameliyat gününden itibaren kateter çıkarılıncaya kadar mesanenin aralıklı irrigasyonu mukus temizliği için önemlidir. Üreteral stentler için kesin bir süre mevcut olmayıp daha çok cerrahın ve kliniğin tecrübesi ile alakalı bir durumdur. Eksternal stent kullanılan durumlarda en az 5 gün tutulması tavsiye edilmekle beraber çoğu klinik 10-14. günler arasında stentleri almayı tercih etmektedir. Transüretal Foley kateter ise 14. veya 21. günlerde çıkarılmaktadır. Oral beslenmeye erken dönemde geçilmesi, hastanın erken mobilize edilmesi ve daha fazla komplikasyona yol açması sebebiyle total parenteral nutrisyondan kaçınılması gerekmektedir. Solunum egzersizleri ise postoperatif akciğer komplikasyonlarını azaltmaktadır.

Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte radikal sistektomi kas invaziv mesane kanseri tedavisinde altın standarttır. Ancak üriner enfeksiyonlar, böbrek yetmezliği, ileus ve tromboembolik hadiseler gibi yüksek komplikasyon oranları, bu cerrahiye ilgiyi azaltmaktadır. Açık radikal sistektomi (ARS) yapılan hastaların neredeyse %60'ı perioperatif dönemde en az bir problem yaşamaktadır. Yaklaşık %20 hastada ise işlem

sonrası yüksek dereceli komplikasyon görülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda laparoskopik radikal sistektomi (LRS) veya RRS ile hastanede kalış süresinin ve kan kaybı oranlarının ARS'ye göre azaldığı gösterilmiştir. Ancak RRS'de ameliyat maliyeti ARS ve LRS'ye göre oldukça yüksek görünmektedir. Yine bazı çalışmalarda RRS'de LRS'ye göre kan kaybı, komplikasyon oranları ve gastrointestinal fonksiyonların geri dönüşü bakımından önemli avantajlar rapor edilmiştir. Ancak tüm bu sonuçlar bakımından her iki yöntem arasında farklılık olmadığını gösteren metaanalizler de mevcuttur. Öğrenme eğrisi ve teknik zorluklarla (cerrah yorgunluğu, tremor ve sütür) başa çıkma bakımından ise RRS'nin LRS'ye üstünlüğü tartışılmaz bir gerçektir.

RRS'nin tatmin edici sonuçlar ve düşük komplikasyon oranları bakımından sağladığı avantajlar başlıca robotik sistemin görüntü kalitesinden ve robotik kolların verdiği hareket yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Kaliteli görüntü sayesinde nörovasküler demet ve üretra rahat korunabilmekte, üreter hasarı minimize edilebilmekte, kan dolaşımı korunarak yeterli üretral uzunluk sağlanabilmektedir. Neobladder ile üretra ve üreter arasındaki anastomozlar ise daha kaliteli yapılabilmektedir. Yine intestinal anastomoz hem LRS hem de RRS'de endostapler ile, RRS'de ise ayrıca robotik stapler kullanılarak sorunsuz bir şekilde tamamlanabilmektedir.

Yakın zamanda sonuçlanmış olan ve en geniş hasta sayısına sahip 8 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde onkolojik sonuçlar bakımından ARS ve RRS arasında fark bulunmamıştır. Sağkalımı etkileyen en önemli faktörler olan lenf nodu sayısı ve pozitif cerrahi sınırlar bakımından iki cerrahi arasında fark gö-

rülmemiştir. Operasyon süresi daha uzun olmakla beraber pnömoperitoneum ve görüntülemenin katkısı ile sağlanan operasyon sahasının temiz ve net görüntüsü sayesinde yapılan kanama kontrolü robotik cerrahinin önemli bir avantajıdır. Bunun kliniğe direk yansıyan sonucu ise daha az kan kaybı ve neredeyse transfüzyona hiç ihtiyaç duyulmamasıdır. Bir diğer önemli husus ise perioperatif kan transfüzyonu ile onkolojik sonuçlar arasındaki ilişkidir. Perioperatif kan transfüzyonu ile yüksek oranda postoperatif tümör rekürrensi ve mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu ortaya konmuştur. Literatürde yumuşak doku cerrahi sınır pozitifliğinin % 7-10'un altında olması, çıkarılan lenf nodu sayısının ise 16 veya daha fazla olması kaliteli cerrahi göstergesi olarak kabul edilmekte olup açık ve robotik yöntemler arasında bu kriterler bakımından fark olmadığı gösterilmiştir. Hayat kalitesi bakımından değerlendirildiğinde ise robotik intrakorporeal diversiyon yapılan hastaların açık cerrahiye göre daha yüksek skorlara sahip olduğu görülmektedir.

Radikal sistektomi öğrenme eğrisi nispeten uzun bir cerrahidir. Açık sistektomi vakalarında yapılan bir çalışmada yıllık 28'den fazla açık sistektomi yapan cerrahların 90 günlük komplikasyon oranlarının oldukça düşük olduğunu ortaya koymuştur. RRS için ilk 20-30 vaka öğrenme eğrisi dönemi olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde büyük hacimli kitlelerin, obez hastaların ve radyoterapi almış veya geniş abdominopelvik cerrahi geçirmiş hastaların ameliyat edilmesi uygun değildir. Deneyimli cerrah 30-100 vaka yapmış cerrahdır. Çok deneyimli cerrah ise 100'den fazla RRS yapmıştır. Artık bu dönemde yapılan ameliyatlarda %25-50'si yeni mesane veya diğer kontinan rezervuarlar olmalı, Clavien-Dindo grade 3-5 komplikasyon oranları %30'un altında olmalıdır. Her halükârda deneyimden bağımsız olarak onkolojik prensiplere uygun cerrahi yapılması gerektiği muhakkaktır. Dolayısı ile pozitif cerrahi sınır oranları evrelere göre pT2'de %3'ün, pT3'te %15'in, pT4'te %25'in ve tüm evreler göz önüne alındığında %7'nin altında olmalıdır.

Pelvik lenf nodu diseksiyonu kas invaziv mesane kanseri tedavisinde kritik role sahiptir. Lenf nodu diseksiyonunu proksimal sınırı için bir uzlaşma henüz yoktur. Aortik bifurkasyona kadar önerilmekle birlikte en azından ureterik çaprazda kadar lenf nodlarının mutlaka çıkarılması gerekmektedir. Proksimal sınır aort bifurkasyonu, distalde cloquet nodu, lateralde genotifemoral sinir, medialde obturator sinir ve mesane lateral pedikülleri genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu alanı olarak kabul edilmektedir. Presakral lenf nodları da diseksiyon sahası içinde kalmaktadır. Ayrıca eksternal iliak arter ve ven çepeçevre

serbestlenerek damarların laterali ile psoas kasının medialindeki lenf nodları ve Marcille üçgenindeki lenf nodları da çıkarılmaktadır. Çıkarılan lenf nodu miktarı prognostik öneme sahiptir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu operasyon süresinin uzatmakta, ancak kan kaybı ve postoperatif komplikasyonlar bakımından standart lenf nodu diseksiyonu ile fark görülmemektedir. Genişletilmiş diseksiyon ile daha fazla lenf nodu elde edilmekte lenf nodu pozitiflik oranı daha fazla olmaktadır. Prognoz bakımından değerlendirildiğinde ise genişletilmiş diseksiyon grubunda 5 yıllık hastaliksız sağkalım, kanser spesifik sağkalım, rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım oranları anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır.

Sinir koruyucu cerrahi, mesane boynu ve prostatta büyük hacimli tümör yoksa rahatlıkla yapılabilir. Bu hem potent hastalarda erektil fonksiyonu korumakta hem de yeni mesane yapılan hastalarda kontinansa katkı sağlamaktadır. Üretral uzunluk kontinansı sağlayan bir diğer önemli faktör olduğundan maksimum uzunluk için çaba gösterilmelidir.

RRS, ARS ve LRS ile karşılaştırıldığında onkolojik sonuçlar bakımından risk oluşturmamaktadır. İlk veriler, robotik cerrahide pozitif cerrahi sınır oranlarının yüksek, lokal, abdominal ve peritoneal rekürrenslere daha fazla olduğu yönündeydi. Ancak daha sonraki çalışmalar cerrahi yöntemin değil tümör biyolojisinin onkolojik sonuçlar üzerine etkili olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3
2. Cai PY, Khan AI, Shoag JE, Scherr DS. Robotic Radical Cystectomy in the Contemporary Management of Bladder Cancer. *Urol Clin North Am.* 2021 Feb;48(1):45-50.
3. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int.* 2003; 92:232-236
4. Bachman AG, Parker AA, Shaw MD, et al. Minimally invasive versus open approach for cystectomy: trends in the utilization and demographic or clinical predictors using the national cancer database. *Urology* 2017;103:99-105.
5. Chan KG, Guru K, Wiklund P, et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion: technical recommendations from the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2015;67(3):423-31.
6. Xu R, Zhao X, Zhong Z, Zhang L. No advantage is gained by preoperative bowel preparation in radical cystectomy and ileal conduit: a randomized controlled trial of 86 patients. *Int Urol Nephrol* 2010;42:947-50.
7. Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro J, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. *J Urol* 2012;188(5):1801-5.
8. Lee CT, Chang SS, Kamat AM, et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2014;66:265-72

9. Klaassen Z, Arora K, Goldberg H, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after radical cystectomy: a call for adherence to current guidelines. *J Urol* 2018;199(4):906–14.
10. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975–80.
11. Atmaca AF, Asil E. Robotik Radikal Sistektomi, Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu, İntrakorporeal İleal Konduit/ İntrakorporeal Yeni Mesane (Studer Poş). *Üroonkoloji Operatif Atlas*. Editör: Sakıp Erturhan. İstanbul: TÜD/Türk Üroloji Akademisi Yayını No:20, 2020;191-207
12. Hosseini A, Adding C, Nilsson A, Jonsson MN, Wiklund NP. Robotic cystectomy: surgical Technique. *BJU Int*. 2011; 108:962-968
13. Atmaca AF. Erkeklerde robotik radikal sistektomi. Robotik Üroloji Güncelleme. Editör: Atmaca AF. İstanbul: TÜD/Türk Üroloji Akademisi Yayını No:10, 2016;97-105
14. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391:2525–36.
15. Li P, Meng C, Peng L, Gan L, Xie Y, Liu, Y, Li Y. Perioperative comparison between robot-assisted and laparoscopic radical cystectomy: An update meta-analysis. *Asian Journal of Surgery*. 2023; 46(9):3464-3479.
16. Bai Y, Wang S, Zheng W, et al. Clinical outcome of laparoscopic versus robot-assisted radical cystectomy for patients with bladder cancer: a retrospective study. *BMC Surgery*. 2021; 21: 1-7
17. Liu H, Zhou Z, Yao H, et al. Robot-assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy in patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Surgical Oncology*. 2023; 21(1), 240
18. Gavi F, Foschi N, Fettucciari D, et al. Assessing Trifecta and Pentafecta Success Rates between Robot-Assisted vs. Open Radical Cystectomy: A Propensity Score-Matched Analysis. *Cancers*. 2024; 16(7): 1270
19. Linder BJ, Frank I, Chevillie JC, et al. The Impact of Perioperative Blood Transfusion on Cancer Recurrence and Survival Following Radical Cystectomy. *Eur. Urol*. 2013; 63:839–845.
20. Herr HW, Smith JA, Montie E. Standardization of Radical Cystectomy: Time to Count and Be Counted. *BJU Int*. 2004; 94:481–482.
21. Catto JWF, Khetrpal P, Ricciardi F, et al. Effect of Robot-Assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion vs Open Radical Cystectomy on 90-Day Morbidity and Mortality Among Patients With Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327:2092.
22. Leow JJ, Reese S, Trinh QD, et al. Impact of surgeon volume on the morbidity and costs of radical cystectomy in the USA: a contemporary population-based analysis. *BJU Int* 2015;115(5):713–21.
23. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. *J Urol* 2010;183:2165–70.
24. Yang S, Zhou X, Liu X. The effectiveness of extended lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery*. 2024: S1015-9584.
25. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol* 2004;172:1323–7.
26. Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu X, et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68(3):399–405.
27. Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, O'Malley P, et al. Factors impacting the occurrence of local, distant and atypical recurrences after robot-assisted radical cystectomy: a detailed analysis of 310 patients. *J Urol* 2016;196(5):1390–6.





# Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar

Kadir TÜRKÖLMEZ

Radikal sistektomi (RS) ile birlikte yapılan pelvik lenfadenektomi (PL) ve üriner diversiyon kas invazif ürotelyal mesane kanserli hastalarda standart yaklaşım olup yapılan bu işlem ciddi oranda postoperatif morbiditeye neden olmakta (1,2), çoğunlukla bu sınırlar üriner diversiyonlara bağlanmaktadır (3-5). Robotik yardımcı RS (RYRS) daha minimal invazif bir yaklaşım olup diversiyonlar ekstakorporeal, intrakorporeal veya hybrid olarak yapılmaktadır. RYRS birçok çalışmada daha az kan kaybı, düşük transfüzyon oranı, azalmış opioid ihtiyacı, erken ambulasyon ve daha az ağrı ile ilişkili bulunmuştur (6-9). Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen RYRS yapılan hastalarda da ciddi oranda üriner diversiyonlara bağlı olarak komplikasyonlar görülmektedir. Johar ve ark uluslararası robotik sistektomi ortaklığının 939 RYRS yapılan hastanın verilerini değerlendirmiştir (10). Yapılan değerlendirme sonucunda bu minimal invazif işlemde bile sırasıyla 30 ve 90. günde %41 ve %48 oranında komplikasyon izlenmektedir. Hastaların %20'sinde grade 3 ve üzeri komplikasyonlar görülmüş, 90 gün içinde hastaların %4,2'si kaybedilmiştir. Sonuç olarak bakıldığında RYRS yapılan hastalarda üriner diversiyon bağımlı komplikasyonlar sık görülmekte, bu sıklık açık seriler ile benzerlik göstermektedir.

Tüm üriner diversiyonlar nonkontinan kutanöz diversiyonlar(NKD), kontinan kutanöz diversiyonlar (KKD) ve kontinan ortotopik diversiyonlar (KOD) olarak sınıflandırılabilir. Şu an için önerilecek optimal bir üriner diversiyon bulunmamakla birlikte ideal diversiyon tanımı; düşük dolum ve boşaltım basıncı, yüksek komplians, duyu hissinin mevcut olması, kontinan ve volanter boşaltılabilen olarak yapılabilir. Uygulanacak olan diversiyon yöntemi seçildiğinde cerrahın tekniği ve tecrübeside sonuca olumlu ya da olumsuz yönde kat-

kıda bulunabilecektir. Optimal sonuçlar preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörlere bağlı olup özellikle barsak ve ureter anastomozu ayrıntılı ve dikkatli yapılacak yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Düşük volumlü merkezlerde cerrahi ve diversiyona bağlı komplikasyonlar daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Üriner diversiyonların tarihide işlemin kendisi gibi karışıktır. İlk kayıtlı RS 1887 yılında Köln'de Bardenheuer tarafından diversiyonsuz olarak yapılmış, Whitmore ve ark 1962 yılında uzun dönem diversiyon sonuçlarını yayınlamış ve günümüzde ise artık intrakorporeal diversiyon sonuçları bildirilmeye başlanmıştır (12).

## PREOPERATİF HAZIRLIK

### Hasta Uyumu ve Eğitimi

Hastalar cerrahi öncesi düzeltilebilir medikal problemler yönünden değerlendirilmelidir. RS yapılacak hastaların %20'ye yakını düşük beslenme durumu altında opere edilmekte ve bu hastalarda ilk 90 gün ve tüm sebeplere bağlı ölüm daha sık olarak izlenmektedir (13). Lambert ve ark hipoalbuminemi olan hastalarda kansere özgü sağkalım(KÖS) ve genel sağkalım(GS) oranlarının albumin seviyeleri normal hastalara göre daha çok etkilendiğini göstermişlerdir (14). Uygulanacak olan erken dönem hiperalimentasyonun bu hastalarda olumlu bir etkisi gösterilememiştir (15). RS öncesi yapılacak hasta eğitimi ve oryantasyonu sayesinde hastalarda postoperatif dönemde erken ambulasyon ve adaptasyonun mümkün olabileceği gösterilmiştir (16). Benzer olarak erken mobilizasyon, solunum egzersizleri ve stomal bilgilendirme, hastalara özellikle erken postoperatif dönemde faydalı olacaktır.

## Barsak Hazırlığı

Barsak hazırlığı özellikle yara yeri enfeksiyonları, enterik anastomoz kaçakları ve intra-abdominal enfeksiyonları önlediği gerekçesiyle halen kullanılmaktadır. Güncel bir makalede özellikle GoLLYTELY solüsyonunun kullanımı ile yukarıda bahsedilen komplikasyonlarda herhangi bir azalma gösterilememiştir (17). Randomize prospektif bir çalışmada hastaların bir kısmına 3 gün boyunca barsak hazırlığı yapılmış, geri kalan kısmı ise sadece önceki geceden aç bekletilerek operasyona alınmıştır. Gruplar arası komplikasyonlar açısından herhangi bir fark gösterilememiştir (18). Bu çalışmalara bakılarak mekanik barsak hazırlığının komplikasyonları önlemede çok etkili olmadığına kanaat getirilebilir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalar ileal diversiyonlarla ilgili olup kolonik diversiyonlar için genelleme yapılması doğru olmayacaktır.

## Antibakteriyel Tedavi

Postoperatif dönemde izlenen enfeksiyonlar oldukça sık olup hastaların neredeyse %25'ini etkilemektedir (4). Bu nedenle hastalarda gelişebilecek bu komplikasyona karşı tedbir amaçlı profilaktik antibiyotik kullanımını elde yeteri kadar kanıt olmasa da önerilmektedir. Özellikle kullanılacak olan ajanların hangisi olması gerektiği, ne kadar süre ve dozda kullanılması gerektiği aydınlatılmamış bir konu olarak kalmaya devam etmektedir. Bu konuda yayınlanan güncel kılavuzlar RS operasyonu esnasında, tekniğin açık, laparoskopik veya robotik olmasına bakılmadan üriner ve gastrointestinal sistem açılacağından dolayı ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımını önermişlerdir (19). Alternatif antibiyotikler, özellikle beta-laktam allerjisi olanlar için aminoglikozidler ve metranidazolün kombinasyonudur.

## Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Derin ven trombüsü(DVT), RS sonrası sık görülen, en ciddi komplikasyon olarak pulmoner emboliye (PE) yol açan ve PE sonucu bu hastalarda ciddi oranda postoperatif mortaliteye neden olabilen bir durumdur. Clement ve ark'ın prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada erken ambulasyon, bacak kompresyonu ve 15 gün düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının postoperatif DVT gelişim üzerine etkilerini ürolojik kanser cerrahisi uygulanacak olan 583 hastada değerlendirmiştir (20). Hastalara postoperatif 7.gün Doppler USG çekilmiş ve DVT ile PE sıklığı sırasıyla %7,4 ve %2,2 olarak tespit edilmiştir. Çoklu değer analizinde RS, DVT ve PE gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Günümüzde

RS hastalarına, ister açık ister minimal invazif olsun, cerrahi öncesi mutlaka düşük molekül ağırlıklı heparin ve bacak kompresyonu önerilmektedir (21). Net olarak cevaplanamayan konu ise uygulanacak olan bu profilaksinin ne kadar sürmesi gerektiğidir.

## BARSAK SEGMENTİNİN SEÇİMİ

Tüm barsak segmentleri üriner diversiyon için kullanılabilir olsa da renal fonksiyon, geçirilmiş cerrahi, radyoterapi (RT) öyküsü ve uygulanacak olan diversiyonun tipi belirleyici rol oynamaktadır. Her segmentin kendine özgü elektrolit anormallikleri ve asit-baz bozuklukları vardır.

Mide'nin barsak segmentlerine göre avantajı üriner bileşiklere karşı daha az geçirgen olması ve idrarı asidik hale getirmesinde dolayı bakteriüri riskini azaltmasıdır (22). İdrar proton ve Cl aracılığıyla asidifiye edildiğinden hipokloremik metabolik alkaloz gelişimi birçok hastada izlenmektedir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği(KBY) olan hastalarda bikarbonat atılımı defektif olduğundan dolayı bu tip diversiyondan kaçınılmalıdır. Aşırı asit üretimi olan hastalarda hematuria-dizüri sendromu izlenmektedir.

Jejenum'un kullanımı ciddi elektrolit dengesizlikleri nedeniyle tercih edilmemektedir. Özellikle artmış Na ve Cl atılımı ve artmış K ile H geri emilimi bu hastalarda sık olarak izlenmektedir. Na atılımının artması su kaybını beraberinde getirecek ve hastada ciddi dehidratasyon gelişme ihtimali artacaktır. Sonuç olarak hipokloremik, hiponatremik ve hiperkalemik metabolik asidoz riski ciddi olarak artacaktır (23).

İleum ile kolon en çok tercih edilen barsak segmentleridir. İyi mezenterik kan akımı ve mobilizasyonun daha kolay olması ile minimal asit-baz ve elektrolit dengesizliği bu tercihte ana nedendir. Bu hastalarda amonyum klorid emilimi artacak ve hiperkloremik metabolik asidoz görülme oranı belirgin hale gelebilir. Bunu önlemek için hidrasyon, idrar stazını önleme ve gerektiğinde alkalizasyon kullanılabilir. İleum segmentinin çıkartılması ile ilgili diğer bir potansiyel komplikasyon ise yağ ve B12 malabsorbsiyonu ile diareidir.

## ÜRİNER DİVERSİYON TİPLERİ

Üriner diversiyonlar daha NKD, KKD ve KOD olmak üzere 3'e ayrılmaktadır.

### Non Kontinan Kutanöz Diversiyonlar

NKD'lar ileum veya kolonun kısa bir segmentinin izoperistaltik olarak hazırlanması ile yapılmakta, ureterler

proksimal kısma anastomoz edilmekte, distal segment ise kutanöz stoma olarak kullanılmaktadır. Cilde bir kollektör (Ürostomi torbası) cilt yapıştırıcıları kullanılarak yerleştirilir ve idrarın kaçak olmadan birikimi sağlanmaktadır. NKD'ların avantajı işlemin daha kolay olması, operasyonun daha kısa sürmesi ve beraberinde daha düşük komplikasyon oranıdır. NKD'ların tercih edildiği durumlar; KBY hastaları, kontinan diversiyona bakamayacak hastalar, lokal ileri hastalar, komorbiditesi fazla olup operasyon süresinin kısa tutulması gereken hastalar ve postoperatif dönemde çabuk iyileşmesi beklenen hastalar olarak özetlenebilir. Cerrahi öncesi hasta bilgilendirilmeli, stoma sahası işaretlenerek hızlı bir adaptasyon ve öğrenim aşamasından geçirilmesi hasta için önemlidir. Stoma uygunsuz bir alana yapılırsa bu idrar kaçığına bağlı hayat kalite problemi ve dermatolojik rahatsızlıklara yol açacaktır. NKD ile görülebilecek komplikasyonlar ateşli idrar yolu enfeksiyonları (İYE), parastomal herni, stomal darlık ve uzun dönemde KBY'dir. Bu hastalarda KBY'ye yol açabilecek nedenler ureter anastomoz darlıkları, reflü, kronik İYE, ciddi metabolik asidoz, stomal darlık ve önceden mevcut olan renal fonksiyon bozukluğudur.

İleal kondüitler Bricker tarafından 1950'de ortaya atıldığından beri en sık kullanılan üriner diversiyon haline gelmiştir(24). Seçilecek olan ileal segment, yağ ve B12 vitamini malabsorbsiyonuna yol açmamak için ileo-çekal valv'den en az 15 cm uzak olmalı, uzunluğu 15-20 cm arasında tutulmalıdır. Hazırlanan segment ilk başta irrije edilmekte, proksimal kısmı kapatılmaktadır. Üreterler proksimal kesime uç-yan olacak şekilde, reflülü teknik kullanılarak, 6-8 F bir beslenme tüpü veya DJ kateter üzerinden anastomoz edilir. Distal segment ise rektus fasyasının üzerinden cilde getirilip gül goncası olacak şekilde anastomoz edilir. Obez hastalarda cilt duvarının kalın olması ve mezenterin gerilmesi nedeniyle bu işlem daha zor olabilir (25).

Kolon conduit ileal kondüitin kullanılmadığı durumlarda güvenli bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle RT alan hastalarda ileal kondüitlerde ciddi oranda ureter darlığı ve idrar kaçığı izlendiği için, özellikle transvers kolon kullanılarak bu işlem gerçekleştirilebilir. Komplikasyon oranları ileal kondüite benzer olsa da reflülü olmayan anastomoz bu hastalarda daha kolaydır.

Sonuç olarak RS yapılan hastalarda NKD'lar güvenli ve kabul edilir komplikasyon oranlarına sahip bir diversiyon yöntemidir(26). Unutulmaması gereken, bu işlemde vücut imajının dışta bir kollektör bulunmasına bağlı olarak bozulacağıdır.

## Kontinan Kutanöz Diversiyonlar

Bu işlemde bir barsak segmenti kullanılarak geniş bir internal rezervuar meydana getirilir ve cilt seviyesine kontinan bir stoma ile anastomoz gerçekleştirilir. İlk olarak 1950'li yıllarda yapılsa da erken 1980'lerde bu yöntem daha çok kullanılan bir yöntem haline almıştır (27). Bu işlemde özellikle stoma anastomozu önemli kabul edilmektedir. Stoma için appendiks veya daraltılmış ileum (Mitrafanoff veya Monti yöntemi), terminal ileumun ileo-çekal valv ve flep valvler (Kock poşu) kullanılmaktadır(28). Stoma anterior karın duvarı veya umblikusa yapılmaktadır. Özellikle KOD'ların kontrendike olduğu ; daha önceden pelvik cerrahi veya RT geçirmiş olmak ile prostat ya da mesane boynunda tumor bulunması durumunda tercih edilebilir.

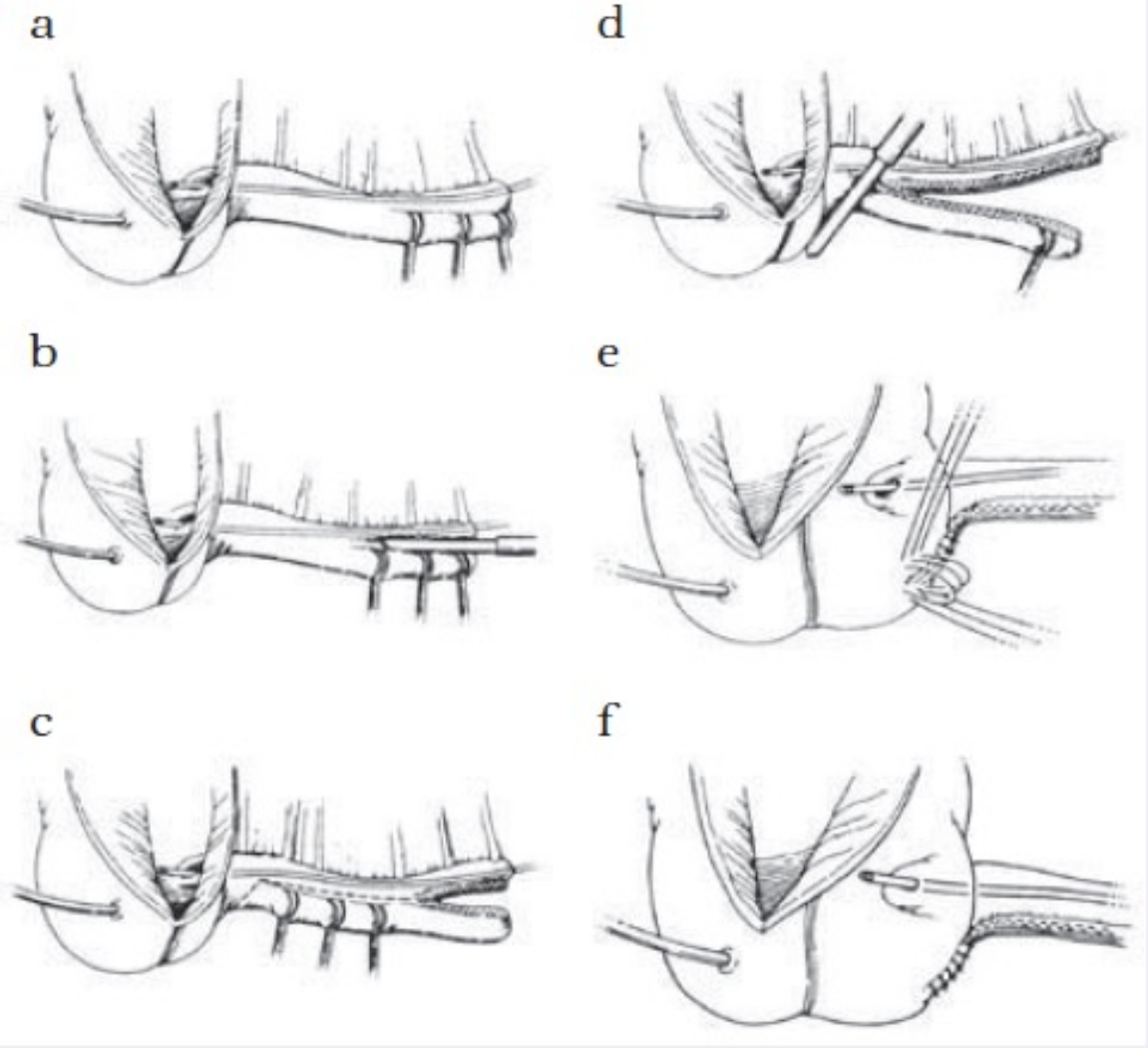
Indiana poş ilk olarak 1985 yılında tanımlanmış, zamanla modifiye edilmiştir (Şekil 1)(29). Bu işlemde ileal segment ileo-çekal valv seviyesine kadar plike edilmekte, bu sayede kontinan bir stoma yapılmakta, detübülerize edilen kolon ise düşük basınçlı bir rezervuar olarak kullanılmaktadır (30). İşlemin kolaylığının yanı sıra uzun dönemde bildirilen %98'lik bir kontinans oranında bu yöntemi cazip kılmaktadır (31). Blute ve ark %15 reoperasyon oranı bildirmiş, geç komplikasyon oranı ise %17 olarak tespit edilmiştir (32). Bu komplikasyonlar stomal darlık ve herni, poş taşı, inkontinans ve KBY olarak bildirilmiştir.

Kock poş KKD olarak kullanılan diğer bir yöntemdir (Şekil 2). İleo-çekal valv kontinan bir kateterize edilebilir stoma oluşturmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte intusepsiyonlu nipple valv tekniği ile kontinans ve anti-reflü sağlanmıştır. Ancak yüksek komplikasyon ve reoperasyon oranları nedeniyle günümüzde çok tercih edilmemektedir(33).

## Kontinan Ortotopik Diversiyonlar

KKD'lerde olduğu gibi burada da yüksek kapasiteli bir rezervuar oluşturulmaktadır. Bu işlemde kontinans mekanizması eldeki mevcut eksternal üretral sfinkter (EÜS) ile sağlanmaktadır. Doğal mesaneye benzer bir diversiyon oluşturulurken aynı zamanda normale yakın işeme, daha iyi bir vücut imajı ile hastalar kendini daha iyi hissetmektedir (34). 1980'li yıllardan itibaren birçok KOD tipi ortaya sunulmuş ancak henüz optimal bir diversiyona ulaşılmış değildir.

İlk KOD Hautmann tarafından tarif edilmiştir (Şekil 3). Bu yöntemde 60-80 cm arasındaki ileum detübülerize edilir ve W şeklinde hazırlanarak sferik bir poş oluşturacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler ya direk olarak poşa ya da izoperistaltik tübülerize ileu-



**Şekil 1.** Tüm çıkan kolon ve 10 cm'lik ileum izole edilir. Appendektomi yapılır ve kolon antimezenterik hattan açılır. İleum çift taraftan imbrike edilip fazla ileum segmenti çıkarılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1<sup>st</sup> Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)

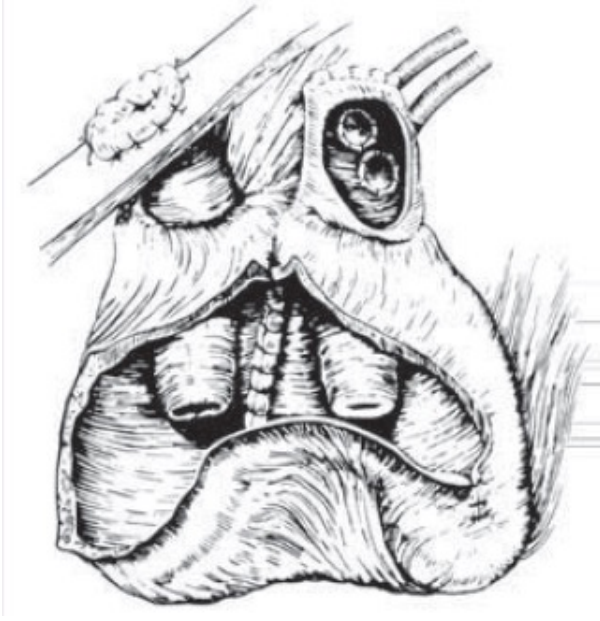
ma anastomoz edilmektedir. Bu baca modifikasyonu ile anastomoz darlıkları daha az izlenmiş ve ureteral reflü oranları azaltılmıştır (35,36). Özellikle bu işlemde bacanın diğer bir önemi ise ureterlerin gergin olmadan anastomoz edilebilmesi, ureteral angulasyonun önlenmesi ve mobilizasyona bağlı olarak işkemik hale gelmesinin önüne geçilmesidir. Rekonstrükte edilen poş, ureter anastomozundan sonra üretraya anastomoz edilir. Bu hastalarda idrarın boşaltılması eksternal üretral sfinkterin gevşetilmesi ve onunla eş zamanlı valsalva veya crede manevrası ile sağlanmaktadır. Hautmann ilk 290 hastalık serisinde erken ve geç komplikasyon oranlarını sırasıyla %15,4 ve %23,4 olarak vermiştir. Hastaların %95'i kontinans olup %4 hastada ise temiz aralıklı kateter(TAK) gereksinimi olmuştur (37).

Studer tarafından tarif edilen KOD ise 60 cm ileum kullanılarak yapılmaktadır (Şekil 4). Distal 40 cm'lik

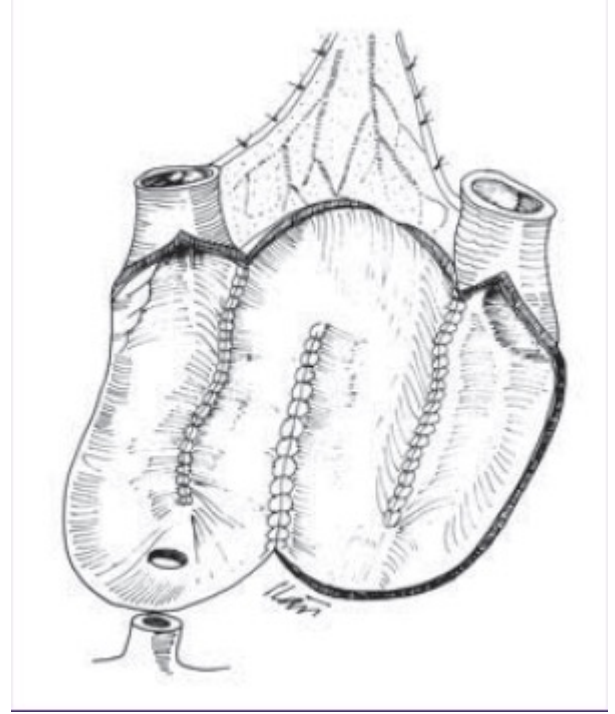
kısmı detübüle edilip, U şekline getirilip sferik olacak şekilde rekonstrükte edilmektedir. Proksimal 20 cm'lik bölüm baca olarak kullanılıp, üreterler bu bölüme anastomoz edilmektedir (38). Studer ve ark'ların serisinde 1 yılda gündüz kontinans oranı %90, 2 yılda gece kontinans oranı ise %80 olarak bildirilmiş, major komplikasyon oranı ise %15 olarak bildirilmiştir.

## DİVERSİYON SEÇİMİ VE KRİTERLERİ

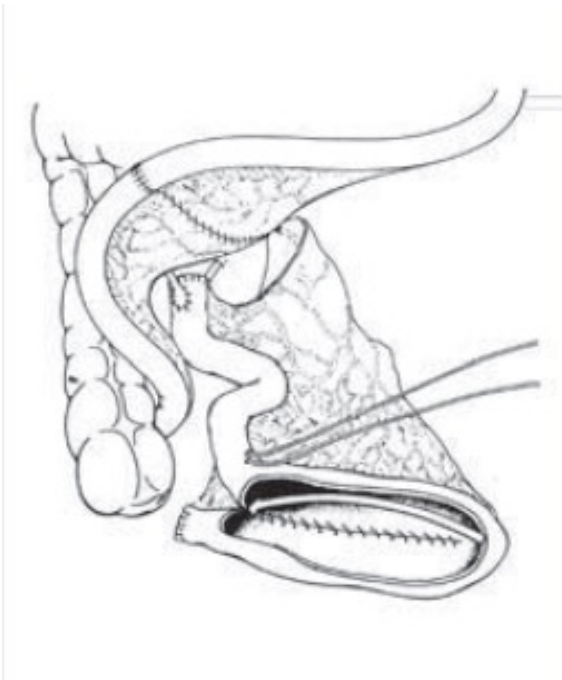
Üriner diversiyon seçimi komplike bir karar olup bu seçimde hastanın yaşı, mental durumu, fiziksel durumu, böbrek fonksiyonu, hastanın tercihi, cerrahın tecrübesi, kanserin evresi, prognoz ve önceki tedaviler önemli yer tutmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı diversiyonlara uygun seçim ve planlama ile adapte olmaktadır. Eğer RS amacı palyasyonu içeriyorsa ilk düşünülmesi gere-



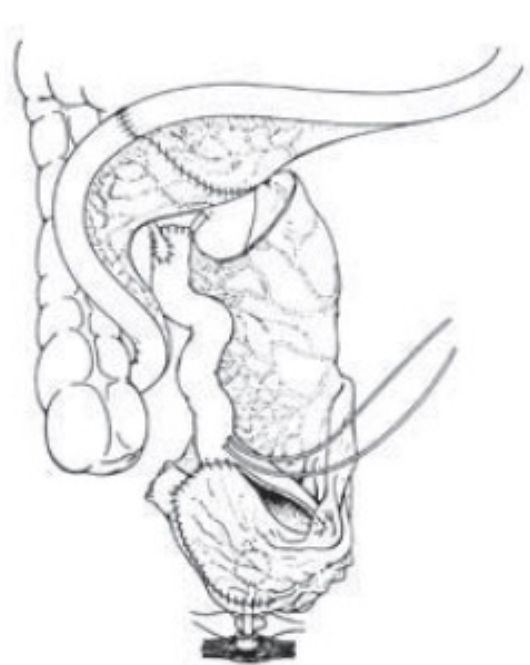
**Şekil 2.** 10-15 cm'lik çıkan kolon ve eşit boyda iki ileum segmenti ile serbest 20 cm'lik ileum segmenti izole edilir. Serbest ileumun ileoçekal valv'den içeri alınır ve stapler yardımı ile sabitlenir. Dışarıda kalan segment ise umbilikusa anastomoz edilir. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1<sup>st</sup> Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)



**Şekil 3.** 70 cm'lik ileum segmenti izole edilir. İleum antimezenterik olarak açılır ve W olacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler direk anastomoz edilir. Düğme deliği şeklinde bir delik açılarak üretra anastomozu yapılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1<sup>st</sup> Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)



**Şekil 4.** 60-65 cm'lik ileum izole edilir ve 45 cm'lik kısım antimezenterik hattın açılır ve U şekli verilir. Afferent ileum intakt bırakılır ve üreterler anastomoz edilir. En kaudal kısımda üretra anastomozu için düğme deliği şeklinde delik açılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1<sup>st</sup> Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)



ken en basit diversiyon tipidir. Eğer mevcut kanserin tedavisi mümkünse her türlü diversiyon hastaya uygulanabilir. Geniş tek merkezli bir histopatolojik çalışmada Stein ve ark mesane boynu tutulumunun üretra ve vajen tutulumu ile birliktelik gösterme ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir(39). Üretradan cerrahi esnasında gönderilecek frozen analizi ile üretral tutulum ve ileri dönem üretral rekürrens hakkında net bir bilgiye ulaşmak mümkün olacaktır(40). Cerrahi esnasında frozen analizinin pozitif olması ve prostat stromal tutulumu ileride yüksek oranda üretra rekürrensine neden olacağı için KOD uygulaması bu hastalarda kontrendikedir (41). Birçok hasta KOD yönünde ilerlemek istese de bu yönteminde rölatif ve mutlak kontrendikasyonları olduğunu unutmamak gerekmektedir. Mutlak kontrendikasyonlar içine üretranın tümöral infiltrasyonu, karaciğer ve renal fonksiyonların yetersizliği, kendine kateterizasyon yapamayacak durumdaki hastalar ve bu işleme uyum gösteremeyecek hastalar dahil edilebilir. Rölatif kontrendikasyon olarak ise ileri yaş, pelvik RT almış olması, postoperatif KT ihtiyacı, inflamatuvar barsak hastalığı ve anormal üretra sayılabilir. Kontinan diversiyon planlanan her hasta kendi kendine kateterizasyon yapabilecek yeterlilikte olmalı, bu özellikle bayan hastalar için daha da önemlidir. Bu hastalarda unutulmaması gereken diğer bir nokta ise rezervuara olan sıvı kaybı ve birçok solütün yeniden emilmesi nedeniyle iyi renal rezerv ve konsantrasyon kabiliyetinin olması gerektiğidir. Kontinan diversiyonlar için minimum kreatinin klirensi minimum 40-50 ml/dk olmalı veya serum kreatinin en fazla 2,0 mg/dl olmalıdır. Bu seviyenin üstünde değerleri olan hastalar mutlaka kontinan diversiyonlar açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir(33). İleri yaş her ne kadar bir rölatif kontrendikasyon olarak bildirilmişse de hastanın değerlendirmesinde günümüzde artık psikolojik ve fizyolojik değerlendirim daha önem kazanmıştır. Yapılan analizde yaş kontinans için bağımsız bir predictor olarak bulunmamıştır (42). Ancak bu hastalarda boşaltımın tam sağlanamaması ve gece inkontinansı olma ihtimali daha fazladır. Kadınlarda KOD ile özellikle retansiyon ihtimali artmaktadır. Kadınların kendi kendini kateterizasyon ihtiyacı %20-40 arasında bildirilmektedir (43). Sonuç olarak diversiyon seçiminde KKD ve KOD arasında üretral anomali ve tümöral tutulum açısından fark bulunmamakta, bu durumlarda tercih KKD lehine olmalıdır.

## BARSAK VE ÜRETERO-İNTESTİNAL ANASTOMOZLARI

Barsak anastomozu üriner diversiyonlar için kritik bir aşama olup postoperatif anastomoz kaçığı ciddi morbi-

dite ve mortaliteye dahi yol açabilmektedir. Güncel olarak bu komplikasyonun görülme oranı %1 olarak bildirilmektedir (44). Leung ve ark elle ve stapler aracılığıyla yapılan anastomozlar arasında barsak tıkanıklığı, yara yeri enfeksiyonu ve anastomoz komplikasyonları açısından fark gösterememiş, sadece operasyon süresi stapler grubunda daha kısa bulunmuştur(45).

Üretero-intestinal anastomozların başarısı yumuşak doku disseksiyonu, termal enerjinin ureter yakınında kullanılmaması, adventisya tabakasının korunması ve cerrahi tecrübeye bağlıdır (46). Üreter stentleri bu hastalarda anastomoz sırasında kullanılmakta, birçok çalışma ureter kaçığı ve darlığını azalttığını göstermiş de bu görüşün karşısında bulunan görüşlerde mevcuttur (47-49). Net olmayan diğer bir konu ise anastomoz sütürlerinin tek-tek veya devamlı halde atılmasıdır. Large ve ark tek-tek ve devamlı olarak yapılan anastomozlarda sırasıyla %8,5 ve %12,7 oranında darlık tespit etmiş, enfeksiyon ve devamlı suture tekniğinin darlık gelişimi için bağımsız değişken olarak bildirmişlerdir (50). Ancak kısıtlı sayıda çalışma nedeniyle bu veriler dikkatle değerlendirilmelidir.

## KONTİNANS VE HAYAT KALİTESİ

Üriner diversiyonlar için diğer önemli bir konu ise kontinansın sağlanmasıdır. NKD için idrar kaçığı stomanın uygun olmayan alana yapılması veya eksternal torbanın iyi yerleştirilememesine bağlı olabilir. Bu problemin üstesinden cerrahi öncesi ve sonrası enterostomal terapi ve doğru cerrahi teknik ile gelinebilir. KKD için ise durum biraz daha farklıdır. Indiana poş uygulanan olgularda inkontinans riski düşük olsa da kateterizasyon zorluğu ile sık karşılaşılabilmekte ve %15-20 hasta komplikasyonlar nedeniyle yeniden opere edilebilmektedir(23). Bu hastalarda kateterize edilen segment çok uzun bırakılmadan ve bükülmesi önlenerek cilde anastomoz edilmelidir. KOD hastalarında gündüz kontinans oranları %90 civarına yaklaşırsa da hastalarda gece inkontinans oranı %25 oranında izlenmektedir. Gece inkontinansının etyolojisinde EÜS hasarı, uykuda pelvik taban relaksasyonu, poşun kontraksiyonları, ilaçlar, uykuda üretra kapanma basıncının azalması ve gece idrar miktarının artması rol oynayabilir. Hastaların çoğunluğu gece kontinansı sağlamak için geceleri 2-3 kere idrarını yapmalıdır. İnkontinansın yanı sıra erkeklerin %4-10'u ve kadınların %40'ında TAK gerektiren retansiyon gelişebilmektedir (37). Üretilen fazla mukus bu hastalarda üretrayı tıkayarak poşun boşaltımını zorlaştırabilir.

RS uygulanan hastalarda hayat kalitesini değerlendirmek için elimizde optimal bir yöntem yoktur. İdrar

kaçığının olması hayat kalitesini olumsuz etkileyeceği için beklenen kontinan diversiyon hastalarında hayat tarzlarının daha az etkileneceği ve sağlığa bağlı tatminin daha iyi olacağı yönündedir. Ancak NKD ve KOD'u karşılaştıran birçok çalışma hayat kalitesi açısından bu iki yöntemi benzer bulmuştur (51,52). Diğer çalışmalar ise KOD'u destekleyen bulgular göstermiştir. Dutta ve ark KOD hastalarında hayat kalitesi skorlarında hafif iyileşme göstermiş ancak esas belirgin farkın duygusal ve fonksiyonel olarak KOD lehine olduğunu tespit etmiştir (53). Diğer bir çalışmada ise KOD uygulanan hastaların %97'sinin aynı diversiyonu önermeye devam edeceği, NKD için ise bu oranın sadece %36 olduğu bildirilmiştir (54).

## SONUÇ

RS, bilateral lenf nodu disseksiyonu ve üriner diversiyon ile ciddi komplikasyon oranlarına sahip kompleks bir işlemdir. Birçok diversiyon yöntemi bulunsa da ileal conduit, Indiana poş ve KOD'lar en çok kullanılan diversiyonlardır. Postoperatif dönemde morbiditenin üstesinden gelmek için barsak ve üretero-intestinal anastomozlar son derece dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.*;19(3):666, 2001
- Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int.*;92(1):12. 2003
- Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol.*;169(1):101. 2003
- Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.*;55(1):164. 2009
- Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of populationbased data. *Urology.* 68(1):58. 2006;
- Hemal AK, Abol-Enein H, Tewari A, et al. Robotic radical cystectomy and urinary diversion in the management of bladder cancer. *Urol Clin North Am.*;31(4):719. 2004
- Wang GJ, Barocas DA, Raman JD, et al. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int.*;101(1):89. 2008
- Guru KA, Kim HL, Piacente PM, et al. Robot-assisted radical cystectomy and pelvic lymph node dissection: initial experience at Roswell Park Cancer Institute. *Urology.*;69(3):469. 2007
- Dasgupta P, Rimington P, Murphy D, et al. Robotically assisted radical cystectomy. *BJU Int.*;101(12):1489. 2008
- Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol.* 64(1):52. 2013
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.*;349:2117–27,2003
- Whitmore WF, Marshall VF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol.*;87:853–68, 1962
- Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.*;185:90–6. 2011
- Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, et al. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology.*;81(3):587–92. 2013
- Terry WJ, Bueschen AJ. Complications of radical cystectomy and correlation with nutritional assessment. *Urology.*;27:229–32. 1986
- Koch MO, Seckin B, Smith Jr JA. Impact of a collaborative care approach to radical cystectomy and urinary reconstruction. *J Urol.*;154:996–1001. 1995
- Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro JG, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. *J Urol.*;188:1801–5. 2012
- Hashad MM, Atta M, Elabbady A, et al. Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion. *BJU Int.*;110:1109–13. 2012
- Wolf Jr JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol.*;179:1379–90. 2008
- Clément C, Rossi P, Aissi K, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of lower extremity venous thromboembolism after urological cancer surgery. *J Urol.*;186:2293–7. 2011
- Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P, et al. AUA best practice statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol.*;181:1170–7. 2009
- Kurzrock EA, Baskin LS, Kogan BA. Gastrocystoplasty: is there a consensus? *World J Urol.*;16(4):242–50. 1998
- Gong EM, Steinberg GD. Urinary diversions and reconstructions. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. p. 507–16. Chapter 28A
- Bricker E. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am.*;30:1511. 1950
- Persky L. Large and small bowel urinary conduits. In: Glenn JF, editor. *Urologic surgery.* 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; p. 1004–12, 1991
- Bachor R, Hautmann R. Options in urinary diversion: a review and critical assessment. *Semin Urol.*;11:235–50, 1993
- Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH, Rieger IT. Construction of a substitute bladder and urethra. *Surg Gynecol Obstet.*;90:752–60. 1950.
- Benson MC, Olsson CA. Cutaneous continent urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology.* 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; p. 3789–834. 2002.
- Rowland RG, Mitchell ME, Bihle R, et al. The cecoileal continent urinary reservoir. *World J Urol.*;3:185. 1985.
- Rowland RG, Kropp BP. Evolution of the Indiana continent urinary reservoir. *J Urol.*;152:2247–51. 1994.
- Bihle R. The Indiana Pouch continent urinary reservoir. *Urol Clin North Am.*;24:773–9. 1997.
- Steinberg GD, Rinker-Schaeffer CW, Sokoloff MH, Brendler CB. Highlights of the urologic oncology meeting, June 2, 2001. *J Urol.*;168:653–9. 2002.
- Benson MC, Olsson CA. Cutaneous continent urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology.* 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; p. 3789–834. 2002.



34. Weijerman PC, Schurmans JR, Hop WC, Schroder FH, Bosh JL. Morbidity and quality of life in patients with orthotopic and heterotopic continent urinary diversion. *Urology*;51(1):51-6. 1998.
35. Lippert CM, Theodorescu D. The Hautmann neobladder with chimney: a versatile modification. *J Urol*;158:1510-2. 1997.
36. Hollowell CM, Steinberg GD, Rowland RG. Current concepts of urinary diversion in men. In: Droller MJ, editor. *Current clinical urology: bladder cancer: current diagnosis and treatment*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; p. 343-66. 2001.
37. Hautmann RE, Depetriconi R, Gottfried H, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up. *J Urol*;161:422-8. 1999.
38. Studer UR, Danuser H, Merz VW, Springer JP, Zingg EJ. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an efferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol*;154:49-56. 1995.
39. Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol*;154(4):1329-33. 1995.
40. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology*;51(6):951-5. 1998.
41. Iselin CE, Robertson CN, Webster GD, Vieweg J, Paulson DF. Does prostate transitional cell carcinoma preclude orthotopic bladder reconstruction after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? *J Urol*;158(6):2123-6. 1997.
42. Elmajian DA, Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Skinner EC, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. The Kock ileal neobladder: updated experience in 295 male patients. *J Urol*;156(3):920-5. 1996.
43. Stein JP, Stenzl A, Grossfeld GD, Freeman JA, Esrig D, Boyd SD, Lieskovsky G, Bartsch G, Skinner DG. The use of orthotopic neobladders in women undergoing cystectomy for pelvic malignancy. *World J Urol*;14(1):9-14. 1996.
44. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*;55(1):164-69, 2009
45. Leung TT, MacLean AR, Buie WD, et al. Comparison of stapled versus handsewn loop ileostomy closure: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*;12:939-44, 2008
46. Richards KA, Steinberg GD. Perioperative outcomes in radical cystectomy: how to reduce morbidity? *Curr Opin Urol*;23(5):456-65, 2013
47. Regan JB, Barrett DM. Stented versus non-stented ureteroileal anastomoses: is there a difference with regard to leak and stricture? *J Urol*. 1985;134: 1101-3.
48. Faulknier B, Chaksupa D, Malas A, et al. Persistent candiduria complicating intraureteral stenting: a case report and review of the literature. *W V Med J*;99:25-7, 2003
49. Keane PF, Bonner MC, Johnston SR, et al. Characterization of biofilm and encrustation on ureteric stents in vivo. *Br J Urol*;73:687-91, 1994
50. Large MC, Cohn JA, Kiriluk KJ, Dangle P, Richards KA, Smith ND, et al. The impact of running versus interrupted anastomosis on ureterointestinal stricture rate after radical cystectomy. *J Urol*;190(3): 923-7. 2013
51. Hara I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Nakamura I, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement. *BJU Int*;89:10-3. 2002
52. Fugisawa M, Isotani S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Health-related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey. *Urology*;55(6):862-5. 2000
53. Dutta SA, Chang SS, Coffey CS, Smith Jr JA, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol*;168:164-7. 2002
54. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Holtl L, Stenzl A. Quality of life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *World J Urol*;18:338-44, 2000

# Üst Üriner Sistemin Ürotelyal Kanserleri

Sina KARDAŞ, Mehmet ÖZALEVLİ, Enver ÖZDEMİR

## A) EPİDEMİYOLOJİ

Ürotelyal karsinom(ÜK), gelişmiş ülkelerde tüm ürolojik maligniteler içerisindeki en sık ikinci kanserdir. Ürotelyal karsinomların, %5-10'u üst üriner sistemin ürotelyal karsinomlarıdır(ÜSÜK). Yıllık insidansı 100.000'de 2 olup, en yüksek insidans 70-90 yaş arası bireylerde gözlenmektedir. Erkeklerde, kadınlardan iki kat daha sık görülür. ÜSÜK insidansı, gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanımı sayesinde yıllar içerisinde artmıştır. Tanı anında eş zamanlı mesane kanseri vakalarının %17'sinde görülür. Tedaviden sonra hastalık %22-47 mesanede, %2-6 karşı taraf üst üriner sistemde nüks edebilir. ÜSÜK'ların tanı anında yaklaşık %60'ı invazivdir ve hastaların %9'u ise metastaz ile başvurur.

## B) RİSK FAKTÖRLERİ

ÜSÜK'nın gelişimine yol açabilecek çeşitli çevresel faktörler ve genetik yatkınlık tanımlanmıştır.

Çevresel faktörler içerisinde tütün kullanımı değiştirilebilir bir risk faktörü olarak ÜK gelişim riskini 2,5-7 kat arasında artırır ve ÜSÜK gelişimi için en önemli risk faktörüdür. 10 yıldan uzun süre sigara bırakılması halinde ÜSÜK gelişimi riskinde %60-70 azalma sağlanır. ÜSÜK aromatik aminlere mesleki maruziyetle ilişkilidir. Bu aromatik maddeler endüstride boya, tekstil, kauçuk, kimyasallar, petrokimya ve kömür gibi ürünlerde kullanılmaktadır. 7 yıl ve üzeri aromatik amin maruziyeti olanlarda yaklaşık 20 yıllık latens süresinden sonra gelişebilmektedir. Metalurji ve baskıda kullanılan klorlu çözücüler(trikloretilen, tetrakloroetilen) ÜK oluşum riskini 1,8 kat artırır. Balkan endemik nefropatisine neden olan Aristoloşik asitin ÜSÜK ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Aristoloşik asit, renal proksimal tübülleri geri dönüşümsüz olarak

hasarlayarak kronik tübülointerstisyel hastalığa neden olurken, mutajenik özellikleri ile ÜSÜK'ya yol açabilir. Fenasetin kullanımının ÜSÜK riskini arttırdığı gösterilmiş ve 1970'li yıllarda yasaklanmıştır. Genel olarak, analjezik kötüye kullanımı ÜSÜK gelişimi için bir risk faktörüdür. Artezyen kuyularından gelen içme suyundaki inorganik arsenik fazlalığı, önemli bir sağlık sorunudur ve ÜK riski ile ilişkilidir. Arsenik ÜSÜK ilişkisi, arseniğin mesane ürotelyal kanserinde rol oynadığının gösterilmesi ile kurulmuştur. Alkol kullanımı ÜSÜK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Günlük alkol tüketimi 15 gramdan fazla olanlarda, hiç içmeyenlerle kıyaslandığında ÜSÜK gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir.

Kalıtsal ÜSÜK'lar, kalıtsal polipozis olmayan kolorektal karsinom sendromu (Lynch Sendromu) ile bağlantılıdır. Erken başlangıçlı kolorektal kansere yatkınlık ve DNA uyumsuzluk onarımı genlerindeki mutasyonlara bağlı maligniteler ile karakterizedir. Kolorektal ve endometriyal kanserlerden sonra ÜSÜK, Lynch sendromu spektrumunda en sık görülen 3. malignitedir. DNA uyumsuzluk onarım genlerindeki Lynch sendromu ilişkili mutasyonlar mesane kanseri hastalarının %1'inde görülürken, ÜSÜK'lı hastaların %9'unda görülür.

## C) HİSTOLOJİK TİPLER, SINIFLAMA VE TÜMÖR DERECELENDİRMESİ

ÜK'lar, üst üriner sistem tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturur. Mesanenin ürotelyal tümörlerinde olduğu gibi, lezyonların morfolojisi düz, papiller veya sapsız olabilir. Unifokal veya multifokal olabilir. Renal pelvis ve üreterin kas tabakalarının daha ince olması, kas tabakası invazyonunun mesaneye göre daha erken olmasına neden olur. Ürotelyal kanserlerin %25'inde skuamöz, glandüler, sarkomatoid, mikropapiller, nöro-

endokrin varyantlar görülür. Üst üriner sistemin ürotelyal olmayan tümörleri çok nadirdir. Skuamöz hücreli kanserler ve adenokarsinomlar, ürotelyal olmayan tümörler arasında daha yüksek insidansa sahiptir.

ÜSÜK'lar ile mesane kanserinin sınıflama ve morfolojik derecelendirilmesi benzerdir. 2004 ve 2016'da Dünya Sağlık Örgütü(WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği(İSUP), 1973 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına kıyasla farklı bir hasta tabakalaşması sağlayan yeni bir ürotelyal karsinom histolojik sınıflandırması yayınladı. 1973 sınıflamasında grade 1, 2, 3 olarak derecelendirilirken, yeni önerilen sınıflandırmada; Non-invaziv papiller kanserler( düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller ürotelyal kanserler, yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserler), düz(flat) lezyonlar (Karsinoma in situ - CIS) ve invaziv kanserler olarak sınıflandırılmıştır.

## D) TNM EVRELENDİRMESİ

TNM sınıflandırma ve evreleme sistemi en yaygın kullanılanıdır. ÜSÜK'daki güncel TNM evrelemesi tabloda gösterilmiştir.(Tablo-1) Pelvik ve üst üreter tümörleri için bölgesel lenf nodları hiler ve retroperitoneal lenf nodlarıdır. Orta ve distal üreter tümörleri için ilgili lenf nodları intrapelvik lenf nodlarıdır. Lenf nodlarının lateralitesi lenf nodu(N) sınıflandırmasını etkilemez.

## E) TANI

### 1. Semptomlar ve Bulgular

ÜSÜK'lar çeşitli semptom ve bulgularla ilişkilidir. Yaygın semptomlar, genellikle lokalize hastalıkla ilişkili olan hematüri, dizüri ve yan ağrısını içerir. ÜSÜK'ların en yaygın belirtisi hematürüdür. Mikroskobik ya da makroskobik olabilir ve insidansı %56-98'dir. İkinci en sık semptom yan ağrısıdır ve görülme oranı %20-30'dur. Lomber kitle, yaklaşık %10 vaka da palpe edilebilir. Asemptomatik hastalar olguların yaklaşık %15'ini oluşturur ve tanı insidental radyolojik bulgularla konur. İlerlemiş hastalık, lomber veya karın kitlesi, kilo kaybı, iştahsızlık ve kemik ağrısı ile ortaya çıkabilir. Bu semptom ve bulguların saptandığı hastaların daha kötü prognoza sahip olacağı bilinmeli, mutlaka metastatik hastalık açısından değerlendirilmelidir.

### 2. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Tanıda radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli katkı sağlarlar. Geçmişte intravenöz piyelografi yaygın olarak kullanılırken, günümüzde en yüksek tanısal doğruluğa sahip bilgisayarlı tomografi(BT) ürografisi yaygın olarak kullanılmaktadır. BT ürografinin duyarlılığı %67-100, özgüllüğü %93-99'dur. 5mm'den küçük lezyonlarda ise duyarlılık azalmaktadır. Düz

**Tablo 1.** Avrupa Üroloji Derneği 2017 TNM Sınıflaması

<b>T – Primer tümör</b>	
TX	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümöre ait bir kanıt yok
Ta Non invaziv papiller karsinoma	
Tis Karsinoma in situ	
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna kadar invazyon yapmış
T2	Tümör kasa kadar invazyon yapmış
T3	(Renal pelvis) Tümör, kası aşarak peripelvik yağ dokuya ya da renal parankime invazyon yapmış (Üreter) Tümör, kas tabakasını aşarak periüreterik yağa invazyon yapmış
T4	Tümör komşu organlara ya da böbreğin içinden ilerleyip perinefrik yağ dokusuna invazyon yapmış
<b>N – Bölgesel lenf nodları</b>	
NX	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük çapı 2 cm'den küçük tek bir noda metastaz var
N2	2 cm'den büyük tek bir noda ya da boyuttan bağımsız multiple nodlara metastaz var
<b>M – Uzak metastaz</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

lezyonların radyolojik yöntemlerle tespiti genellikle mümkün olmaz. Manyetik rezonans(MR) ürografi, radyasyon veya iyotlu kontrast maddenin kontrendike olduğu ve BT ürografisi yapılamayan hastalarda endikedir. 2cm'den küçük tümörlerde MR ürografinin duyarlılığı %75'tir. MR ürografide kullanılan gadolinium bazlı kontrast maddelerin, kreatinin klirensi <30ml/dk olan hastalarda kullanımı uygun olmayıp, nefrojenik sistemik fibrozis gelişimi riski taşır. BT ürografi, ÜSÜK'ların tanısı ve evrelemesi için MR ürografiye tercih edilir. <sup>18</sup>F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi(FDG-PET/BT) lenf nodu metastazlarını %82 duyarlılıkla gösterebilmektedir. Metastazların değerlendirilmesinde toraks ve abdomende BT kullanılabileceği gibi, böbrek yetmezliği veya alerji nedeniyle iyotlu kontrast madde kullanımı uygun olmayan hastalarda FDG-PET kullanılabilir.

### 3. Endoskopik Yöntemler

Görüntüleme tespit edilen lezyondan biyopsi alınması istendiğinde, selektif sitolojik örneklemeye yapmak için ya da düz lezyonlardan şüphelenilmesi gibi durumlarda tanı sürecinde endoskopik yöntemlerden faydalanılabilir.

#### a- Sistoskopi ve Sitoloji

Sistoskopik inceleme, ÜSÜK'lar sıklıkla mesane kanseri ile ilişkili olduğu için ve üreterorenoskopik incelemenin bir parçası olarak kullanılır. Eşlik eden mesane kanserinin değerlendirilmesini sağlar. Anormal sitoloji, mesane sistoskopisi normal olduğunda ve prostat üretrasında CIS yokluğunda yüksek dereceli ÜSÜK'nın göstergesi olabilir. İşeme ile elde edilen idrar sitolojisi, ÜSÜK'lar için selektif elde edilen üreteral sitolojiden daha az duyarlıdır. Retrograd piyelografide kontrast madde uygulaması sitolojik örneklerde bozulmaya yol açacağı için, renal pelvis, kaliksler veya üreteral lümeninden kontrast madde verilmeden önce salin solüsyonu ile yıkanarak barbotaj sitolojisi alınması tercih edilir.

#### b- Tanısal Üreterorenoskopi

Tanısal fleksible üreterorenoskopi(URS) üreter, renal pelvis ve toplayıcı sisteminin görülmesini sağlayarak gerekli görülen durumlarda ÜSÜK'ların tanısını doğrulamak veya biyopsi almak için kullanılır. URS'de alınan biyopsi örneklerinin, büyüklüğünden bağımsız olarak yanlış negatiflik oranı düşüktür ve vakaların %90'ın-

dan fazlasında tümör derecesini belirleyebilir. Tümörün varlığını göstermede ve böbrek koruyucu tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde tümörün yerleşim yeri, multifokalitesi, boyutu gibi prognostik faktörlerin belirlenmesinde URS kullanılabilir. URS, sitoloji için selektif üreteral örneklemeyi kolaylaştırır. Üreteroskopik biyopsi derecesi, görüntüleme bulguları, prognostik faktörlerin belirlenmesi ve üriner sitolojinin birlikte değerlendirilmesi radikal nefroureterektomi(RNÜ) veya böbrek koruyucu yaklaşımın belirlenmesinde yardımcı olabilir.

## F) PROGNOZ

Hastaların risk sınıflamasını yapabilmek için çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Hastaya bağlı faktörler ve tümöre bağlı faktörler olarak ikiye ayrılabilir.

### 1- Hasta ile İlişkili Faktörler

#### a) Yaş, Cinsiyet, Etnik Köken

RNÜ yapılacak hastanın ileri yaş olması sağkalımın azalmasında bağımsız bir risk faktörüdür. Ancak RNÜ yaşlı hastalarda da kür sağlayabileceği için tedaviye yanıtta ileri yaş, tek başına yetersiz bir göstergedir ve uygun hastada tedaviyi engellememelidir. Cinsiyetin prognoz üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Afrika kökenli Amerikalıların prognozunun daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, etnik kökene bağlı net bir fark gösterilememiştir.

#### b) Tütün Kullanımı

Prognoz ile yakın ilişkilidir. Sigaranın bırakılması kanser kontrolünü iyileştirir. Tanı anında sigaraya devam edenlerde, RNÜ sonrası hastalığın tekrarlama ve mortalite riski ile intravezikal nüks riski artar.

#### c) Cerrahi Gecikme

İnvaziv tümör tanısı konulduktan sonra tedavinin gecikmesi hastalığın ilerleme riskini artırabilir. RNÜ kararı verildikten sonra tedavi 12 hafta içerisinde yapılmalıdır. Üreteral kaynaklı tümörlerde ise 4 haftayı geçmemesi önerilmektedir.

#### d) Genetik Yatkınlık

Lynch Sendromlu hastalarda daha genç yaşta ve daha yüksek oranlarda ÜSÜK görülür. Prognoz üzerine etkisi gösterilememiştir.

### e) Diğer Faktörler

Amerikan Anesteziyoloji Derneği(ASA) skoru yüksekliği, kötü performans skoru, obezite, artmış vücut kitle indeksi kansere özgü sağkalımda azalma ile ilişkilidir. Yüksek nötrofil/lenfosit oranı, böbrek fonksiyonlarında bozulma, yüksek C-reaktif protein düzeyi, yüksek De Ritis oranı, fibronejen yüksekliği, serum albümin düzeyi düşüklüğü kötü prognoz ile ilişkilidir.

## 2- Tümör ile İlişkili Faktörler

### a) Tümör Evresi ve Derecesi

Başlıca prognostik faktörler tümörün evresi ve derecesidir. Kası invaze eden ÜSÜK'lar kötü prognoza sahiptir. 5 yıllık kansere özgü sağkalım kas invaziv olmayan tümörlerde %80 üzeri saptanırken, kas invaziv organ sınırlı tümörler için %70, lokal ileri tümörler için %50'nin altındadır.

### b) Tümörün Boyutu, Hidronefroz Varlığı, Yerleşim Yeri ve Odak Sayısı

Artan tümör boyutu, hem üreter hem de renal pelvis tutulumu olan ÜSÜK'larda daha yüksek kasa invaziv hastalık veya organla sınırlı olmayan hastalık riski taşır. Tanı anında >2cm olan tümörlerin kasa invaziv olma riski daha yüksek olup, her 1cm'lik artış invaziv hastalık riskini 1,25kat arttırır. Bununla birlikte tümör boyutunun ölçümü standardize olmayıp, klinisyenler arasında farklılık gösterebilmektedir. Tümöre eşlik eden hidronefroz varlığı da ilerlemiş hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Buna karşın düşük dereceli üreter kaynaklı bir tümöre de hidronefroz eşlik edebilir. ÜSÜK hastalarının yaklaşık %7-42'sinde multifokal tümör olduğu bildirilmiştir. Multifokal ve üreter yerleşimli tümörlerde de daha kötü prognoz gözlenebilmektedir. Tümör boyutu ölçümünde değişiklikler görülebilmesi, düşük dereceli tümörlerde de multifokalite, hidronefroz gözlenebiliyor olması nedeniyle, böbrek koruyucu yaklaşımın güvenli bir seçenek olup olmadığını belirleyebilmek için tüm faktörlerin birlikte değerlendirilmesine ihtiyaç vardır ve tedavi stratejisini belirlemede hasta ile ortak karar verme süreci önemlidir.

### c) Varyant Histoloji Varlığı

Patolojik olarak varyant histoloji varlığı daha kötü sağkalım ile ilişkilidir. En çok görülen alt tipler mikropapiller, sarkomatoid ve skuamöz varyant histolojilerdir.

### d) Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu tutulumu olan hastaların cerrahi tedavi sonrası sağkalımı daha kötüdür. Lenf nodu yoğunluğunun %30'dan fazla olması kötü klinik yanıtla ilişkilidir. Lenfadenektomi yapılmasının sağkalıma etkisi tartışmalı olmakla birlikte, doğru tümör evrelemesinin yapılmasına katkı sağlar.

### e) Lenfovasküler İnvazyon Varlığı

İnvaziv ÜSÜK'ların yaklaşık %20'sinde bulunur ve sağkalım için belirleyicidir. Bu nedenle patoloji raporlarında lenfovasküler invazyonun gözlenip gözlenmediği mutlaka belirtilmelidir.

### f) Cerrahi Sınır

Cerrahi sınır pozitifliği, RNÜ sonrası hastalık nüksü riski ile ilişkilidir. Bu nedenle patologlar tümör çevresinde, mesane kafında ve üreter kesitlerinde pozitif cerrahi sınır olup olmadığını aramalı ve raporlamalıdır.

### g) Diğer Patolojik Faktörler

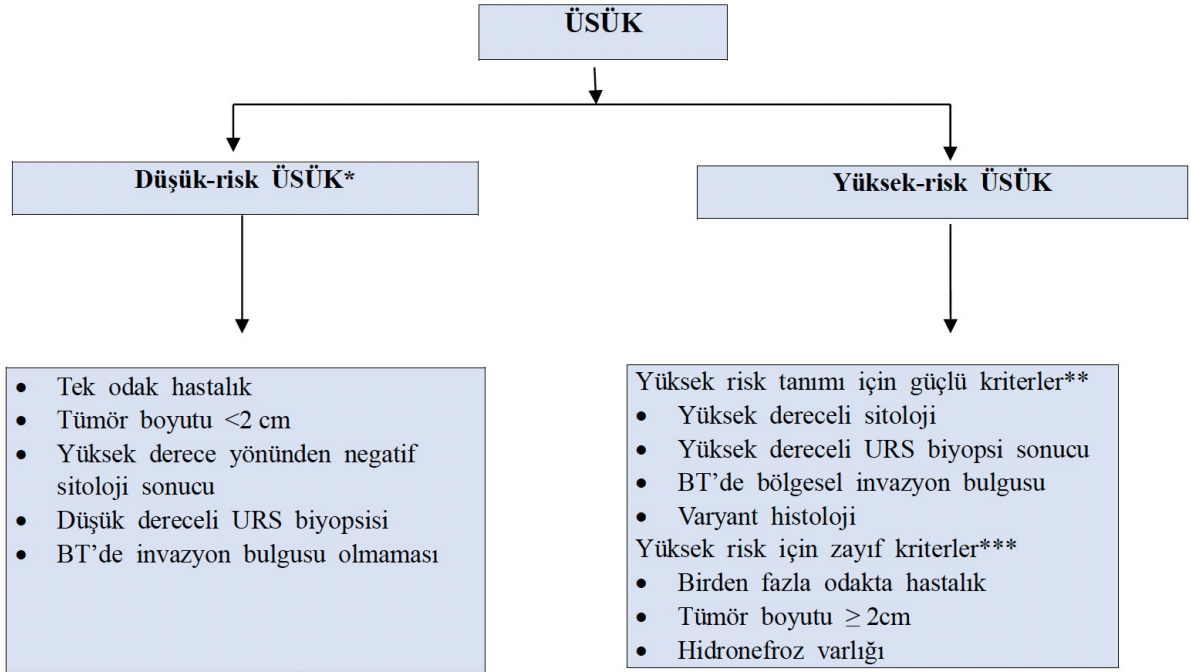
Tümörün sesil büyüme paterni göstermesi, tümör alanlarının %10'undan fazlasında yaygın nekroz varlığı olması, eşlik eden CIS varlığı veya mesanede CIS öyküsü olması, çevre dokuda makroskopik olarak infiltrasyonun saptanması kötü prognoza işaret eden patolojik faktörlerdir. Neoadjuvan tedavi verildikten sonra patolojik evrelemenin düşük dereceli olması ise iyi prognoz göstergesidir.

## 3- Moleküler Faktörler

ÜSÜK'lar düşük insidanslı kanserlerdir. Bu nedenle moleküler belirteçlerin araştırıldığı birçok çalışmadaki temel kısıtlılık, çalışmaların küçük örneklem büyüklüğüne sahip olması ve çoğunlukla retrospektif planlanmış olmasıdır. Belirteçlerden herhangi birinin günlük klinik pratiğe girmesi için mevcut kanıtlar yeterli değildir. Yine de, bazı belirteçler gelecek için umut vaat etmektedir.

## 4- Prognostik Değerlendirme İçin Risk Sınıflaması

ÜSÜK'da hastalığın klinik olarak evrelendirmesi zor olduğundan, uygun tedavi seçimi için hastaları ilerleme riskine göre düşük ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırmak faydalıdır. Bu sayede böbrek koruyucu tedaviden fayda görme ihtimali yüksek olanları ve RNÜ ile tedavi edilmesi gerekenleri seçebiliriz. Avrupa Üroloji Derneği tarafından önerilen risk grupları sınıflandırması tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Üst Üriner Sistem Ürotelyal Kanserlerinin Risk Sınıflaması

BT: Bilgisayarlı tomografi, URS: üreterorenoskopi;  
 ÜSÜK: üst üriner sistem ürotelyal karsinomu.

\*Bu faktörlerin tümü olmalı.

\*\*Bu faktörlerden herhangi biri olmalı

\*\*\*Düşük dereceli tümör varlığında bu faktörler invaziv hastalığın güçlü öngörücüsü değildirler

## 5- Mesane Nüksü

ÜSÜK tedavisi sonrası hastalığın nüksü %22-47 mesanede, %2-6 karşı taraf üst üriner sistemde gözlenir. Mesanede ÜSÜK’nın nüks insidansının yüksek olması, ÜSÜK tanısı alan tüm hastaların takip edilmesini gerektirir. RNÜ sonrası mesanede nüks gelişimi riskinin yüksek olduğunu öngören faktörler hastayla ilişkili, tümörle ilişkili ve tedaviyle ilişkili faktörler olmak üzere üç ana başlık altında toplanmıştır.

Hastayla ilişkili: Erkek cinsiyet, mesane kanseri öyküsü, sigara kullanımı ve ameliyat öncesi kronik böbrek hastalığı olması; Tümörle ilişkili: Pozitif preoperatif idrar sitolojisi, tümör derecesi, üreteral yerleşim, çok odaklı olması, tümör boyutu, invaziv tümör olması ve yaygın nekroz içermesi; Tedavi ile ilişkili: Laparoskopik yaklaşım, mesane kafının ekstrevezikal çıkarılması ve pozitif cerrahi sınır saptanması gibi faktörlerdir.

## G) TEDAVİ

ÜSÜK’ların tedavisinde hasta özelinde planlama yapılması önemlidir. Bu süreçte hastanın prognostik risk grubu, genel sağlık durumu ve komorbiditeleri gibi birçok faktör bir arada değerlendirilir. Tedavi sürecinin

ana prensipleri, onkolojik kontrolün sağlanmasının yanı sıra böbrek fonksiyonlarının korunmasını içerir. ÜSÜK tedavisinde, tümörün güvenli kontrolü için en az invaziv yöntem tercih edilmelidir, ancak onkolojik kontrolü tehlikeye atmamak esastır.

ÜSÜK’da tümör evrelemesi klinik kriterlere dayanarak zordur, bu nedenle risk sınıflaması kullanılır. Avrupa Üroloji Derneği tarafından önerilen risk uyarlamalı protokoller, radikal cerrahi veya böbrek koruyucu tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yol göstericidir. Yaş, tedavi kararı verilirken tek başına belirleyici olmamalıdır.

Normal karşı böbrek varlığında, altın standart tedavi mesane kafı ile birlikte nefreüterektomidir. Düşük riskli hastalarda, karşı böbreğin durumuna bakılmaksızın böbrek koruyucu tedavi tercih edilebilir, çünkü bu yöntemler daha düşük morbidite ile onkolojik sonuçları tehlikeye atmadan uygulanabilir. Böbrek koruyucu cerrahi; ciddi böbrek yetmezliği, tek böbrek, bilateral tümörler veya cerrahiye uygun olmayan hastalar gibi yüksek riskli durumlarda düşünülebilir.

Yüksek dereceli hastalıklarda segmental rezeksiyon, yüzeysel tümörleri güvenilir bir şekilde tedavi edebilen endoskopik yöntemlerden daha uygun olabilir. RNÜ gerektiren durumlarda laparoskopik cerrahi, özellikle

renal kısım için idealdir. Distal üreterektomi için laparoskopik ve açık tekniklerin kombinasyonları kullanılabilir. Düşük dereceli invaziv olmayan ÜSÜK'lar başlangıçta ablasyonla yönetilebilir. Retrograd üreteroskopi ve üreteropyeloskopi, tümör boyutu ve sayısı izin verdiğinde tercih edilirken, retrograd yöntemle tamamen ablate edilemeyen durumlarda perkütan antegrad tümör ablasyonu tercih edilir.

## 1- Lokalize Hastalığın Tedavisi

### a) Düşük Riskli Hastalık

#### i. Üreterorenoskopi

Düşük riskli hasta gruplarında, böbrek koruyucu cerrahi yöntemler onkolojik sonuçları tehlikeye atmadan RNÜ ile ilişkili morbiditeleri azaltacağı için, karşı böbreğin durumundan bağımsız olarak hastalarla ortak karar verilerek planlanabilir.

Endoskopik ablasyon, düşük riskli kanseri olan hastalarda üreterorenoskop yardımı ile rezeke edilebilmekte veya yok edilebilmektedir. Pelvikalisiyel tümörlerin yönetiminde fleksibl üreterorenoskop oldukça faydalıdır. Ancak, endoskopik yönetimle birlikte, risk sınıflaması ve tümör biyolojisi açısından görüntüleme ve biyopsinin yetersiz sonuçlanabilmesi nedeniyle hastalığın ilerleme riski devam etmektedir. Hastalara, erken dönemde ikinci bir URS incelemesine ihtiyaç duyulacağı ve sıkı takip sürecine uymaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir. Yapılan sistematik incelemeler, endoskopik tedavi sonrası sağkalım sonuçlarının RNÜ ile kıyaslanabilir olduğunu, ancak bu yöntemin daha yüksek lokal nüks oranları, tekrarlayan müdahale gereksinimi ve uzun dönemde böbrek koruma konusunda belirsizlikler taşıdığını göstermektedir.

#### ii. Perkütan Girişim

Üst üreter veya böbrekteki daha büyük boyutlu tümörlü hastalarda, konumu nedeniyle veya geçirilmiş üriner diversiyon nedeniyle retrograd yaklaşımla yeterince manipüle edilemeyecek hastalarda antegrad perkütan yaklaşım tercih edilebilir. İşlem sırasında kullanılan enstrümanların daha büyük olması, kitleden daha büyük örnek elde edebilme ve nefroskopun girdiği hattan topikal ajanların kullanımına imkanı sağlaması gibi avantajlarına rağmen morbiditesinin ve tümör ekim riskinin yüksek olması sebebiyle ve yeni fleksibl üreterorenoskopların daha fazla fleksiyon açalarına sahip olması nedeniyle günümüzde pek kullanılmamaktadır.

### iii. Üreteral Rezeksiyon

Yeterli genişlikte negatif cerrahi marjinlerle yapılan segmental üreteral rezeksiyon, aynı taraf böbreği korurken evreleme ve derecelendirme için yeterli patolojik çalışma imkanı sağlar. Distal üreterde endoskopik olarak tamamen çıkarılamayacak düşük riskli tümörler için distal üreterektomi ve üreteronesistostomi uygulanabilir. Total üreterektomi ve ileal-üreteral interpozisyon veya renal ototransplantasyonla birlikte piyelosistostomi teknik olarak mümkündür, ancak sadece böbrek koruyucu prosedürün zorunlu olduğu ve tümörün düşük riskli olduğu seçilmiş vakalarda uygulanabilir.

### iv. Kemoablasyon

Mitomisin içeren termal jel instilasyonlarının retrograde kateter veya nefrostomi ile böbrek pelvisi ve üreterlerin içine indüksiyon ve idame dozlarla uygulandığı klinik çalışmalar mevcuttur. Düşük sıcaklıkta sıvı olan bu ilaç vücut sıcaklığında hafif katılaştır ve 4-6 saat içerisinde çözünür, bu tümör dokusunun ilaçla daha uzun ve kontrollü temasını sağlar. Bununla ilgili bir faz 3 çalışmada klinik yanıt kalıcılığının anlamlı olduğu gösterilmiştir, ancak tedaviye bağlı üreter darlığı, yan ağrısı, enfeksiyon oranları yüksek bulunmuştur.

### v. Adjuvan İnstilasyon

Böbrek koruyucu cerrahilerden sonra non invaziv papiller üst üriner sistem ürotelyal kanserleri ve üst üriner sistemin CIS'lerinde, antegrad, retrograd veya kombine yolla BCG ya da mitomisin C uygulanması mümkündür. Uygulama öncesinde üreteral obstrüksiyon veya kaçak ekarte edilmeli, enfeksiyon olmadığı kanıtlanmalı, instilasyon sırasında piyelovenöz reflüyü önlemek için düşük basınçlı bir sistem sağlandığından emin olunmalıdır. Literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır ve adjuvant tedavinin etkinliği hala araştırılmaktadır.

### b) Yüksek Riskli Hastalık

#### i. Radikal Nefroüretrektomi

Açık RNÜ ve mesane kaf eksizyonu yüksek riskli hastalıkta tümör lokalizasyonundan bağımsız altın standart tedavidir. RNÜ tümör ekimini önlemek için onkolojik prensiplere uygun bir şekilde yapılmalıdır. Deneyimli ellerde laparoskopik RNÜ, onkolojik ilkelere uyulduğunda güvenlidir. Eldeki mevcut veriler; açık, lapa-

roskopik veya robotik yaklaşımla yapılan RNÜ'nün benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Minimal invaziv RNÜ'de tümör yayılma riskini azaltmak için dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Üriner sisteme girilmemelidir, bu durumun istisnası mesane kaf rezeksiyonudur, bu yapılırken de mesaneye girilmeden önce muhakkak üreter klemlenmeli ve mesane boşaltılmalıdır. Aletler ile tümör arasında doğrudan temastan kaçınılmalıdır. Tümör çıkarılmasında morselasyondan kaçınılmalı bir endobag kullanılmalıdır. Böbrek ve üreter, mesane kafi ile birlikte en blok olarak çıkarılmalıdır. İnvaziv ve büyük (T3/T4 ve/veya N+/M+) tümörlerde açık yaklaşım tercih edilmelidir, çünkü minimal invaziv radikal nefrektomiye göre onkolojik sonuçlar daha iyi olabilir.

Özellikle kasa invaziv hastalığı olan yüksek riskli hastalıkta lenfadenektomi kansere özgü sağkalımı artırır ve lokal nüks riskini azaltır. Düşük riskli ÜSÜK vakalarında lenf nodu metastazı riski düşük olduğundan lenf nodu diseksiyonuna gerek görülmez, ancak doğru patolojik tümör evrelemesi için yapılması fayda sağlar. Yüksek riskli hastalarda distal üreterektomiyle beraber lenf nodu diseksiyonu, faydası potansiyel risklerden fazla olabileceği öngörülebilir seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Soliter böbrekte ÜSÜK, bilateral böbrekte ÜSÜK, ciddi kronik böbrek hastalığı ve RNÜ'yü engelleyen komorbiditelerin varlığı durumunda hasta bazlı karar verilerek üreteroskopik veya segmental rezeksiyon cerrahileri uygulanabilir. Bu hasta gruplarında tedavi sonrası progresyon riski yüksektir.

## ii. Kemoterapötikler

ÜSÜK için RNÜ sonrası mesane nüksü oranı %22–47'dir. RNÜ'den 2–10 gün sonra uygulanan tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonunun ilk yılda mesane tümörü nüks riskini azalttığı gösterilmiştir. pT2–pT4, N(herhangi) veya pT(herhangi), N(1–3), M0 ÜSÜK olan hastalarda, RNÜ sonrası adjuvan sistemik platin bazlı kemoterapinin hastalısız sağkalımda anlamlı bir iyileştirme sağladığı gösterilmiştir. Neoadjuvan tedavi düşük kanıt düzeyli literatür verilerine göre, maksimal böbrek fonksiyonuna sahipken verilen sisplatin bazlı neoadjuvan sistemik tedavinin, kesin cerrahi tedaviye erişimi engellemeden genel sağkalımı ve kansere özgü sağkalımı arttırdığına dair sonuçlar gösterilmiştir.

## 2- Metastatik Hastalığın Tedavisi

Metastatik hastalıkta RNÜ'nün küratif bir katkısı olmamakla beraber, tek metastaz bölgesine sahip hastalıkta RNÜ'yle birlikte sisplatin bazlı kemoterapi alabilecek kadar seçilmiş hastalarda RNÜ'nün kansere bağlı sağkalımı arttırdığına dair düşük kanıt düzeyli veriler bulunmaktadır, bu yüzden metastatik hastalıkta RNÜ, daha çok semptomatik hastalığı kontrol etmek için palyatif amaçla uygulanmaktadır. Metastatik ÜSÜK hastalarında metastazektominin rolünü destekleyen özel bir çalışma bulunmamaktadır. Daha önce tedavi edilmemiş ileri veya metastatik ürotelyal kanserde ilk basamak standart tedavi on yıllardır platin bazlı kemoterapiydi; ancak Ekim 2023'te yapılan çok merkezli randomize faz 3 çalışması ile bu bilgi değişmiştir. Bu çalışmada, necitin 4'ü hedef alan antikör-ilaç konjugatı enfortumab vedotin(EV) ile PD-1 inhibitörü pembrolizumab(P) kombinasyonu(EV+P), platin bazlı kombinasyon kemoterapisi (gemsitabin-sisplatin veya gemsitabin-karboplatin) ile karşılaştırıldı ve EV'nin progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı bir şekilde arttırdığı görüldü. EAU kılavuzları metastatik hastalığın tedavisinde birinci basamak tedavide EV+P kombinasyonu güçlü bir şekilde önermektedir. EV+P için uygun olmayan hastalarda ise mümkünse hala platin bazlı kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Metastatik hastalık tedavisinde PD-1(Programmed Death 1) inhibitörü(nivolumab) ve PD-L1(Programmed Death Ligand 1) inhibitörü (atezolizumab), FGFR(Fibroblast Growth Factor Receptor) inhibitörü(Erdafitinib) kullanılabilen diğer ajanlardır.

## H) TAKİP

Ameliyattan sonraki dönemde metakron mesane tümörlerini(risk zamanla artar), lokal nüksü ve uzak metastazları saptamak için hastayı takip programına almak zorunludur. Böbrek koruyucu cerrahi yapılmış hastalar nüks riskinin yüksek olması açısından radikal cerrahi yapılmış hastalara göre daha yakından takip edilmelidir. EAU tarafından ÜSÜK'da tedavi sonrası takip için yapılan öneriler tabloda (Tablo 3) gösterilmiştir.



**Tablo 3.** Avrupa Üroloji Kılavuzu Takip Önerileri

Öneriler	Güç Derecesi
<b>Radikal Nefröüretrektomi Sonrası</b>	
Düşük Riskli Tümörler	
3. ayda sistoskopi yapın. Eğer negatif ise ilk sistoskopiden 9 ay sonra ve sonrasında 5 yıla kadar yıllık sistoskopi uygulayın.	Zayıf
Yüksek Riskli Tümörler	
3. ayda sistoskopi ve idrar sitolojisi uygulayın. Eğer sonuç negatifse, sonraki sistoskopi ve sitolojiji iki yıl boyunca her üç ayda bir tekrarlayın ve ardından beş yıla kadar her altı ayda bir tekrarlayın, daha sonra ise yılda bir kez uygulayın.	Zayıf
İlk iki yıl boyunca her altı ayda bir BT ürografisi ve göğüs BT'si yapın ve ardından yılda bir kez tekrarlayın.	Zayıf
<b>Böbrek Koruyucu Tedavi Sonrası</b>	
Düşük Riskli Tümörler	
Üçüncü ve altıncı aylarda sistoskopi ve BT ürografi uygulayın ve ardından beş yıl boyunca yılda bir kez tekrarlayın.	Zayıf
İkinci bakış üreteroskopisi uygulanmadıysa, 3. ayda üreteroskopi uygulayın.	Zayıf
Yüksek Riskli Tümörler	
Altı hafta sonra ikinci bakış üreteroskopisi ve sitoloji uygulayın. Eğer rezidü tümör yoksa, radikal nefröüretrektomi ile tedavi edilen yüksek riskli hastalık için benzer takip protokolünü uygulayın.	Zayıf

## KAYNAKLAR

- Siegel, R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A., Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023. 73: 17.
- Shariat, S.F., Favaretto L., Gupta A., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2011. 29: 481.
- Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*. 2017;35(3):379–387.
- Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*. 2013;31(1):141–145.
- Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2010;57(6):963–969.
- Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2014;65(4):742–754.
- McLaughlin JK, Gao YT, Gao RN, et al. Risk factors for renal cell cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 1992;52(4):562–565.
- Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009;104(10):1436–1440.
- Grollman, A.P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ Mol Mutagen*, 2013. 54: 1.
- Johansson S, Angervall L, Bengtsson U, et al. Uroepithelial tumors of the renal pelvis associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. *Cancer*. 1974;33(3):743–753.
- Lamm SH, Engel A, Penn CA, et al. Arsenic cancer risk confounder in southwest Taiwan data set. *Environ Health Perspect*. 2006;114(7):1077–1082.
- Tan L-B, Chen K-T, Guo H-R. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int*. 2008;102(1):48–54.
- Zaitso, M., Kawachi I., Takeuchi T., Kobayashi Y. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol*, 2017. 48: 36.
- Roupret M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol*. 2008;54:1226–1236.
- Rink M, Robinson BD, Green DA, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2012;188(2):398–404.
- Sakano S, Matsuyama H, Kamiryo Y, et al. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(2):362–368.
- Park J, Habuchi T, Arai Y, et al. Reassessment of prognostic heterogeneity of pT3 renal pelvic urothelial carcinoma: analysis in terms of proposed pT3 subclassification systems. *J Urol*. 2014;192(4):1064–1071.
- Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2011;185(5):1621–1626.
- Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol*. 2011;29(6):716–723.
- Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, et al. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973–2005. *BJU Int*. 2011;107(7):1059–1064.
- Cowan, N.C. Turney B.W., Taylor N.J. Mccarthy C.L. Crew J.P. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363.
- Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*. 2010;183(4):1330–1365.
- Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*. 2012;62(1):100–114.

24. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int.* 2010;105(12):1672–1677.
25. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int.* 2011;108(8 Pt 2):E304–E309.
26. Xia, L., Taylor B.L., Pulido J.E., Guzzo T.J. Impact of surgical waiting time on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: A national cancer database study. *Urol Oncol*, 2018. 36: 10 e15.
27. van Doeveren, T., van der Mark M., van Leeuwen P.J., Boormans J.L., Aben K.H. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU Int*, 2021. 128: 343.
28. Colla Ruvolo, C., Nocera L., Stolzenbach L.F. Tumor Size Predicts Muscle-invasive and Non-organ-confined Disease in Upper Tract Urothelial Carcinoma at Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol Focus*, 2022. 8: 498.
29. Foerster, B., Abufaraj M., Mari A. The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19: 272 e1.
30. Mori, K., Janisch F., Parizi M.K.. Prognostic Value of Variant Histology in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 1075.
31. Sharma, G., Yadav A.K., Pareek T. Impact of pathological factors on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2022. 48: 406.
32. Seisen, T., Colin P., Roupert M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol*, 2015. 12: 155.
33. Kawada, T., Laukhtina E., Quhal F., et al. Oncologic and Safety Outcomes for Endoscopic Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An Updated Systematic Review and Metaanalysis. *Eur Urol Focus*, 2023. 9: 236.
34. Matin, S.F., Pierorazio P.M., Kleinmann N., et al. Durability of Response to Primary Chemoablation of Low-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma Using UGN-101, a Mitomycin-Containing Reverse Thermal Gel: OLYMPUS Trial Final Report. *J Urol*, 2022. 207: 779.
35. Foerster, B., D'Andrea D., Abufaraj M., et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol*, 2019. 37: 430.
36. Dominguez-Escrig, J.L., Peyronnet B., Seisen T., et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 224.
37. Coleman, J.A., Yip W., Wong N.C., et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2023. 41: 1618.
38. Birtle, A., Johnson M., Chester J., et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2020. 395: 1268.
39. Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(1):22-31.
40. Martini, A., Lonati C., Nocera L., et al. Oncologic Surveillance After Radical Nephroureterectomy for High-risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 2022. 5: 451.



# Böbrek Tümörleri: Epidemiyoloji, Tanı, Sınıflandırma ve Evreleme

Hacı İbrahim ÇİMEN, Hasan Salih SAĞLAM

## 1. EPİDEMİYOLOJİ

Renal hücreli kanserler (RHK) tüm kanserlerin yaklaşık %3'nü oluşturmakta ve Batılı ülkelerde daha sık görülmektedir. Avrupa ve dünyada en yüksek insidansa sahip ülkeler Çekya ve Litvanya'dır. Son yirmi yılda dünyada RHK insidansında %2'lik artış görülmüştür. Bu artış Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya gibi gelişmiş bölgelerde dünyanın diğer bölgelerine göre daha yüksektir. RHK'ye bağlı mortalite oranların 1990'ların başına kadar artış göstermiş, sonraki yıllarda ise ya sabit kalmış ya da düşmüştür. İskandinav ülkelerinde 1980 yılından beri mortalite oranları düşmekteyken; Fransa, Almanya, Avusturya, Hollanda ve İtalya'da ise bu düşüş 1990'ların başında görülmeye başlanmıştır. Her ne kadar RHK'ye bağlı mortalite oranları düşüş gösterse de Hırvatistan, Estonya, Yunanistan, İrlanda ve Slovakya gibi ülkelerde hala yükseliş eğilimindedir.

RHK böbrek içinde en sık görülen solid lezyondur ve tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Spesifik histopatolojik ve genetik karakterler gösteren farklı RCC alt tiplerini içermektedir. Erkeklerde 1,5 kat daha sık görülmekte ve sıklıkla 55-75 yaş arasını etkilemektedir.

## 2. ETYOLOJİ

Sigara, obezite ve hipertansiyon gibi yaşam tarzı faktörleri kesin risk faktörlerindedir. Yakın tarihli bir sistematik derlemede diyabetin de zararlı olduğu bulunmuştur. Birinci derecede akrabasında RHK olan kişilerde yine risk artmıştır. RHK riskini artırdığı yada azalttığı ile ilgili bir çok spesifik beslenme alışkanlıkları ve spesifik karsinojenlere mesleki maruziyet ile ilgili çalışmalar yapılmış ancak yeterli kanıt düzeyi bulunamamıştır. İlimli alkol tüketimi (nedeni henüz bilinmi-

yor) ve fiziksel aktivitenin düşük de olsa koruyuculuğu bulunmaktadır. Ancak RHK'den korunmanın en etkili yolu sigarayı bırakmak ve obeziteyi azaltmaktır.

## 3. TANISAL DEĞERLENDİRME

### 3.1 Semptomlar

Birçok renal kitle hastalığının geç dönemlerine kadar asemptomatik kalmaktadır. Günümüzde RHK tanısı alan hastaların yarısından fazlasında öyküde başka nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemlerinin olduğu görülmektedir. Yan ağrısı, makroskobik hematüri ve ele gelen kitleden oluşan klasik triad son derece nadirdir (%6-10) ve daha çok agresif histoloji ve ilerlemiş hastalıkla ilişkilidir. Semptomatik RHK'lerin %30'unda paraneoplastik sendromlar görülür. Bazı hastalar kemik ağrısı yada inatçı öksürük gibi metastatik hastalığın neden olduğu semptomlarla başvurabilirler.

### 3.2 Fizik muayene

RHK tanısında fizik muayenenin rolü sınırlıdır ancak aşağıda sıralanan bulgular varlığında hızlı radyolojik görüntüleme yapılmalıdır.

- Ele gelen abdominal kitle
- Servikal lenfadenopati
- Venöz tutulumu düşündürülen bilateral alt ekstremitte ödeme veya gerilemeyen varikozel varlığı.

### 3.3 Laboratuvar bulguları

RHK tanısında faydanılan spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak yaygın olarak kullanılan testler serum kreatinin, glomerül filtrasyon hızı (GFR), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, alkalin fosfataz, laktik dehidrogenaz,

serum kalsiyum, koagülasyon testleri ve idrar analizi olarak sıralanabilir. Toplayıcı sisteme bitişik yada invaziv görünümdeki santral renal kitleler için ürotelyal kanseri dışlamak amacıyla idrar sitolojisi ve endoskopik değerlendirme yapılabilir. Aşağıdaki durumlarda ise separe böbrek fonksiyonları renal sintigrafi kullanılarak tespit edilmelidir:

- Artmış kreatinin yada anlamlı derecede düşük GFR ile varlığı ispatlanmış bozuk renal fonksiyon varlığında
- Renal fonksiyon klinik olarak önemli olduğunda; soliter böbrekli hasta yada multiple yada bilateral tümörler gibi.

### 3.4 Görüntüleme yöntemleri

RHK'lerin çoğu başka tıbbi nedenlerle yapılan abdominal ultrason (US) yada bilgisayarlı tomografi (BT) çekimleri esnasında insidental olarak saptanmaktadır. Görüntüleme bulgularına göre renal kitleler solid yada kistik olarak sınıflandırılır. Solid renal kitlelerde malign lezyonları ayırt etmek için en önemli kriter kontrastlanmanın varlığıdır. Geleneksel olarak US, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) renal kitleleri saptamak ve kategorize etmek için kullanılır. Çoğu kitlelere yalnızca görüntüleme yöntemleri ile ilave bir işlem gerektirmeden doğru bir şekilde tanı konulur.

#### 3.4.1 Bilgisayarlı tomografi yada Manyetik Rezonans Görüntüleme

Renal kitleleri karakterize etmek için BT yada MRG kullanılır. BT görüntülemesinde, kontrast uygulamasından önce ve sonra Hounsfield birimleri (HU) karşılaştırılarak renal kitlelerdeki kontrast artışı hesaplanır. Solid kitlelerde 15 HU veya daha fazla değişiklik tutulumu ve dolayısıyla canlı tümör parçalarını gösterir. Her ne kadar BT ve MRG ile RHK tanısı doğru bir şekilde konulsa da; onkositoma ve yağ oranı düşük anjiomyolipomları RHK'den bu teknikler güvenilir bir şekilde ayırt etmek zordur. Kontrastlı batın CT;

- Kontralateral böbreğin morfolojisi ve fonksiyonu
- Primer tümörün yayılımı
- Venöz tutulum
- Rejyonel ve bölgesel lenfadenopati
- Adrenal bez ve diğer organ tutulumları hakkında bilgiler verir.

Kontrastlı abdominal CT anjiography böbreğin vasküler beslenmesi hakkında detaylı bilgi gereken durumlarda kullanılabilir. CT sonuçlarıyla net tanı ko-

nulamadıysa kontrastlı ultrason (CUS) renal kitlenin karakterizasyonu için değerli bir alternatif olabilir.

MRG vena kavada trombüs olan vakalarda tümör yayılımı hakkında daha detaylı bilgiler verir. Ayrıca kontrast madde alerjisi olan veya gebe hastalarda da endikedir. Difüzyon ağırlıklı ve perfüzyon ağırlıklı gibi gelişmiş MRG yöntemlerinin renal kitlelerin değerlendirilmesi için kullanımı araştırılmaya devam etmektedir. Son olarak küçük renal kitlelerin şeffah hücreli olabilirlik skoru (ccLS) yoluyla şeffah hücreli RHK (ccRHK) teşhisi için multiparametrik MRG (mpMRG) kullanımı bildirilmiştir. Bu yolla aynı prostat kanseri skorlamasındaki gibi 1-5 arasında skor verilmekte ve 'çok düşük ihtimal' ile 'çok yüksek ihtimal' arasında bir sonuç raporlanmaktadır. Bu yolla yapılan çalışmalarda yazarlar mpMRG kullanılarak oluşturulan ccLS skorunun ccRHK tanısında bağımsız prediktör olduğunu bildirmişlerdir. Tedavi sonrası kontrollerdeki sık CT çekimi radyasyon maruziyetine sebep olabilir. Bunun kaygısını taşıyan genç hastalarda MRG önerilebilir.

#### 3.4.2 Diğer görüntüleme yöntemleri

Renal arteriografi ve inferior venakavografinin seçilmiş hasta grubunda sınırlı bir rolü vardır. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda tedavi planını değerlendirmek amacıyla böbrek sintigrafisi çekilebilir. Pozitron emisyon tomografi (PET-CT) tanıda ve takipte önerilmez.

#### 3.4.3 Metastaz tespitlerinde radyolojik görüntüleme

Hastalarda akciğer metastazı tespit etmek için toraks CT gereklidir ancak cT1a ve cN0, sistemik semptomları olmayan, anemisi veya trombositopenisi bulunmayan hastalarda akciğer metastazı insidansı çok düşük (<%) olduğundan toraks CT çekilmeyebilir. Kemik metastazlarının çoğu semptomatik olduğundan asemptomatik hastalarda kemik taraması endike değildir. Kemik ve beyin taraması semptomatik hastalarda, ve spesifik klinik ve laboratuvar bulguların eşlik ettiği hastalarda endikedir. Kemik metastazlarını tanımda difüzyon ağırlıklı MRG kontrastlı CT'den daha etkili olduğu gösterilmiştir.

#### 3.5 Renal biyopsi

Perkütan renal tümör biyopsisi radyolojik olarak şüpheli lezyonların tanısında, aktif gözlem aday küçük renal kitlelerin tanısında, ablatif tedavi öncesi histolojik tanı için ve metastatik hastalıkta uygun medikal ve cerrahi stratejiyi belirlemek amacıyla yapılır. Cerrahi uygula-

nan küçük renal kitlelerin benign olma ihtimali cerrahi öncesi biyopsi yapılan merkezlerde daha düşük bulunmuş ve biyopsi yapmanın gereksiz cerrahiye azaltacağı savunulmuştur. Tip 4 Bosniak kistler hariç diğer kistik lezyonlarda tanı oranı düşüklüğü nedeniyle tek başına biyopsi önerilmemektedir. Biyopsi sonucu ne olursa olsun bekle-gör planı uygulanacak komorbid ve genel durumu kötü olan hastalarda biyopsi endikasyonu yoktur. Abdominal görüntüleme tekniklerinin yüksek tanısal doğruluğu nedeniyle cerrahiye uygun kontrast tutulumu olan renal kitlelerde biyopsi endikasyonu yoktur.

## 4. SINIFLANDIRMA

Renal kitleler patolojik özelliklerine göre malign, benign ve inflamatuvar kitleler olarak 3 ayrı kategoride sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Bunun dışında radyolojik görünümüne göre de renal kitleler basit kistik, kompleks kistik, yağ içeren tümörler ve renal hücreli kanserleri de içeren diğer lezyonlar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2).

Renal tümörlerin sınıflandırması için Avrupa Üroloji kılavuzları Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022 yılında yayınlanan sınıflama sisteminin kullanılmasını önermektedir (Tablo 3).

### 4.1 RHK histolojik sınıflaması

Şeffaf hücreli (ccRHK), papiller (pRHK) ve kromofob (chRHK) olmak üzere 3 ana RHK tipi vardır. Papiller RHK ise tip 1 ve 2 olmak üzere 2 ayrı varyantı mevcuttur.

#### 4.1.1 Şeffaf hücreli RHK

En sık görülen RHK tipidir. Düzgün sınırlı, genellikle psödokapsülü vardır. Yüzeyi sarı renkli, hemoraji ve nekroz sıklıkla mevcuttur. Proksimal tübül kökenli olup, hipervaskülerdir. 3p kromozom kaybı, von Hippel-Lindau (VHL) gen mutasyonu (3p25) sıklıkla bulunur. Genel olarak chRHK ve pRHK göre daha kötü prognoza sahip olsa da, bu fark aynı evre ve grade te kaybolmaktadır.

**TABLO 1.** Patolojik özelliklerine göre renal kitlelerin sınıflandırılması

Malign	Benign	İnflamatuvar
Renal hücreli karsinom (RHK) Ürotelyal hücreli kanserler Sarkomlar Wilms tümörü Primitif nöroendokrin tümörler Lenfoma Lösemi Metastatik tümörler Komşu organ tümör invazyonları	Basit kistler Anjiomyolipom Onkositom Renal adenoma Metanefrik adenom Mixt epitelyal stromal tümörler Leiomyom Fibrom Hemanjiyom Anevrizma Pseudotümör	Apse Fokal piyelonefrit Ksantogranülatöz pyelonefrit Enfekte kist Tüberküloz Romatik granülom

**TABLO 2.** Renal kitlelerin radyolojik özelliklerine göre sınıflandırılması

Basit kistik	Kompleks kistik	Yağ içeren tümörler	Diğer
Kist Multiple kist Peripelvik kist Kaliks divertikülü Hidronefroz	Kistik nefrom Kistik RHK Hemorajik kist Enfekte kist Apse Septalı kist Hidrokaliks Kistik Wilms tümörü Anevrizma Tüberküloz Mixt epitelyal stromal tümör	Anjiomyolipom Lipom Liposarkom	RHK Sarkom Lenfoma, Lösemi Metastaz Ksantogranülatöz pyelonefrit Renal adenom Metanefrik adenom Wilms tümörü Onkositom Leiomyom Fibrom Hemanjiyom Nöroendokrin tümör

**TABLO 3.** WHO 2022 renal tümör sınıflaması

1.	Renal hücreli tümörler
1.1	Şeffaf hücreli renal tümörler
	Şeffaf hücreli RCC
	Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazm
1.2	Papiller renal tümörler
	Papiller adenom
	Papiller RCC
1.3	Onkositik ve kromofob renal hücreli tümörler
	Böbreğin onkositomu
	Kromofob RCC
	Böbreğin diğer onkositik tümörleri
1.4	Toplayıcı kanal tümörleri
	Toplayıcı kanal karsinomu
1.5	Diğer böbrek tümörleri
	Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör
	Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
	Tübülökistik RCC
	Edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili RCC
	Eozinofilik solid ve kistik RCC
1.6	Moleküler olarak tanımlanmış renal karsinomlar
2.	Metanefrik tümörler (adenom, adenofibrom, metanefrik stromal tümörler)
3.	Mixed epitelyal ve stromal tümör ailesi (mixed epitelyal ve stromal tümör, erişkin kistik nefroma)
4.	Renal mezenkimal tümörler
5.	Böbreğin embriyonel tümörleri (nefroblastik tümörler)
6.	Böbreğin diğer tümörleri ( Böbreğin germ hücreli tümörleri)

#### 4.1.1.1 Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazm

Karakteristik olarak kistik yapılanma gösteren, nadir (tüm tümörlerin %0,5 – 2,5) renal hücreli tümörlerdendir. Genellikle asemptomatik olan ve tesadüfen saptanan bu tümörler mükemmel prognoza ve sağ kalıma sahiptir.

#### 4.1.2 Papiller tip RHK

İkinci sıklıkla görülen RHK tipidir. Düzgün sınırlı ve psödokapsülü mevcuttur. Makroskobik olarak sarı kahverengi renktedir. Trizomi 7, trizomi 17 ve Y kromozom kaybı görülür. İki tipi mevcuttur. Tip 1 *MET* protoonkogenindeki germline mutasyonlarının aktivasyonu ile ilişkili iken, tip 2 *NRF-ARE* yolağının aktivasyonu ilişkilidir. Tip 1, Bosniak tip 2F ve 3 kisti taklit edebilir. Papiller Tip 1 genel olarak Tip 2'ye göre daha sık görülür ve daha iyi prognoza sahiptir.

#### 4.1.3 Kromofob tip RHK

Genellikle açık renkli, homojen ve sert yapıda, düzgün sınırlı ve kapsülsüzdür. Tipik genetik değişiklikler arasında Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21. kromozom kaybı mevcuttur. Prognozu diğer tiplerden daha iyidir.

#### 4.2 Diğer renal tümörler

##### 4.2.1 Renal medüller kanser

Renal medüller kanser (RMK) oldukça nadir görülür (tüm RHK'in <%0,5). Genellikle orak hücre anemisi olan genç erişkinlerde (medyan 28 yaş) görülür. En agresif RHK tiplerinden birisidir ve hastaların yaklaşık %67'sinde metastaz bulunur. Lokalize hastalıkla prezente olan hastalarda bile birkaç haftada metastaz gelişebilir.

#### 4.2.2 Son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili karsinoma, kazanılmış kistik hastalıkla ilişkili RHK

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının %4'ünde RHK görülür. Genel popülasyona göre risk 10 kat artmıştır. Sporadik RHK vakalarına göre daha çok multisentrik ve bilateral olma eğilimindedir ve daha genç yaşta ortaya çıkar. Ancak sporadik vakalara göre daha selim seyretmektedir. Bu hastalarda en sık görülen pRHK görülür.

#### 4.2.3 Renal kortikal adenom

Otopsilerde %7-23 oranında görülmektedir. Daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar. Sigara kullanımı ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.

#### 4.2.4. Onkositom

Renal solid kitlelerin %3-7 oluşturmaktadır. Vakaların %7-32'de RHK ile birliktelik gösterir. CT ve MRG ile kesin ayırıcı tanı yapılamaz. Santral nekroz nedeniyle araba tekerleği görüntüsü tipik radyolojik bulgusudur.

#### 4.2.5 Anjiomyolipom (AML)

AML benign mezenşimal kökenli bir tümördür. Böbrek kitlelerinin %1-5'ni oluşturur. Sporadik olabileceği gibi Tüberoz skleroz kompleksinin bir parçası olarak ta karşımıza çıkabilir. Kadınlarda erkeklerde 2 kat daha sık görülür. Klasik AML tamamen benign karakterdedir ancak perivasküler epitelooid hücreli tümör (PEComas) ailesinden olan epitelooid tipi agresif özellik gösterip metastazlarla karşımıza çıkabilir. Hastalar ağrı, hematüri ve ele gelen kitle ile başvurabileceği gibi retroperitoneal

kanama durumlarında şok tablosu ile de başvurabilirler. Tümör boyutunun 4cm'den büyük olması, anjiogenik komponentin derecesi ve Tüberoz sklerozis varlığı kanama için risk faktörleridir.

#### 4.2.6 Kistik renal tümörler

Kistik kitlelerin malignite potansiyellerini belirlemek için Bosniak sınıflaması kullanılır (Tablo 4).

### 5. EVRELEME

RHK evrelemede 2017 TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 5).

TNM evreleme sistemi kullanılarak yapılan RHK evrelemesi ise şu şekildedir (Tablo 6).

#### 5.1. Anatomik sınıflama sistemleri

Renal tümörlerin tanımını standardize etmek için çeşitli modeller önerilmiştir. Bunlar PADUA sınıflama modeli, RENAL nefrometri skoru, C-indeks, Arteryal bazlı kompleksite (ABC) skor sistemi, zonal NePhRO skorlama sistemi olarak sıralanabilir. Bu modellerde skorlama için tümör boyutu, tümörün endofitik/ekzofitik özelliği, tümörün toplayıcı sisteme ve renal sinüse yakınlığı, anterior yada posterior yüzde olması ve üst yada alt polde olmasına göre skorlama yapılmaktadır. Bu tür modeller nefron koruyucu cerrahinin ve tümör ablasyon tekniklerinin morbiditesini öngörmeye kullanılmaktadır. Tabii hastaya en uygun tedaviyi seçerken bu modellerdeki skorlar kadar hasta ve cerrahin özellikleri de göz önünde tutulmalıdır.

**TABLO 4.** Kistik renal kitleler için Bosniak sınıflaması

Bosniak sınıf	Özellikler	Plan
1	İnce duvarlı basit kist. Septa, kalsifikasyon veya solid bileşen yok. Su yoğunluğundadır ve kontrast tutmaz.	Benign
2	İnce septaları bulunan benign kistler. Duvarlarında ince ve kısa kalsifikasyon alanları görülebilir. Kist üniform yapıdadır. İyi sınırlı kontrast tutmayan bu kistler genellikle 3 cm'den küçüktürler.	Benign
2F	İyi sınırlı bu kistler çok sayıda ince septa içerir. Bu septalar veya kist duvarı hafif kalınlaşmıştır. Kalın ve nodüler kalsifikasyon bulunabilir. Kontrastlanma görülmez. Genellikle 3 cm'den büyüktürler.	Bazıları maligndir. 5 yıl takip etmek gerekir.
3	Kalın, düzgün yada düzensiz septa ve/veya duvar yapısında. Kanser şüphesi taşır. Belirgin kontrast tutulumu vardır. %40-60 kanser saptanır. Geri kalanlar ise kist içine kanama, enfekte kist veya diğer benign durumları içerir.	Cerrahi veya aktif gözlem. %50 malign
4	Tip 3 kategorideki kistlerin tüm özelliklerinin yanında kontrast madde tutan yumuşak doku kitlesi de bulunur. %85-100 maligndir.	Cerrahi, çoğu maligndir.



**TABLO 5.** RHK 2017 TNM Evreleme sistemi

<p><b>T- Primer tümör</b></p> <p>Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor</p> <p>T0: Primer tümöre ait bir delil yok</p> <p>T1: Tümör en büyük boyutu ≤ 7 cm ve böbrekte sınırlı</p> <p>    T1a: Tümör ≤ 4 cm</p> <p>    T1b: 4 cm &lt; tümör ≤ 7 cm</p> <p>T2: Tümör en büyük boyutu &gt; 7 cm ve böbrekte sınırlı</p> <p>    T2a: 7 cm &lt; tümör ≤ 10 cm</p> <p>    T2b: Tümör &gt; 10 cm</p> <p>T3: Tümör büyük venlere ve perinefritik yağ planlarına uzanım göstermekte ama gerota dışına çıkmamış, aynı taraf adrenal bezi invaze etmemiş.</p> <p>    T3a: Tümör renal ven veya segmental dallarına uzanmış, veya pelvikalikseyal sistemi yada perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze etmiş, Gerota fasyayı aşmamış</p> <p>    T3b: Tümör diyafram altı vena kavaya uzanım göstermiş</p> <p>    T3c: Tümör diyafram üstü vena kavaya uzanım göstermiş</p> <p>T4: Tümör Gerota fasyasının dışına çıkmış (aynı taraf adrenal bez tutulumu burada değerlendirilmektedir).</p>
<p><b>N- Bölgesel lenf nodları</b></p> <p>Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememiş</p> <p>N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok</p> <p>N1: Bölgesel lenf nodu / nodları tutulumu var</p>
<p><b>M- Metastaz</b></p> <p>M0: Uzak metastaz yok</p> <p>M1: Uzak metastaz var</p>

**TABLO 6.** pTNM evreleme grubu

Evre 1: T1 N0 M0
Evre 2: T2 N0 M0
Evre 3: T3 N0 M0
T1,2,3 N1 M0
Evre 4: T4 veya M1

### 5.1.2 Prognostik faktörler

RHK prognostik faktörlerini anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler olarak sınıflandırılabiliriz.

Anatomik faktörler; tümör boyutu, venöz invazyon, renal kapsüler invazyon, adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığıdır. Dikkat edildiğinde anatomik faktörlerin TNM evrelemede kullanılan kriterler olduğu görülmektedir.

Histolojik faktörler olarak; Fuhrman derecesi (Kromofob hücreli kanserde Fuhrman grade verilemez), RHK subtipi, sarkomatoid özellikler, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozu, toplayıcı sistem tutulumu ve Xp 11.2 translokasyon olarak sıralanabilir. RHK subtipleri içinde en iyi prognoz cRHK iken ccRHK en kötü prognoza sahiptir. Papiller tip 1 tip 2 'ye göre daha iyi prognoza sahiptir. Toplayıcı kanal hücreli ve medüller RHK en kötü prognoza sahip tümörlerdir.

Klinik faktörler ise daha çok hasta performansı ve metastatik semptomları içerir. Bunlar hastanın performans durumu, kaşeksi, anemi, lokal semptomların varlığı, platelet sayısı, nötrfil lenfosit oranı, albümin ve C-reaktif protein olarak sıralanabilir.

Moleküler faktörler; karbonik anhidraz 9, vasküler endotelial growth faktör, hipokisyle indüklenebilen faktör, Ki67, p53, p21, E-cadherin, osteopontin, CD44, BAP1 geni ve PBRM1 geni olarak sıralanabilir.

### KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356-387.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019; 75(1): 74-84.
3. Levi F, Ferlay J, Galeone C et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101(8): 949-58.
4. Moch H. Kidney cancerç In: Stewart BW, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon, International Agency for research on Cancer, 2014, pp 436-443.
5. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs- part A: Renali penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016; 70 (1): 93-105.
6. Board., W.C.o.T.E. *Urinary and Male Genital Tumors WHO Classification of Tumors, 5th Edition, Volume 8*. 2022. ISBN 978-92-832-4512-4.
7. Al-Bayati O, Hasan A, Pruthi D, Kaushik D, Liss MA. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. *Urol Oncol* 2019; 37(6): 359-371.

8. Kim HL, Belldgrun AS, Freitas DG et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170(5): 1742-6.
9. Magera JS Jr, Leibovich BC, Lohse CM et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2008; 71(2): 278-82.
10. Jayson M, Sander H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51(2): 203-5.
11. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008; 28 (5): 1325-1338.
12. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* 2009; 64(5): 517-22.
13. Rosenkratz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(6): W421-7.
14. Hindman N, Ngo L, Genega EM et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology* 2012; 265(2): 468-77.
15. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008; 28(4): 985-1003.
16. Gong IH, Hwang J, Choi DK et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol* 2012; 187(1): 344-9.
17. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdova E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol* 2007; 62(2): 295-301.
18. Shao P, Tang L, Li P et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012; 62(6): 1001-8.
19. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med* 2008; 27(6): 875-85.
20. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney cancer. *Eur J Radiol* 2007; 64(2): 231-8.
21. Mueller-Lisse UF, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010; 28(3): 253-61.
22. Putra, LGJ, Minor TX, Bollton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009; 74(3): 535-9.
23. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 61(2): 326-40.
24. Steinberg RL, Rasmussen RG, Johnson BA et al. Prospective performance of clear cell likelihood scores (ccLS) in renal masses evaluated with multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2021; 31(1): 314-324.
25. Capogrosso P, Capitano U, La Croce G et al. Follow-up after treatment for renal cell carcinoma: the evidence beyond the guidelines. *Eur Urol Focus* 2016; 1(3): 272-281.
26. Park JW, Jo KM, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma.
27. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993; 150(4): 1112-4.
28. Voss J, Drake T, Matthews H et al. Chest computed tomography for staging renal tumors: validation and simplification of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. *BJU Int* 2020; 125(4): 561-567.
29. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997; 24(3): 507-22.
30. Koga S, Tsuda S, Nishikido M et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166(6): 2126-8.
31. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radiouclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1996; 48(5): 692-5.
32. Beuselincck B, Pans S, Bielen J et al. Whole-body- diffusion-weighted-magnetic resonance imaging for the detection of bone metastases and their prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma patients treated with angiogenesis inhibitors. *Acta Oncol* 2020; 59(7): 818-824.
33. Veltri A, Garetto I, Tosetti I et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol* 2011; 21(2): 393-401.
34. Richard PO, Lavallee LT, Pouliot F et al. Is routine renal tumor biopsy associated with lower rates of benign histology following nephrectomy for small renal masses? *J Urol* 2018; 200 (4): 731-736.
35. Marconi L, Dabestani S, Lam TB et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016; 69(4): 660—673.
36. Barbarik ZL: Principles of genitourinary radiology. New York: Thieme Medical, 1994.
37. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol* 2018; 36(12): 1943-1952.
38. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K et al. Histopathology of surgical treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage.
39. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016; 374(2): 135-145.
40. Volpe A, Novara G, Antonelli A et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int* 2012; 110(1): 76-83.
41. Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, Sarnaik S. Renal medullary carcinoma and sickle cell triad: systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(10): 1694-9.
42. Breda A, Lucarelli G, Rodriguez-Faba O et al. Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. *World J Urol* 2015; 33(1): 1-7.
43. Tsai HY, Lee KH, Ng KF, Kao YT, Chuang CK. Clinicopathologic analysis of renal epitheloid angiomyolipoma: consecutively excised 23 cases. *Kaohsiung J Med Sci* 2019; 35(1)33-38.
44. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002; 168(4): 1315-1325.
45. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005; 95(7):939-42.
46. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol* 2015; 68(6): 980-92.
47. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA et al. An arterial based complexity (ABC) scoring system to assess the morbidity profile of partial nephrectomy. *Eur Urol* 2016; 69(1): 72-9.
48. Hakky TS, Baumgarte AS, Allen B et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer* 2014; 12(1): e13-8.
49. EAU guidelines on renal cell carcinoma, 2021.



# Lokalize / Lokal İleri Böbrek Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları

Sedat SOYUPEK, Sefa Alperen ÖZTÜRK

## GİRİŞ

Lokal ve lokal ileri renal hücreli karsinomun (RHK) tedavisi tarihsel olarak açık radikal nefrektomi (ARN) ile başlamış ardından açık yöntemdeki büyük yaranın neden olduğu artmış ağrı, enfeksiyon riski ve hastanede kalış süresi gibi dezavantajları ortadan kaldıran laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) yöntemi uygulanmış, uygun vakalarda renal parankimin ve organın korunmasını sağlayan açık parsiyel nefrektomi (APN) ve bunun laparoskopik (LPN) ve robotik (RPN) cerrahileri uygulanmıştır. Cerrahiyi kaldırmayacak morbiditeleri olan hastalarda ise radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoablasyon (dondurma) (KA) veya anjiyoembolizasyon gibi minimal invaziv yaklaşımlar da uygulanmaktadır. Seçilmiş hasta grubunda aktif izlem (Aİ) de bir seçenektir. Radikal ve parsiyel nefrektomiye, başka bölümlerde anlatıldığı için burada yer verilmedi.

## LOKALİZE RENAL TÜMÖRLERDE AKTİF İZLEM

Aİ tanım olarak küçük çaplı renal kitlelerin görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MR) ile takip edilmesi ve klinik progresyon durumunda cerrahi uygulanmasıdır. T1a hastalarda altın standart tedavi olan parsiyel nefrektomi (PN) yanında Aİ, termal ablasyon ve gerektiğinde cerrahi yapılabilir. Watchful Waiting (gözlem veya bekle gör) yaklaşımı, ek hastalıkları nedeniyle aktif tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak gerekli olmadıkça takip görüntülemesi yapılmayan hastalarda yapılan bir yaklaşımdır.

Aİ genellikle yaşlı, komorbiditesi fazla olan hastalarda tercih edilir. Küçük, solid, sınırları net seçilen homojen renal kitlesi olan yaşlı ve yüksek riskli hastalarda Aİ önerilmektedir. Küçük renal kitlelerin büyüme hızı-

nı kesin predikte edecek bir parametre halen bulunmamıştır. Histopatolojik özellikler büyüme hızı ile ilgilidir. Yüksek grade'li ve şeffaf hücreli küçük tümörlerin agresif büyüme potansiyeli vardır. Renal biyopsi tümör tipi ve grade'ini belirleyerek progresyon konusunda fikir verebilir. Şeffaf hücreli tümörlerin papiller tipten daha hızlı büyüdüğü gösterilmiştir. Aİ'den ertelenmiş tedaviye geçiş sürecindeki hastaların verilerinin değerlendirildiği 10 çalışmalık sistematik derlemede en fazla yapılan işlemin cerrahi olduğu gözlemlendi. Rezeke edilen kitlelerin %30'a varan oranlarda benign histoloji gözlenirken metastaz oranı %0-3.1, kansere özgü ölüm oranı %0-4 ve diğer sebeplere bağlı ölüm oranı %0-45.6 olarak bulundu. Ertelenmiş tedavi endikasyonları; kitlenin büyümesi, klinik evrenin ilerlemesi, hasta isteği, hasta kondüsyonunun düzelmesi veya diğer prosedürler için yeterli hale gelmesi idi.

Lokalize renal kitlelerde Aİ'nin değerlendirildiği 28 çalışmanın sistematik derlemesinde yıllık ortalama lineer büyümenin T1a tümörlerde 0.22 cm, T1b-T2 tümörlerde ise 0.45 cm olduğu gösterildi. Metastatik progresyon T1a'da (%1-6) ve T1b'de (%0-5) benzerdir. Kansere özgü ölüm oranı %0-%18 arasında diğer sebeplere bağlı ölüm oranı ise %0-%45 arasında tespit edildi. En az 3 yıllık Aİ yapılan, 2066 hasta ve 18 kohorttan oluşan bir derlemede, kitleler 4 cm den küçük ve büyük olarak ayrı ayrı değerlendirildi, ortalama 53 aylık takip süresinde kitlelerin yıllık büyümesi 2.8 mm bulundu. Hastaların %2.1'inde metastatik hastalık gözlenirken %1 i RHK, %22.6 'sı ise diğer sebeplerden kaybedildi. 4 cm den küçük kitlelerde metastaz oranı %1.8, genel ölüm oranı %28.5 ve kansere özgü ölüm oranı %0.6 iken, 4 cm den büyük kitlelerde metastaz oranı 5 kat daha fazla (%5.1), kansere özgü ölüm oranı %2.1 genel ölüm oranı % 29.1 olarak bulundu.

Prospektif, non randomize çok merkezli ‘Küçük Renal Kitleler için Ertelenmiş Müdahale ve Takip (DISSRM)’ çalışmasında, 4 cm’den küçük solid renal kitlelere sahip 497 hasta, Aİ ve primer tedavi gruplarına ayrıldı. Genel ve kansere özgü sağkalımlar araştırılan ana başlıklardı. Aİ grubundaki hastalarda; ortalama yaş, ECOG skoru, ek hastalık sayısı daha yüksekti. Bu gruptaki hastaların tümör boyutu daha küçük, daha multiple ve bilateral karakterdeydi. Çalışmada Aİ’yi seçen hastalarda, genel ortalama kitle büyüme hızı yılda 0.09 cm olarak bulundu. Genel sağkalımlar primer tedavi ve Aİ gruplarında 2. yılda sırasıyla %98 ve %96; 5. yılda %92 ve %75 idi. Hastalığa özgü sağkalımlar ise 5. yılda primer tedavi ve Aİ gruplarında sırasıyla %99 ve %100 idi. Hiçbir hastada metastatik hastalık gelişmemiş ve RHK nedeniyle ölüm olmamıştır. İyi seçilmiş hasta grubunda Aİ ile primer tedavi gruplarında sağkalım farkı olmadığı bu çalışmada gösterildi.

Renal tümör biyopsisinin Aİ hastalarında yapılması, kitlenin histolojik tipinin anlaşılmasını ve düşük progresyon riski taşıyan tümörlerin seçilmesine yardımcı olur. Şeffaf hücreli tümörler diğer tiplere göre farklı davranışlar sergileyebilir.

## MINİMAL İNVAZİV YÖNTEMLER (MİY)

Laparoskopik/robotik veya açık cerrahi yöntemlerin anestezi ve cerrahiye bağlı morbiditelerinin olması, küçük renal tümörlerin tedavisinde komorbiditeleri olan hastalarda MİY’in kullanılmasının yolunu açmıştır. PN’nin hasta komorbiditelerine bağlı yapılamadığı ve renal fonksiyonların korunması gereken hastalarda tümöral hücrelerin ablasyonu amacıyla çeşitli teknikler uygulanırsa da bunların en popüler olanı RFA ve KA’dır. Bu teknikler açık, laparoskopik ya da perkütan yöntemlerle uygulanabilir. Ancak işlem öncesinde patolojik tanının doğrulanabilmesi için kitleden biyopsi alınması önerilmektedir. Renal biyopsi alınması kitlenin benign/malign ayrımının yapılması, tümör grade’inin saptanması ve tümör histopatolojik tipinin ayırt edilmesi açısından önemlidir. Vakaların yaklaşık %45’inde benign patoloji veya non-diagnostik patoloji sonucu alınabilir. Benign kitlelerde aktif tedavi çoğu zaman gereksizdir. Ablatif tedavi önerilen hastalarla mutlaka işlem öncesinde fayda ve zararları hakkında ön görüşme yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada ablasyon öncesinde ayrı bir seansta yapılan renal biyopside benign histoloji gelen hastaların %80’inin ablasyon tedavisinden vazgeçtiği bildirilmiştir.

Klinikte kullanımı daha az olan ancak küçük renal kitlelerde uygulanabilen stereotaktik vücut radyoterapi-

si (SBRT), yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU), mikrodalga ablasyon ve interstisyel termal lazer terapisi gibi tedavi yöntemleri de bulunmaktadır.

**Kriyoablasyon** yönteminde önce doku sıcaklığı -40/-50 derecelere düşürülmekte, sonrasında çözülmeye bırakılarak tümör hücreleri nekroza uğratılmaktadır. Kriyoproblar ile argon gazı dokuya uygulanarak hedeflenen kitle içerisinde buz topu oluşturulur. İşlem süresince doku ve çevresindeki ısı değişimleri yakın takip edilir. Teknik laparoskopik ve ya perkütan yöntemle yapılabilir. PN’ye uygun olmayan yüksek riskli hastalar KA adaydırlar. Bunun yanında soliter böbrekli, multipl tümör gelişim riski yüksek olan olan genetik sendromu olanlar ya da VHL hastalarında da KA düşünülebilir. 4 cm’den büyük tümörler, hiler yerleşimli tümörler, kistik komponentli tümörler ve intrarenal yerleşimli tümörler relatif koagülopati ise mutlak kontrendikasyondur. İşlem öncesinde mutlaka skorlama sistemleri ile tümöral kompleksite değerlendirilmelidir. Tecrübenin artmasıyla daha kompleks kitlelere de KA yapılsa da bu hastalarda komplikasyon riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Perkütan yöntem BT, MR ya da USG eşliğinde yapılabilir. USG eşliğinde yapılan perkütan KA’nın değerlendirildiği 42 çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede başarı oranı %97, rekürrens oranı %1.8 ve komplikasyon oranı %9.3 bulunmuş. BT veya MR eşliğinde yapılan perkütan KA sonuçlarının değerlendirildiği 253 hastalık bir çalışmada, komplikasyon, eGFR ve onkolojik sonuçlarda fark gözlenmezken MR grubunda işlem süresi anlamlı olarak daha uzundu. Perkütan KA daha çok posterior ve egzofitik kitlelerde ve yaşlı, komorbid hastalarda yapılırken, laparoskopik KA ise anterior ve endofitik kitlelerde yapılmıştır. KA’da teknik başarı oranı %95’lerdedir. Laparoskopik ve perkütan yöntemlerde komplikasyonlar benzerdir. Komplikasyon oranları %8-20 arasındadır ve genellikle minör komplikasyonlardır. cT1a hastalarda başarı oranları daha iyidir. Lokal rekürrens cT1a vakalarda %7.7 ve cT1b de %34.5 iken, hastalısız sağkalım 1, 2 ve 3. yılda sırasıyla %92.5, %89.3 ve %86.7 dir. Tümör çapında her 1 cm artış hastalık progresyon riskini %32 artırmaktadır. 5 yıllık kansere özgü ölüm oranı %7.6-9 arasında bulunmuştur. İlk KA sonrasında rekürrens olan vakalara tekrar KA yapılabilir. Perkütan (n: 104) ile laparoskopik (n: 59) KA sonuçlarının karşılaştırıldığı 163 hastalık bir seride kanama, operasyon ve hastanede yatış süresi açısından perkütan teknik daha avantajlıyken, 5 ve 10 yıllık takiplerde onkolojik sonuçlarda fark gözlenmemiştir.

**Radyofrekans ablasyon:** KA’ya benzer şekilde laparoskopik ya da perkütan yolla uygulanabilir. Tümör

dokusuna uygulanan iğneler vasıtası ile radyofrekans enerji doku içerisinde sıcaklığı 100 dereceye kadar yükselterek hücre nekrozuna yol açar. Endikasyonlar KA ile aynıdır. Tümörün büyüklüğü, yerleşimi ve subtipi başarıyı etkiler. RFA'nın sonuçlarının değerlendirildiği 967 hastalık derlemede yaklaşık %6 oranında rezidüel tümör gözlenirken lokal tümör progresyon oranı %4.7 bulundu. Onkolojik progresyon genellikle ilk işlemten 12 ay sonra tespit edilirken, tedavi başarısızlığında en önemli faktör kitlenin merkezi yerleşimli ve 3 cm den büyük olması idi. Tek seans RFA sonrası ilk ayda görüntüleme ile başarı cT1a da %81, cT1b'de ise %81'dir. Yeterli cevap alınmazsa re-RFA yapılabilir ve başarı oranı %95'lere çıkar.

Literatürde MİY'ler ile PN kıyaslanmıştır. Mayo klinikte yapılan çalışmada cT1a vakalara PN, RFA ve KA yapılmış, 5 yıllık lokal rekürrensiz sağkalım oranları sırasıyla %97.7, %95.9 ve %95.9 iken, 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları 99.3, % 95.6 ve %100 olarak bulunmuştur. Uhlig tarafından yapılan meta-analizde genel ölüm oranları KA ve RFA grubunda daha yüksek gözlenirken, kansere özgü ölüm oranlarında fark bulunmadı. PN vakalarının daha genç ve daha az komorbid olmaları çalışmalarda seçim hatası yaratmaktadır ve karşılaştırmada dikkate alınmalıdır. Genel olarak MİY'lerde lokal rekürrensin PN'den daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ablatif yöntemlerle PN'nin kıyaslanmasında yapılmış çalışmalarda ciddi heterojenite olması, metodolojik farklılıklar, kontrol grubu olmayan tek kollu çalışmaların yapılmış olması, genellikle retrospektif çalışma yapılmış olması gibi nedenlerle, güncel literatürdeki verilerle kanıt düzeyi yüksek sonuçlara ulaşılması zordur. cT1a tümörü olan hastalarda RFA(n:41) ve LPN (n:44) karşılaştırıldığı bir çalışmada, ortalama 28 aylık takip süresinde her iki grupta da iki hastada rekürrens izlenmiş ve bu nüksler termal ablasyon ile tedavi edilirken genel sağkalım %100 olarak bildirilmiştir.

**HIFU:** Yüksek yoğunluk odaklı ultrason tedavisi, ultrason dalgalarının tümör dokusuna odaklanması ve termal ablasyon yaratması mantığıyla çalışır. Dokuda 60 dereceye varan sıcaklık oluşmakta ve sonuçta koagülasyon nekrozu oluşmaktadır. Bu teknikte enerji transferi için dokuya penetre olacak herhangi bir prob ya da iğne gereksinimi olmadığı için non-invaziv bir yöntemdir. Solunum ile böbreğin mobilizasyonu ve üst poldeki kitlelerin kotun arkasında kalması ve ses dalgalarının buraya iletilmemesi gibi dezavantajlar vardır. Etkinliği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Avrupa üroloji derneği (EAU) kılavuzunda küçük renal kitlelere sahip kırılğan (frail) ve/veya komorbid

hastalara Aİ veya tümör ablasyonu (TA) önerilmiştir. TA öncesinde perkütan renal kitle biyopsisi yapılması kuvvetli seviyede önerilirken biyopsinin işlemle eş zamanlı yapılmaması tavsiye edilmiştir. Ablasyon veya aktif izlem yapılması planlanan durumda bu yöntemlerin fayda ve zararlarının hastayla paylaşılması ve karar sürecine hastanın dahil edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Kılavuzda, 3 cm'den büyük tümörlerde TA ve 4 cm'den büyük tümörlerde KA işlemi yapılması önerilmiştir.

## LOKAL İLERİ EVRE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

Tanı anında RHK'lerin yaklaşık % 65'i lokalize, %16'sı lokal olarak yayılmış ve %16'sı uzak metastaz yapmış durumdadır. Vakaların %4-10'unda vena kava inferior (VKİ) veya renal vende trombus görülmektedir. 5 yıllık sağkalım oranı lokalize tümörde %92, lokal ileri tümörde %68 ve metastatik grupta %12'dir. Lokal ileri evre tanımının içerisinde tümörün majör venlere ulaşması, adrenal invazyonu, perirenal yağ dokusu invazyonu veya gerotayı aşması girmektedir. Bu evrede standart tedavi cerrahidir. Adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve vena kava tutulumu ayrı başlıklarda incelenecektir.

**Cerrahi:** Renal korteks dışına uzanan böbrek kanserinin venöz veya toplama sistemlerine veya perirenal veya renal sinüs yağına yayılması (T3 RHK) geleneksel olarak RN için kesin bir endikasyon olarak görülmüştür. T3a RHK'da PN yapılması ile ilgili çalışmalar da yakın zamanda raporlanmıştır.

Yim ve ark., cT3a evrede 157 hastada yapılan PN olgularını analiz ettiler. Toplam 150 hastada (%95,5) negatif cerrahi sınırlar elde edilmiştir. 5 yıllık nüksüz sağkalım, kansere özgü sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %82,1, %93,3 ve %91,3 olarak bulunmuştur. cT3 RHK hastalarında PN'nin kabul edilebilir kısa ve orta vadeli sonuçlara sahip olabileceğini ve nefron korunması endikasyonu olan T3 tümürlü hastalarda PN'nin uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Bu gruptaki seçilmiş hastalara adjuvan tedavi önerilebilir.

Lokal ileri anrezektabl tümörler ise genellikle sistematik tedavi adaydırlar. Ağrı ve ciddi hematüri gibi durumlarda tümör embolizasyonu yapılabilir.

## Lokal ileri Renal Hücreli Karsinomda Lenf Nodu Diseksiyonu

Lokal ileri evre renal tümörlerde lenf nodu diseksiyonu (LND)'nin rolü halen tartışmalıdır. Randomize

kontrollü tek çalışmada LND'nin sağkalım avantajı gösterilemedi ancak vakaların çoğu lokalize renal tümörlü vakalardı. T1a tümörlerde %4 olan nodal tutulum oranı T3 vakalarda %40'lara çıkmaktadır. Nodal tutulumun olması kötü prognostik özellik göstermektedir ve 5 yıllık sağkalım oranı nodal tutulumunda %5-30 oranındadır. Yüksek riskli, nonmetastatik rezektabl tümörü olan hastalarda LND'nin ve adjuvan tedavinin değerlendirildiği ASSURE çalışmasına 1943 hasta dahil edildi ve vakaların 3'te birinde LND, RN'ye eklendi. Klinik nodal tutulumu olan (cN (+)) hastaların hepsine, cN(-) hastaların ise %30'una LND yapıldı. LND grubunda ortalama 3 (1-8) lenf nodu çıkarıldı ve patolojik LN (+) liği %24 oranındaydı. LND yapılan ve yapılmayan gruplarda sağkalımlar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Luo ve ark. nin yaptığı meta analizde, cT1-T4NxM0 hastalarda ve subgrup olarak lokal ileri (cT3-T4NxM0) hastalarda LND'nun etkinliği değerlendirildi ve genel olarak LND'nun sağkalıma katkısı yokken, lokal ileri subgrupta LND ile genel sağkalımın anlamlı oranda daha iyi olduğu tespit edildi.

Lokal ileri evrede cN (-) hastalarda patolojik nodal tutulum oranı %0-25 arasındayken, cN (+) hastalarda bu oran %10.3-%54.5 arasındadır. Görüntüleme tespit edilen veya intraoperatif rastlanılan büyümüş lenf nodlarının çıkarılması, evreleme (patolojik tutulum), prognoz ve klinik takip açısından, düşük öneri seviyesinde olsa da EAU kılavuzunda önerilmiştir. LND ilave morbidite yaratmamaktadır. Genişletilmiş LND'nun etkisi cN (-) hastalarda belirsizdir.

## Adrenalektomi

Güncel kılavuzlarda preoperatif görüntüleme ya da intraoperatif olarak adrenal metastaz şüphesi var ise adrenalektomi yapılması önerilmiştir. Görüntüleme şüpheli tutulum yanında üst polde 7 cm'den büyük renal kitlelerde adrenal invazyon riski artmaktadır. Lokal ileri evre RHK'da rutin adrenalektominin onkolojik sonuçlarda ek bir fayda sağlamadığı retrospektif geniş serili tek merkez çalışmasında gösterilmiştir.

## Venöz Trombüs Tedavisi

RHK'lerin %4-10'unda VKİ'de trombüs gözlenmektedir. Venöz trombüs varlığı bariz kötü prognostik özellik taşır. Trombüsü olan renal tümörlü hastalara uygulanacak cerrahi yöntem konusunda standart bir cerrahi yaklaşım bulunmamaktadır. Trombüs seviyesi izole renal ven tutulumundan diaframın üstüne çıkan trombüs varlığı gibi farklı yayılım gösterebilir ve buna

göre 4 seviyede sınıflandırılır. Tutulum seviyesi arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Martinez'in yaptığı çalışmada izole renal ven tutulumunda RN sonrası 5 yıllık sağkalım % 43.2, VKİ'nin diyafram altı tutulumunda %37, diyafram üstü tutulumunda ise %22 bulundu. Venöz trombüsü olan RHK vakalarındaki klasik tedavi yöntemi agresif tümör eksizyonu ve trombektomidir. Preoperatif dönemde VKİ filtresi kullanımı ve tümör embolizasyonu yapıp yapılmayacağı; VKİ'ye cerrahi olarak ulaşım yöntemleri, özel cerrahi manevraların (karaciğer mobilizasyonu, aortik klempleme, Pringle manevrası) uygulanması, vasküler kontrol için dolaşımın by-pass edilmesi prosedürleri (venövenöz veya kardiyopulmoner by-pass) veya derin hipotermik dolaşım arresti gibi yöntemlerin hangi vakalarda uygulanacağı, perioperatif stratejilerin (örneğin antikoagülan kullanımı) ne olacağına ait literatürde farklı yaklaşımlar ve sonuçlar bulunmaktadır. Genel olarak tümör trombüsüne yaklaşımı belirleyen ana faktör trombüsün seviyesi ve vena kavanın oklüzyon derecesidir.

Son yıllarda tümör trombüs eksizyonunda robotik cerrahi ile başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Robotik trombüs eksizyonu; açığa kıyasla daha düşük kan transfüzyon oranı (% 18,4'e % 64,3, p=0,002) ve daha düşük komplikasyon oranına (% 14,5'e % 36,7, p=0,005) sahipti. Major komplikasyon ve 30 günlük ölüm oranları her iki grupta da benzerdi. Robotik trombüs eksizyonu, dikkatli seçilen hastalarda kabul edilebilir perioperatif sonuçlara sahiptir. Ancak seçim yanlılığı sonuçları etkilemektedir ve optimal hasta seçim kriterleri henüz tanımlanmamıştır.

EAU kılavuzunda nonmetastatik VKİ trombüsü olan RHK vakalarında performans durumunun da iyi olması halinde komplet tümör eksizyonu ve trombektomisi yapılması önerilmektedir. Metastatik trombüslü vakalarda ise multidisipliner yaklaşım önemlidir ve cerrahinin kar-zarar oranı iyi hesaplanmalıdır.

## ADJUVAN TEDAVİLER

Non-metastatik renal kitlelerin tedavisinde cerrahi altın standarttır. Bu hastalarda 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları %84 ve %76 civarındadır. Bununla birlikte yüksek grade, lokal ileri hastalık, lenf nodu invazyonu gibi yüksek risk faktörleri içeren %30-40 hastada genellikle tam kür sağlanamaz ve tümör nüksü gözlenir. Yüksek riskli bu grupta nüks ve metastazların önlenmesi, mikrometastazların yok edilmesi, tümöral kitle boyutunun azaltılması ve kür şansını arttırabilmek için perioperatif dönemde sistemik tedavi verilmesi gündeme gelmiştir.

RHK'da adjuvan tedavi amacıyla interlökin, aşılarda, kemoterapötikler ve güncel olarak hedefe yönelik tedaviler hastalara uygulanmıştır. Adjuvan tedavide ağırlıklı olarak vasküler endotelial büyüme faktör yolağı (VEGF) ve mTOR inhibitörleri üzerine yoğunlaşıldı ancak bu tedavilerden istenilen sonuçlar alınmadı ve tedavi gruplarında plaseboya göre bariz bir avantaj sağlanamadı. ASSURE çalışmasında yüksek riskli 1943 RHK hastası sunitinib, sorafenib ve plasebo gruplarına ayrıldı. Ortalama hastalısız sağkalım süreleri sırasıyla 5.8 yıl, 6.1 yıl ve 6.6 yıl idi. Çalışmada genel sağkalım açısından da fark gözlenmedi. S-TRAC çalışmasında rezeksiyon sonrası yüksek rekürrens riski olan şeffaf hücreli RHK hastalarında sunitinib hastalısız sağkalımda daha iyi sonuç gösterse de genel sağ kalımda plaseboya üstünlüğü gösterilemedi. Pazopanibin ile etkinliğinin araştırıldığı PROTECT çalışmasında, axitinib kullanılan ATLAS çalışmasında ve sorafenib kullanılan SORCE çalışmalarında benzer şekilde plaseboya göre sağkalım avantajı gözlenmedi. mTOR inhibitörü olan everolimusun kullanıldığı EVEREST çalışmasının sağkalım sonuçları beklenmektedir. Bir meta analizde adjuvan tirozin kinazların şeffaf hücreli RHK'daki sonuçlarına bakıldığında, genel sağkalımlarda istatistiksel anlamlı bir avantaj gösterilmemişse de hastalısız sağkalımın genel ve yüksek riskli grupta daha iyi olduğu bulunmuştur. Hasta seçimi adjuvan tedavide önemlidir ve adjuvan tedavi planlanırken bu grup ilaçların toksisiteleri de dikkate alınmalıdır. Yüksek riskli RHK vakalarında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) adjuvan sunitinib kullanımını onaylamamıştır. Şu anki veriler, adjuvant VEGFR veya mTOR inhibitörlerinin kullanımının genel sağkalıma faydasını göstermemiştir. Yan etki profilleri ve genel sağkalım avantajlarının gösterilememesi bu ilaçların önerilmemesiyle sonuçlanmıştır.

**İmmünoterapi:** İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) de adjuvan amaçlı uygulanmıştır. Nivolumab (PROSPER), pembrolizumab (KEYNOTE-564), atezolizumab (IMmotion010), durvalumab (RAMPART) ve nivolumab (PD-1 inhibitörü) ile sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) inhibitörü ipilimumabın birlikte kullanıldığı ilk kombinasyon tedavisi (CheckMate 914) ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Adjuvan pembrolizumab kullanılan ve tek faz 3 çalışma olan Keynote-564 çalışmasında hastalısız sağkalım, takipteki 24. ayda pembrolizumab kullanılan kolda ve plasebo kolunda sırasıyla %77 ve %68 olarak bulundu. PROSPER çalışmasında ise neoadjuvan nivolumab kullanımı sonrası parsiyel veya radikal tümör cerrahisi yapılmış ve ardından adjuvan nivolumab verilerek

perioperatif uygulama yapılmıştır. Rekürrensiz sağkalım faydası gösterilemediğinden çalışma sonlandırıldı. Bu ana dek pembrolizumab, adjuvan tedavi anlamında olumlu sonuçlar gözlenen tek ICI'dır. Buna rağmen uzun dönem genel sağkalım verisinin olmaması, komplet rezeksiyon yapılan hastalarda gereksiz tedavi ihtimali, bu grup ilaçlardaki yüksek yan etki oranları olması ve diğer ICI'lar ile başarısız sonuçlar alınmış olması gibi nedenlerle EAU kılavuzunda adjuvan pembrolizumab "zayıf" öneri seviyesi ile tavsiye edilmiştir. Rezeksiyon yapılmış RHK vakalarında adjuvan pembrolizumab kullanımına FDA ve EMA onay vermiştir.

T3 RHK'li hastalarda, nefrektomi sonrası adjuvant tümör aşısının genel sağkalım üzerindeki etkisi henüz gösterilmemiştir. Karbonik anhidraz IX (CAIX) antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan girentuksimabın adjuvant kullanıldığı ARISER çalışmasında da benzer bir sonuç elde edilmiştir.

**Neo-Adjuvan Tedaviler:** Hastadaki metastatik yükün azaltılması, kitlenin küçültülmesi, rezektabiliteinin artırılması, venöz trombüslerin geriletilmesi gibi amaçlarla neoadjuvan tedaviler uygulanmıştır. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda tümör çapında azalma, vena kava trombüs seviyelerinde gerileme hatta PN yapılmasına izin verecek şekilde düzelme gibi vaka bazında bazı sonuçlar elde edilmiştir. Bugünkü veriler eşliğinde lokalize ve lokal ileri evre RHK'da neoadjuvan tedaviler halen deneysel kabul edilmektedir. Pembrolizumab, nivolumab, axitinib, spartalizumab gibi ilaçlarla yapılan çalışmalar sürmektedir. Bu ilaçların yara iyileşmesini geciktirme, cerrahi diseksiyonu zorlaştırma, cevapsız olduğunda hastalığın ilerleme olasılığı gibi potansiyel riskleri de ilgili çalışmaların sonuçları alındığında tekrar değerlendirilmelidir.

Vasküler trombozu olan hastalarda yapılan ameliyat öncesi faz II çalışmasında, aksitinib tedavisi ile hastaların %35'inde (20 hastadan 7'sinde) tümör trombüs seviyesinde azalma saptanmıştır. Şu anda, neoadjuvan tedavinin uzun süreli genel sağkalımı uzattığına dair bir kanıt bulunmamaktadır ve mevcut veriler, bu tedavinin klinik çalışmalar dışında kullanımını desteklememektedir.

## Radyoterapi

Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri RHK vakalarında radyoterapinin adjuvan olarak faydalı olduğunu gösteren retrospektif çalışmalar vardır. Bununla birlikte preoperatif dönemde yapılan radyoterapinin rezeke edilmesi mümkün olmayan çok büyük renal kitlelerde



fibrozis ile küçülme, kapsül kalınlaşması ve vasküler sklerozis yaratarak tümörün daha kolay çıkarılmasını sağladığı iddia edilmiştir. Radyoterapi teknolojisindeki ilerlemeler, intraoperatif RT, SBRT gibi yöntemlerin kullanılmasına rağmen bahsedilen teknik avantajlar ve özellikle sağ kalım oranları açısından RT'nin faydası net değildir. SBRT, ameliyat için medikal olarak uygun olmayan, teknik olarak yüksek riskli veya cerrahiye kabul etmeyen primer RHK hastaları için bir tedavi alternatifi olabilir. Siva ve arkadaşlarının yapılan 2024 tarihli meta analizde 3972 yayın taranmış ve 36 çalışma (822 hasta) analize dahil edilmiştir. Medyan lokal kontrol oranı %94,5, yıllık progresyonsuz sağkalım %80.5 ve 5 yıllık genel sağkalım %77.2 olarak bulunmuştur. Ope-re olamayan bu gruptaki hastalarda SBRT'nin cerrahiye bir alternatif olduğu gözlenmektedir.

SBRT uygulanan renal kitleli hastalardaki lokal kontrol, toksisite ve renal fonksiyon sonuçlarının değerlendirildiği meta analizde; tümör boyutunda azalma ve/veya lokal progresyonun kaybolması şeklinde tarif edilen lokal kontrole hastaların %97'sinde ulaşılrken, %1.5 hastada grade 3-4 toksisite geliştiği ve hastalarda -7.7 ml/dk GFR kaybı olduğu gözlemlendi. RHK vakalarında RT halen beyin, kemik ve yumuşak doku metastazlarının tedavisinde veya inoperabl kitlelerin yarattığı baskı etkisi, kanama ve ağrı gibi semptomların giderilmesinde palyatif amaçlı kullanılmaktadır. 1624 hastanın dahil edildiği meta analizde, adjuvan RT'nin lokal ve bölgesel rekürrensi azaltmasına rağmen hastaliksız ve genel sağkalıma faydası olmadığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

- EAU guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2024.
- Campi R, Sessa F, Corti F, et al. Triggers for delayed intervention in patients with small renal masses undergoing active surveillance: a systematic review. *Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol.* 2020; 72(4):389–407.
- Mir MC, Capitanio U, Bertolo R, et al. Role of Active Surveillance for Localized Small Renal Masses. *Eur Urol Oncol.* 2018; 1(3):177–187.
- Klatte T, Berni A, Serni S, Campi R. Intermediate- and long-term oncological outcomes of active surveillance for localized renal masses: a systematic review and quantitative analysis. *BJU Int.* 2021; 128(2):131–143.
- Pierorazi PM, Johnson MH, Ballet MW, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol.* 2015. 68: 408.
- Widdershoven CV, Aarts BM, Zondervan PJ, et al. Renal biopsies performed before versus during ablation of T1 renal tumors: implications for prevention of overtreatment and follow-up. *Abdom Radiol N Y.* 2021; 46(1):373–379.
- Subiela JD, Mercadé A, Balaña J, et al. Ultrasound-guided cryotherapy of small renal masses: Systematic review. *Arch Esp Urol.* 2019; 72(8):750–758.
- Staziaki PV, Vadvala HV, Furtado VF, Daye D, Arellano RS, Up-pot RN. Early trends and predictors of renal function following computed tomography-guided percutaneous cryoablation of a renal mass in patients with and without prior renal impairment. *Radiol Bras.* 2020; 53(3):141–147.
- Cazzato RL, De Marini P, Mayer T, et al. MRI- Versus CT-Guided Renal Tumor Cryoablation: Is There a Difference? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023; 46(7):901–910.
- Pickersgill, NA, Vetter JM, Kim EH, et al. Ten-Year Experience with Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Tumor Size Predicts Disease Progression. *J Endourol.* 2020. 34: 1211.
- Song S, Yang Q, Gu C, et al. Long-term outcomes of cryoablation for biopsy-proven T1 stage renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2022; 20(1):284.
- Vollherbst D, Bertheau R, Kauczor H-U, Radeleff BA, Pereira PL, Sommer C-M. Treatment Failure After Image-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation (RFA) of Renal Tumors - A Systematic Review with Description of Type, Frequency, Risk Factors and Management. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 2017; 189(3):219–227.
- Andrews JR, Atwell T, Schmit G, et al. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. *Eur Urol.* 2019; 76(2):244–251.
- Uhlig J, Strauss A, Rücker G, et al. Partial nephrectomy versus ablative techniques for small renal masses: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019; 29(3):1293–1307.
- Jasinski M, Wisniewski P, Bielinska M, Siekiera J, Kamecki K, Salagierski M. Perioperative and Oncological Outcomes of Percutaneous Radiofrequency Ablation versus Partial Nephrectomy for cT1a Renal Cancers: A Retrospective Study on Groups with Similar Clinical Characteristics. *Cancers (Basel).* 2024 17;16(8):1528.
- Yim K, Aron M, Rha KH, et al. Outcomes of Robot-assisted Partial Nephrectomy for Clinical T3a Renal Masses: a Multicenter Analysis. *Eur Urol Focus.* 2021;7(5):1107–1114.
- Ristau BT, Manola J, Haas NB, et al. Retroperitoneal Lymphadenectomy for High Risk, Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN 2805) Adjuvant Trial. *J Urol.* 2018; 199(1):53–59.
- Luo X, J-X Li, Y-T Liu, et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23: 6079.
- Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011;60: 458–464
- Martínez-Salamanca JJ, Huang WC, Millán I, et al. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *Eur Urol.* 2011; 59(1):120–7.
- Cao C, Bi X, Liang J, et al. Long-term survival and prognostic factors for locally advanced renal cell carcinoma with renal vein tumor thrombus. *BMC Cancer.* 2019 13;19(1):144.
- Rose KM, Navaratnam AK, Faraj KS, et al. Comparison of Open and Robot Assisted Radical Nephrectomy With Level I and II Inferior Vena Cava Tumor Thrombus: The Mayo Clinic Experience. *Urology.* 2020 ;136:152–157.
- Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol.* 2016. 70: 265.
- Garg H, Psutka SP, Hakimi AA, et al. A Decade of Robotic-Assisted Radical Nephrectomy with Inferior Vena Cava Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Perioperative Outcomes. *J Urol.* 2022 ;208(3):542–560.

25. Massari F, Di Nunno V, Mollica V, Graham J, Gatto L, Heng D. Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Meta- Analysis of Available Clinical Trials. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e339.
26. Martini A, Fallara G, Pellegrino F, et al. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2021;39(5):1369-1376.
27. Ciccicarese C, Strusi A, Arduini D, et al. Post nephrectomy management of localized renal cell carcinoma. From risk stratification to therapeutic evidence in an evolving clinical scenario. *Cancer Treat Rev*. 2023;115:102528.
28. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23: 1133.
29. Stewart GD, Welsh SJ, Ursprung S, et al. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA). *Br J Cancer*, 2022. 127: 1051.
30. Siva S, Louie AV, Kotecha R, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and practice guideline from the International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). *Lancet Oncol*. 2024;25(1):18-28.
31. Correa RJM, Louie AV, Zaorsky NG, et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Focus*. 2019;5(6):958-969.
32. Rodríguez-Fernández IA, Rodríguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 448.



# İleri / Metastatik Böbrek Tümöründe Tedavi Yaklaşımları

Taylan OKSAY, Mustafa Bilal HAMARAT, Ahmet GÜZEL

Renal hücreli karsinom (RHK) kadınlarda tüm kanserlerin % 3'ünü ve erkeklerde % 5'ini temsil eden üçüncü ürolojik kanserdir. 2022 yılı itibariyle tüm dünyada yaklaşık 435.000 civarında renal hücreli kanser hastası varken 2045 yılında bu sayınının 693.000'i geçmesi beklenmektedir. RHK'un birçoğu hastalara yapılan radyolojik tetkikler sırasında rastlantısal olarak lokalize tümör şeklinde tanı almasına rağmen, halen tanı anında hastaların % 30'u metastatiktir ve lokalize hastalık nedeniyle tedavi olan hastaların takip sırasında yaklaşık % 5'inde lokal nüks, % 20-30'ünde ise lokalize lezyonlar için ameliyat olduktan sonra metastazlar gelişir. En yaygın uzak metastaz akciğerleri, kemikleri ve beyini içerir ancak adrenal bezler, karşı böbrek ve karaciğer de tutulabilir. Bu metastazlar genellikle büyük, multiple ve sıklıkla lenf nodu, renal ven ve/veya vena kava invazyonu ile birlikte ve histolojik olarak yaklaşık %75'i şeffaf hücreli tiptir. Metastatik hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %17'dir. Metastatik RHK (mRHK) tedaviye en dirençli tümörlerden biridir. Klasik sitotoksik kemoterapinin RHK'da anti tümöral aktivitesi minimaldir. Tarihsel olarak İnterloklin-2 (IL-2) ve interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) bazlı sitokin tedavilerinde ciddi yan etkiler olmasının yanında, hastaların sadece %7-8'inde ortalama 12 aylık bir sağkalım sağlayabilmiştir. Son yirmi yılda, RHK'nın moleküler patogenezinin anlaşılmasını sağlayan önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeler RHK patogenezindeki yolakları hedef alan hedefe yönelik tedavi (HYT) stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Son onbeş yılda hedefe yönelik tedaviler mRHK'nın sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirdi. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, pazopanib, kabozanti-nib, lenvatinib, bevacizumab, axitinib) ve Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedef (mammalian target of rapamycin (mTOR)) inhibitörleri (temsirolimus ve

everolimus), immün kontrol noktası inhibitörleri(ICI) (Pembrolizumab, nivolumab, avelumab, atezolizumab ve ipilimumab) mRHK'nın birinci basamak tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

## METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA LOKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

RHK hastalarının % 20 - 30'u tanı anında metastatik olup ortalama sağkalım süreleri çok kısadır. Bu hastalarda cerrahi ve sistematik tedavi kombinasyonları ile ortalama sağkalım sürelerinin uzatılması amaçlanmaktadır. Metastatik RHK'da lokal tedaviler; Sistemik tedavi ile kombine edilen sitoredüktif nefrektomi (SN), tek veya az sayıdaki metastazın tedavisinde metastazektomi ve primer tümör nedeniyle oluşan ağrı, kanama, paraneoplastik sendromların kontrolü için yapılan palyatif amaçlı nefrektomidir.

## SİTOREDÜKTİF NEFREKTOMİ

Tarihsel süreç içinde mRHK tedavisinde cerrahinin rolü birçok değişim geçirmiştir. Başlangıçta metastatik hasta grubunda nefrektomi ağrı palyasyonu, hematüri tedavisi ve paraneoplastik sendromları engelleme amacıyla yapılmaktaydı. Sitoredüktif nefrektomi (SN), sistemik tedavi öncesinde veya sonrasında primer tümör dokusunun çıkarılması anlamını taşımaktadır. Kanse-re özgü ve genel sağkalım sürelerini uzatmak amacıyla yapılmaktadır. Sitoredüktif nefrektomi primer tümörden kaynaklanabilecek yeni metastazları önleyerek, tümör yükünü azaltıp sistemik tedavi etkinliğini artırarak, tümöre bağlı lokal ve paraneoplastik sistemik semptomları engelleyerek ve primer tümörün immün

sistem üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırarak fayda sağlamaktadır. Performans durumu iyi olan tek veya oligometastatik rezeke edilebilecek tümörü olan hastalara SN uygulanmalıdır.

Sitoredüktif nefrektomi için uygun hasta seçiminde Uluslararası Metastatik Böbrek Kanseri Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk modeli ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) risk modeli yaygın olarak kullanılmaktadır. Kötü risk grubundaki hastalara SN'nin uygulanmaması önerilmektedir.

Metastatik RHK'de SN'nin rolü ile ilgili 2001 yılında yayınlanan iki önemli randomize Faz III çalışma cerrahiye popüler hale getirmiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü'nün (EORTC) Genitouriner Grup 30947 çalışması ve Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) 8949 çalışmaları sistemik IFN- $\alpha$  immunoterapisi öncesinde nefrektomi uygulanan grubun sağkalım oranının, sadece sistemik immunoterapi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermiştir. SWOG 8949 çalışmasında, 246 hasta SN ile birlikte IFN- $\alpha$ 2b ve yalnız IFN- $\alpha$ 2b şeklinde randomize edilmiştir. Bu çalışma SN ile birlikte 3 aylık (11.8-8,1 ay) sağkalım avantajı ortaya koymuştur. Benzer bir çalışma olan EORTC 30947'de, 85 hasta aynı şekilde iki gruba randomize edilmiş ve 10 aylık (17-7 ay) sağkalım avantajı gösterilmiştir. Bu iki çalışmanın birlikte analizi sonucu SN ile kombine tedavide medyan 13,6 aya karşın sadece sistemik tedavide 7,8 ay medyan sağkalım görülmüştür. Cerrahi morbidite ve mortalitenin kabul edilebilir düzeyde olduğu (%1,4) ve hastaların %94'ine operasyondan ortalama 19 gün sonra immunoterapi başlanabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmaların handikapları arasında; çalışmanın retrospektif olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların genel olarak performans durumları iyi hastalardan seçilmiş olması sayılabilir.

İki prospektif randomize çalışma CARMENA ve SURTIME, metastatik renal hücreli karsinomun tedavi paradigmasını kısmen değiştirmiştir. CARMENA çalışması, hedeflenen tedavi alanında SN'nin gerekli olup olmadığını araştırmak için yürütülürken, SURTIME, sunitinib ile birlikte ertelenmiş SN'nin doğal HYT direncine sahip hastaları belirlemek için kullanılıp kullanılamayacağını araştırdı. Yakın zamanda HYT öncesi SN'nin etkinliğini araştıran CARMENA çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Orta ve kötü risk grubundaki hastalarda sadece sunitinib alan grupta SN sonrası sunitinib alan gruba kıyaslandığında genel sağkalım sürelerinin kötü olmadığı gösterilmiştir. Massari ve arkadaşları tarafından yayınlanan CARMENA çalışmasının sorulara yeterli yanıt vermediğini savundukları 15 tane retrospektif çalışmayı inceledikleri metaanaliz çalışmalarında sistemik tedavi öncesi uygulana SN'nin

hem şeffaf hücreli hemde diğer tip mRHK'de genel sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir. CARMENA çalışmasının 2019 yılında sunulan güncellemesinde gecikmiş SN'nin özellikle orta risk grubundaki ve sistemik tedaviye iyi yanıt veren hastalarda sağkalıma olumlu bir katkısının olduğu bildirilmiştir.

Diğer bir çalışma olan EORTC tarafından yapılan SURTIME çalışmasında ise sunitinib öncesi ve sonrası SN uygulanan iki grup hasta karşılaştırılmış. Sunitinib sonrası SN yapılan hastalarda sağkalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Sunitinib tedavi yanıtı iyi olan hastalara SN yapılması nedeniyle bu sağkalım avantajı sağlanabilmiştir. Çalışmadaki hasta sayısının az olması çalışmanın en önemli sınırlılığıdır.

CARMENA ve SURTIME verilerine göre, mRHK hastalarının ve primer tümörleri yerinde olan IMDC orta ve kötü risk gruplarının önceden immünoonkolojik tabanlı kombinasyonlarla tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. İmmünoonkolojik bazlı kombinasyonlara klinik yanıt veren hastalarda, sonraki bir aşamada SN düşünülebilir. Her ne kadar CARMENA ve SURTIME çalışmaları, orta ve yüksek riskli mRHK'lı hastalarda önceden SN'nin terk edilmesi gerektiğini önerse de mevcut kanıtlara göre iyi seçilmiş mRHK'lı hasta grubunda SN'nin sağkalım üzerindeki olumlu etkisi küçümsenemez ancak halen uygulama zamanı ve etkinliği ile ilgili araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu konuda devam eden çalışmalardan PROBE çalışması, immünoonkolojik tabanlı kombinasyon rejimleri alan hastalarda SN'nin RCC'de genel sağkalım sonuçları üzerinde bir etkisinin olup olmadığı sorusunu yanıtlamaya çalışmaktadır. NORDIC-SUN çalışması, en az üç IMDC yüksek risk özelliğine sahip olan ve nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunu alan hastalarda ertelenmiş SN'nin rolünü değerlendirmektedir. Bir diğer çalışma olan Cyto-KIK faz 2 çalışmasında ise mRCC'li hastalarda nivolumab+ kabozantinib tedavisinin ardından uygulanan sitoredüktif nefrektominin etkinliği araştırılmaktadır. İmmünoonkolojik tabanlı tedavi ortamında SN'nin rolü Cyto-KIK, NORDIC-SUN ve PROBE çalışmalarının sonuçlarının ardından daha net ortaya çıkacaktır.

## METASTAZEKTOMİ

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre mRHK'da düşük risk grubundaki hastalarda halen beyin ve kemik dışındaki metastazlarda metastazektomi en uygun lokal tedavidir. Kılavuzun değerlendirmeye aldığı 8 çalışmanın 6 sında tam metastazektomi yapılan hastaların inkomplet metastazektomi yada cerrahi girişim yapılmayan hastalara göre genel sağkalım ve kan-

sere özgü sağkalım süresinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış. Ouzaid ve arkadaşları yayınladıkları derleme makalelerinde komplet metastazektominin sağkalım süresini artırmanın yanında sistemik tedavi ihtiyacının ertelenmesini sağladığını bildirmişlerdir.

Sistemik tedavi gerektiren metastatik hastalığı dışlamak için metastazektomi öncesinde hastalara aksiyel görüntüleme yapılmalıdır. Metastazektominin sağkalım süresini uzatması için; iyi performans durumu, sistemik tedavi almamış olması, soliter metastazı olması gerektiği özellikle vurgulanmasına rağmen sistemik tedavi sonrasında rezidü kalan tümör dokusunun çıkarılmasının sağkalım süresine olumlu katkı sağlayacağı da belirtilmektedir. Metastazektomi sonrası saptanabilen rezidüel tümörü olmayan hastalara cerrahi sonrası tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavisi önerilmiyor.

Harrison MR ve ark. yaptığı çalışmada oligometastatik RCC hastalarının sistemik tedavinin başlangıcına kadar ortalama 15 ay kadar gözlemlenebileceğini bildirmektedir. Kemik metastazları için ağrı palyasyonunda ve patolojik kırıkların önlenmesinde, stereotaktik radyoterapinin ve beyin metastazları için de kitle etkisinin ortadan kaldırılmasında, stereotaktik radyocerrahinin lokal kontrol sağladığı ve semptomların azaltılmasında fayda sağladığı gösterilmiştir.

## METASTATİK BÖBREK TÜMÖRÜNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Kemoterapinin mRHK tedavisinde genellikle etkisiz olduğu kanıtlanmıştır, ancak toplayıcı kanal ve medüller karsinom dışında nadir hastalarda önerilebilir. O nedenle mRHK sistemik tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur. Tedavi seçenekleri arasında immunoterapi ve HYT sayılabilir. Metastatik RHK'da uzun yıllar interferon- $\alpha$  standart tedavi olarak kullanılmasına rağmen daha etkili tedavi ajanlarının ortaya atılması ile interferon- $\alpha$  ve interlökin-2 tedavisi yerini güncel tedavi modaliteleri olan HYT ve giderek kullanımı artan immün kontrol noktası inhibitörlerine bırakmıştır. EAU kılavuzlarında mRHK'de IMDC kriterlerine göre risk sınıflarına göre tedavi modaliteleri belirlenmektedir.

## HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Sporadik şeffaf hücreli RHK'da, Von Hippel-Lindau (VHL) tümör süpresör gen inaktivasyonuna bağlı 'hypoxia inducible factor' (HIF) birikimi, tümör anjiyogenez oluşumunu destekleyen VEGF ve 'platelet-derived growth factor' (PDGF) aşırı ekspresyonu ile sonuç-

lanır. Ayrıca HIF aktivitesi bir başka büyüme faktörü olan mammalian target of rapamycin (mTOR) ile de regüle edilmektedir. Bu süreçler RHK gelişmesi ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Bu moleküler biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile HYT geliştirilmiştir. Tüm böbrek kanserlerinin %75'ini şeffaf hücreli RHK oluşturmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmaların çoğu, şeffaf hücreli karsinom alt tiplerini seçmiştir, bu nedenle şeffaf hücreli olmayan RHK alt tipleri için kanıt dayalı anlamlı öneriler verilememektedir.

## TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKİ)

### Sunitinib (Sutent®)

Anti-tümör ve anti-anjiyogenik aktivitesi olan bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. İlk basamak monoterapi olarak interferon- $\alpha$  ile karşılaştırıldığında belirgin olarak progresyonsuz ve genel sağkalım avantajı sağladığı ve objektif yanıt oranında (sırası ile %34, %6) belirgin artış olduğu bildirilmiştir.

### Pazopanib (Votrient®)

Pazopanib bir oral anjiyogenez inhibitörüdür. Daha önce tedavi görmemiş mRHK hastalarında ve sitokin tedavisi almış hastalarda pazopanib ile plasebo arasında yapılan bir karşılaştırmada, progresyonsuz sağkalımda ve tümör yanıtında önemli bir iyileşme gözlenmiştir. COMPARZ çalışmasında sunitinib ve pazopanib karşılaştırıldığında etkinliklerinin benzer olduğu bildirilmiştir. PISCES çalışmasında da pazopanibin sunitinibden daha güvenli olduğu ve yaşam kalitesi açısından üstün olduğu bildirilmiştir.

### Axitinib (Inlyta®)

Axitinib, VEGFR-1,2 ve 3'ün oral selektif ikinci nesil inhibitörüdür. Birinci basamak tedavi görmemiş hastalarda sorenfenib ile axitinib karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Bu yüzden aksitinib birinci basamak tedavi için onaylanmamıştır. AXIS çalışmasında birinci basamak tedavide sitokin tedavisi veya HYT verilen hastalarda ikinci basamak tedavide axitinibin etkili olduğu bildirilmiştir.

### Kabozantinib (Cometriq®)

Kabozantinib, MET, VEGF ve AXL üzerinde etkili oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. METEOR çalışmasında Everolimus ile yapılan karşılaştırmada Kabozantinib'in ikinci basamak tedavide sağkalım avantajı açısından

üstün olduğu bildirilmiştir. Orta ve düşük riskli hastalarda birinci basamak tedavide Sunitinib ile karşılaştırılmalı yapılan çalışmada Kabozantinib'in progresyonsuz sağkalımı arttırdığı rapor edilmiştir.

### Lenvatinib (Lenvima®)

Lenvatinib, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR1-4), trombosit büyüme faktörü reseptörüne (PDGFR- $\alpha$ ), VEGFR1-3, c-KIT ve RET'e karşı inhibe edici aktiviteye sahip oral çok hedefli bir TKİ'dür. Everolimus ile kombinasyonunun belirgin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir.

### Tivozanib (Fotivda®)

Tivozanib, VEGFR1-3'ün güçlü ve seçici bir TKİ'dir. Sorefenib ile kıyaslandığı çalışmada progresyonsuz sağkalım avantajı olduğu raporlanmıştır.

## MTOR İNHİBİTÖRLERİ

### Temsirolimus

Spesifik bir mTOR inhibitörüdür. İntravenöz kullanılır. Tedavide ön sıralarda yerini almıştır.

### Everolimus

VEGF'ye refrakter hastalığın tedavisinde kullanılan bir oral mTOR inhibitörüdür. RECORD-1 çalışmasında, anti-VEGFR tedavisi başarısız olan hastalarda Everolimus ile plasebo karşılaştırılmış ve Everolimus'un progresyonsuz sağkalımı plaseboya göre uzattığı saptanmıştır. Nivolumab (Checkmate 025) ve kabozantinib (METEOR) ile yapılan karşılaştırma çalışmalarında Everolimusun sağkalım avantajı gösterilememiştir. İkinci basamak tedavide Nivolumab ve Kabozantinibin kullanılmadığı hastalarda Everolimus kullanımı önerilmektedir. Avrupa Üroloji Paneli, immün ve VEGFR hedefli tedavileri tolere edemeyen veya bu tedavilerin başarısız olduğu hastalarda Everolimusun tedavi seçeneği olabileceğini belirtmiştir.

## KÜÇÜK MOLEKÜL İNHİBİTÖRÜ

### Belzutifan

HIF2a transkripsiyon faktörü inhibitörü olan Belzutifan ile yapılan LITESPARK 005 faz III çalışmasında, daha önce tedavi görmüş ilerlemiş berrak hücreli RCC (ccRCC) hastalarında belzutifanın mTOR inhibitörü everolimusa karşı progresyonsuz sağkalım avantajı gös-

terdiği belirtilmiştir.

## VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ HEDEFLİ TEDAVİ

Uzun süren tedavilerde gelişebilecek toksisite nedeniyle aralıklı VEGF hedefli tedaviler gündeme gelmiştir. Brown, J.E. ve ark. yaptığı faz III bir çalışmada Sunitinib veya Pazopainib ile aralıklı tedavinin güvenli olduğu belirtilmiş, aralıklı VEGF hedefli tedavi ile immün kontrol noktası inhibitörü (ICI) kombinasyonları ile ilgili henüz sonuçlanmamış bir çalışma olmadığı için birinci basamak tedavisindeki etkinliği bilinmemektedir fakat bu kombinasyon tedavilerinin güvenli olması beklenmektedir.

## İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ (ICI)

RHK'de immün yanıtın baskılanmasına yol açan bir takım hücrel moleküllerin ortaya konması ve bu moleküllere karşı geliştirilen antikor tedavileri mRHK'da tedavinin yönünü değiştirmiştir. İmmün kontrol noktası inhibisyonunda hedef moleküller; Programlanmış Ölüm-1 (PD-1), Programlanmış Ölüm Ligandı-1 (PD-L1) ve Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4) dür.

Nivolumab (Opdivo®) ve Pembrolizumab (Keytruda®) PD-1 reseptörünü hedef alıp blokaj yaparken, Atezolizumab (Tecentriq®) ve Avelumab (Bavencio®) PD-L1 ligandını hedef alarak blokaj yapmaktadır. İpilimumab (Yervoy®) ise CTLA-4'ü bloke eden monoklonal antikordur.

ICI monoterapisi, ikinci ve üçüncü basamak tedavi olarak araştırılmıştır. İlk basamakta tek ajanlı ICI kullanımını henüz destekleyen hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur. VEGF hedefli tedaviden sonra Nivolumab ile Everolimusun karşılaştırıldığı CheckMate 025 çalışmasında Nivolumab'ın Everolimusa göre daha uzun genel sağ kalım ve daha iyi yaşam kalitesi sağladığı belirtilmiştir.

Primer mRHK için ICI kombinasyonları ile Sunitinibin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarının son yıllarda yayınlanması mRHK tedavisine yön vermiştir. İpilimumab ve nivolumab kombinasyonu ile sunitinibin karşılaştırıldığı Checkmate 214 çalışmasında kombinasyon tedavisi alan orta ve düşük riskli hastalarda genel sağkalım ve objektif yanıt oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Axitinib ve Avelumab kombinasyonu ile Sunitinibin kıyaslandığı Javelin 101 çalışmasında, kombinasyon tedavisi alan hastalarda anlamlı ölçüde progresyonsuz

**Tablo 1.** Metastatik şeffah hücreli RCC'nin birinci basamak tedavisi için güncellenmiş EAU Kılavuzları önerileri

	Standart Tedavi	İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri Kullanamayan veya Tolere Edemeyen Hastalarda Alternatif Tedavi
IMDC düşük risk grubu	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] sunitinib [2b] pazopanib [1b]	
IMDC orta ve kötü risk grubu	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib [1b] Pazopanib [1b]

**IMDC:** Uluslararası Metastatik Böbrek Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu, \*pazopanib sadece orta riskli hastalık için, **[1b]:** bir randomize kontrollü faz III çalışmasına dayanmaktadır, **[2a]:** randomize olmayan iyi tasarlanmış bir çalışmaya veya randomize kontrollü bir çalışmanın alt grup analizine dayanmaktadır.

**Tablo 2.** Sonraki basamak tedavi için EAU Kılavuzları önerileri

	Standart Tedavi	Alternatif Tedavi
Önceki tedavisi TKI+immünoterapi veya immünoterapi olanlar	Cabozantinib [3] Daha önce immünoterapi kombinasyonunda kullanılmamış herhangi bir VEGF hedefli tedavi [4]	
Önceki tedavisi TKI olanlar	Nivolumab [1b] Cabozantinib [1b]	Axitinib [2b]

**VEGF:** vasküler endotelial büyüme faktörü. **[1b]:** bir randomize kontrollü faz III çalışmasına dayanmaktadır. **[2b]:** randomize kontrollü bir faz III çalışmasının alt grup analizi. **[4]:** uzman görüşü.

sağkalım avantajı sağlandığı rapor edilmiştir. KEY-NOTE-426 çalışmasının sonuçlarında ise Axitinib ve Pembrolizumab kombinasyon tedavisinin birinci basamakta Sunitinib monoterapisine göre genel ve progresyonsuz sağkalım oranlarında artış sağladığı Checkmate 9ER çalışmasında Kabozantinib ve Nivolumab kombinasyonunun Sunitinibe göre daha önce tedavi almamış hastalarda genel ve progresyonsuz sağkalım ile objektif yanıt oranlarında anlamlı ölçüde avantaj sağladığı bildirilmiştir. Faz III CLEAR çalışmasında ise Lenvatinib/Everolimus veya Lenvatinib/Pembrolizumab ile tek başına Sunitinib karşılaştırması yapılmış ve ortalama 4 yıllık takibin sonunda yapılan değerlendirmede Lenvatinib/Pembrolizumab tedavisine hastaların %71'i yanıt verirken %16 hastada tam remisyon saptanmış. Lenvatinib/pembrolizumab ve sunitinib ile genel sağkalımın önemli ölçüde iyileştiği belirtilmiştir. Son olarak ICI kombinasyonları ile yapılmış olan ilk randomize kontrollü çalışma olan COSMIC-313 çalışmasında IMDC orta ve düşük riskli 855 hastada Kabozantinib (40 mg)/Nivolumab/İpilimumab ile Nivolumab/İpilimumab kombinasyon tedavileri karşılaştırılmış. Bu çalışmanın henüz genel sağ kalım oranları bildirilmemekle beraber üçlü te-

davide tedaviye bağlı yan etkiler ve tedaviyi bırakma oranı yüksektir.

Sonuç olarak immün kontrol noktası inhibitörlerinin ve kombinasyonlarının kullanımıyla ilgili çalışma sonuçlarının yayınlanması, mRHK'nin tedavi algoritmasında büyük değişiklikler olmasını sağlamıştır. Avrupa Üroloji Derneği de 2024 kılavuzlarında bu tedavi algoritmasını güncellemiştir (Tablo 1-2).

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2019; 69:7-34.
2. Cancer Tomorrow | IARC - <https://gco.iarc.who.int>, Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024
3. Wang L, Cai W, Kong W, et al. Plasma fibrinogen as prognostic predictor in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving target therapy. Transl Cancer Res 2018;7:1384-92.
4. Yang DC, Chen CH. Potential New Therapeutic Approaches for Renal Cell Carcinoma. Semin Nephrol 2020;40:86-97.
5. Garje R, An J, Greco A et al. The Future of Immunotherapy -Based Combination Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2020 Jan 7;12(1):143.
6. Beccia, V., Arduini, D., Iacovelli, et al. 2024 ASCO genitourinary cancers symposium: a focus on renal cell carcinoma. Expert review of anticancer therapy,1-4.Advance online publication.
7. Beldegrun AS, Klatte T, Shuch B, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of



- kidney cancer (1989–2005): A benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer*. 2008;113:2457–2463.
8. Climent MA, Munoz-Langa J, Basterretxea-Badiola L, et al. Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 121:45–50.
  9. Vachhani P, George S. VEGF inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016; 14:1016–28.
  10. Aldin A, Besiroglu B, Adams A, et al. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 4;5(5):CD013798. doi: 10.1002/14651858.CD013798.pub2.
  11. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(5):417-27.
  12. Walther MM, Yang JC, Pass HI, et al. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158(5): 1675-1678.
  13. Umbreit EC, McIntosh AG, Suk-Ouichai C, et al. The current role of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Indian J Urol*. 2021;37(1):13-19.
  14. Larcher A, Wallis CJD, Bex A, et al. Individualised Indications for Cytoreductive Nephrectomy: Which Criteria Define the Optimal Candidates? *Eur Urol Oncol*. 2019;2(4):365-378.
  15. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. European Organisation for R, Treatment of Cancer Genitourinary G: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001, 358(9286): 966-970.
  16. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*; 2001, 345(23): 1655-1659.
  17. Kuusk T, Szabados B, Liu WK, et al. Cytoreductive nephrectomy in the current treatment algorithm. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Sep 27;11:1758835919879026.
  18. Majeau A, Escudier B, Thezenas S, et al. CARMENA: Cytoreductive nephrectomy followed by sunitinib versus sunitinib alone in metastatic renal cell carcinoma—Results of a phase III noninferiority trial. *Am Soc Clin Oncol* 2018;36(18 Suppl):3.
  19. Massari F, Di Nunno V, Gatto L, et al. Should CARMENA Really Change our Attitude Towards Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Cytoreductive Nephrectomy in the Era of Targeted Therapy. *Target Oncol*. 2018;13(6):705-714
  20. Majeau A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. *Am Soc Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl).
  21. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):164-170.
  22. Ljungberg B, Sundqvist P, Lindblad P, et al. Survival advantage of upfront cytoreductive nephrectomy in patients with primary metastatic renal cell carcinoma compared with systemic and palliative treatments in a real-world setting. *Scand J Urol*. 2020 Dec;54(6):487-492.
  23. Bell, H., Cotta, BH., Salami, SS et al. (2022). “PROBE”ing the Role of Cytoreductive Nephrectomy in Advanced Renal Cancer. *Kidney cancer journal : official journal of the Kidney Cancer Association*, 6(1), 3–9.
  24. Lisager, L., Ahrenfeldt, J., Donskov, F. et al. Multicenter randomized trial of deferred cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving checkpoint inhibitors: the NORDIC-SUN-Trial. *BMC Cancer* 24, 260 (2024).
  25. Runcie K, Singer EA, Ornstein MC, et al. Cyto-KIK: A phase II trial of cytoreductive surgery in kidney cancer plus immunotherapy (nivolumab) and targeted kinase inhibition (cabozantinib).. *JCO* 39, TPS4598-TPS4598(2021).
  26. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*, 2011. 117: 2873.
  27. Kwak C, Park YH, Jeong CW, et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int*, 2007. 79: 145.
  28. Petralia G, Roscigno M, Zigeuner R, et al. 450 Complete Metastasectomy Is an Independent Predictor of Cancer-Specific Survival in Patients with Clinically Metastatic Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements*, 2010. 9: 162.
  29. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol*, 2010. 28: 543.
  30. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 873.
  31. Lee SE, Kwak C, Byun SS, et al. Metastasectomy prior to immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int*, 2006. 76: 256.
  32. Ouzaïd I, Capitanio U, Staehler M, et al. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2019 Mar;2(2):141-149.
  33. Fares AF, Araujo DV, Calsavara V, et al. Complete metastasectomy in renal cell carcinoma: a propensity-score matched by the International Metastatic RCC Database Consortium prognostic model. *Ecancermedicalscience*. 2019 Oct 14;13:967.
  34. Appleman LJ, Kim SE, Harris WB, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37: 4502.
  35. Procopio G, Apollonio G, Cognetti F, et al. Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 699.
  36. M.R. Harrison, B.A. Costello, N.A. Bhavsar, et al. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: results from a prospective observational study (MaRCC) *Cancer*, 127 (2021), pp. 2204-2212
  37. Matsui Y. Current Multimodality Treatments against Brain Metastases from Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 6;12(10):2875.
  38. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(24): 7215-7220.
  39. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30(12): 1371-1377.
  40. Schmidinger, M., Wittes, J. (2015). First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma after COMPARZ and PISCES. *Current opinion in urology*, 25(5), 395–401.
  41. Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., et al. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 378(9807), 1931–1939.
  42. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(7): 917-927.
  43. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma

- of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 115-125.
44. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(15): 1473-1482.
  45. Molina AM, Hutson TE, Nosov D, et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 87-94.
  46. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 2144.
  47. Tannir NM, Msaouel P, Ross JA, et al. Temsirolimus versus Pazopanib (TemPa) in Patients with Advanced Clear-cell Renal Cell Carcinoma and Poor-risk Features: A Randomized Phase II Trial. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(5):687-694.
  48. Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S, et al., & RECORD-1 Study Group (2008). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet (London, England)*, 372(9637), 449–456. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9)
  49. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;72(6):962-971.
  50. Gulati S, Lara PN. Belzutifan versus Everolimus in Advanced Kidney Cancer: A Commentary on LITESPARK-005 Trial from ESMO 2023. *Kidney Cancer*. 2024 Feb 8;8(1):23-24.
  51. Brown JE, Royle K L, Gregory W, et al. STAR Investigators (2023). Temporary treatment cessation versus continuation of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (STAR): an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet. Oncology*, 24(3), 213–227.
  52. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. (2020). Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO open*, 5(6), e001079.
  53. Motzer RJ, Robbins PB, Powles T, et al. (2020). Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *Nature medicine*, 26(11), 1733–1741.
  54. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. (2020). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(12), 1563–1573.
  55. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. (2022). Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 23(7), 888–898.
  56. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) vs sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (arCC). *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:16\_suppl, 4502-4502
  57. Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2023. 388: 1767.



# Parsiyel / Radikal Nefrektomi: Açık, Laparoskopik, Robotik

Hikmet KÖSEOĞLU, Faruk ÖZGÖR, Tolga EROĞLU, Oğuzhan YILDIZ

## GİRİŞ

Dünya genelinde, yeni görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile böbrek tümörlerinin insidansı artma eğilimi göstermekte olsa da, bu sayede böbrek tümörleri çoğunlukla erken evre de tanı almaktadır. Erken evrede saptanıyor olması aynı zamanda, son yıllarda cerrahi tedavisinde radikal nefrektomiden daha çok böbrek parankim ve fonksiyon koruyucu yaklaşım yani parsiyel nefrektomi daha fazla tercih edilir hale gelmiştir. Bu amaçla, onkolojik prensiplerden ödün vermeden böbrek parankim koruyucu yaklaşımın en uygun hale getirilmesi için ameliyat öncesi böbrek kitle anatomisi, böbrek yapısı ve vasküler yapısının değerlendirilmesi önem kazanmıştır.

Tarihsel süreçte, daha öncesinde nefrektomi tekniklerinin geliştirilmiş olmasına rağmen ilk kez literatüre renal hücreli kanser (RCC) cerrahisi tedavisinde açık radikal nefrektomi prensiplerini 1963'de tanımlayan Robson ile lokal ve lokal ileri RCC tedavisinde açık radikal nefrektomi standart hale gelmiştir. Laparoskopik tekniklerin gelişmesi ile açık cerrahinin neden olduğu artmış yara yeri ağrısı, enfeksiyon riski ve hastanede kalış süresi gibi dezavantajları ortadan kaldıran laparoskopik radikal nefrektomi yöntemi yaygın hale gelmiştir. Artan bilgi ve deneyim ile salt onkolojik yaklaşımın yanında böbrek parankim ve fonksiyon koruyucu yaklaşım yani parsiyel nefrektomi uygun vakalarda rutin uygulanır hale gelmiştir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda radyofrekans ablasyon (RFA), kriyo (dondurma) veya anjiyo-embolizasyon gibi minimal invaziv yöntemler de tercih edilmektedir. Son dönemde, seçil-

miş hasta gruplarında aktif izlem de bir seçenek olarak değerlendirilebilmektedir.

Kitaptaki bu bölümün amacı, nefrektomi cerrahisi için görüntüleme, nefrometri skorlama sistemleri, global böbrek iskemisini azaltan yeni vasküler kontrol teknikleri gibi güncel böbrek cerrahi anatomisi ve anatomiden kaynaklanan konuların bir genel değerlendirmesini sunmak ve parsiyel nefrektomi sonrası fonksiyon ve onkolojik sonuçları etkileyen faktörleri kavramaktır.

## BÖBREĞİN CERRAHİ ANATOMİSİ

### Anatomik Yerleşim

Sağ böbrek, karaciğerin konumu nedeniyle sol böbrekten yaklaşık 1-2 cm daha aşağıda yer alır. Anterordan sağ böbrek karaciğer ve sağ kolonik fleksura ile sınırlanmıştır. Duodenumun inen kısmı ve pankreas başı, sağ renal hilusu örter. Sol böbrek anterordan sol kolonik fleksura ile sınırlanmıştır. Sol renal hilus, pankreas gövdesi ve dalak damarları ile yakın anatomik ilişki içindedir. Böbreğin posterioru, psoas kası üzerinde yer alır. Bu nedenle, üst kutbun, alt kutba göre medyalde ve posterior düzlemde yer aldığını anlamak önemlidir.

Gerota fasyası, böbreği, sürrenali ve perinefrik yağı çevreler. Bu fasya, süperiorda, lateralde ve medialde birleşmiş, ancak inferiorda birleşmemiştir. Renal hilum yapılarını klasik olarak anterordan posteriora doğru sıralayacak olursak; renal ven, renal arter ve renal pelvis bulunur.

## Arteriyel Sistem

Vakaların yaklaşık %75'inde, tek bir renal arter, superior mezenterik arterin çıkışının hemen kaudalinden, abdominal aortanın lateral kısmından bilateral olarak çıkar. Renal arterlerin duplikasyonu sağ tarafta daha yaygındır; yaklaşık %25 hastada görülen aksesuar renal arterler dışında bu duplike arterlerin çapları benzerdir. Sağ renal arter, inferior vena kavanın (IVC) arkasından geçer ve genellikle sol ve sağ renal venlerin posteriorunda ve süperiorunda bulunur. Yaklaşık %30 vakada, renal arter, renal venin önünde yer alır.

Renal pelvis ile ilişkili olarak, renal arter, kan akışının %75'ini taşıyan anterior kısım ve %25'ini taşıyan posterior kısım olmak üzere ikiye ayrılır. Böbreğin lateral sınırı boyunca, arteriyel bölümler arasında, posterior aksis üzerinde yer alan avasküler bir düzlem (Brödel çizgisi) bulunur. Brödel çizgisi, avasküler bir erişim noktası olarak anatrotik nefrektomi ve endofitik tümörler için kullanılabilir.

Renal arter; apikal, süperior, orta, inferior ve posterior segmental arterler olmak üzere beş segmental arter oluşturur. İlk dört segmental arter anterior bölümden, son segmental dal ise posterior bölümden çıkar. Segmental arterler, end-arterlerdir ve yeterli kollateral dolaşım sağlamazlar. Bir segmental arterin bağlanması, böbreğin o segmentinde geri dönüşü olmayan iskemiye ve ardından segmental böbrek enfarktüsüne neden olur. Segmental arterler, forniks seviyesinde interlobar arterlere dallanır ve bunlar piramitler arasındaki interlobar septalarda devam eder. Kortikomedüller bileşkede, her interlobar arter beş ila yedi arkuat artere dallanır ve bunlar da interlobüler arterlere ayrılır. Interlobüler arterler, afferent glomerüler arterleri besler.

## Venöz Sistem

Peritübüler kapiller venöz pleksus, venae rectae yoluyla arkuat venlere drene olur. Arteriyel sisteme benzer olarak, arkuat venler de interlobüler venlere drene olur, bu da renal pelvisin önünde birleşen birkaç damar yapısı oluşturur (vakaların yaklaşık %50'sinde ikili, %30'unda üçlü) ve bunlar da birleşerek renal veni oluşturur. Böbrek içinde anastomotik longitudinal venöz arkadlar bulunur. Bu venler end-arter gibi değildir, bu nedenle büyük dallar cerrahi olarak bağlanabilir ve venöz tıkanıklık riski olmadan kesilebilir.

Sağ renal ven doğrudan İVC'ye drene olur. Genellikle herhangi bir dalı yoktur; nadiren, sağ gonadal ven sağ renal vene drene olabilir. Sol renal ven, sağ renal venden yaklaşık iki ila üç kat daha uzun olup,

aortanın anteriorundan ilerleyip İVC'ye girer. Sol renal vene drene olan venler şöyledir; gonadal ven, sürenal ven, inferior frenik ven, birinci veya ikinci lomber venler ve vakaların üçte birinde ise paravertebral venleri içerir.

## Intrarenal Anatomiye Oryantasyon

Intrarenal anatomiye radial doğrultuda bir yönelim bulunmaktadır. Bu durum PN (parsiyel nefrektomi) yapılırken avantaj olarak kullanılabilir. Intrarenal arterler, venler ve kaliksler; renal hilustan radial doğrultuda uzanarak lateral konveks böbrek sınırına ulaşır. Dolayısıyla non-iskemik PN sırasında radial bir nefrotomi insizyonu yapılırken, önemli bir intrarenal damarı kesme olasılığı daha düşüktür ve dolayısıyla non-radial bir insizyona göre daha az kanamaya neden olur. Ayrıca, böbrek parankimi ve piramitler benzer şekilde radial olarak yönlendirilmiştir. Bu nedenle, enükleatif PN sırasında uygun bir enükleatif düzlem tipik olarak tanımlanabilir ve daha sonra tümör kapsülüne yakın bir şekilde enükleasyon gerçekleştirilebilir. Bu radial olarak yönlendirilmiş parankim, keskin diseksiyon yerine at-ramatik küt diseksiyon kullanılarak böbrek parankiminin ayrılmasına olanak sağlar.

## Böbrek tümörü-parankim arayüzü

Enükleatif PN sırasında eksizyon, tümör sınırına hemen bitişik olarak gerçekleştirilir. Enükleatif PN'nin anatomik ve onkolojik uygunluğunu daha iyi değerlendirmek için, 124 nefrektomi örneğinde tümör-parankim arayüzünün histolojik incelemesi yapılmıştır. Malign tümörlerin %82'sinde median kalınlığı 0.6 mm olan bir intrarenal psödokapsül tespit edilmiştir. Psödokapsül invazyonu genel olarak kanserlerin %45'inde gözlemlenmiştir; ancak hiçbir hastada pozitif cerrahi sınır bulunmamıştır. İnflamasyon, nefroskleroz, glomerüloskleroz ve arteriosklerozun, tümör sınırlarından uzaklaştıkça azaldığı görülmüştür. Tümöre yaklaştıkça, ortalama arteriyol çapının azaldığı görülmüştür. Tümör sınırlarına yakın PN eksizyonunun histolojik olarak güvenli görüldüğü sonucuna varılmıştır. Peritümöral parankim histolojik olarak değişmiş/komprese hale gelmiş, arteriyoller daha az/daha küçük olduğundan dolayı, enükleatif PN cerrahisi için uygun bir ortam gibi görünmektedir. Kanserlerin %18'inde intrarenal bir psödokapsül bulunmamakta ve pT1a kanserlerin %25'inde intrarenal psödokapsül invazyonu bulunmaktadır, bu nedenle enükleatif PN sırasında pozitif sınırlardan kaçınmak için aşırı titiz davranmak gereklidir.

## Nefrektomi Planlanırken Tümörün Görüntülenmesi ve Vasküler Sistemin Tayini

Radyolojik görüntüleme, kitlenin komşu dokularla ilişkisi belirlenmeli ve tümörün vaskülaritesi tayin edilmelidir. Abdomenin bifazik veya trifazik kontrastlı BT'si, primer görüntüleme ve evreleme için referans standarttır. Amerikan Radyoloji Koleji Uygulama Kılavuzlarına göre, BT kesit kalınlığı 5 mm veya daha az olmalıdır. Kitleler, solid veya kistik olarak sınıflandırılır ve kistik kitleler Bosniak sınıflamasına göre alt sınıflara ayrılır. Multidetektör BT protokolü, kontrastsız faz, kortikomedüller faz (40 saniye sonra), nefrografik faz (90 saniye) ve ürografik fazı (7 dakika) içerir. 15–20 Hounsfield ünitesi (HU) üzerinde kontrastlanma, malignitenin en önemli göstergesi olarak kabul edilir ve en iyi nefrografik fazda değerlendirilir. Kortikomedüller faz, arteriyel sistemi (böbrek arterlerinin sayısını ve kitlenin besleyici arterlerini) değerlendirmek için, ürografik faz ise böbrek toplayıcı sistemine yakınlığı ve bu sistemin dahil olup olmadığını değerlendirmek için kullanılır. Üç boyutlu BT rekonstrüksiyonu, cerrahların aşına olduğu bir formatta vasküler sistemi ve kitlenin böbrekle ilişkisini gösterir ve özellikle kompleks vakalarda PN cerrahisini yönlendirmek için faydalıdır.

Her ne kadar BT, böbrek kitlelerinin primer görüntülenmesi için altın standart olmaya devam etse de, çapı 1 cm'den küçük kitleleri görüntüleme yeteneği sınırlıdır ve iyonizan radyasyona sebebiyet verir. Angiomyolipomaların BT taramalarında genellikle HU -20'den daha düşük olarak gözlemlenebilir, bu nedenle diğer böbrek tümörlerinden ayırt edilebilir. Onkositomalar ise tipik olarak hipervasküler ve homojen olup yıldız şeklindeki santral skar izine sahip olabilir; ancak BT'deki özelliklerine bakılarak diğer böbrek tümörlerinden güvenilir bir şekilde ayırt edilemez. Papiller ve kromofobik RCC'ler, genellikle berrak hücreli RCC'ye göre daha düşük ve daha heterojen kontrastlanma gösterir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), alternatif bir görüntüleme yöntemidir ve genellikle belirsiz BT taramaları olan hastalarda (örneğin karmaşık kistik lezyonlar, çok küçük kitleler, 10–20 HU'luk kontrastlanma) veya kontrast madde alerjisi bulunan hastalarda kullanılır. BT'ye kıyasla, MRG, perirenalin yağ invazyonunu tespit etme ve İVC'deki venöz trombüsün kranial ve kaudal yayılımını değerlendirme konusunda daha iyidir. Ayrıca, benign trombüs ile tümör trombüsünü birbirinden ayırt etmede de daha etkilidir.

Böbrek ultrasonografisi kistik kitleleri solid kitlelerden ayırt edebilir, angiomyolipoma tanısına yardımcı olabilir ve vaskülarizasyonu gösterebilir. Ultrasonun hem BT hem de MRG'den daha az doğruluk payı olması

hem de kullanıcı-bağımlı olması nedeniyle, preoperatif cerrahi planlamasında sınırlı bir rolü vardır. İntraoperatif ultrason genellikle ameliyat sırasında lokalizasyon için, ek küçük lezyonları taramak için, klempleme sonrası iskemiye doğrulamak için, PN sırasında negatif rezeksiyon sınırları elde etmeye yardımcı olmak için, böbrek kitle biyopsisi için ve termal ablasyon için probun yerleştirilmesini yönlendirmek için kullanılır.

## AÇIK RADİKAL NEFREKTOMİ

1969'da Robson tarafından tanımlanan açık radikal nefrektomi yönteminde, Gerota fasyası açılmadan böbrek ve sürrenal bezi, üreterin üst ucu ile birlikte en-blok olarak çıkarılır. Robson'un tanımına göre, kolonun medializasyonunu takiben öncelikle arterden başlayarak renal pedikül kontrolü sağlanır. Eğer mümkünse, diyaframın kruslarından aortun bifurkasyonuna kadar paraaortik ve parakaval lenfadenektomi yapılır. Günümüzde laparoskopik ve robotik yöntemlerde de bu prensiplere uyulmaktadır. İpsilateral adrenalectomi başlarda standart olarak yapılırken, radyolojik veya intraoperatif görüntüsü normal olan adrenallerde %97'nin üzerinde oranda tümör olmadığını gösterilmesi sonrasında her hastaya yapılmamaya başlanmıştır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) rehberinde, adrenal tutulum bulgusu olmayan vakalarda adrenalectomi önerilmemiştir. Lenf nodu diseksiyonu (LND), lokalize böbrek tümörlü hastalarda standart olarak uygulanması gereken bir işlem değildir. Klinik nodal tutulumu olan hastaların %20'sinden azında patolojik tutulum olduğu gösterilmiştir. T1 tümörlerde LND'nin genel ve progresyonsuz sağ kalıma etkisi henüz gösterilememiştir. LND'nin gerekliliği, tekniği (lokalize/genişletilmiş), sentinel lenfadenektomi, nodal tutulumun preoperatif nomogramlarla tahmini gibi konular hala araştırılmaktadır. İleri evre, yüksek tümör derecesi, sarkomatoid diferansiyasyon ve koagülatif nekrozun bulunduğu durumlarda nodal tutulum riski artış göstermektedir. Tutulan lenf nodu sayısı ve ekstrakapsüler yayılım da önem taşımaktadır. Dört veya daha fazla nod pozitifliği ve ekstrakapsüler uzanımın varlığı, klinik prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Capitano ve arkadaşları, büyük tümör kitlesi ve sarkomatoid diferansiyasyon gibi olumsuz prognostik özelliklerin bulunduğu durumlarda yapılan genişletilmiş lenfadenektominin kansere özgü sağkalım avantajı sağladığını gösterdiler. EAU kılavuzuna göre, organa sınırlı hastalık durumunda genişletilmiş LND önerilmemektedir. AUA kılavuzunda ise, işlem öncesi görüntüleme veya işlem sırasında palpabl lenf nodu bulunan hastalarda evreleme amaçlı LND yapılması önerilmektedir.

## LAPAROSKOPİK RADİKAL NEFREKTOMİ

İlk açık RN'den 27 yıl sonra, Clayman ve ekibi Amerika'da laparoskopik radikal nefrektomi operasyonunu gerçekleştirdi. Laparoskopik cerrahinin, açık cerrahiye kıyasla intraoperatif kanama miktarının ve postoperatif ağrının daha az olması, hastanede kalış süresinin kısalığı ve kozmetik avantajları, LRN'yi oldukça popüler hale getirmiştir. Port girişi sırasında organ yaralanmaları, intraoperatif dönemde vasküler, barsak, dalak ve diyafram yaralanmaları, ayrıca postoperatif dönemde ileus, karşılaşılabilecek komplikasyonlar arasındadır. Günümüzde LRN; transperitoneal, retroperitoneal, el yardımcı veya tek port kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Başlangıçta küçük ve lokalize kitleler için kullanılan bu yöntem, zamanla tecrübenin artması, teknolojik ilerlemeler ve sütür tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, renal ven veya vena kava'da tümör trombüsü bulunan T3 hastalarda da başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir.

Radikal nefrektominin en önemli dezavantajlarından biri, cerrahi sonrası renal rezerv kaybıdır. Bu durum, hastanın ilerleyen dönemde kronik böbrek yetmezliği (KBY) riski taşımasına neden olur. Özellikle diyabet, hipertansiyon gibi her iki böbreği de etkileyen hastalıkları olanlar veya sağlam böbrekte geçirilmiş enfeksiyona bağlı gelişen skar, tekrarlayan taş hastalığı ve renal arter darlığı öyküsü bulunan hastalar, işlem öncesinde dikkatle değerlendirilmelidir. Soliter böbreğinde kitlesi olanlar ya da bilateral böbrek kitlesi olan hastalarda radikal nefrektomi, böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir. Bu vakalarda parsiyel nefrektomi uygulanmalıdır. EAU kılavuzuna göre, T1 hastalarda parsiyel nefrektomi yapılması önerilirken, soliter böbrekli veya böbrek yetmezliği olan uygun T2 hastalarda parsiyel nefrektomiye öncelik verilmesi tavsiye edilmektedir.

## PARSİYEL NEFREKTOMİ

Parsiyel nefrektomi; açık, laparoskopik veya robotik yöntemlerle uygulanabilir. PN'de ilk adım, iyi bir diseksiyonla böbrek, damarlar ve kitlelerin ortaya konulmasıdır. Bunun için böbreğin alt polü, üst polü ve posterioru serbestlenmelidir. Üreter identifiye edildikten ve askıya alındıktan sonra, renal hiluma yönelerek renal arter ve ven diseke edilir. Damar loopları ile askıya alınır. Renal arter komplet olarak askıya alınabileceği gibi, sadece tümörlü parankim dokusunu besleyen segmental arter ya da arterler de tek tek askıya alınabilir. Takiben kitle, vizüel olarak ya da ultrasonografi yardımıyla tespit edilir. Kanamanın kontrolü

için bulldog klempler veya vasküler klempler kullanılarak sadece arter veya arter ve ven klemplenerek sıcak iskemide uygulanır ve renal kitle çıkarılır. Sıcak iskemide süresinin genellikle 20-25 dakikayı geçmemesi tercih edilir çünkü bu sürelerin aşılması, postoperatif erken dönemde akut böbrek yetmezliği ve kalıcı renal hasar riskini artırabilir. İskeminin böbrek üzerindeki etkisini azaltmak için bazı yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında aralıklı pedikül klemplenmesi, klempin erken açılması, segmental arter klemplenmesi, parankimin kompresyonu veya pedikül klemplenmeden (non-iskemik) parsiyel nefrektomi yapılması bulunmaktadır. İleri sütür tekniklerinin (devamlı sütür, geri kayması olmayan kilitli sütür, klip kullanarak sürekli sütürasyon) kullanımı ile sütürasyon süresi kısaltılarak iskemik sürenin azaltılması amaçlanmıştır. Ayrıca, tek katlı renorafiy veya renorafisiz koagülan ajanlarla kanama kontrolü gibi teknikler kullanılarak renorafinin yaratacağı parankimal iskemide ve kaybın önüne geçilmeye çalışılmıştır. 20-25 dakikadan uzun iskemide süresi gerekecek kompleks ve büyük kitlelerde renal metabolizmayı yavaşlatmak ve serbest radikallerin etkisini azaltmak için soğuk iskemide uygulanabilir. Bu yöntemler, parsiyel nefrektominin başarısını ve böbreğin fonksiyonlarını koruma açısından önemli bir rol oynamaktadır.

Cerrahi öncesinde parsiyel nefrektominin başarısını, intraoperatif veya postoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonları, postoperatif renal fonksiyonları, eksizyon sonrası onkolojik sonuçların öngörülmesi ve tümöral özelliklerin standardizasyonu amacıyla farklı nefrometri skorları oluşturulmuş ve kullanılmıştır. Bunlar başlıca R.E.N.A.L nefrometri skoru, P.A.D.U.A skoru ve C-indeks'tir. Bu skorlar kullanılarak hastanın parsiyel nefrektomiye uygunluğu değerlendirilir. Tümörün lokalizasyonu, pediküle yakınlığı, egzo-endofitik büyüme, tümör boyutu gibi parametreler değerlendirilerek tümörün kompleksitesi belirlenir. Tümör vakasına uygulanacak cerrahi ve minimal invaziv yöntemlere karar verirken bu parametrelerden faydalanılır. Komplike tümörlerde (R.E.N.A.L. nefrometri skoru >6.5, PADUA skoru >7.5) açık cerrahi düşünülebilir. Deneyimli merkezlerde T1b tümörlerde laparoskopik parsiyel nefrektomi ile açık parsiyel nefrektomi arasında onkolojik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.

## Nefrometri Skorlama Sistemi

Anatomiye bağlı olarak hesap edilen nefrometri skorları, preoperatif görüntüleme belirlenir ve böbrek

kitle özelliklerinin komşu yapılarla ilişkisini belirtir. Standardize edilmiş, objektif ve tekrarlanabilir ölçümlerin kullanımı, gözlemciler arası değişkenliği en aza indirir. Nefrometri skorları, belirli bir kitle için PN sırasındaki teknik zorluğu cerrahe bildirebilir ve iskemi süresi, operasyon süresi, kan kaybı, komplikasyonlar ve PN'den radikal nefrektomiye geçiş olasılığını gösterebilir. Nefrometri skorlama sistemleri, RN ile PN veya açık cerrahi ile minimal invaziv PN arasında klinik karar vermede yardımcı olabilir.

### RENAL Nefrometri Skorlaması

RENAL nefrometri skoru, beş anatomik ve radyolojik özelliği içerir: (R)adius/maksimum tümör çapı, (E)kzofitik/endofitik özellikler, (N)efrokaliksel sisteme veya sinüse yakınlık, (A)nterior(a)/posterior(p)/ne anterior ne de posterior (x) konum tanımlama, (L)okasyonun kutup hattına göre konumu. Kutup hatları, parankimin medial dudaklarının ilk görüldüğü düzlemlerle tanımlanır. Ana renal arter veya ven ile temas eden tümörler için hilar (h) eki eklenir.

A hariç her değişken için bir ila üç arasında bir puan atanır ve en az komplike kitle için 3 puan, en komplike kitle için ise 12 puan elde edilir. Skor, her bir değişkenin (örneğin, 1 + 2 + 2 + A + 3) toplamına eklenir ve kutup konumuyla birlikte okunur (örneğin, 8A). Kitleler düşük derece komplike (RENAL skoru 4-6), orta derece komplike (skor 7-9) veya yüksek derece komplike (skor 10-12) olarak sınıflandırılır. Hesaplama yapmayı kolaylaştırmak için çevrimiçi bir araç geliştirilmiştir ([www.nephrometry.com](http://www.nephrometry.com)).

### PADUA Klasifikasyonu

Preoperatif Anatomik Yönler ve Boyutlar (The Preoperative Aspects and Dimensions - PADUA) sınıflandırması, altı skorlama parametresi ve bir anterior/posterior tanımlayıcıdan oluşur. Değişkenler arasında tümörün polar lokalizasyonu, ekzofitik/endofitik oran, renal sınır, renal sinüsün tutulumu, toplayıcı sistemin tutulumu ve maksimum tümör boyutu yer alır. Polar lokalizasyon, renal sinüs yağının üst ve alt sınırları olarak tanımlanır. Sınıflandırma, bu parametrelerin tek bir toplamı olarak verilir ve minimum skor 6, maksimum skor 14'tür. Sınıflandırma, toplam komplikasyon riskiyle ilişkili olduğu göz önüne alındığında, düşük derece komplike (skor 6-7), orta derece komplike (skor 8-9) veya yüksek derece komplike (skor 10-14) olarak yapılabilir.

## PARSİYEL NEFREKTOMİDE FONKSİYONEL SONUÇLARI OPTİMİZE ETME

PN sonrası böbrek fonksiyonunu etkileyen birçok faktör vardır, bunlar arasında preoperatif böbrek fonksiyonu, eşlik eden hastalıklar, yaş, cinsiyet, tümör boyutu, korunan hacim yüzdesi ve iskemi süresi bulunur. Genel olarak PN sonrası fonksiyonel sonuçları optimize etmek için cerrahi açıdan önemli iki ilke vardır, bunlar hacim korumayı maksimize etmek ve iskemiye minimize etmektir. Parankim hacminin korunması, özellikle başlangıçta normal fonksiyona sahip sağlıklı hastalarda, iskemi süresini kısa tutmaya kıyasla daha önemlidir.

### İskemi süresini kısa tutmak

PN sırasında renal arter rutin olarak klemplenir, bu kan kaybını minimize etmeye ve tümör eksizyonu ile böbrek rekonstrüksiyonu için nispeten kansız bir alan oluşturmaya yardımcı olur. Ancak arteri klempleme böbrek parankiminde iskemik hasara yol açabilir. Sıcak iskemi sırasında kalıcı böbrek hasarının başlangıcı için kesin bir zaman konusunda tam bir uzlaşma yoktur. İskemi süresi ne kadar uzarsa, akut böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olma olasılığı o kadar yüksektir. Yapılan bir çalışmada, geçmişinde kronik böbrek yetmezliği olan hastaların, PN sonrası cerrahi olarak indüklenmiş kronik böbrek yetmezliği olanlardan daha kötü uzun vadeli sonuçlar aldığını göstermiştir. Birçok cerrah PN sırasında mannitol ve/veya furosemid kullanmayı tercih eder, bu da reperfüzyonu optimize edip diürez artışını sağlayabilir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, soliter böbreklerde bile PN sırasında mannitol kullanımı desteklenmemektedir.

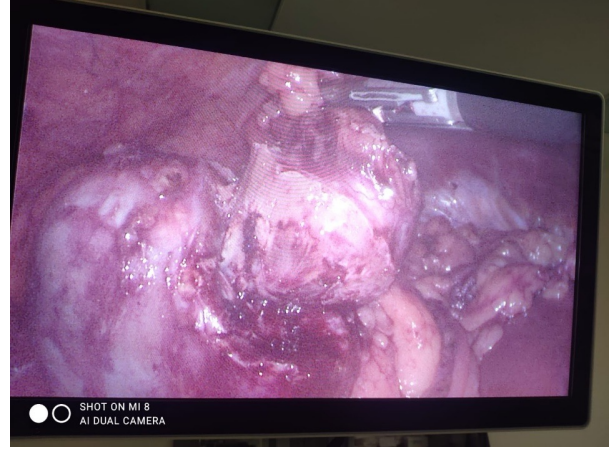
Açık PN sırasında soğuk iskemi için buz karışımıyla soğutma yapmak klasik uygulanan bir yöntemdir, aynı zamanda bu yaklaşım minimal invaziv yöntemlerde de uygulanmıştır. Soğuk iskeminin rutin indüksiyonu hala teknik olarak zor olmasına rağmen, sıcak iskemi süresini ve şiddetini azaltmak için birkaç anatomik yöntem önerilmiştir. PN sonrası kalıcı fonksiyonları etkileyen ve cerrahi olarak değiştirilebilen en önemli faktör, iskemi süresi ve şiddetidir. Böbrek iskemi süresi, ana renal arterin klempinin erken açılmasıyla önemli ölçüde azaltılır, bu da ilk dikişin yerleştirilmesinden hemen sonra yapılır (1). PN'de standart klempleme yöntemine kıyasla, sıcak iskemi süresi %50'den fazla azalır (ortalama 31.1 dakikaya karşı 13.9 dakika), tahmini kan kaybı ve kanama komplikasyonları ise benzer oranlardadır.



En büyük iskemik hasara yol açan durum ana renal arterin klemlenmesidir, bu durum ilgili segmental arter(ler)in klemlenmesiyle azaltılabilir. Selektif klemleme tekniği genellikle minimal invaziv PN'de kullanılır, ancak Nohara ve arkadaşları, açık PN sırasında da selektif arteriyel klemlenmeyi başarmışlardır; fakat vakaların yarısında segmental renal arter izole edilebilmiştir. Yapışık perirenal yağ dokusu veya kısa segmental arter gibi durumlarda selektif arteriyel klemlenme uygun olmayabilir.

Minimal invaziv PN'de tümöre özgü, daha yüksek düzey segmental renal arter dallarının distal yerleşimli klemlenmesi tanımlanmıştır. Sıfır iskemik PN, tümöre spesifik üçüncü veya dördüncü düzey arter dallarının süperselektif olarak klemlenmesini ifade eder. Bir başka seride, bu işlem laparoskopik PN yapılan hastaların %84'ünde başarıyla uygulanmıştır. Ana renal arterin klemlenmesine kıyasla, kan kaybı daha fazladır (238 ml'ye karşı 154 ml), ancak segmental renal arteri klemlenen hastalar 3-6 ay sonra önemli ölçüde daha iyi böbrek fonksiyonuna sahip bulunmuştur. Segmental renal arterinin klemlenmesi, böbreğin kan akışının kesintiye uğramadan devam etmesine olanak tanır ve böylece global böbrek iskemisini ortadan kaldırır. Tümöre spesifik olan arteriyel dallar mikro-diseksiyonla ayrılır ve mikro-bulldog klemleri ile süperselektif olarak klemlenir. Selektif arteriyel kontrol; intraoperatif olarak renkli Doppler ultrasonografi, hiper-spektral görüntüleme veya robotik vasküler floresan görüntüleme gibi yöntemlerle doğrulanabilir. 15 hastanın yer aldığı bir pilot çalışmada, eGFR'de bir değişiklik gözlenmemiştir. Başka çalışmalarda da, ipsilateral böbrek fonksiyonunun yaklaşık %10 oranında azaldığını gösterilmiştir. Majör ve minör komplikasyon oranları sırasıyla %0 ve %18 olarak belirlenmiştir ki bu rakamlar diğer tekniklerle benzerdir. Tüm hastalarda negatif cerrahi sınır ile onkolojik kontrol sağlanmış olmakla birlikte, sıfır-iskemik minimal invaziv PN, medial veya hiliar yerleşimli tümörler için en uygun yöntem gibi görünmektedir.

Tümörün uygun anatomik özellikleri varsa (küçük boyut, ekzofitik lezyon, düşük nefrometri skoru), hiçbir vasküler klemlenme olmadan da PN yapılabilir. Tümör eksizyonu ve böbrek rekonstrüksiyonu klemp kullanmadan yapılır. Bu yaklaşım, soliter böbrekli hastalarda akut böbrek yetmezliği insidansını azaltabilir. 101 hastanın yer aldığı bir çalışmada, laparoskopik PN klemlenme olmadan ve dikiş atılmadan yapılmış ve tümörlerin %95'ten fazlasının düşük nefrometri skoru olduğu belirtilmiştir. Bir yıl sonra yapılan böbrek fonksiyonu değerlendirmesinin, preoperatif verilerden farklı olmadığı görülmüştür. Çalışmalar bu yaklaşımın, beklenen



**Şekil 1.** Laparoskopik parsiyel nefrektomi per-op görüntüsü. Tümör enükleasyonu yapılırken

kan kaybında artışa sebep olduğu ancak transfüzyon oranlarında bir artış olmadığını ortaya koymuştur. Klempsiz minimal invaziv PN, tümöre spesifik arterlerin süperselektif embolizasyonu, radyofrekans ablasyon veya parankimal klemlenme ile desteklenebilir. Minimal invaziv PN'de defekt, intraparenkimal sütürasyon ve trombin yapıştırıcıları ile kapatılabilir. Bu, parankimal renorafı dikişi gereksinimini ortadan kaldırabilir ve iskemi süresini kısaltabilir.

Sıcak iskemi süresini azaltarak böbrek fonksiyonel sonuçlarını iyileştirme konusu henüz netlik kazanmamıştır. Birkaç çalışma, önemli olanın iskemi tipi veya süresi değil, korunan böbrek parankiminin miktarı olduğunu göstermektedir.

## PARSİYEL NEFREKTOMİDE ONKOLOJİK SONUÇLARINI OPTİMİZE ETME

PN sonrası vakaların yaklaşık %3'ünde pozitif cerrahi sınır tespit edilmektedir. Optimal lokal tümör kontrolü sağlamak için sağlıklı parankimle tümöral doku arasında 1 cm'lik bir kenar payı bırakılması önerilmiştir. Pozitif cerrahi sınır tespit edilen hastalarda, tekrar ameliyat edilen böbreklerin sadece %7'sinde canlı kanser hücresi tespit edilmiştir.

Tümörün parankim-kapsül arasındaki doğal düzlem boyunca çıkarılması (tümör enükleasyonu), maksimum miktarda böbrek parankiminin korunması için alternatif bir yaklaşımdır. Lokal tümör kontrolü konusunda hala bazı şüpheler olmasına rağmen, randomize olmayan gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, uygun şekilde seçilmiş hasta gruplarında radikal nefrektomiyle benzer onkolojik sonuçları olduğunu göstermektedir. Ancak bazı tümörlerin parankim kapsülü

olmayabilir ve bu nedenle enükleasyon için uygun olmayabilirler. Tümör sağlıklı parankimde psödokapsülü geçse bile, enükleasyon sonucu negatif cerrahi sınır sağlanabilir. Enükleasyon, tümör yatağının diatermisi veya lazer ablasyonu ile desteklenebilir.

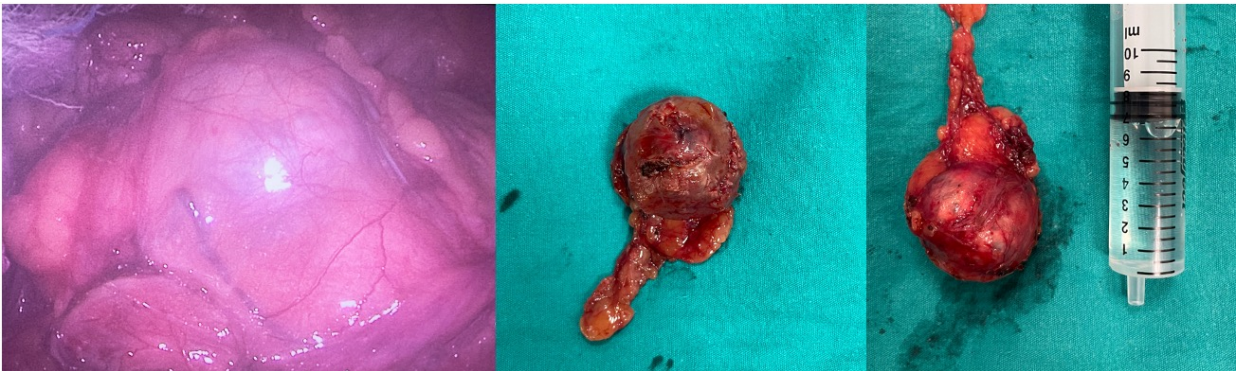
## PARSİYEL NEFREKTOMİDE KOMPLİKASYONLARINI MİNİMALİZE ETME

Ameliyata bağlı olarak gelişen iki ana komplikasyon hemoraji ve ürinomdur. Anatomik ve hasta ile ilişkili faktörler değiştirilemez, ancak cerrahi yaklaşımı yönlendirebilir. Komplikasyon insidansı, prospektif EORTC 30904 çalışmasında detaylıca incelenmiştir. Perioperatif kan kaybı vakaların %17.1'inde <0.5 l, %9.7'sinde 0.5–1.0 l ve %3.1'inde >1.0 l olarak kaydedilmiştir. Koagülopati ve intraoperatif vasküler yaralanmalar gibi hasta ile ilgili ve cerrahi ile ilişkili risk faktörlerine ek olarak, toplayıcı sisteme yakınlık ve tümör boyutu, perioperatif kanama için belirlenmiş anatomik risk faktörleridir. 730 elektif açık PN'nin yer aldığı çok merkezli bir çalışmada, kan transfüzyon oranları ≤4 cm olan tümörler için %6.3 ve >4 cm olan tümörler için %14.8 olarak bildirilmiştir. ASA skorunun ≥3 olması ve hastanın sigara içicisi olması, laparoskopik PN sonrası kan transfüzyonu gereksinimi için ek risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Laparoskopik PN'de intraoperatif kan kaybının daha düşük olduğu ancak postoperatif kanama oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Postoperatif kanaması olan çoğu hasta konservatif olarak yönetilebilir; bazıları embolizasyon gerektirirken, azınlık bir kısmına yeniden ameliyat gerekebilir. Postoperatif kanamayı önlemenin temel taşları, hassas cerrahi teknik ve intraoperatif hemostazdır. Hemostatik ajanlar ve doku yapıştırıcıları, özellikle laparoskopik PN'de sıkça kullanılır.

İdrar kaçağı vakaların yaklaşık %4-5'inde meydana gelir. Toplayıcı sisteme yakınlık ve dolayısıyla daha yüksek nefrometri skoru, postoperatif idrar kaçağı ile yakın ilişkilidir. Bir diğer ana risk faktörü ise tümör boyutudur. Boyutu >2.5 cm olan tümörlerde idrar kaçağı insidansı iki kat artmaktadır. İdrar kaçağı, üreteral stent tatbiki veya perkütan drenaj ile konservatif olarak yönetilebilir. Preoperatif üreteral kateter yerleştirilmesi, toplayıcı sistemin açılıp açılmadığını kontrol etmek için retrograd dolun sağlamaya fırsat tanır, ancak postoperatif idrar kaçağı oranını azaltmadığı görülmüştür. Renal pelvisin intrarenal anatomik yerleşimi, belirgin şekilde daha yüksek idrar kaçağı riski ile ilişkilidir, bu da perioperatif yönetimi yönlendirebilir.

## ROBOT DESTEKLİ LAPAROSKOPİK RADİKAL NEFREKTOMİ

Günümüzde robot destekli laparoskopik veya kısa tabiri ile robotik cerrahi, hasta sonuçlarını iyileştiren ve iyileşme süresini kısaltan bir yöntem olarak prostat kanseri cerrahisinin yanı sıra böbrek tümörü cerrahisinde de öne çıkmaktadır. Yöntem özellikle zorlu vakalarda cerrah ergonomisini arttırması, geniş açılı alet kontrolü sunması ve kısa öğrenim eğrisine sahip olması gibi nedenlerle birçok merkezde güvenle kullanılmaktadır. Ancak 2020 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve meta analizde robotik radikal nefrektominin operasyon süresi, hastane yatış süresi, tahmini kan kaybı, transfüzyon oranı, intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranları açısından laparoskopik nefrektomi ile benzer sonuçlar sunduğu gösterilmiştir. Yine diğer bir sistematik derlemede robotik radikal nefrektominin, standart laparoskopiyeye göre üstünlüğünün olmamasının yanında yaklaşık 1,5 kat artmış sağlık harcaması ile ilişkili olduğu ve ek maliyetler getirdiği bildirilmiştir. Nefron koruyucu cerrahi endikasyonu olmayan T1-2



Şekil 2. Parsiyel Nefrektomi Materyali per-op ve post-op görüntüleri

sınırlı tümörlerde standart laparoskopik yaklaşım genellikle daha ekonomik ve pratik bir seçenek olarak görünmektedir.

### Robotik parsiyel nefrektomi

Robotik cerrahi alanındaki gelişmeler, daha zorlu ve teknik olarak daha çok hassasiyet gerektiren parsiyel nefrektomi için cerrahlara konfor ve başarı açısından büyük avantajlar sağlamıştır. Robotik cerrahinin sunduğu üç boyutlu görüntüleme, artırılmış el becerisi ve hassasiyet, cerrahların tümörün etrafındaki sağlıklı dokuyu koruyarak, daha karmaşık tümörlerin dahi başarılı bir şekilde çıkarılmasına olanak tanımaktadır. Özellikle açık veya radikal cerrahiye dönüşüm oranı, sıcak iskemiy süresi, eGFR değişimi ve hastanede kalış süresi açısından robotik parsiyel nefrektomi, laparoskopik cerrahiden daha avantajlıyken komplikasyon oranları, operasyon süresi, tahmini kan kaybı ve pozitif cerrahi sınır oranı benzer olarak bulunmuştur.

Robotik cerrahi, nefron koruyucu cerrahi tekniklerle de uyumlu olduğundan, böbrek fonksiyonlarının korunmasında önemli bir rol oynayarak, hastaların uzun vadeli böbrek sağlığına olumlu katkılar sağlayabilir. Nefron koruyucu cerrahi teknikler arasında özellikle selektif arter klempleme, indosiyanın yeşili (ICG) kullanımı, intraoperatif USG kullanımı teknikleri zorlu renal tümörlerin tedavisinde ve anatomik olarak zorlayıcı durumlarda, robotik cerrahiyle birleştiğinde operasyon etkinliğini artırmakta ve hastanın postoperatif iyileşme sürecine olumlu katkılar sağlamaktadır.

Selektif arter klemplemesi, robotik parsiyel nefrektomi sırasında uygulanan ve böbrek dokusunun korunmasını optimize eden bir tekniktir. Bu yöntemde, sadece tümörün beslendiği arterler geçici olarak klemplenir, bu da tümörün kan akışını keserken sağlıklı böbrek dokusunun perfüzyonunu devam ettirir. Selektif arter klemplemesi, böbreğin işlevsel kütesini koruma amacıyla geliştirilmiş olup, özellikle zorlu ve merkezi yerleşimli tümörlerin cerrahisinde önemlidir. Bu teknik, cerraha daha geniş bir rezeksiyon esnekliği sağlarken, iskemiy süresini azaltarak böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur. Robotik parsiyel nefrektomide selektif klempleme tekniklerinin uygulanabilirliği, indosiyanın yeşili (ICG) ve USG teknolojilerinin yardımı ile önemli ölçüde artmıştır.

İndosiyanın yeşili (ICG), damar içine enjeksiyon yoluyla uygulanan ve yakın kızılötesi ışık (NIRF) ile renal damar yapısının net bir şekilde görüntülenmesini sağlayan bir kontrast ajandır. Bu teknik, tümörün renal parankimden ve çevresindeki normal dokudan ayrımını kolaylaştırarak, cerrahın daha kesin ve güvenli

bir rezeksiyon yapmasına olanak tanır. Aynı zamanda, ICG'nin yardımıyla nefron koruyucu cerrahi prensipleri doğrultusunda, minimal invazif yöntemlerle daha az kan kaybı ve daha kısa operasyon süresi elde edilir.

İntraoperatif ultrasonografi, böbrek dokusunun ve damar yapılarının gerçek zamanlı olarak değerlendirilmesine yardımcı olur. USG'nin avantajları, dinamik olarak değişen anatomik yapıları görselleştirebilme yeteneği ve cerrahi sırasında damarların ve tümörlerin konumlarını net bir şekilde belirleyebilmesidir. İntraoperatif ultrasonografi rehberliğinde yapılan ve yapılmayan robotik parsiyel nefrektomi vakaları kıyaslandığında; intraoperatif USG kullanılan vakalarda kan kaybının daha az ve sıcak iskemiy süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Ayrıca intraoperatif USG, ICG'nin sağladığı görsel bilgilere ek olarak, damarlar arasındaki ilişkileri ve potansiyel riskleri daha iyi analiz etmeyi sağlar. Bu teknolojilerin kullanımı, operasyon süresinin kısaltılmasına, kanama miktarının azaltılmasına ve postoperatif böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur.

### KAYNAKLAR

1. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60:615–21.
2. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58:398–406.
3. Patil MB, Lee DJ, Gill IS. Eliminating global renal ischemia during partial nephrectomy: an anatomical approach. *Curr Opin Urol.* 2012;22:83–7.
4. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1963;89:37–42.
5. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5)
6. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008; 113:78–83.
7. Rebez G, Pavan N, Mir MC. Available active surveillance follow-up protocols for small renal mass: a systematic review. *World J Urol.* 2021;39(8):2875–82.
8. Azhar RA, de Castro Abreu AL, Broxham E, et al. Histological analysis of the kidney tumor-parenchyma interface. *J Urol.* 2015;193:415–22.
9. American College of Radiology. Practice guideline: CT abdomen and pelvis. Reston, VA: ACR; 2011.
10. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am.* 2012;39:161–70.
11. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol.* 2009;64:517–22.
12. Vikram R, Ng CS, Tamboli P, et al. Papillary renal cell carcinoma: radiologic-pathologic correlation and spectrum of disease. *Radiographics.* 2009;29:741–54.
13. Vander Eeck K, Joniau S, Van Poppel H. Open surgery for localized RCC. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:742–52.
14. Blute ML, Gupta M, Crispen PL. Lymph Node Dissection for Small Renal Masses. *Urol Clin North Am.* 2017;44(2):269–74.

15. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2014;114(2):210–5.
16. EAU guidelines on Renal Cell Carcinoma. Limited Update March 2021.
17. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline, 2021.
18. Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, Kavoussi LR. Laparoscopic nephrectomy. *BMJ.* 1993 Dec 4;307(6917):1488–9.
19. Cinar O, Gunseren KO, Cicek C, Vuruskan BA, Vuruskan H. Laparoscopic Transperitoneal Radical Nephrectomy for Renal Masses with Level I and II thrombus. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019 Jan;29(1):35–9.
20. You C, Du Y, Wang H, et al. Laparoscopic Versus Open Partial Nephrectomy: A Systemic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes. *Front Oncol.* 2020;10:583979. Deutch MR, Dreyer TK, Pelant T, Jensen JB. Impact of ischemia time during partial nephrectomy on short- and long-term renal function. *Scand J Urol.* 2023;57(1-6):86–89.
21. Weprin S, Falagario U, Vecchia A, et al. Simplified PADUA Renal (SPARE) Nephrometry Scoring System: External Validation, Interobserver Variability, and Comparison with RENAL and PADUA in a Single-center Robotic Partial Nephrectomy Series. *Eur Urol Focus.* 2021;7(3):591–597.
22. Khan MMA, Patel RA, Jain N, Balakrishnan A, Venkataraman M. Prospective analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for renal tumours more than 7 cm. *J Minimal Access Surg.* 2019;15(1):14–8.
23. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location, depth. *J Urol.* 2009;182:844–53.
24. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009;56:786–93.
25. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol.* 2011;185:421–7.
26. Lane BR, Campbell SC, Demirjian S, Fergany AF. Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease. *J Urol.* 2013;189:1649–55.
27. Boylu U, Lee BR, Thomas R. Renal anatomy, physiology, clinical relevance to nephrectomy. In: Patel, VR., editor. *Robotic urologic surgery.* London: Springer; 2012. p. 269–76.
28. Omae K, Kondo T, Takagi T, et al. Mannitol has no impact on renal function after open partial nephrectomy in solitary kidneys. *Int J Urol.* 2014;21:200–3.
29. Russo P. Partial nephrectomy for renal cancer (part II): the impact of renal ischaemia, patient preparation, surgical approaches, management of complications, utilization. *BJU Int.* 2010;105:1494–507.
30. Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179:627–32.
31. Nohara T, Fujita H, Yamamoto K, et al. Modified anastrophic partial nephrectomy with selective renal segmental artery clamping to preserve renal function: a preliminary report. *Int J Urol.* 2008;15:961–6.
32. Benway BM, Baca G, Bhayani SB, et al. Selective versus nonselective arterial clamping during laparoscopic partial nephrectomy: impact upon renal function in the setting of a solitary kidney in a porcine model. *J Endourol.* 2009;23:1127–33.
33. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol.* 2011;59:128–34.
34. Shao P, Qin C, Yin C, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique, clinical outcomes. *Eur Urol.* 2011;59:849–55.
35. Abreu AL, Gill IS, Desai MM. Zero-ischaemia robotic partial nephrectomy (RPN) for hilar tumours. *BJU Int.* 2011;108:948–54.
36. Tobis S, Knopf JK, Silvers C, et al. Robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy with near infrared fluorescence imaging. *J Endourol.* 2012;26:797–802.
37. Gill IS, Patil MB, Abreu AL, et al. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol.* 2012;187:807–14.
38. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol.* 2007;177:471–6.
39. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Gallucci M. “Zero ischaemia”, sutureless laparoscopic partial nephrectomy for renal tumours with a low nephrometry score. *BJU Int.* 2012;110:124–30.
40. Kaczmarek BF, Tanagho YS, Hillyer SP, et al. Off-clamp robot-assisted partial nephrectomy preserves renal function: a multi-institutional propensity score analysis. *Eur Urol.* 2013;93, 64:988–.
41. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Forestiere E, Gallucci M. Preoperative superselective transarterial embolization in laparoscopic partial nephrectomy: technique, oncologic, functional outcomes. *J Endourol.* 2009;23:1473–8.
42. Wu SD, Viprakasit DP, Cashy J, Smith ND, Perry KT, Nadler RB. Radiofrequency ablation-assisted robotic laparoscopic partial nephrectomy without renal hilar vessel clamping versus laparoscopic partial nephrectomy: a comparison of perioperative outcomes. *J Endourol.* 2010;24:385–91.
43. Viprakasit DP, Derweesh I, Wong C, et al. Selective renal parenchymal clamping in robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a multi-institutional experience. *J Endourol.* 2011;25:1487–91.
44. Weight CJ, Lane BR, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy for selected central tumours: omitting the bolster. *BJU Int.* 2007;100:375–8.
45. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol.* 2011;185:421–7.
46. Breda A, Stepanian SV, Liao J, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *J Urol.* 2007;178:47–50.
47. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques, outcomes. *J Urol.* 2001;166:6–18.
48. Sundaram V, Figenschau RS, Roytman TM, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology.* 2011;77:1400–3.
49. Laryngakis NA, Guzzo TJ. Tumor enucleation for small renal masses. *Curr Opin Urol.* 2012;22:365–71.
50. Minervini A, Serni S, Tuccio A, et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:694–700.
51. Li QL, Guan HW, Zhang QP, Zhang LZ, Wang FP, Liu YJ. Optimal margin in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. *Eur Urol.* 2003;44:448–51.
52. Minervini A, di Cristofano C, Lapini A, et al. Histopathologic analysis of peritumoral pseudocapsule and surgical margin status after tumor enucleation for renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;55:1410–8.
53. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007;51:1606–15.

54. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size, indication. *Eur Urol.* 2007;52:148–54.
55. Richstone L, Montag S, Ost MC, et al. Predictors of hemorrhage after laparoscopic partial nephrectomy. *Urology.* 2011;77:88–91.
56. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007;178:41–6.
57. Jeldres C, Bensalah K, Capitanio U, et al. Baseline renal function, ischaemia time, blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. *BJU Int.* 2009;103:1632–5.
58. Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy, urine leak. *Urology.* 2012;80:151–6.
59. Jeldres C, Bensalah K, Capitanio U, et al. Baseline renal function, ischaemia time, blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. *BJU Int.* 2009;103:1632–5.
60. Bove P, Bhayani SB, Rha KH, Allaf ME, Jarrett TW, Kavoussi LR. Necessity of ureteral catheter during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2004;172:458–60.
61. Petros FG, Angell JE, Abaza R. Outcomes of Robotic Nephrectomy Including Highest-complexity Cases: Largest Series to Date, Literature Review. *Urology.* 2015;85(6):1352-1358.
62. Li J, Peng L, Cao D, et al. Comparison of Perioperative Outcomes of Robot-Assisted vs. Laparoscopic Radical Nephrectomy: A Systematic Review, Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:551052.
63. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol.* 2014;14:75.
64. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review, meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67(5):891-901.
65. Borofsky MS, Gill IS, Hemal AK, et al. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2013;111(4):604-610.
66. Sun Y, Wang W, Zhang Q, Zhao X, Xu L, Guo H. Intraoperative ultrasound: technique, clinical experience in robotic-assisted renal partial nephrectomy for endophytic renal tumors. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(3):455-463.

# Prostat Kanseri: Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Tarama

Fatih BIÇAKLIOĞLU, Hasan Rıza AYDIN

## EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri 2020'de dünya çapında tahmini 1,4 milyon tanı ve 375.000 ölümlle erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir. Avrupa'da ise erkeklerde en sık teşhis edilen kanserdir ve erkeklerde kansere bağlı üçüncü ölüm nedenidir.

Otopsi çalışmalarında prostat kanseri prevalansı 30 yaş altında %5, 79 yaş üzerinde ise %59 (%48-71) olarak rapor edilmiştir. Farklı etnik köken ve coğrafi bölgeye göre erkekler arasında otopsi ile tespit edilen prostat kanseri sıklığında farklılıklar vardır (71-80 yaş aralığında Amerika'daki beyaz erkeklerde %83'e karşılık Japonya'da %41).

Farklı coğrafi bölgelerde izlenen tarama programları ve PSA (prostate spesifik antigen) testi kullanım oranları prostat kanseri insidansında bu bölgeler arası belirgin farklara yol açar. En yüksek insidans sırasıyla Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Kuzey Avrupa'dadır (sırasıyla 100.000 kişide 111, 97, 95 ve 85). En düşük insidans ise Doğu Asya ve Güney-Orta Asya'dadır (sırasıyla 100000 kişide 10 ve 4). PSA testinin yanı sıra insidans aynı zamanda nüfusun yaşına, coğrafyaya ve etnik kökene de bağlıdır.

Dünya çapında ölüm oranlarında nispeten daha az değişkenlik vardır. Ölüm oranları özellikle Afrika kökenli popülasyonlarda (Karayipler ve Sahra Altı Afrika) yüksek iken Amerika'da orta düzeyde ve Asya'da (Güney Orta Asya) ise oldukça düşüktür. Prostat kanserine bağlı ölümler çoğu Batı ülkesinde azalmıştır ancak azalmanın büyüklüğü ülkeler arasında farklılık göstermektedir.

## ETİYOLOJİ

Prostat kanseri 2 şekilde bulunur;

- Sadece histolojik veya klinik olarak sessiz-latent form (>50 yaş erkeklerin %30'u ve >80 yaş erkeklerin %60-70'i)
- Klinik olarak belirgin form (Amerikan verilerine göre 6 erkekte 1'i)

Latent prostat kanserinin Dünya genelinde, tüm etnik kökenlerde benzer prevalansı olduğuna inanılır, ancak klinik prostat kanseri insidansı ülkeler arasında dramatik değişiklikler gösterir. Bu sebeple, prostat kanseri etyolojisini anlamak hem histolojik prostat kanserine yol açan basamakları hem de klinik olarak belirgin hastalığa ilerleme basamaklarını kapsamalıdır. Bu iki prostat kanseri tipi (latent ve klinik) arasındaki moleküler ilişki tam olarak bilinmemektedir ancak latent kanserden klinik kansere ilerlemenin ard arda gelen moleküler olaylar sonucu oluşan bir biyolojik süreç olması muhtemeldir. Yeni moleküler kanıtlar bazı düşük ve yüksek grade'li kanserlerin ortak bir kökeni paylaştığı ve ek genomik değişikliklerin eklenmesi ile birlikte dallanan evrimsel süreç sonucunda yüksek grade'li hastalığın oluştuğunu göstermektedir, ayrıca bazı düşük dereceli (Gleason grade 3) tümörler histolojik olarak sessiz görünür iken yüksek dereceli hastalığın moleküler özelliklerini taşıyabilirler. Gen füzyonları, mutasyonlar, düzenleyici metilasyonlar (promoter methylation) ile aşağı doğru regülasyon (down regulation) aracılığıyla olan gen ekspresyonu değişiklikleri ve protein modifikasyonu sonucunda prostat kanser progresyonu oluşur. Çok çeşitli çevresel faktörün latent prostat kanserinden klinik prostat kanserine progresyonda etyolojik önemi olduğu gösterilmiştir.

Prostat kanseri ile ilgili olarak 3 adet değiştirilemez risk faktörü bulunmaktadır ve bunlar yaş, ırk ve prostat kanserine ailesel yatkınlıktır. Bunların haricinde çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Risk faktörleri;

**Yaş:** Prostat kanseri bir yaşlılık hastalığıdır ve yaşlanma ile birlikte her zaman klinik olarak belirgin özellikler göstermese de prostatta kanser odağı gelişme riski artar. 1954'te prostat kanseri ile ilgili ilk otopsi serisinin verilerinin yayınlandığı ve bugüne kadar geçerliliğini koruyan çalışmanın sonucuna göre 6-7. Dekatta olguların 1/3'ünde, 8. dekatta yaklaşık 1/2'sinde, 9. dekatta 2/3'ünde ve 10. dekatta neredeyse tüm olgularda latent olarak tanımlanan prostat kanseri odakları saptanmıştır. İnsidans çalışmaları yaş –prostat kanseri ilişkisini desteklemektedir. SEER (Surveillance Epidemiology and Results) veritabanına göre 2017 yılında prostat kanseri insidansı 65 yaş altında 44/100000 ve 65 yaş üstünde 602/100000 olarak bulunmuştur.

**İrk ve Etnik Köken:** İrk prostat kanseri gelişimi açısından belirleyici bir risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri ırk ve etnik köken açısından heterojen yapısı nedeniyle bu anlamdaki insidans farkının en iyi gözlemlendiği ülkedir. Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society)'nin 2013-2017 yılları arası verilerine göre insidans Afrika kökenli Amerikalılarda 171.6, İspanyol kökenli olmayan beyazlarda 97.7, İspanyol kökenli ve Latinlerde 85.6, Amerikan Kızılderilileri ve Alaska yerlilerinde 67.7, Asyalılar ve Pasifik Adası yerlilerinde ise 53.8'dir. Dünya genelinde ise Kuzey Amerika, Okyanusya ve Kuzey Avrupa en yüksek prostat kanser insidansına sahip iken Asya en düşük insidansa sahiptir. Akdeniz ülkelerinde de düşük insidans bildirilmiştir. Bu farklılıkların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik temelli olduğu düşünülmektedir. Aynı ırktan farklı coğrafi bölgelerde yaşayan kişiler arası insidans farklılıklarında ise genetik farklılıklara ek olarak çevresel etkenlerin (diyet, yaşam tarzı vs) rolü olduğu bilinmektedir. Örneğin Japonya'dan Amerika'ya taşınan Japon erkekler ile yapılan çalışmada prostat kanseri insidansının Japonya'daki erkeklerden yüksek ancak Amerika doğumlu erkeklerden düşük olduğu saptanmıştır.

**Aile Hikayesi ve Genetik Yatkınlık:** Birinci derece akrabasına prostat kanseri tanısı konulmuş kişilerde prostat kanseri göreceli riski 1.8 iken babası ile 1 kardeşi prostat kanseri olanlarda bu risk 5.51 ve baba ile 2 kardeşi prostat kanseri olanlarda bu risk 7.71 olarak bulunmuştur. Ailesinde prostat kanseri olanlarda artmış prostat kanseri insidansı olması genetik yatkınlığı dü-

şündürmektedir. Çalışmalarda ailesinde prostat kanseri olması nedeniyle prostat kanserine genetik yatkınlığı olduğu düşünülen erkekler için farklı tanımlamalar mevcuttur. Familyal prostat kanseri "herhangi bir yaşta iki 1. derece akrabası prostat kanseri tanısı alan" veya "herhangi bir yaşta bir 1. derece akrabası + iki veya ikiden fazla 2. derece akrabası prostat kanseri tanısı alan" aileler olarak tanımlanır. Herediter prostat kanseri ise "üç veya üçten fazla 1. derece akrabası prostat kanseri tanısı alan", "aynı soydan üç ardışık nesilde prostat kanseri tanısı alan" ve "iki 1. derece akrabası erken başlangıçlı ( $\leq 55$  yaş) prostat kanseri tanısı alan" aileler olarak tanımlanmıştır. Sadece küçük bir prostat kanseri hasta popülasyonu gerçek herediter hastalığa sahiptir. Herediter prostat kanseri 6-7 yıl kadar daha erken hastalık başlangıcı ile ilişkilidir ancak hastalığın gidişatı diğer prostat kanserlerinden farklı görünmemektedir.

Prostat kanseri riski artışı herediter meme ve over kanseri sendromu ve Lynch sendromunu da içeren diğer ailesel kanser sendromlarıyla ilişkilendirilmiştir. DNA onarım genlerinden BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile ilişkili olan herediter meme ve over sendromu'na sahip ailelerde çok sayıda meme, over ve pankreas kanseri erken yaşta görülür. Yapılan çalışmalar sonucunda 65 yaşında bir erkekte rölatif riskin BRCA1 mutasyonu ile yaklaşık 2 kat, BRCA2 mutasyonu ile 7 katdan daha fazla artış olduğu bulunmuştur. Lynch sendromu (Herediter non-polipozis kolorektal kanser) DNA onarım genlerinde mutasyon sonucu gelişir ve en az 3 aile üyesinde kolorektal, endometrial, ince barsak, renal pelvis ve üreter kanserlerinden birisi görülür. Lynch sendromlu kişilerin hayat boyu prostat kanseri geliştirme riski 2-5 kat fazladır.

Germline mutasyon (gonad hücrelerinde görülen mutasyon) ve prostat kanseri ilişkisi açısından baktığımızda klinik kohort çalışmalarında prostat kanseri evresinden bağımsız olarak %15-17 germline mutasyonlar görüldüğü raporlanmıştır. Bu germline mutasyonların görüldüğü bazı genler sıklık sırasına göre BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, HOXB13, MMR genleri (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)'dir. Bunlardan BRCA2 metastatik hastalık ve kötü prostat kanserine spesifik sağkalım açısından bağımsız bir öngörücüdür.

**Obezite ve Metabolik Sendrom:** REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) çalışmasının sonuçlarına göre obezite düşük dereceli prostat kanseri için azalmış risk oluştururken, yüksek dereceli prostat kanseri için artmış risk oluşturur. Metabolik sendrom kolorektal ve meme kanserlerinde risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. REDUCE çalışmasının sonuçlarına bakıldığında metabolik sendromun 3 veya daha fazla

komponentini taşıyan kişilerde yüksek dereceli prostat kanseri gelişme riskinin arttığı saptanmıştır.

**Diyet ile İlişkili Faktörler:** Çok sayıda diyetel faktörün prostat kanseri ile ilişkisi incelenmiştir.

- Alkol: Yüksek alkol alımı ve hiç alkol almamak prostat kanseri ve prostat kanseri spesifik mortalite açısından yüksek riskli bulunmuştur. Bir meta-analiz ise alkol ve prostat kanseri arasında doz bağımlı ilişki saptamıştır.
- Kahve: Kahve tüketimi azalmış PCa riski ile ilişkilendirilebilir.
- Süt ürünleri: Prostat kanseri riski ile süt ürünlerinden alınan yüksek miktardaki protein arasında zayıf korelasyon bulunmuştur.
- Yağ: Prostat kanseri ile uzun zincirli Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin alımı arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak kızartılmış yiyecekler ve prostat kanseri arasında ilişki olabilir.
- Domates (likopenler/karotenler): Meta-analizlerin sonucunda domates tüketimi (çoğunlukla pişmiş) ve likopen alımının prostat kanseri insidansı üzerinde olumlu etkisi olduğu bulunmuştur. Ancak likopenin placebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışma sonucunda prostat kanseri insidansında ciddi bir düşüş saptanmamıştır.
- Et: Bir meta-analizde kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi ile prostat kanseri arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir.
- Fitoöstrojenler: Bir meta-analizde fitoöstrojenlerin prostat kanseri riskini ciddi derecede azalttığı gösterilmiştir.
- Soya: Soya içeren gıda tüketimi azalmış prostat kanseri riski fakat artmış ileri evre prostat kanseri riski ile ilişkilidir.
- Vitamin D: Hem düşük hem de yüksek vitamin D düzeyleri artmış prostat kanseri riski (daha çok yüksek grade'li hastalık) ile ilişkilidir.
- Vitamin E / Selenyum: Tırnak selenyum sevipleri ile prostat kanseri arasında ilişki saptanmış olmasına rağmen selenyum ve Vitamin E takviyesinin prostat kanseri insidansına etkisi olmadığı gösterilmiştir.

### İlaçlar ve Hormonlar:

- Metformin: Popülasyon düzeyinde bakıldığında metformin kullanıcılarının (başka hipoglisemik ajan kullanmayan) hiç metformin kullanmayanlara göre daha düşük prostat kanseri tanısı riskine sahip olduğu bulunmuştur. Ancak REDUCE çalışmasındaki 540 diabetik hasta değerlendirildiğinde metformin kullanımı ile prostat kanseri arasında ilişki

saptanmamıştır ve metforminin koruyucu amaçla kullanılamayacağı belirtilmiştir.

- Statinler: REDUCE çalışmasının sonuçları statin kullanımı ile prostat kanseri arasında ilişki olmadığını göstermiştir.
- 5-Alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARİ'leri): 5-ARİ'leri özellikle düşük grade'li prostat kanseri gelişimini azaltmakla birlikte yüksek grade'li prostat kanseri gelişimi riskinde küçük bir artışa neden olur.
- Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve aspirin: bu ilaçların kullanımı ve prostat kanseri riski açısından literatürde çelişkili veriler mevcuttur.
- Testosteron: Yıllar önce yapılan ilk çalışmalar testosteron ve androjenlerin prostat büyümesi ile ilişkisini ortaya koymuş ve böylece anti-androjen tedavi metastatik prostat kanseri tedavisinde köşe taşı olmuştur. Fakat son yıllarda bu konudaki anlayışımız değişmiştir. Morgentaler tarafından tanımlanan "androjen reseptör saturasyon modeli" bize normal testosteron konsantrasyonlarında tüm intraprostatik androjen reseptörleri tamamen dolu olduğundan bu testosteron düzeylerinin prostat büyümesinin stimülasyonunda rol oynamadığını göstermiştir. Bu nedenle de hipogonadizm nedeniyle testosteron replasman tedavisi alan erkeklerde prostat kanseri riski artmaz. Fakat çok düşük düzeylerde serbest testosteronu olan hastalar düşük düzeyde prostat kanseri riski taşırlar.
- Östrojenler: Östrojenlerin prostat büyüme ve gelişmesine direkt ve indirekt etkilerinin olması prostat kanseri gelişmesi ve progresyonunda etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bunun sonucunda östrojenler geçmişte prostat kanseri için koruyucu olarak ve ilerlemiş hastalıkta kullanılmıştır. Buradaki etki mekanizması hipotalomo-hipofizer-gonadal aks üzerinde negatif feedback oluşturması olarak düşünülmüştür. Fakat artan kanıtlar östrojenlerin prostatta prokarsinojen etki gösterebileceğini göstermektedir.

### Diğer risk faktörleri:

- Gonore: Gonore enfeksiyonu artmış prostat kanseri insidansı ile ilişkilidir.
- Human papilloma virus-16: HPV-16 pozitif erkeklerde prostat kanseri riski artmış olabilir.
- Sigara: Sigara içmek artmış prostat kanserine bağlı ölüm ve agresif hastalık, kötü prognozla ilişkilidir.
- Kadmiyum: Kadmiyuma yüksek mesleki maruziyet artmış prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur.
- Vazektomi: Geçmiş çalışmalarda vazektominin prostat kanseri riskini arttırdığı düşünülse de bu-



gün artık güncel çalışmalar sonucu vazektominin prostat kanseri ile ilişkisi olmadığı düşünülmektedir.

- Ejekülasyon: Artmış ejakülasyon sıklığı (ayda 21 ve üzeri) prostat kanseri gelişim riskini azaltır.

Bugün için prostat kanseri gelişimi riskini azaltmak amacıyla önerilen özel koruyucu veya diyetel faktör bulunmamaktadır.

## TARAMA

Catalona ve arkadaşları 1991'de yayınladıkları çalışmalarında Prostat Spesifik Antijen (PSA) testi ile erken evrede tedavi edilebilir prostat kanserinin saptanabileceğini göstermişlerdir. 1994 yılında ise FDA (Food and Drug Administration) PSA'yı tarama testi olarak onaylamıştır ve eşik değeri 4 mg/dl üzeri olarak tanımlamıştır. Yaygın görülen bir hastalık olan prostat kanseri için tarama testi bulunması ile birlikte PSA yüksekliği saptanan bireylere (özellikle asemptomatik ve muayene bulgusu olmayan hastalarda dahil) TRUSG (transrektal ultrasonografi) klavuzluğunda sistematik prostat biyopsisi yapılarak prostat kanserine erken evrede tanı konması ve küratif tedavi uygulanması olanağı doğdu. Bu bağlamda "PSA bazlı tarama ile prostat kanserine bağlı mortalite azaltılabilir mi?" sorusuna cevap arayan çok sayıda çalışma yapıldı. Bu konudaki en büyük 2 çalışma PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) ve ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) çalışmalarıdır. PLCO çalışması prostat kanseri kolunun 13 yıllık takip sonuçları değerlendirildiğinde tarama ve kontrol gruplarında prostat kanseri için kümülatif insidans oranları sırasıyla yılda 10.000 kişide 108,4 ve 97,1 olarak saptanmıştır. Tarama grubunda insidans %12 oranında daha yüksektir. Yine tarama ve kontrol gruplarında prostat kanserine bağlı ölüm oranları sırasıyla yılda 10.000 kişide 3,7 ve 3,4 olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tarama grubunda prostat kanseri tanısı %12 oranında daha yüksektir. Çalışmada uzun dönem takip sonunda PSA tabanlı prostat kanseri taramasının mortaliteyi azalttığına dair bir kanıt ulaşılamamıştır. Bunun yanında, prostat kanseri için yapılan girişimler sırasında görülen komplikasyonların hafif derecede ve ender olduğu, tedaviye bağlı komplikasyonların ise ciddi, yaşam kalitesini bozan (inkontinans, erektil disfonksiyon vb.) komplikasyonlar olduğu sonucuna varılmıştır. ERSPC çalışması ise 182.000'den fazla Avrupalı erkeği kapsamaktadır, PSA bazlı bir tarama protokolü uygulanmıştır (PSA eşik değeri 3,0-4,0 ng/mL alınmıştır ve ardından

50-74 yaş arası PSA yüksekliği olan erkeklerde her iki ila dört yılda bir sistematik sekstant prostat biyopsisi yapılmıştır) ve tarama sonucunda prostat kanseri mortalitesinde önemli bir azalma bulunmuştur. Çalışmanın en son yayınlanan 16 yıllık takip verilerinde mortalitedeki azalma değişmeden kalmıştır. Hastaların farklı merkezlerden gelen heterojen gruplar olması çalışmanın limitasyonu olarak görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada mortalitedeki bu azalmayı sağlamak için çok fazla sayıda kişiye tarama yapılması, tanı konması ve tedavi verilmesi gerekmektedir. Örneğin ERSPC çalışmasının Rotterdam kolunda 1 hastanın prostat kanserinden ölümünü engellemek için 246 hastanın taranması ve 14 hastanın tanı alması gerekmiştir. Dolayısıyla bu mortalite azalışı birçok prostat kanseri nedeniyle ölmeyecek hastanın gereksiz prostat biyopsileri olması, aşırı tanı (over diagnosis), klinik anlamsız prostat kanseri tanılarının artması ve aşırı tedavi (over treatment) sonucu yaşam kalitesinde düşüş (inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi komplikasyonlar nedeniyle) pahasına elde edilmektedir. Bu nedenlerle prostat kanseri taraması üroloji literatüründeki tartışmalı konulardan biri olmaya devam etmektedir. 2013'te yayınlanan ve 2018'de güncellenen 5 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarından 721.718'den fazla erkeği randomize eden Cochrane çalışmasının ana bulguları şu şekilde özetlenmiştir;

- Tarama prostat kanseri tanısının artmasıyla ilişkilidir
- Tarama daha çok lokalize (organa sınırlı) hastalığın ve daha az ilerlemiş (T3-4, N1, M1) hastalığın saptanmasıyla ilişkilidir.
- Tarama sonucunda prostat kanserine özgü sağkalım ve genel sağkalım avantajı gözlenmemiştir.

Günümüzde genel olarak popülasyon bazlı bir prostat kanseri taramasından ziyade PSA taramasının potansiyel risk ve faydaları hakkında bilgilendirilmiş, 15 yıldan fazla yaşam beklentisi olan bireylere prostat kanseri geliştirme riskleri de değerlendirilerek bireyselleştirilmiş bir erken tarama yapılması önerilmektedir.

### Avrupa Üroloji Derneği (EAU) önerileri;

- Erkeklerle potansiyel riskler ve faydalar konusunda bilgilendirme yapmadan PSA taraması yapmayın. (Güçlü)
- İyi bilgilendirilmiş ve en az 15 yıllık yaşam beklentisi bulunan bireylere erken tanı için bireyselleştirilmiş risk değerlendirilmesine yönelik strateji önerin. (Düşük)

- Prostat kanserine yakalanma riski yüksek olan, iyi bilgilendirilmiş erkeklerle erken PSA testi önerin:
  - 50 yaş üstü erkekler;
  - 45 yaş üstü erkekler ve ailede PCa öyküsü;
  - 45 yaşını doldurmuş Afrika kökenli erkekler;
  - 40 yaşından itibaren BRCA2 mutasyonlarını taşıyan erkekler. (Güçlü)
- Başlangıçta risk altında olanlar için iki yıllık takip aralıklarıyla, riske uyarlanmış bir strateji (başlangıç PSA düzeyine göre) önerin:
  - 40 yaşında PSA düzeyi > 1 ng/mL olan erkekler;
  - 60 yaşında PSA düzeyi > 2 ng/mL olan erkekler;
 Risk altında olmayanlarda takibi sekiz yıla kadar erteleyin. (Zayıf)
- Yaşam beklentisi ve performans durumuna göre prostat kanserinin erken tanısını önleyin; yaşam beklentisi <15 yıl olan erkeklerin bu tedaviden faydalanması pek olası değildir. (Güçlü)

### Amerikan Üroloji Derneği (AUA) önerileri;

- Klinisyenler, prostat kanseri taramasının uygun olacağı kişilerle ortak karar verme sürecine katılmalı, kişinin değerleri ve tercihlerine göre ilerlemelidir. (Klinik Prensip)
- Klinisyenler prostat kanseri taraması yaparken ilk tarama testi olarak PSA'yı kullanmalıdır. (Güçlü Öneri; Kanıt Düzeyi: A Sınıfı)
- PSA'sı yeni yükselmiş kişiler için, klinisyenler ikincil biyobelirteç, görüntüleme veya biyopsi öncesinde PSA'yı tekrarlamalıdır. (Uzman Görüşü)
- Klinisyenler prostat kanseri taramasına başlayabilir ve 45 ila 50 yaş arasındaki kişilere temel PSA testi önerebilir. (Şartlı Öneri; Kanıt Düzeyi: Derece B)
- Klinisyenler, aşağıdaki faktörlere dayalı olarak prostat kanseri geliştirme riski yüksek olan kişilere 40 ila 45 yaşlarından itibaren prostat kanseri taraması önermelidir: Siyah soy, germline mutasyonlar, ailede güçlü prostat kanseri öyküsü. (Güçlü Öneri; Kanıt Düzeyi: Derece B)
- Klinisyenler 50 ila 69 yaş arasındaki kişilere her 2 ila 4 yılda bir düzenli prostat kanseri taraması önermelidir. (Güçlü Öneri; Kanıt Düzeyi: A Sınıfı)
- Klinisyenler hastanın tercihine, yaşına, PSA değerine, prostat kanseri riskine, yaşam beklentisine ve genel sağlık durumuna bağlı olarak ortak karar verme süreci sonucunda yeniden tarama aralığını kişiselleştirebilir veya taramayı durdurmaya karar verebilir. (Şartlı Öneri; Kanıt Düzeyi: Derece B)
- Klinisyenler, klinik olarak anlamlı prostat kanseri riskini belirlemek için PSA'nın yanı sıra dijital rektal muayeneyi kullanabilirler. (Şartlı Öneri; Kanıt Düzeyi: C Derecesi)

- Prostat kanseri taramasından geçen kişiler için klinisyenler PSA velositesini ikincil bir biyobelirteç, görüntüleme veya biyopsi için tek endikasyon nedeni olarak kullanmamalıdır. (Güçlü Öneri; Kanıt Düzeyi: Derece B)
- Klinisyenler ve hastalar, prostat biyopsisine ilişkin ortak karar verme sürecine katkıda bulunmak için valide edilmiş risk hesaplayıcılarını kullanabilirler. (Şartlı Öneri; Kanıt Düzeyi: Derece B)
- Mevcut klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerine göre klinik olarak anlamlı prostat kanseri riski yeterince düşük olduğunda, klinisyenler ve hastalar yakın dönem prostat biyopsisinden vazgeçebilirler. (Klinik Prensip)

### KAYNAKLAR

1. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. (2024)
2. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*, 2020. 77: 38.
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1749-57.
4. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*. 2017 Jan;14(1):26-37.
5. Stephenson AJ, Abouassaly R, Klein EA. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh-Wein Urology 12th Edition*. Philadelphia: Elsevier; 2021.
6. Sowalsky AG, Kissick HT, Gerrin SJ, et al. Gleason Score 7 Prostate Cancers Emerge through Branched Evolution of Clonal Gleason Pattern 3 and 4. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 15;23(14):3823-3833.
7. SEER cancer statistics review. [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2017/results\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/results_merged/sect_23_prostate.pdf)
8. Data from American Cancer Society, 2021. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>
9. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2012 Jun;61(6):1079-92.
10. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 71:740-747, 2017
11. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br J Cancer* 111:1238-1240, 2014
12. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 16:553-557, 2014
13. Sourbeer KN, Howard LE, Andriole GL, et al. Metabolic syndrome-like components and prostate cancer risk: results from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study. *BJU International*. 2015 May;115(5):736-743.
14. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016 Nov 15;16(1):845.

15. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):269-76.
16. Nouri-Majd S, Salari-Moghaddam A, Aminianfar A, Larijani B, Esmailzadeh A. Association Between Red and Processed Meat Consumption and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2022 Feb 7;9:801722.
17. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1345-9.
18. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):39-51.
19. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1012-20.
20. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Sep;16(3):254-9.
21. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1192-202.
22. Editörler: Kadioğlu A, Seçkiner İ, Demirel HC, Şenel S, Sandıkçı F. Güncel Üroloji : Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı, Bölüm 52: Demirel HC, Dalkılıç A. ” Prostat Kanseri Epidemiyoloji ve Tarama” S:653-661. Nobel Tıp Kitapevleri, Ekim 2022
23. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):43-51.
24. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;2013(1):CD004720.
25. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3519.
26. Wei JT, Barocas D, Carlsson S, et al. EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER: AUA/SUO GUIDELINE (2023).

# Prostat Kanseri: Tanısal Değerlendirme, Sınıflandırma ve Evreleme

Metin SAVUN, Mehmet Fatih AKBULUT

## TANISAL DEĞERLENDİRME

Prostat kanseri tanısını ortaya koyarken, klinik anlamlı prostat kanserinin zamanında tespit edilmesini, önemsiz prostat kanserinin tespit edilmemesini ve tanı doğruluğu ile hasta ve sağlık hizmeti sağlayıcısı üzerindeki yükün dengelenmesi amaçlanmaktadır.

### Semptomlar

Prostat kanseri erken evrede nadiren semptomlara neden olur. Semptomların varlığı lokal-ileri veya metastatik hastalığı düşündürür. Lokal-ileri prostat kanserinin belirtileri arasında obstrüktif üriner semptomlar; böbrek yetmezliğine neden olan üreter obstrüksiyonu, hematospermi, ejakülat hacminde azalma ve nadiren de olsa erektil disfonksiyon yer almaktadır. Metastatik hastalığın belirtileri arasında ise kemik ağrısı, patolojik kırıklar, anemi ve alt ekstremitte ödemi bulunur.

### Erken Tanı

Erken tanı için tarama bireysel düzeyde başlatılabilir. 50 yaş üzeri erkekler; 45 yaşından itibaren ailesinde prostat kanseri öyküsü olanlar; 45 yaşından itibaren siyahi ırktan erkekler; 40 yaşından itibaren Meme Kanseri Geni-2 (BRCA-2) mutasyonu taşıyan erkekler prostat kanseri açısından riskli gruptadırlar. (1, 2)

Erken tanı girişimlerinin hangi yaşta durdurulması gerektiği tartışmalıdır, ancak bireyin yaşam beklentisi kesinlikle dikkate alınmalıdır. Prostat Kanseri Müdahale x Gözlem Çalışması (PIVOT) ve Prostat Kanseri Taraması için Avrupa Randomize Çalışmasından (ERSPC) elde edilen verilere göre, on beş yıldan daha az yaşam beklentisi olan erkeklerin prostat kanseri taramasından fayda görmesi pek olası değildir. Bireysel

yaşam beklentisini değerlendirmek için basit bir araç olmamasına rağmen, komorbidite de en az yaş kadar önemlidir.(3) Risk faktörlerinden birine sahip, yaşam beklentisi on beş yıl üzeri olan erkeklerin fizik muayenesi ve Prostat spesifik antijen (PSA) testi yapılmalı, ardından daha ileri bir tanı algoritması başlatılmalıdır. (4)

### Kalıtısal prostat kanserinde genetik testler

Çalışmalar erken teşhis ve prostat kanseri yönetiminde genetik danışmanlık ve germline testlerinin uygulanmasını desteklemektedir.(5) Başlıca prostat kanseri risk genlerini değerlendirmek için çeşitli ticari tarama panelleri mevcuttur.(6) Bununla birlikte, germline testinin ne zaman kullanılması gerektiği ve bunun lokalize ve metastatik hastalık yönetimini nasıl etkileyebileceği belirsizliğini korumaktadır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları genel popülasyonun yaklaşık % 0,2-0,3'ünde görülür.(7) Germline mutasyonları agresif prostat kanseri gelişimine neden olabilir. Bu nedenle, kişisel veya aile öyküsünde prostat kanseri veya DNA onarım gen mutasyonlarından kaynaklanan diğer kanser türleri olan erkeklerin germline testi için değerlendirilmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır:

- Hedefe yönelik tedavi için aday olan metastatik prostat kanserli erkekler
- Somatik testte BRCA mutasyonları olan erkekler;
- <60 yaşında birden fazla aile üyesine kastrasyona duyarlı prostat kanseri tanısı konan veya bir aile üyesi prostat kanserinden ölen erkekler;
- Ailede yüksek riskli germ hattı mutasyonları veya ailenin aynı tarafında birden fazla kanser öyküsü olan erkekler.

## Tanısal Araçlar

Son dönemlerde PSA testi ve dijital rektal muayene (DRM) ile yapılan yaygın taramalar nedeniyle, lokal ileri ve metastatik hastalık nadir görülen durumlardır. Prostat kanserinin histolojik tanısı herhangi bir semptom gelişmeden önce manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rehberliğinde prostat iğne biyopsisi ile konur.

Prostat kanseri tanısı konulduktan sonra evreleme nin amacı, kanserin yayılımının ve etkin tedavi kararlarının doğru bir şekilde belirlenmesidir. PSA düzeyi ve DRM'ye ek olarak, prostat biyopsisindeki patolojik özellikler (kanserin derecesi ve hacmi) de tedavi yönetimini belirlemeye yardımcı olur. Görüntüleme yöntemleri de hastalığın lokal / lokal-ileri yayılımını değerlendirmek ve/veya metastazlarını ortaya çıkarmak için evreleme sürecinde kullanılabilir.

## Fizik Muayene

PSA testi bulunmadan önce, prostat kanserinin erken teşhisi için yalnızca DRM kullanılmaktaydı. DRM'nin 3.0 ng/mL'nin altındaki PSA düzeylerinde tarama için değerinin sınırlı olduğu ortaya konmuş olup, erken evre kanserlerin önemli bir kısmını gözden kaçırmaktadır. Vakaların %18'inde, PSA düzeyinden bağımsız olarak yalnızca şüpheli DRM ile prostat kanseri tespit edilmektedir. PSA düzeyi  $\leq 2$  ng/mL olan hastalarda şüpheli DRM'nin pozitif prediktif değeri (PPV) %5-30'dur. (8) ERSPC çalışmasında, yüksek PSA ile birlikte anormal DRM saptanan hastalarda pozitif biyopsi riski iki katından fazla artırmıştır (%48,6. - %22,4).(9) Anormal DRM, daha yüksek Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecesi riskiyle ilişkilidir, aktif izlem (Aİ) altındaki erkeklerde klinik olarak anlamlı prostat kanserini öngörür (10) ve MRG çekimi ve biyopsi için bir endikasyondur (9, 11). Klinik T evrelemesi DRM'ye bağlıdır ve ilerlemiş prostat kanserinin güçlü bir öngörücüsü olmaya devam etmektedir. (12)

## Prostat Spesifik Antijen

Prostat spesifik antijen (PSA) prostat epitel hücreleri tarafından salgılanan bir glikoprotein olup prostat kanserinin tanısında kullanılmaktadır. Organa spesifiktir fakat prostat kanserine spesifik değildir. İyi huylu prostat büyümesi ve prostatit gibi durumlarda da yükselebilir. Serum PSA düzeyleri yaşa, ırka ve prostat hacmine göre değişir. Prostat kanseri olmayan Afrikalı-Amerikalılar, beyazlardan daha yüksek PSA değerlerine sahiptir. PSA, prostat hacminin her mililitresinde %4 artar ve PSA seviyelerindeki farklılığın %30'u prostat hacmi, %5'i yaş ile açıklanabilir. Yüksek PSA seviyeleri prostat

kanseri olasılığının daha yüksek olduğunu gösterir. Fakat bazı erkeklerde PSA düşük olmasına rağmen prostat kanseri bulunabilir. (13)

Benign prostat hiperplazisi tedavisi için kullanılan 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörlerinin, PSA düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri ile tedaviye başlayan erkeklerde ilk olarak başlangıç PSA ölçümü yapılmalı ve seri ölçümlerle takip edilmelidir. Her ne kadar 12 ay veya daha uzun süredir 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü kullanan bir hastanın "gerçek" PSA düzeyini tahmin etmek için PSA düzeyi genellikle 2 ile çarpılsa da finasterid tedavisine PSA yanıtı oldukça değişken olabilir. Bunun yerine PSA'nın 2 yıl sonra 2,3 ve 7 yıllık tedaviden sonra 2,5 ile çarpılması önerilmiştir. (14) Bu "hareketli hedef" günlük klinik uygulamada PSA seviyelerinin kullanımını zorlaştırabileceğinden, bazıları finasterid ile PSA'nın en düşük seviyesinin yeni temel olarak kullanılmasını ve sonraki PSA artışları için biyopsi yapılmasını önermiştir. (15)

Daha yüksek PSA eşik değerlerinin kullanılması, tedavi sırasında önemli kanserleri kaçırma riski taşıyan, daha düşük eşik değerlerinin kullanılması gereksiz biyopsi ve aşırı tanı oranını artırmaktadır. PSA başlangıçta normalin üst sınırı olarak 4 ng/mL kullanılarak onaylanmış olsa da birçok ürolog biyopsi için daha düşük eşik değerleri (2,5-3 ng/mL) benimsemiştir. ERSPC çalışmasında çoğu merkez prostat biyopsisi için 3 ng/mL'lik bir eşik değer kullanmıştır. 70 yaşından büyük erkekler için potansiyel zararları azaltmak amacıyla yakın zamanda 10 ng/mL gibi daha yüksek bir eşik değer önerilmiştir.

PSA'nın orta derecede yükselmesi durumunda (10 ng/mL'ye kadar), tanısal analize devam etmeden önce artışı doğrulamak için birkaç hafta sonra tekrarlanan bir test düşünülmelidir. PSA tekrarı aynı laboratuvar da, standart koşullar altında (yani ejakülasyon, manipülasyon ve idrar yolu enfeksiyonu olmadan) aynı test kullanılarak yapılmalıdır. (16, 17)

## Prostat Spesifik Antijen Dansitesi

Prostat spesifik antijen dansitesi (PSA-D), serum PSA düzeyinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. PSA-D ne kadar yüksekse, klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptanma oranı o kadar yüksektir.(18) Bazı çalışmalarda 0,1-0,15 ng/mL/cc'nin üzerindeki PSA-D değerleri prostat kanseri için prediktif bulunmuştur. (19, 20) PSA-D değeri 0,09 ng/mL/cc'nin altında olan hastaların klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı alma olasılığı düşük (%4) bulunmuştur. (20) PSA-D, risk hesaplayıcılarındaki en güçlü öngörücülerden biridir.

PSA-D hesaplamasında prostat hacmi ölçümünün standardizasyonun yeterli olmamasına rağmen tanıda önemlidir. 640 erkekte oluşan bir seride, transrektal ultrason ile ölçülen prostat hacimleri MRG'den ortalama %8 daha küçük bulmuştur. Radikal prostatektomi uygulanan 109 erkekte ise MRG'den elde edilen prostat hacmi cerrahi numunenin hacmiyle transrektal ultrason ile ölçülen hacimden daha iyi korelasyon göstermiştir. (21)

### Manyetik Rezonans Görüntüleme

Multi-parametrik MRG, T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntülemelerin kombinasyonunu içermektedir. MRG, PSA ve/veya DRM'ye dayalı prostat kanseri tanısından sonra lokal evreleme için kullanılsa da yeni dönemde prostat kanseri şüphesi olan hastalarda MRG tanıya yardımcı ve biyopsi için yol gösterici olarak da kullanılmaktadır. (22) Prostat kanseri, T2 ağırlıklı görüntüleme düşük sinyal yoğunluğu, difüzyon kısıtlılığı ve perfüzyon görüntüleme erken ve yoğun artış gösteren alanlar olarak görünür. Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS), yorumlamayı standartlaştırmak ve prostat kanseri şüphesi olan erkekleri prostat kanseri riski açısından 1 ila 5 risk skalasına göre sınıflandırmak için önerilmiştir. (23) Radikal prostatektomi örnekleriyle korelasyon, MRG'nin özellikle çapları 10 mm'den büyük olduğunda ISUP derece grubu  $\geq 2$  kanserlerin tespiti ve lokalizasyonu için iyi bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. (24) MRG, ISUP derece grup 1 prostat kanserini tanımlamada daha az duyarlıdır. ISUP derece grup  $\geq 2$  kanser için manyetik rezonans görüntülemenin iyi duyarlılığı, standart biyopsi yapılan hastalarda da doğrulanmıştır.

Şüpheli veya biyopsi ile kanıtlanmış prostat kanseri olan erkekleri içeren on yedi çalışmanın meta-analizinde, PI-RADS versiyon 2.1 skoru 3, 4 ve 5 olan lezyonların ISUP derece grubu  $\geq 2$  kanserleri için ortalama pozitif öngörü değerleri sırasıyla %16 (%7-27), %59 (%39-78) ve %85 (%73-94) saptandı. (25) Biyopsi yapılmamış erkeklerde MRG tabanlı biyopsi kararı alınan grupta, biyopsi kararı verilen hasta oranının azaldığı, klinik önemsiz prostat kanseri tanısı alan erkeklerin daha düşük oranlarda saptandığı ve klinik önemli prostat kanseri olarak tanısı alan erkeklerin yüksek oranlarda saptandığı görüldü. (26)

### Prostat Biyopsisi

PSA düzeyi, DRM ve/veya MRG gibi kullanılan tanı araçlarından bir veya daha fazlasına dayalı olarak

önemli bir prostat kanseri riskinin yüksek olduğu belirlenir. Klasik tanı algoritmasında biyopsi endikasyonu genellikle yalnızca PSA eşiğine veya anormal DRM'ye dayanırken, artık prostat biyopsisini yapmak için görünümler ve/veya biyobelirteçler gibi farklı iki veya üç kademeli sıralı / koşullu yollar kullanılmaktadır. Yaş, komorbidite, yaşam beklentisi ve terapötik sonuçlar da göz önünde bulundurularak biyopsi kararı tartışılmaktadır. (27)

### Klinik anlamlı Prostat Kanserin Değerlendirmesinde Risk Hesaplayıcılar

Teşhis sürecinin farklı adımlarında, mevcut parametreler, klinik anlamlı prostat kanserinin risk değerlendirmesini optimize etmek için risk hesaplayıcılarında birleştirilebilir. Klinik verileri (yaş, DRM bulguları, PSA düzeyi, prostat hacmi vb.) birleştiren risk hesaplayıcıları, potansiyel kanser riskinin ne olabileceğini (bireysel bazda) belirlemeye yardımcı olarak kanser tespit oranları ve biyopsi sayısı arasındaki dengeyi iyileştirmede faydalı olabilir. (28) ERSPC kohortundan ve Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT) kohortundan geliştirilen çeşitli araçlar mevcuttur.

### MRG tabanlı prostat biyopsisi

Yüksek duyarlılığı sayesinde MRG, sadece tekrar eden biyopsi sırasında değil, aynı zamanda dört yıllık takip sonrasında da klinik anlamlı prostat kanseri varlığını ekarte etmek için mükemmel bir negatif öngörü değeri göstermiştir. (29)

Sadece pozitif MRG'si olan hastalara biyopsi yapılması ile ilgili elde edilecek doğru tanı ve gereksiz biyopsiden kaçınılmasındaki başarı PI-RADS eşiğine bağlıdır. Biyopsi yapılmamış hastalar ve daha önce negatif biyopsileri olan hastalar üzerinde yapılan birleştirilmiş çalışmalarda, PI-RADS  $\geq 3$  eşiği, tüm biyopsi prosedürlerinin %30'unu önlerken, tespit edilen tüm ISUP derece grubu  $\geq 2$  kanserlerin %11'ini kaçırmaktadır. Eşğin  $\geq 4$ 'e yükseltilmesi, tüm biyopsi prosedürlerinin %59'unu önlerken, tespit edilen tüm ISUP derece grubu  $\geq 2$  kanserlerin %28'ini (%95 CI: 14-48) kaçırmaktadır. (30)

Pozitif MRG'si olan hastalara biyopsi yapılan grupta, risk hesaplayıcısı kullanan grup karşılaştırıldığında MRG grubunda daha fazla erkekte biyopsiden kaçınılmıştır ve daha az ISUP grade grup 1 prostat kanseri tespit edilmiştir. (31)

PSA-D ve MRG kombinasyonları, biyopsi kararlarında kullanılırken, gereksiz biyopsiden ve klinik önemsiz prostat kanseri tanısından güvenli bir şekilde

kaçınılmıştır. Yapılan sekiz çalışmanın meta-analizinde, ISUP derece grubu  $\geq 2$  kanser için MRG'nin negatif öngörü değeri tüm kohortta %84, biyopsi yapılmamış erkeklerde %83 ve daha önce negatif biyopsileri olan erkeklerde %88 olarak bulunmuştur. PSA-D  $< 0,15$  ng/mL/cc olan hastaların alt grubunda negatif öngörü değeri sırasıyla %90, %89 ve %94'e yükselmiştir.(32)

Biyopsi yapılmamış 3.000'den fazla erkeğin meta-analizine dayanarak, PI-RADS skorunu (1-2, 3 ve 4-5) PSA-D kategorilerine ( $< 0,10$ ,  $0,10-0,15$ ,  $0,15-0,20$  ve  $> 0,20$  ng/mL) bağlayan riske uyarlanmış klinik önemli prostat kanseri veri tablosu geliştirilmiştir (**Tablo 1**). (33) Bu riske uyarlanmış matris tablosu biyopsi yapma kararına rehberlik edebilir. PIRADS 3 lezyonları olan

**Tablo 1.** Biyopsi yapılmamış erkeklerde PI-RADS skoru ve PSA-D kategorileri ile ilişkili klinik olarak önemli prostat kanseri risk veri tablosu

Klinik olarak anlamlı prostat kanseri tespiti (ISUP derece $\geq 2$ )					
PI-RADS risk kategorileri	ISUP $\geq 2$ prostat kanseri prevalansı	PSA dansitesi risk grupları			
		Düşük $< 0.10$	Orta-Düşük $0.10-0.15$	Orta - yüksek $0.15-0.20$	Yüksek $\geq 0.20$
		31% (678/2199)	28% (612/2199)	16% (360/2199)	25% (553/2199)
PI-RADS 1-2	6% (48/839)	3% (11/411)	7% (17/256)	8% (8/104)	18% (12/68)
PI-RADS 3	16% (41/254)	4% (3/74)	13% (11/88)	29% (12/41)	29% (15/51)
PI-RADS 4-5	62% (687/1106)	31% (59/189)	54% (144/286)	69% (148/215)	77% (336/434)
All PI-RADS	35% (776/2199)	11% (73/674)	28% (172/612)	47% (168/360)	66% (363/553)
Biyopsi karar yönetimi için riske uyarlanmış matris tablosu					
PI-RADS 1-2		Biyopsi (-)	Biyopsi (-)	Biyopsi (-)	Biyopsi kararını değerlendir.
PI-RADS 3		Biyopsi (-)	Biyopsi kararını değerlendir.	Biyopsi kararını değerlendir.	Biyopsi yap
PI-RADS 4-5		Biyopsi yap	Biyopsi yap	Biyopsi yap	Biyopsi yap

Çok düşük	0-5% klinik önemli prostat kanseri (popülasyon riskinin altında)
Düşük	5-10% klinik önemli prostat kanseri (Kabul edilebilir risk)
Orta- Düşük	10-20% klinik önemli prostat kanseri
Orta- Yüksek	20-30% klinik önemli prostat kanseri
Yüksek	30-40% klinik önemli prostat kanseri
Çok yüksek	> 40% klinik önemli prostat kanseri

ve ISUP derece grubu  $\geq 2$  kanser prevalansı %18,5 olan 1476 erkekte oluşan çok merkezli retrospektif bir çalışmada yaş, önceki negatif biyopsi ve PSA-D, sonraki sistematik ve hedefe yönelik biyopsi ISUP derece grubu  $\geq 2$  kanser varlığının önemli bağımsız belirleyicileriydi. PSA-D cut-off değeri 0,15 ng/mL/cc olarak uygulandığında, 91 erkekte (%6,5) ISUP grade grup  $\geq 2$  kanserin atlanması pahasına 817 biyopsi prosedüründen (%58,4) kaçınılmış olacakken; 115 erkekte (%8,2) ISUP grade grup 1 kanser tespit edilemeyecekti.(34) İki çalışma, PI-RADS skoru 1-3 ve PSA-D  $<0,15$  ng/ml/cc olan ve biyopsi yapılmayan hastalar için takip verileri sağlamıştır. Bu hasta grubunda, ISUP derece grubu  $\geq 2$  kanser tespitinin kümülatif insidansı iki yılda %1,3 (35) ve 36 ayda %3,2 idi.(36)

## SINIFLANDIRMA VE EVRELEME

Prostat kanseri de birçok kanser tip gibi evrelemede Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflamasını kullanmaktadır. Prostat kanseri klinik evrelemesi DRM, MRG ve Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi (PSMA PET) ile yapılabilmekte iken patolojik evreleme için biyopsi sonucuna ihtiyaç duyulmaktadır. Prostat kanserinin klinik sınıflamasında Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) 8. baskısı (2017), Tümör, Düğüm, Metastaz (TNM) sınıflaması (**Tablo 2**) kullanılmaktadır. (37) Görüntüleme (örn. MRG, PSMA PET) ve biyopsi (örn. sistematik biyopsi korlarının sayısının artması, hedefe yönelik biyopsi) gibi tanı yolundaki değişiklikler, risk sınıflandırma sistemlerinde bir evre değişmesine neden

**Tablo 2.** Prostat Kanserinin TNM Sınıflaması

<b>T - Primer Tümör (sadece dijital rektal muayeneye [DRM] dayalı evre)</b>	
TX	TX Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Palpe edilemeyen klinik olarak belirgin olmayan tümör
	T1a Rezeke edilen dokunun %5'inde veya daha azında insidental tümör varlığı
	T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental tümör varlığı
	T1c İğne biyopsisi ile tanımlanan tümör (örn.: yüksek prostat spesifik antijen [PSA] nedeniyle)
T2	Palpe edilen prostat içinde sınırlı tümör
	T2a Tümör bir lobun yarısını veya daha azını tutar
	T2b Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutar, ancak her iki lobu tutmaz
	T2c Tümör her iki lobu da tutar
T3	Tümör prostatik kapsülünü aşmış
	T3a Ekstrakapsüler uzanım (tek taraflı veya iki taraflı)
	T3b Tümör seminal vezikül(ler)i invaze eder
T4	Tümör fikse veya seminal veziküller dışındaki komşu yapıları invaze eder: eksternal sfinkter, rektum, pelvik duvar
<b>N - Bölgesel (pelvik) lenf nodları<sup>1</sup></b>	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenf nodları yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
<b>M - Uzak Metastaz<sup>2</sup></b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
	M1a Bölgesel olmayan lenf nodları
	M1b Kemikler
	M1c Diğer bölgeler

<sup>1</sup> 0,2 cm'den büyük olmayan metastazlar pNmi olarak adlandırılabilir.

<sup>2</sup> Birden fazla metastaz bölgesi mevcut olduğunda en ileri kategori kullanılır. (p)M1c en ileri kategoridir.



**Tablo 3.** Amerikan Ortak Kanser Komitesi Prostat Kanseri Sınıflaması

Gruplar	T	N	M	PSA	ISUP Grade
1	T1a-c, T2a	N0	M0	<10	1
	pT2	N0	M0	<10	1
2A	T1a-c, T2a pT2	N0	M0	10-20	1
	T2b-c	N0	M0	<20	1
2B	T1-2	N0	M0	<20	2
2C	T1-2	N0	M0	<20	3
2C	T1-2	N0	M0	<20	4
3A	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
3B	T3-T4	N0	M0	Herhangi PSA	1-4
3C	Herhangi T	N0	M0	Herhangi PSA	5
4A	Herhangi T	N1	M1	Herhangi PSA	Herhangi bir derece
4B	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi PSA	Herhangi bir derece

olabilir.(38) Bu gelişmelere paralel olarak Amerikan Ortak Kanser Komitesi 8. baskısında klinik ve patoloji verilerini baz alarak 2017 yılında yeni bir sınıflama yayınladı. (Tablo 3)(39)

Patolojik evreleme (pTNM) histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve klinik T1 ve T2 alt evreleri dışında klinik TNM ile büyük ölçüde paralellik gösterir. Patolojik evre pT1a/b/c mevcut değildir ve radikal prostatektomi sonrası histopatolojik olarak doğrulanmış organa sınırlı prostat kanseri patolojik evre pT2' dir.

### Gleason Skoru ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Derecelendirmesi

Orijinal Gleason derecelendirme sisteminde, histolojik tümör yapısına dayalı 5 Gleason derecesi (1-5 arasında değişen) belirlenmiştir, ancak 2005 ve sonraki 2014 ISUP konsensüs toplantılarında Gleason dereceleri 1 ve 2 elenmiştir. (40) Biyopsi ile tespit edilen prostat kanserinin 2005 ISUP modifiye Gleason skoru, en yaygın (primer) paternin Gleason derecesini ve eğer iki patern varsa ikinci en yaygın (sekonder) paterni içerir. Yalnızca bir patern mevcutsa, Gleason skorunu elde etmek için bunun iki ile çarpılması ile hesaplanır. Üç derecenin bulunduğu durumda biyopsi Gleason skoru yaygınlığına bakılmaksızın en yaygın derece artı en yüksek dereceden oluşur. İnvaziv prostat kanseri ile karışmış intraduktal karsinom mevcutsa, altta yatan yapısal paternine göre Gleason skoruna dahil edilmelidir.(41) Her biyopsinin ayrı ayrı karsinom özelliklerinin raporlanmasına ek olarak, karsinom pozitif biyopsilere dayanan genel bir Gleason skoru da raporlanabilir. Global Gleason skoru, tüm prostat biyopsilerinden elde edilen her bir derecenin kümülatif kapsamını dikkate alır. 2014

ve 2019 ISUP, prostat kanseri derecelerinin sayısını sınırlayan ve 1 ila 5 arasında değişen bir derecelendirme sistemini onaylamıştır (Tablo 4) (40)

TNM evrelemesi anatomik tümör boyutunun şematik bir gösterimi iken patolojik derece tümör agresifliğinin yansıtır. Esasen D'Amico'nun prostat kanseri için sınıflandırma sistemine dayanan Avrupa Üroloji Derneği (EAU) risk grubu sınıflandırması, tümör boyutu, PSA ve sistematik biyopsiden elde edilen patoloji hakkındaki klinik bilgileri birleştirir (Tablo 5). Orta risk grubu hastaların klinik olarak heterojen alt kümesinin daha kesin bir şekilde sınıflandırılması, tedavi yönetimleri için daha iyi bir çerçeve sağlayabilir.(42, 43) Özellikle Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, orta riskli hastalığı, ISUP derece grubu 3 ve/veya ≥ %50 pozitif sistematik biyopsi korları ve/veya en az iki orta risk faktörü dahil olmak üzere olumsuz özellikleri göz önüne alarak olumlu ve olumsuz orta riskli olarak alt gruplara ayırmaktadır.(44) 2016 yılında, ISUP derece grubu, PSA ve cT evresine dayalı 5 aşamalı bir modeli temsil eden Cambridge Prognostik Gruplarının, prostat kanserine özgü mortalite için mevcut 3 aşamalı EAU risk gruplarından önemli ölçüde daha iyi ayırt edici performansa sahip olduğu gösterilmiştir.(45)

**Tablo 4.** Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2014 derece sistemi

Gleason Skoru	ISUP Derecesi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10 (4+5 veya 5+4 veya 5+5)	5

**Tablo 5.** Lokalize ve lokal-ileri prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk grupları (sistemik biyopsiye dayalı)

EAU Risk Grupları			
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA<10 ve GS<7(ISUP 1) ve cT1-2a*	PSA 10-20 veya GS 7 (ISUP 2/3) veya cT2b*	PSA>20 veya GS>7(ISUP 4/5) veya cT2c*	Herhangi bir PSA değeri Herhangi bir GS (Herhangi bir ISUP) cT3-4 veya cN+**
<b>Lokalize</b>			<b>Lokal İleri</b>
GS = Gleason skor; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostat spesifik antijen. * Rektal muayeneye göre ** Tomografi ve kemik sintigrafisine göre			

Bu model, EAU'nun hem orta hem de yüksek risk gruplarını klinik olarak ilgili alt gruplara ayırmıştır.

## KAYNAKLAR

- Kensler KH, Johnson R, Morley F, Albair M, Dickerman BA, Gulati R, et al. Prostate cancer screening in African American men: a review of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2024;116(1):34-52.
- Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol.* 2019;76(6):831-42.
- Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer.* 2019;116:116-36.
- Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):902-6.
- Mark JR, McDougall C, Giri VN. Genetic Testing Guidelines and Education of Health Care Providers Involved in Prostate Cancer Care. *Urol Clin North Am.* 2021;48(3):311-22.
- Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA, Coakson MS, et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2798-811.
- John EM, Miron A, Gong G, Phipps AI, Felberg A, Li FP, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *JAMA.* 2007;298(24):2869-76.
- Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999;161(3):835-9.
- Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008;54(3):581-8.
- Herrera-Caceres JO, Wettstein MS, Goldberg H, Toi A, Chandrasekar T, Woon DTS, et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J.* 2020;14(9):E453-E7.
- Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007;70(6):1117-20.
- Prebay ZJ, Medeiros R, Doolittle J, Langenstroer P, Jacobsohn K, See WA, et al. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. *Prostate.* 2021;81(14):1064-70.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239-46.
- Thompson IM, Pauler Ankerst D, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3076-81.
- Morgentaler A. Re: The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol.* 2007;177(5):1954.
- Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Geigrik C, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2292-5.
- Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem.* 2006;52(1):59-64.
- Grey ADR, Scott R, Shah B, Acher P, Liyanage S, Pavlou M, et al. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):428-38.
- Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(1):57-63.
- Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):20015.
- Choe S, Patel HD, Lanzotti N, Okabe Y, Rac G, Shea SM, et al. MRI vs Transrectal Ultrasound to Estimate Prostate Volume and PSAD: Impact on Prostate Cancer Detection. *Urology.* 2023;171:172-8.
- Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, Day E, Evans M, Fiorentino F, et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IPI-PROSTAGRAN Study. *JAMA Oncol.* 2021;7(3):395-402.
- Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-51.
- Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mege-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013;23(7):2019-29.
- Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(2):256-63.

26. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100-9.
27. Farrell C, Noyes SL, Joslin J, Varma M, Moriarity A, Buchach C, et al. Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. *Urol Pract.* 2018;5(3):165-71.
28. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(5):848-64.
29. Kamal O, Comerford J, Foster BR, Young DJ, Amling C, Coakley FV. Intermediate-term oncological outcomes after a negative endorectal coil multiparametric MRI of the prostate in patients without biopsy proven prostate cancer. *Clin Imaging.* 2022;92:112-6.
30. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD012663.
31. Wagenveld IM, Osses DF, Groenendijk PM, Zijta FM, Busstra MB, Rociu E, et al. A Prospective Multicenter Comparison Study of Risk-adapted Ultrasound-directed and Magnetic Resonance Imaging-directed Diagnostic Pathways for Suspected Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. *Eur Urol.* 2022;82(3):318-26.
32. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020;204(1):24-32.
33. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int.* 2021;127(2):175-8.
34. Sigle A, Borkowetz A, von Hardenberg J, Drerup M, Kornienko K, Kwe J, et al. Prediction of Significant Prostate Cancer in Equivocal Magnetic Resonance Imaging Lesions: A High-volume International Multicenter Study. *Eur Urol Focus.* 2023;9(4):606-13.
35. Kortenbach KC, Logager V, Thomsen HS, Boesen L. Early experience in avoiding biopsies for biopsy-naive men with clinical suspicion of prostate cancer but non-suspicious biparametric magnetic resonance imaging results and prostate-specific antigen density < 0.15 ng/mL(2): A 2-year follow-up study. *Acta Radiol Open.* 2022;11(4):20584601221094825.
36. Konishi T, Washino S, Okochi T, Miyagawa T. Combination of biparametric magnetic resonance imaging with prostate-specific antigen density to stratify the risk of significant prostate cancer: Initial biopsy and long-term follow-up results. *Int J Urol.* 2022;29(9):1031-7.
37. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch.* 2018;472(4):519-31.
38. Ploussard G, Manceau C, Beauval JB, Lesourd M, Almeras C, Gautier JR, et al. Decreased accuracy of the prostate cancer EAU risk group classification in the era of imaging-guided diagnostic pathway: proposal for a new classification based on MRI-targeted biopsies and early oncologic outcomes after surgery. *World J Urol.* 2020;38(10):2493-500.
39. Bhindi B, Karnes RJ, Rangel LJ, Mason RJ, Gettman MT, Frank I, et al. Independent Validation of the American Joint Committee on Cancer 8th Edition Prostate Cancer Staging Classification. *J Urol.* 2017;198(6):1286-94.
40. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
41. van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(8):e87-e99.
42. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2017;3(4-5):487-97.
43. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, Spratt DE, Kollmeier MA, McBride S, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5B):E87-E95.
44. Preisser F, Cooperberg MR, Crook J, Feng F, Graefen M, Karakiewicz PI, et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(3):270-80.
45. Gnanapragasam VJ, Lophatananon A, Wright KA, Muir KR, Gavin A, Greenberg DC. Improving Clinical Risk Stratification at Diagnosis in Primary Prostate Cancer: A Prognostic Modelling Study. *PLoS Med.* 2016;13(8):e1002063.

# Lokalize Düşük ve Orta Risk Prostat Kanseri Tedavisi

Nurullah HAMİDİ, Oğuzhan CEYLAN, Mehmet GÜLÜM

## GİRİŞ

Prostat kanseri(PK), dünyada erkeklerde ikinci en sık teşhis edilen ve ölüm nedeni olan kanserdir. PK, esasen yaşlı erkeklerde daha sık olarak rastlanılsa da yapılan otopsi çalışmaları göstermektedir ki 30 yaş altındaki erkeklerde dahi PK %1.7 oranlarında görülebilmektedir. Günümüzde Prostat spesifik antijen (PSA)'in tarama amaçlı olarak yaygın kullanılmasından itibaren PK saptama oranlarında artış izlenmektedir. Bununla beraber saptanan kanserlerin büyük çoğunluğu erken evrede ve düşük riskli iken yakalanmaktadır.

Prostat kanseri hastalarında tedaviye karar verirken tümörün evre ve patolojik özellikleri, hastaların klinik özellikleri, komorbiditesi ve hastaların tedavi sonrası gelişebilecek yan etkileri göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle lokalize evrede düşük ve orta riskli PK'de aktif izlem ve bekle-gör gibi invaziv olmayan tedavi seçeneklerinden radikal prostatektomi (RP) gibi invaziv tedaviye kadar geniş yelpazeyi barındırmaktadır.

Kitabımızın bu bölümünde lokalize düşük ve orta riskli PK hastalarında uygulanan tedavi seçenekleri üzerine durulacaktır.

## 1. LOKALİZE DÜŞÜK RİSKLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

PSA'nın yaygın olarak kullanılması ile PK artık daha erken evrelerde saptanmaktadır. Yeni tanı alan hastaların büyük bir kısmı progresyon açısından düşük riskte iken yakalanmaktadır. Düşük risk grubundaki PK hastalarında progresyon ve metastaz oranları düşüktür. Düşük risk grubundaki PK hastalarında definitif tedaviler uygulanmasa dahi 5-10 yıllık kansere özgü sağ kalım (KÖS) oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda RT ve RP gibi aktif teda-

vi seçeneklerini önereceğimiz hastalarda en az 10 yıllık yaşam beklentisi olmalıdır. On yıllık yaşam beklentisi olmayan veya hayatı tehdit etmeyecek (progresyon ve metastaz gelişim riski düşük) klinik ve patolojik özellikteki PK hastalarında aktif tedavi yöntemleri yerine ertelenmiş tedavi yöntemleri (Aktif izlem ve bekle-gör) seçildiği takdirde KÖS oranlarının olumsuz etkilenmediği bilinmektedir. Lokalize düşük riskli PK hastalarında uygulanan tedavileri kabaca ertelenmiş tedavi seçenekleri, RP, radyoterapi (RT) ve diğer tedaviler başlığı altında ayırabiliriz. Kitabımızın bu bölümünde özellikle ertelenmiş tedavi seçenekleri üzerinde daha fazla durulacaktır

## 2.1 ERTELENMİŞ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Yaşlanma ile birlikte artan komorbiditeler hastaların PK dışı nedenlerden ölme riskini artırmaktadır. Bu gibi durumlar göz önüne alındığında her PK hastasının aktif olarak tedavi edilmesine gerek olmadığı düşünülebilir. Aynı zamanda PK için yapılacak olan RP ve radyoterapi (RT) gibi definitif tedaviler sonucu gelişebilecek komplikasyonlar ve morbiditeler de dikkate alınmalıdır.

Günümüzde ertelenmiş tedavi yöntemleri olarak Aktif izlem ve Bekle-gör modaliteleri uygulanmaktadır. Bu iki yöntemde bazı farklılıklar olsa da ortak noktası hastaların aktif tedavi yöntemlerinden sonra gelişebilecek istenmeyen yan etkilerden korumaktır (Tablo 1).

### 2.1.1 Aktif İzlem

Aktif izlem (Aİ), klinik olarak lokalize PK'lı ve yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan acil tedavi gereksinimi bulunmayan hastalarda uygulanır. Temel amaç gerek-

**Tablo 1.** Aktif izlem ve bekle gör stratejileri

	<b>Aktif izlem</b>	<b>Bekle-gör</b>
Tedavi	Küratif	Palyatif
Takip	Kendi kriterleri mevcut	Hastaya özel
Yaşam beklentisi	>10 yıl	<10 yıl
Amaç	Sağ kalımı etkilemeden definitif tedavilerin toksisitesini en aza indirmek	Yaşam beklentisi düşük olması nedeniyle hastaların tedavilerden alabileceği toksisiteyi en aza indirmek
Uygulama	Düşük ve seçili orta risk grubundaki hastalar	Tüm hastalar

siz definitif tedaviyi ve bunlara bağlı oluşabilecek olası yan etkileri önlemeyi/geciktirmeyi amaçlamaktadır. Aİ ile takip edilen hastalarda aktif definitif tedavi ihtiyacı doğduğunda zamanda (Gleason skor ve evre ilerlemesi) gereken aktif tedavi yönteminin uygulanması önemlidir. Bu yöntemde küratif tedavi fırsatını kaçırmama adına hastalar belirli aralıklarla takip edilmelidir. Hastalar bu süreçte belirli dönemlerde yapılacak PSA ölçümleri, prostatın rektal muayenesi, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMR) ve prostat biyopsileri ile takip edilmektedir.

#### a) Aktif izleme uyumlu hastalar

Aktif izleme seçilme kriterleri prospektif randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ)'ın azlığı nedeniyle hala net değildir. Ancak günümüzde Aİ için en uygun hastalar; Gleason skoru 3+3, klinik evre T1c/T2a, PSA<10 ng/mL ve PSA dansitesi <0,15ng/ml/cc olan hastalardır. Biyopsi patolojisindeki maksimum kor sayısı ya da tutulum yüzdesi hakkında net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Fakat MRI'daki yaygın tutulum olması durumunda hastalara Aİ önerilmemesi gerektiği düşünülmektedir. Sistematik derleme ve meta-analizlere göre yüksek PSA dansiteli, sistematik biyopside >2 korda tümör bulunan veya Afro-amerikan kökenli hastaların Aİ'ye alınırken iyi değerlendirilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Ayrıca baskın duktal karsinom, kribriform patern bulunması, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom, prostat iğne biyopsisinde ekstraprostatik yayılım, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon bulunması durumunda hastaların da Aİ'e dahil edilmemesi önerilmektedir. Öte yandan BRCA2 gen mutasyonu olan hastalar eğer diğer klinik ve patolojik faktörler açısından Aİ'ye kriterlerine uygun ise Aİ'ye alınabilir. Ancak bu hastaların takipleri mutasyonu olmayan hastalara göre daha sık olmalıdır.

Son yıllarda mpMR kullanımının yaygınlaşması ile yeni bir tartışma konusu gündeme gelmiştir. Biyopsi öncesi mpMR yapılmayan ve sistematik biyopsi sonucuna göre Aİ'ye alınan hastalarının bir kısmının aslında

Aİ'ye uygun olmadığı vurgulanmaktadır. Geniş hasta serisinde sahip iki RKÇ'ye göre mpMR hedefli biyopsinin sistematik biyopsiye eklenmesi ile birlikte ISUP derece  $\geq 2$  tümör saptanma oranını artırdığı gösterilmiştir. İlk tanı biyopsisi öncesi mpMR ile değerlendirilmiş ve sistematik biyopsi ile birlikte mpMR hedefli biyopsi uygulanmış Aİ hastalarının takiplerinde teyit amaçlı yapılacak biyopsilere ihtiyaç olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle ilk biyopsi öncesi mpMR ile değerlendirilmemiş Aİ hastalarının takibinde 6-12 ay içerisinde mutlaka tekrar biyopsi ile patolojinin teyit edilmesi gerekmekte olduğu savunulmaktadır. mpMR'nin bu etkisi Aİ hastalarının takipleri sırasında görülebilen tümör derece ilerlemesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Aİ'ye alınıp takiplerde teyit amaçlı yapılacak tekrar biyopsi öncesi mpMR ile değerlendirilen hastalardaki tümör gleason derece ilerlemesi oranlarının daha düşük olduğu raporlanmıştır (%9.9'e karşı %23, p=0.048).

#### b) Aktif izlem yönteminin uzun dönem sağ kalım sonuçları

Günümüze kadar aktif izlem ile aktif küratif tedavi yöntemleri olan RT ve RP yi karşılaştıran randomize prospektif çalışma yayınlanmamıştır. Literatürdeki prospektif yayınların çoğu proektif olarak takip edilen hastaların alt grup (cohort) verilerinin sonuçlarının yayınlanması karakterindedir. On yıllık sağ kalım verilerinin olduğu geniş serilerin verilerine göre Aİ ile takip edilen hastalarda 10 yıllık genel sağ kalım (GS) ve kansere özgü sağ kalım (KÖS) oranlarının %90'ın üzerinde olduğu raporlanmaktadır.

Bu oranlar aktif tedavi seçenekleri olan RP ve RT'nin sağladığı sağ kalım oranlarına benzerdir. Üstelik bu tedavilerden sonra görülebilecek komplikasyonlar da Aİ hastalarında görülmeyecektir. Ancak Aİ takipleri sırasında hastaların yaklaşık üçte birinde hastalık ilerlemesi (Gleason skor ilerlemesi), evrenin ilerlemesi veya hastanın "kanserim tedavi edilmedi" anksiyetesi nedeniyle aktif definitif tedavi yöntemlerine yönlenildiği bilinmektedir.

### c) Aktif izlem hastalarında takip

Takipler, belirli aralıklarla yapılan parmakla rektal muayene, PSA ve biyopsi ile yapılmaktadır. Takiplerin hangi aralıklarla yapılacağı halen net değildir. mpMR'de PIRADS skorunda artış, radyolojik görüntüleme evrede ve lezyon boyutunda artışın görülmesi, parmakla rektal muayenede şüpheli değişiklikler ve PSA progresyonu durumunda biyopsi tekrarlanmalıdır.

Aktif izlem hastalarının takibinde yapılacak tekrar biyopsiler oldukça önemlidir. Yapılan prospektif çalışmada Aİ'ye alındıktan sonra takiplerde ikinci yılda yapılan sistematik, mpMR hedefli ve sistematik+mpMR hedefli kombinasyon biyopsilerinde tümör progresyonu saptama oranlarının sırasıyla %15.9, %26.4 ve %32.5 olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak her ne şekilde yapılırsa yapılsın Aİ hastalarının takibinde mutlaka tekrar biyopsiler yapılmalıdır. Ancak ne kadar aralıklarla biyopsi yapılması gerektiği hakkında halen fikir birliği bulunmamaktadır. İki yüz altmış üç Aİ çalışmasının değerlendirildiği sistematik derlemede çalışmaların %78,7'sinde ilk 2 yıl içinde, %57,7'sinde ise Aİ başlangıcından sonraki 10 yıl içerisinde en az her 3 yılda bir tekrar biyopsi yapıldığı gösterilmiştir. İzleme alındıktan sonra bir kez teyit edici (konfirmasyon) biyopsisi ve en az 2 tekrar biyopsi olmak üzere toplamda 3 kez biyopsi yapılan 514 Aİ hastasının değerlendirildiği bir çalışmada konfirmasyon biyopsisi ve ikinci biyopsinin de tümör saptanmayan PK hastalarının üçüncü biyopsisinde tümör saptanma olasılıkları daha düşük olduğu raporlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda tedavisiz sağ kalım oranın daha yüksek olduğu da vurgulanmıştır. Bu verilerin ışığında Aİ'ye alındıktan sonra ardışık 2 biyopside tümör saptanmayan PK hastalarının daha az sıklıkla biyopsi ile takip edilebileceği anlamı çıkarılabilir.

PSA seviyesindeki yükselmeler ya da PSA kinetiğindeki (PSA dansitesindeki artış) değişiklikler tekrar biyopsi ile değerlendirme için yeterli olmaktadır. Bunun haricinde takiplerde yapılan mpMR değerlendirmeleri de hastaya tekrar biyopsi yapılıp yapılmayacağı konusunda fikir verebilir. mpMR bulgularındaki progresyon, tekrar biyopsi de saptanabilecek gleason derece ilerlemelerini (histolojik progresyon) öngörebilmektedir. Sadece mpMR bulgularına göre tekrar biyopsi yapılma kararı verilse hastaların 2/3'ünde gereksiz tekrar biyopsiler önlenir. Ancak hastaların %40'ında histolojik progresyon atlama olasılığını göz ardı etmemek gerekir.

### d) Aktif izlem hastalarında seyir

Hastaların büyük çoğunluğunda PK agresif seyretmeyecektir. Bu nedenle Aİ'de kalmaları herhangi bir risk

teşkil etmeyecektir. Ancak Aİ hastalarının %10'unda "İçimde tedavi edilmemiş kanser bulunmakta" veya "Ya kanserim ilerlerse" gibi endişeler nedeniyle anksiyöz duygu durum bozukluğu gelişecek ve bu nedenle Aİ'yi bırakıp definitif tedavi seçeneğini isteyecektir.

Aktif izlemede takip edilen hastada sadece PSA artışının (PSA ikiye katlanma zamanı 3 yıldan daha erken ise) gerçekleşmesi aktif tedaviye geçilmesi için yeterli bir değişiklik değildir. Çünkü PSA artışı ile tümör derecesinin ilerlemesi arasındaki ilişki net değildir. Ancak tek başına PSA artışı olması durumunda hasta mpMR ve biyopsi ile tekrar değerlendirmelidir. Ayrıca mpMR bulgularında değişiklik saptanması halinde de tekrar biyopsi yapılmalıdır. mpMR'da PIRADS 1-2 lezyon olması ya da PSA dansitesinin düşük (<0.15) olması durumunda tekrar biyopsi yapılmayabilir. Sadece teyit amaçlı yapılan biyopsi sonucunda progresyon görülmesi halinde Aİ terkedilip aktif tedaviye geçilebilir.

Sonuç olarak seçilmiş düşük risk grubundaki lokalize PK hastalarında gerek benzer onkolojik sonuçlar gerekse tedaviler sonrası gelişebilecek yan etkilerin görülmemesi avantajından dolayı Aİ uygulanabilir.

### 2.1.2 Bekle-Gör yaklaşımı

Herhangi bir lokal tedavi uygulanmamış ve uzun dönem takip verilerinin elde edildiği PK hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda 10 ve 15 yıllık KÖS'ün %82-87 ve %79-80 olduğu belirtilmiştir. Özellikle T1/T2 evreli ve ISUP 1 hastalarda bu oranlar %95'lere kadar varmaktadır. Bu nedenle aslında düşük evreli ve düşük risk grubundaki PK hastalarına lokal definitif tedavi uygulamadan kendi doğal seyrine bırakıldığında hastaların büyük çoğunluğu PK'den ölmeyecektir. Özellikle lokal tedavilere bağlı görülebilecek yan etkiler de göz önüne alındığında bu tedaviler hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyecektir. Bu nedenle bekle-gör yaklaşımı küratif tedavilerin uygun olmadığı yaşam beklentisi 10 yıldan kısa olan hastalarda uygun bir seçenek olarak kabul edilmektedir.

Bekle-gör yaklaşımı ile RP'nin karşılaştırıldığı 2 RKC mevcuttur. PSA'nın rutin kullanıma girmeden önceki dönemdeki hastaların verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada (SPCG-4 çalışması) KÖS'ün, GS'nin ve progresyonsuz sağ kalım oranlarının RP grubunda daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Ancak RP'nin bu faydasının esasen 10 yılın üzerinde sağ kalımı olan hastalarda belirgin olduğu da vurgulanmıştır. PSA'nın yaygın olarak kullanılmasında sonraki dönemde verilerin toplandığı ve ortanca takip süresinin 18 yıl olduğu diğer çalışmada ise (PIVOT) RP (%68) ile bekle-gör (%73) yaklaşımı arasında GS açısından anlamlı bir farklılığın

olmadığı raporlanmıştır. Öte yandan bekle-gör yaklaşımı uygulanan hastalarda 5 yıl içerisinde yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek yan etki görülmemiştir.

Bekle-gör yaklaşımı tüm evrelerde ve tüm risk grubundaki PK hastalarına önerilebilir. Burada en önemli unsur hastanın yaşam beklentisidir. Yaşam beklentisini değerlendirirken yaşı kadar hastanın ek hastalıkları/komorbiditeleri de önemlidir. Komorbiditelerinin artması hastanın kanser haricinde başka nedenlerde ölme riskinin daha da yükseleceği anlamına gelir. Küratif tedavi uygulanmayan 65 yaşın üzerindeki 19.639 erkeklerde yapılan bir analizde, Charlson Co-morbidity Index (CCI) skoru  $\geq 2$  olan çoğu hastanın tanı anındaki yaşlarından bağımsız olarak 10 yıllık takipte kanser harici nedenlerden öldüğü gösterilmiştir. Özellikle iyi ve orta diferansiye PK'sı olan ve CCI skoru  $\leq 1$  olan hastalarda 10 yıl içerisinde ölüm oranı çok düşüktür. Bu veriler PK tanısı almış hastalarda uygun tedaviyi seçerken ve hatta PK şüphesi taşıyan hastalarda biyopsi planlanmadan önce eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda komorbiditelerin ve tahmini yaşam beklentisinin değerlendirilmesi için CCI, G8 skoru ve Frailty (Düşüklük) indekslerinden yararlanabilir.

Sonuç olarak asemptomatik, komorbiditeleri olan ve daha da önemlisi 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olmayan lokalize evre PK hastalarında aktif tedavi yerine bekle-gör yaklaşımı uygulanabilir.

## 2.2 RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Radikal prostatektomi 10 yıldan uzun ömür beklentisi olan hastalarda önerilen tedavi seçeneklerinden biridir. Metastatik olmayan tüm evre ve risk gruplarındaki hastalara önerilmektedir. Bazen seçilmiş oligometastatik PK hastalarında da RP önerilse de bu yaklaşım ile ilgili yayınların sayısı kısıtlıdır. Açık, laparoskopik ya da robotik teknik ile yapılabilir. RP ile negatif cerrahi sınır ve düşük biyokimyasal nüks oranları gibi öncelikli olarak onkolojik sonuçlar hedeflense de potensin ve kontinansın korunması gibi fonksiyonel sonuçlar da hedeflenmelidir. Tüm bunların yanında perioperatif komplikasyon oranlarının da düşük olması beklenmektedir. Yayınlanmış geniş hasta sayılı ve uzun dönem takipli serilerde RP yapılan düşük ve orta riskli PK hastalarında 15 yıllık sağ kalım oranlarının %95'in üzerinde olduğu gösterilmiştir.

Teknik anlamında operasyonun değişik aşamalarında (dorsal venöz kompleksin kontrolü, sinir koruma, veziko-üretal anastomoz ve mesane boynu diseksiyonu aşamaları gibi) çeşitli modifikasyonlar tanımlanmıştır. Bu yöntemlerin birbirlerine bariz

üstünlükleri olmadığı için her cerrahın alışık olduğu teknikle operasyonu yapması önerilmektedir. Düşük riskli PK hastaları özelinde RP cerrahisindeki en önemli farklılık lenfadenektomidir. Düşük riskli PK hastalarında lenf nodu tutulum yüzdesi %5'in altında olduğu için bu hastalara rutin lenfadenektomi yapılması önerilmemektedir. Ancak yine de lenf nodu diseksiyonu gereksiniminin belirlenmesi için tanımlanan bazı nomogramların kullanılması da yanlış olmayacaktır. Düşük riskli PK hastalarında tümörün histolojik özellikleri ve agresifliği göz önüne alındığında bu hastalarda sinir koruyucu için cerrahi teknik ve anatominin daha uygun olması beklenir. Bu nedenle bu hasta grubunda uzun dönemde potensin ve kontinansın sürdürülmesi adına sinir koruyucu cerrahi yapılmaya gayret edilmelidir.

Cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyonlar erektil disfonksiyon (ED) ve üriner inkontinanstır. Her ne kadar yaygınlaşan laparoskopik ve robotik cerrahiler sayesinde anatomi daha iyi öğrenilse de maalesef bu komplikasyonlar halen yüksek oranlardadır. RP'nin fonksiyonel sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda robot yardımlı yapılan RP ile açık cerrahi ile yapılan RP arasında on ikinci ay inkontinans (sırasıyla %21.3 ve %20.2) ve ED oranlarının (%70.4 ve %74.7) benzer olduğu görülmüştür (30). Bunlara ek olarak RP sırasında ve sonrasında değişik derecelerde komplikasyonlar da görülebilmektedir. RP sonrası erken dönemde; kanama, idrar yolu enfeksiyonları, ileus, lenfosel, mesane-üretre anastomoz kaçağı, yara yeri enfeksiyonları ve derin ven trombozu gibi tromboembolik olaylar gelişebilmektedir. Geç dönemde ise üretra ve mesane boynu darlıkları görülebilmektedir.

## 3. RADYOTERAPİ

Prostat kanserinde uygulanan RT teknikleri eksternal beam RT (EBRT), proton radyasyonu ve brakiterapidir. Yoğunluk modüasyonlu (Intensity-modulated) RT (IMRT) ve görüntü kılavuzluğunda (Image-guided) yapılan stereotaktik RT (IGRT) şu anda eksternal beam RT (EBRT) için standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. PK hastalarında RT'nin temel hedefi lokal kontroldür. Lokal kontrol için de yeterli doz RT vermek önemlidir. Yetersiz doz verildiği takdirde 7-10 yıl sonra metastaz izlenebilir ve bu durum da hastaların prognozunu kötü etkileyecektir. Ancak doz artırıldıkça gastrointestinal (GİS) ve genitoüriner (GÜS) sistem komplikasyonları riski de artabilmektedir. 3D konformal, IMRT ve IGRT tekniklerindeki teknolojik gelişmeler ile yan etki riskini artırmadan daha yüksek dozlar verilebilmektedir.

### a) Doz eskalasyonu

Doz eskalasyonu ile ilgili yayınlanmış RKC'lerde verilecek 74-80 Gy dozun 10 yıllık biyokimyasal relapsız sağ kalım ve KÖS üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda çeşitli risk grubundaki PK hastalarının verileri değerlendirilmiştir. Hastaların %75'inin düşük risk grubundaki PK hastalarının oluşturduğu PROG 95-09 çalışmasında 70.2 (+19.8 proton boost) ile 79.2 (+28.8 proton boost) Gy dozlarının karşılaştırılmıştır. Düşük risk grubundaki hastalarda 79.2 (+28.8 proton boost) Gy doz RT verilen hastalarda biyokimyasal relaps oranlarının (%7'e karşı %28,  $p < 0.0001$ ) daha düşük olduğu raporlanmıştır. Doz eskalasyonuna rağmen IMRT veya IGRT kullanıldığı takdirde geç dönem ciddi (3. derece) rektal (%2-4) ve GÜS (%2-6) yan etki riskinin düşük olduğu raporlanmıştır.

### b) Hipofraksiyon

3D konformal, IMRT ve IGRT tekniklerinde normal dokuların fiziksel olarak radyasyondan daha iyi korunması, daha kısa tedavi süreleri ile birlikte daha yüksek fraksiyon dozlarının kullanılabilmesinin yolunu açmıştır. Normal ve kanserli dokuların DNA onarım kapasiteleri farklıdır. Bu nedenle yavaş çoğalan hücreler, fraksiyon başına verilecek daha yüksek dozlara karşı daha hassastır. Daha az sayıda (seansta) ancak daha yüksek dozlu fraksiyonların uygulaması (hipofraksiyon) PK gibi yavaş çoğalan kanser türleri için etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Daha az sayıda verilecek RT seansları PK hastaları gibi yaşlı hastalarda daha az strese yol açar. Ayrıca RT uygulama merkezinden uzakta ikamet eden hastalar için bu yöntem oldukça ilgi çekici olacaktır.

Orta dereceli hipofraksiyonda fraksiyon başına 2.5-3.4 Gy doz verilmektedir. Yayınlanmış faz 3 çalışmalarda hipofraksiyonun konvansiyonel fraksiyondan sağ kalım oranları açısından farkının olmadığını göstermiştir. On bir çalışmadan 8278 hastanın dahil edildiği ve ortanca takip süresinin 72 ay olduğu bir meta-analizde KÖS'ün benzer olduğu raporlanmıştır.

Ekstrem hipofraksiyon olarak da bilinen stereotaktik vücut radyoterapisi (Stereotactic body radiotherapy- SBRT) tekniğinde fraksiyon sayılarında ve toplam tedavi süresinde daha fazla azalma sağlanabilir. Bu teknikte fraksiyon başına >3.4 Gy gibi yüksek dozlarda uygulama yapılmaktadır. Jackson ve ark. tarafından yayınlanan 38 çalışmanın ve 6116 hastanın (<10 fraksiyon ve fraksiyon başına  $\geq 5$  Gy RT alan) sonuçlarının değerlendirildiği bir derlemede 5 ve 7 yıllık biyokim-

yasal nüksüz sağ kalım oranlarının sırasıyla %95.3 ve %93.7 olduğu raporlanmıştır. Bu derlemedeki ortanca takip süresi 39 ay idi. Bu süre zarfından  $\geq 3$ . derece GÜS ve GİS toksisite oranları sırasıyla %2 ve %1.1 olarak raporlanmış. Bu veriler aslında lokalize PK hastalarından SBRT'nin standart tedavi olarak kabul edilmesini desteklemektedir.

### c) Brakiterapi

Düşük dozlu brakiterapi (DDB)'de prostat içine kalıcı olarak yerleştirilen radyoaktif çekirdekler kullanılır. DDB, Aİ'i reddeden veya Aİ için uygun olmayan hastalarda, işeme fonksiyonu iyi olan (Uluslararası Prostat Semptom Skoru <12), idrar akış testlerinde maksimum akış hızı >15 mL/sn olan düşük risk grubundaki PK hastalarına önerilebilir. Öte yandan transüretral prostat rezeksiyonu cerrahisi öyküsü olan hastalarda da DDB uygulanabilir. DDB uygulanan ISUP 1 hastalarda 5 ve 10 yıllık hastalısız sağ kalımın sırasıyla %71-93 ve %65-85 arasında olduğu belirtilmiştir. Brakiterapiye ADT eklenmesinin GS'yi etkilemediği bilinmektedir.

Yüksek dozlu brakiterapi (YDB)'de, radyasyon iletmek için prostat içerisine geçici olarak radyoaktif bir kaynak yerleştirilir. Tablo 2'de DDB ve YDB teknikleri arasındaki farklar özetlenmiştir. YDB, tek veya çoklu fraksiyonlarda uygulanabilir ve sıklıkla en az 45 Gy'lik, geleneksel olarak fraksiyonlanmış EBRT ile birleştirilir. Çalışmalarda, EBRT'ye ek olarak YDB'nin tek başına EBRT'den sağ kalımı uzatma adına daha üstün olduğu gösterilmiştir (46,47). Düşük ve orta risk grubundaki PK hastalarında 5 yıllık PSA nüksüz sağ kalım oranlarının sırasıyla %97.5 ve %93.5 olduğu bildirilirken, geç dönem 3.derece GÜS ve GİS toksisite oranlarının <%5'in altında olduğu bildirilmiştir.

**Tablo 2.** Düşük dozlu ve yüksek dozlu brakiterapi teknikleri

	Farklar
Düşük dozlu brakiterapi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kalıcı implantlar kullanılır</li> <li>- Iyot-125, palladium 103 kullanılır</li> <li>- Radyoterapi dozu haftalar veya aylar içinde uygulanır</li> <li>- Akut yan etkiler aylar içinde düzelir</li> <li>- Radyasyondan korunma için aile ve hasta yakınları bilgilendirilir</li> </ul>
Yüksek dozlu brakiterapi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geçici implantlar kullanılır</li> <li>- İridium 192 kullanılır</li> <li>- Radyoterapi dozu dakikalar içinde uygulanır.</li> <li>- Akut yan etkiler haftalar içinde düzelir</li> <li>- Radyasyondan korunma için ek önlem gerekmez</li> </ul>



#### d) Eksternal beam radyoterapi ve brakiterapinin yan etkileri

RT sonrası hastalarda en sık görülen yan etkileri GİS ve GÜS üzerine olmaktadır. Yorgunluk, halsizlik gibi yan etkiler de yaygın görülmektedir. Akut yan etkiler çoğu, geç yan etkilerden daha fazla olup daha geçici yan etkilerdir. EORTC 22991 çalışmasında hastaların neredeyse yarısında 1.derece üriner sistem toksisitesi bildirilmekte iken, 2.derece toksisite oranlarının %20'lerde, 3. derece toksisite oranlarının ise %2'lerde olduğu raporlanmıştır. Yine aynı çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinde 1.derece akut GİS toksisite izlenmekte olup, 2.derece toksisite oranlarının %10'larda olduğu gösterilmiştir. En sık görülen GÜS yan etkilerin dizüri, pollaküri, üriner retransiyon, hematüri olduğu; en sık görülen GİS yan etkilerin ise ishal ve rektal kanama olduğu bilinmektedir. Brakiterapi verilen hastalarda EBRT'ye göre daha az GİS toksisitesi izlenmektedir. İdrar retansiyonu riski EBRT'ye göre hipofraksiyone RT ve brakiterapide daha fazladır.

#### e) Radyoterapiye androjen deprivasyon tedavisinin eklenmesinin etkinliği

Androjen deprivasyon tedavisi(ADT)'nin RT'ye eklenmesinin değerlendirildiği faz 3 RKC'lerde sağ kalımı artırma adına orta risk grubundaki PK hastaları için dört ila altı aylık kısa bir sürenin en uygun olduğu, buna karşılık yüksek risk grubundaki PK hastaları için ise 2-3 yıllık daha uzun bir sürenin gerekli olduğudur. Düşük risk grubundaki hastalar için sağ kalım açısından yararlı olduğuna dair veri yoktur.

## 4. DİĞER (DENEYSEL) TEDAVİLER

### a) Kriyoterapi

Kriyoterapi, dokuyu -40 dereceye kadar dondurma ile dehidratasyon ve dolayısı ile protein denatürasyonunu tetiklediği ablasyon yöntemidir. Bu işlem sonucu hücrelerden protein denatürasyonu gerçekleşir. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılır. Kohort çalışmalarında 13 ile 63 aylık takipte, biyokimyasal progresyonsuz sağ kalımın sırasıyla %71 ve %98 olarak görülmektedir. Kriyoterapinin en sık görülen yan etkileri ED (%18), üriner inkontinans (%2-20), rektoüretral fistül (%0-6), rektal ağrı ve kanama (%3) görülebilir.

### b) Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (High-Intensity focused ultrasound-HIFU)

Bir dönüştürücüden yayılan mekanik ve termal etkilerin yanı sıra kavitasyon yoluyla doku hasarına neden olan HIFU esasen ultrason dalgalarından oluşur. HIFU'nun amacı malign dokuyu 65°C'nin üzerine ısıtmak ve böylece koagülatif nekroza sebep olmaktadır. En sık görülen yan etkileri; akut idrar retansiyonu (%10), ED (%23), üretral darlık (%8), rektoüretral fistül (%0-5), idrar kaçırma (%10) ve rektal ağrı veya kanamadır (%11).

Lokalize düşük riskli PK hastalarında uzun dönem sonuçların karşılaştırıldığı prospektif çalışmaların eksikliği nedeniyle Aİ veya RP tedavi seçeneklerine göre tüm prostatın (kriyoterapi veya HIFU) veya fokal odağın ablatif tedavisi gibi tedavilerin avantajı gösterilememiştir. Bu yöntemler iyi dizayn edilmiş prospektif veya klinik çalışmalar dışında uygulanmamalıdır. Ayrıca bu tedaviler fonksiyonel olarak da hastaların %12'sinde idrar kaçırma ve %61'inde ED gelişmesiyle sonuçlanmaktadır.

## 5. LOKALİZE ORTA RİSKLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Bu hasta grubunda temel tedavi yöntemi RP veya RT ile beraber uygulanılacak kısa dönem hormonal tedavidir. Bunun haricinde seçilmiş bazı hasta grubunda Aİ'de uygulanılabilir.

Bölümün bu kısmında tekrara düşmemek adına ana tedavi başlıklarının içeriğinde düşük risk grubundaki hastalardan farklı olan bilgiler aktarılacaktır.

### 5.1 Aktif izlem

Orta risk grubundaki hastalarda Aİ'nin uygulandığı çalışmaların ile ilgili 3 meta-analiz yayınlanmıştır. Bu meta-analizlerde Aİ uygulanan orta risk PK hastaları ile Aİ uygulanan düşük risk PK hastalarının verileri karşılaştırılmış. Yayınlanan en güncel meta-analizde 25 çalışma değerlendirilmiş. Düşük risk ve orta risk grubundaki PK hastaları arasında aktif tedaviye başvuru oranlarının benzer olduğu raporlanmıştır. Ancak 15 yıllık KÖS (RR: 0.92, %95 CI: 0.89-0.96) ve 10 yıllık GS oranlarının (RR: 0.87, %95 CI: 0.82-0.93) orta riskli PK hastalarında daha düşük olduğu raporlanmıştır. Ancak bu derlemelere dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğunda ISUP 3 hastaların dahil edildiği unutulmamalıdır. Özellikle ISUP 3 hastaların dahil edildiği çalışmalar meta-analizden çıkartıldığında düşük ve orta risk gruplarındaki PK hastalarının KÖS ve GS oranlarının benzer olduğu vurgulanmıştır.

Aktif izlem uygulaması ile ilgili uzun dönem çalışmaların en çok yayınlandığı ve bu konunun öncüsü niteliğindeki Kanada grubunun düşük hacimli ISUP 2 (sistemik biyopsilerde  $<10\%$ 'un altında gleason patern 4 olan) hastaların da Aİ'e dahil edilebileceğini belirtmektedir. Bu öneri ASCO ve DETECTIVE çalışma grupları tarafından da PSA'sı 10 ng/mL'nin altında olan pozitif kor sayısı düşük olan hastalar için onaylanmıştır. DETECTIVE çalışma grubu olumlu (PSA $<10$  ng/mL, düşük dansiteli, klinik evre  $\leq T2a$  ve pozitif kor sayısı düşük olan) ISUP 2 hastalarının ertelenmiş tedavi modalitelerine uygun olduğunu kabul etmektedir. Bu grup hastalarda 6-12 ay içerisinde yapılacak konfirmasyon biyopsisinin, düşük riskli PK grubuna göre daha elzem olacağı belirtilmektedir. DETECTIVE çalışmasında ISUP 3, intraduktal veya kribriform histolojiye sahip olan hastalarda Aİ'in önerilmemesi gerektiği de vurgulanmıştır. Çünkü, PSA'sı 20 ng/mL'nin altında ve düşük PSA dansitesine sahip hastalarda gleason 4 paterninin varlığı, ISUP derece grup 1'e kıyasla 3 kat daha fazla metastaz riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Özetle Aİ, yaşam beklentisi on yıldan fazla olan, düşük hacimli ISUP 2 ( $\leq 3$  pozitif kor ve kor tutulum oranı  $\leq 50\%$  olan) veya olumlu orta riskli gruptaki hastalara önerilebilir. ISUP 3 PK hastaları veya intraduktal veya kribriform histolojiye sahip hastalara Aİ önerilmemelidir. Düşük riskli PK hastaları ile karşılaştırıldığında orta riskli grubun hastalık progresyonu, metastaz gelişimi ve ölüm riskinin daha yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalara Aİ önerildiğinde takipler sırasında daha dikkatli olunmalıdır. Takip sırasında yapılan MRI bazlı olmayan sistemik biyopsilerde  $>3$  pozitif kor veya  $50\%$ 'nin üzerinde kor tutulum oranı olan ISUP 2 hastalık saptandığı takdirde bu hastalar yeniden sınıflandırılmalı ve aktif tedavi seçeneklerinden birine yönlendirilmelidir.

## 5.2 Radikal Prostatektomi

Orta riskli PK hastalarında yaşam beklentisi 10 yıldan uzun olan hastalarda uygulanacak tedavi seçeneklerinden biri de RP'dir. Orta risk grubunda RP ve Bekle-gör yaklaşımın karşılaştırıldığı iki RKÇ (SPCG-4 ve PIVOT) yayınlanmıştır. SPCG-4 çalışmasında 18 yılın sonunda RP yapılan hastalarda herhangi bir nedenden dolayı ölüm (RR:0.71), PK'den ölüm (RR:0.38) ve uzak metastaz (RR:0.49) riskinin daha düşük olduğu raporlanmış. PIVOT çalışmasında ise RP yapıldığı takdirde 10 yıllık süre sonunda genel mortalite oranlarının düşüğü (HR:0.69) ancak kansere özgü mortalite oranlarının değişmediği gösterilmiştir. Bu iki çalışmaya ek olarak PROTECT çalışmasının da dahil edildiği bir

meta-analizde RP'nin takibe göre ölüm oranlarında %9, hastalık progresyonu oranlarında %43'lük bir avantaj sağladığı gösterilmiştir.

Orta risk PK hastalarında yapılacak olan RP'nin düşük risk grubundaki hastalara yapılan RP'ye göre önemli farkı genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun yapılması gerekliliğidir. Çünkü orta risk PK hastalarında lenf nodu tutulum oranı %3.7-20.1'dir.

## 5.3 Radyoterapi

Orta riskli PK hastalarında yaygın olarak uygulanan RT tekniği IMRT/VMAT'dir. Bu hastalarda (eğer ADT alabiliyorsa) önerilen tedavi IMRT ile kısa dönem (4-6 ay) ADT kombinasyonudur. RTOG 0815 RKÇ'sinde doz eskalasyonu RT'ye ADT eklenmesinin biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım, metastassız sağ kalım ve KÖS oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. ADT uygun olmayan ya da ADT'yi istemeyen hastalara önerilecek tedavi IMRT/VMAT (76-78 Gy dozunda veya orta dereceli hipofraksiyonlarla) veya IMRT/VMAT ile brakiterapi kombinasyonudur. NCCN kılavuzuna göre olumlu orta risk grubundaki hastalarda RT'yi 76 Gy uygulamak şartı ile ADT verilmeyebilir.

Sistemik derlemeye göre işeme fonksiyonları iyi olan NCCN olumlu orta riskli PK hastalarında DDB monoterapi önerilebilir. Deneyimli merkezlerden yayınlanmış düşük hasta serilerine göre fraksiyone YDB monoterapi seçilmiş orta riskli PK hastalarına önerilebilir. Bu çalışmanın sonucuna göre 5 yıllık PSA kontrolü  $90\%$ 'ların üzerindedir ve geç dönem 3.derece GÜS toksisitesi oranları  $5\%$ 'in altındadır. NCCN olumsuz orta riskli PK hastalarında IMRT, Brakiterapi boost ve kısa dönem ADT'de oluşan trimodal tedavi önerilebilir. Ancak bu hastalar, uzun dönemde görülebilecek GÜS komplikasyonları hakkında mutlaka uyarılmalıdır.

## 5.4. Diğer(Deneysel) tedaviler

### a) Fokal terapi

Lokalize orta riskli PK hastalarında HIFU'nun sonuçlarının değerlendirildiği prospektif (Kontrol grubu olmayan vaka serisi) bir çalışma yayınlanmıştır. Bu nedenle orta riskli PK hastaları için ister tüm prostata ister sadece fokal nodüle yapılacak HIFU tedavisini standart tedavi olarak önerebilmek için henüz çok erkendir.

### b) Androjen deprivasyon Monoterapisi

Orta riskli PK hastalarında ADT monoterapisinin KÖS üzerine yararını net gösteren anlamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan çalışmada ADT'nin GS'de düşük

oranda faydasının olduğu yönündedir. Çalışmaların eksikliği nedeniyle şu an için RP'ye uygun olmayan orta riskli PK hastalarında ADT monoterapisinin standart kullanımda yeri olmadığını söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

- Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38-52. Epub 2019/09/09. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005. PubMed PMID: 31493960
- Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749-57. Epub 2015/03/31. doi: 10.1002/ijc.29538. PubMed PMID: 25821151; PubMed Central PMCID: PMC4682465.
- Klotz L. Overdiagnosis in urologic cancer : For World Journal of Urology Symposium on active surveillance in prostate and renal cancer. *World J Urol.* 2022;40(1):1-8. Epub 2021/01/26. doi: 10.1007/s00345-020-03523-2. PubMed PMID: 33492425.
- Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol.* 2019;76(6):790-813. Epub 2019/10/08. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.020. PubMed PMID: 31587989.
- Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(4):265-71. Epub 2006/08/19. doi: 10.1080/00365590600750110. PubMed PMID: 16916765.
- Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol.* 2017;14(5):312-22. Epub 2017/03/16. doi: 10.1038/nrurol.2017.26. PubMed PMID: 28290462.
- Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol.* 2015;67(4):619-26. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.010. PubMed PMID: 25457014; PubMed Central PMCID: PMC4483277.
- Petrelli F, Vavassori I, Cabiddu M et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2016 May;91:136-42. doi: 10.1016/j.urology.2016.01.034. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26896733.
- Moreira DM, Fleshner NE, Freedland SJ. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. *J Urol.* 2015;194(5):1258-63. Epub 2015/05/20. doi: 10.1016/j.juro.2015.04.113. PubMed PMID: 25988518
- Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2798-811. Epub 2020/06/10. doi: 10.1200/jco.20.00046. PubMed PMID: 32516092; PubMed Central PMCID: PMC7430215.
- Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018 Dec;122(6):946-958. doi: 10.1111/bju.14358. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29679430.
- Klotz L, Pond G, Loblaw A, et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. *Eur Urol.* 2020 Mar;77(3):311-317. doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.007. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31708295.
- Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol.* 2020 Jun;77(6):675-682. doi: 10.1016/j.eururo.2019.12.017. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31918957.
- Carlsson S, Benfante N, Alvim R, et al. Long-Term Outcomes of Active Surveillance for Prostate Cancer: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *J Urol.* 2020 Jun;203(6):1122-1127. doi: 10.1097/JU.0000000000000713. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31868556; PMCID: PMC7480884.
- Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3379-85. Epub 2015/09/02. doi: 10.1200/jco.2015.62.5764. PubMed PMID: 26324359; PubMed Central PMCID: PMC4683946.
- Yerram NK, Long L, O'Connor LP, et al. Magnetic Resonance Imaging-Targeted and Systematic Biopsy for Detection of Grade Progression in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol.* 2021 May;205(5):1352-1360. doi: 10.1097/JU.0000000000001547. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33356479; PMCID: PMC9677228.
- Willemse PM, Davis NF, Grivas N, et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repe
- Chu CE, Cowan JE, Fasulo V, et al. The Clinical Significance of Multiple Negative Surveillance Prostate Biopsies for Men on Active Surveillance-Does Cancer Vanish or Simply Hide? *J Urol.* 2021 Jan;205(1):109-114. doi: 10.1097/JU.0000000000001339. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33198555.
- Hettiarachchi D, Geraghty R, Rice P, et al. Can the Use of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging During Active Surveillance of Prostate Cancer Avoid the Need for Prostate Biopsies?-A Systematic Diagnostic Test Accuracy Review. *Eur Urol Oncol.* 2021 Jun;4(3):426-436. doi: 10.1016/j.euo.2020.09.002. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32972894.
- Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2810-6. doi: 10.1200/JCO.2009.25.7311. Epub 2010 May 3. PMID: 20439642.
- Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet.* 1989 Apr 15;1(8642):799-803. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92269-1. PMID: 2564901..
- Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol.* 2007 Oct;52(4):1028-35. doi: 10.1016/j.eururo.2007.04.002. Epub 2007 Apr 9. PMID: 17467883..
- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA.* 2009 Sep 16;302(11):1202-9. doi: 10.1001/jama.2009.1348. PMID: 19755699; PMCID: PMC2822438..
- Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2319-2329. doi: 10.1056/NEJMoa1807801. PMID: 30575473.

25. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol*. 2020 Jun;77(6):713-724. doi: 10.1016/j.eururo.2020.02.009. Epub 2020 Feb 21. Erratum in: *Eur Urol*. 2022 Feb;81(2):e52. doi: 10.1016/j.eururo.2021.11.009. PMID: 32089359.
26. Steineck G, Helgesen F, Adolffson J, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):790-6. doi: 10.1056/NEJMoa021483. PMID: 12226149.
27. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1335-41. doi: 10.1200/JCO.2010.31.2330. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21357791; PMCID: PMC3084001.
28. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Apr 27;388(17):1547-1558. doi: 10.1056/NEJMoa2214122. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36912538.
29. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr; 10.1016/j.eururo.2017.04.018. PMID: 28112111.
30. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015;68(2):216-25. Epub 2015/03/17. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.029. PubMed PMID: 25770484.
31. Kishan AU, Chu FI, King CR, et al. Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. *Eur Urol*. 2020. 77: 201
32. Philip Cornford, Roderick C N van den Bergh, Erik Briers, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2024. 85: 1-15.
33. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2267-75. doi: 10.1200/JCO.2003.09.1000. PMID: 15250000.
34. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1405-18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.091. PMID: 19616743.
35. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021. 39: 787.
36. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Oct;68(4):683-91. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.009. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25171903.
37. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016. 34: 2325.
38. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016. 17: 1047.
39. de Vries KC, Wortel RC, Oomen-de Hoop EC, Heemsbergen WD, Pos FJ, Incrocci L. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Jan 1;106(1):108-115. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.007. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31593756.
40. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 3;9(9):CD011462. doi: 10.1002/14651858.CD011462.pub2. PMID: 31476800; PMCID: PMC6718288.
41. Höcht S, Aebbersold DM, Albrecht C, et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2017 Jan;193(1):1-12. doi: 10.1007/s00066-016-1041-5. Epub 2016 Sep 14. Erratum in: *Strahlenther Onkol*. 2016 Nov;192(11):830. doi: 10.1007/s00066-016-1054-0. PMID: 27628966; PMCID: PMC5203817.
42. Jackson WC, Silva J, Hartman HE et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15;104(4):778-789. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30959121; PMCID: PMC6770993.
43. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2006 Jan-Mar;5(1):9-13. doi: 10.1016/j.brachy.2005.12.002. PMID: 16563992.
44. Le H, Rojas A, Alonzi R, et al. The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Oct 1;87(2):270-4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.022. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23849693.
45. Galalae RM, Kovács G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jan 1;52(1):81-90. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01758-8. PMID: 11777625.
46. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):168-73. doi: 10.1016/j.radonc.2009.08.033. Epub 2009 Sep 11. PMID: 19748692.
47. Parry MG, Nossiter J, Sujenthiran A, et al. Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Apr 1;109(5):1219-1229. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.023. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33279595. Matzinger, O., et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer*, 2009. 45: 2825.
48. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. *Radiother Oncol*. 2014 Feb;110(2):268-71. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.025. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24231242.
49. Krauss DJ, Karrison T, Martinez AA, et al. Dose-Escalated Radiotherapy Alone or in Combination With Short-Term Androgen Deprivation for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results of a Phase III Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 10;41(17):3203-3216. doi: 10.1200/JCO.22.02390. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37104748; PMCID: PMC10489479.
50. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(49):1-490. doi: 10.3310/hta19490. PMID: 26140518; PMCID: PMC4781236.

51. Dickinson L, Arya M, Afzal N, et al. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. *Eur Urol*. 2016 Oct;70(4):668-674. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.054. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26951947.
52. Baboudjian M, Breda A, Rajwa P, et al. Active Surveillance for Intermediate-risk Prostate Cancer: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Eur Urol Oncol*. 2022 Dec;5(6):617-627. doi: 10.1016/j.euo.2022.07.004. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35934625.
53. Mukherjee S, Papadopoulos D, Norris JM, Wani M, Madaan S Comparison of Outcomes of Active Surveillance in Intermediate-Risk Versus Low-Risk Localised Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023. 12.
54. Enikeev D, Morozov A, Taratkin M, et al. Active Surveillance for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Current Protocols and Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Dec;18(6):e739-e753. doi: 10.1016/j.clgc.2020.05.008. Epub 2020 May 22. PMID: 32768356.
55. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18):2182-90. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7759. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26884580.
56. Morash C, Tey R, Agbassi C, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*. 2015 May-Jun;9(5-6):171-8. doi: 10.5489/auaj.2806. PMID: 26225165; PMCID: PMC4479637.
57. Raldow AC, Zhang D, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015 Jun;1(3):334-40. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.284. PMID: 26181182.
58. Luo X, Yi M, Hu Q, Yin W. Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Scand J Surg*. 2021 Mar;110(1):78-85. doi: 10.1177/1457496919883962. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31662032.
59. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al; EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*. 2008 May;53(5):941-9. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.032. Epub 2007 Dec 27. PMID: 18191322.
60. Ivo I de Vos, Frank-Jan H Drost, Leonard P Bokhorst, et al. Prostate cancer risk assessment by the primary care physician and urologist: transabdominal- versus transrectal ultrasound prostate volume-based use of the Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator. *Transl Androl Urol*. 2023 Feb 28;12(2):241-248. doi: 10.21037/tau-22-640.
61. King MT, Keyes M, Frank SJ, et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: A systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy*. 2021 Nov-Dec;20(6):1114-1129. doi: 10.1016/j.brachy.2021.07.006. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34509378.
62. Viani GA, Arruda CV, Assis Pellizzon AC, De Fendi LI. HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy*. 2021 Mar-Apr;20(2):307-314. doi: 10.1016/j.brachy.2020.10.009. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33461894.
63. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Oct;74(4):422-429. doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.006. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29960750; PMCID: PMC6156573

# Lokalize Yüksek Risk ve Lokal İleri Prostat Kanseri Tedavisi

İbrahim Halil BOZKURT, Sinan ÇELEN

Yüksek riskli prostat kanserli (PCa) hastalarda PSA nüksü, sekonder tedaviye ihtiyaç duyulması, metastatik ilerleme ve PCa'dan ölüm riski artmıştır. Bununla birlikte, yüksek riskli PCa hastalarının hepsinde radikal prostatektomi (RP) sonrası prognozu aynı derecede kötü olmadığı bilinmektedir [1]. Yüksek riskli PCa'lı hastalarda sırasıyla %28 ile %35 10 ve 15 yıllık sağ kalım oranları karşımıza çıkmaktadır [2]. Yüksek riskli PCa'lı erkeklerin tedavisi konusunda bir fikir birliği yoktur.

Literatürde, yüksek riskli PCa hastalar için radikal tedavinin tanıdan sonra üç aya kadar ertelenebileceğini gösteren yayınlar mevcuttur [3, 4]. Definitif tedavinin 6 ila 9 aylık gecikmeden sonra yapılması halinde biyokimyasal nüks ve daha kötü patolojik sonuç riskinin daha yüksek olduğunu gösteren yayınlar olsa da halen bu konuda kesin veri bulunmamaktadır.

## RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Tümörün pelvik duvara fikse olmadığı ve üretra sfinkterine invaze olmadığı, düşük tümör hacmine sahip seçilmiş hastalarda RP standart bir seçenektir. Genişletilmiş Pelvik Lenf nodu (LN) diseksiyonu da doğru LN evrelemesini sağlamaktadır. Pelvik LN diseksiyonunun PSMA PET/BT'ye göre riskleri ve faydaları, ameliyattan önce hasta ile konuşulmalıdır. Hastalar ameliyat öncesi, ameliyatın multimodal tedavinin bir parçası olabileceğinin farkında olmalıdır.

15 yıllık takipte, RP olan ancak pN1 olduğu bulunan cN0 hastalarının sırasıyla %45 ve %42 genel kansere özgü sağ kalım ve genel sağkalım oranları bildirilmiştir [3]. pN1 hastaları çok heterojen bir hasta grubunu temsil etmekte ve ileri tedavinin risk faktörlerine göre kişiselleştirilmesi gerektiğinin altı çizilmelidir.

## RADYOTERAPİ

Yüksek riskli lokalize PCa için radyoterapi (RT) ile uzun süreli androjen deprivasyon tedavisinden (ADT) oluşan kombine tedavi yaklaşımı kullanılmalıdır. ADT süresini belirlemede hastanın performans durumu, komorbiditeleri ve kötü prognostik faktörler düşünülmelidir. RT ile kısa süreli ADT'nin yüksek riskli lokalize PCa'da genel sağkalımı iyileştirmediğini ve bu hastalar için şu anda uzun süreli ADT'nin (en az 2 ila 3 yıl) önerildiğini gösteren çalışmalar göz önünde tutulmalıdır [5, 6].

Lokalize yüksek riskli PCa'da RP ve radikal RT dışında başka tedavi seçenekleri için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

## LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ

Sistemik tedaviyle birleştirilmiş lokal tedavi, hastanın her ikisini de almaya yetecek kadar uygun olması koşuluyla en iyi sonucu vermektedir. SCPG-15 çalışmasının ilk sonuçları, cerrahi ve RT arasında randomizasyonun mümkün olduğunu ancak onkolojik sonuçların halen beklendiğini göstermektedir [7].

## RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Lokal ileri PCa'da RP multi-modal tedavinin bir parçası olduğu bilinmektedir. Fakat, RP'nin ADT ile birlikte multimodal bir tedavi stratejisinin parçası olarak RT ve ADT'ye kıyasla lokal ileri PCa için karşılaştırmalı onkolojik etkinliği bilinmemektedir. Retrospektif vaka serilerinde 15 yılda %60'ın üzerinde kansere özgü sağkalım ve 10 yılda %75'in üzerinde genel sağkalım gösterilmiştir [2, 8, 9]. Daha önce tanımlanan tüm evrelerde

**Tablo 1.** Herhangi cT cN1 M0 prostat kanseri hastalarında lokal tedaviyi değerlendiren bazı çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı	Çalışma Dizaynı	Çalışma Periyodu/ Takip Süresi	Tedavi Kolları	Sağkalıma Etki
Bryant ve ark, 2018 [16]	648	Retrospektif	2000-2015 61 ay	ADT ± RT	PSA düzeyleri mediandan (26ng/mL) düşükse, yalnızca kombine tedavi için önemli fayda
Sarkar ve ark, 2019 [17]	741	Retrospektif	2000-2015 51 ay	ADT ± lokal tedavi (RP ya da RT)	RP için önemli fayda RP ile RT arasında istatistiksel fark yok
Lin ve ark, 2015 [18]	983	Retrospektif	2004-2006 48 ay	ADT ± RT	Kombine tedavinin önemli faydası
Tward ve ark, 2013 [19]	1100	Retrospektif	1988-2006 64 ay	RT (n = 397) vs. RT olmayan (n = 703) ADT için bilgi yok	RT için önemli fayda
Rusthoven ve ark, 2014 [20]	796	Retrospektif	1995-2005 61 ay	RT vs. RT olmayan grup (ADT hakkında bilgi yok)	RT için önemli fayda
Seisen ve ark, 2018 [21]	1987	Retrospektif	2003-2011 50 ay	ADT ± lokal tedavi (RP ya da RT)	Kombine tedavinin önemli faydası RP ve RT arasında fark yok
James ve ark, 2016 [13]	177	Randomize kontrollü çalışma	2005-2014 17 ay	ADT ± RT	Kombine tedavinin önemli faydası
Elumalai ve ark [22]	337	Retrospektif	2022-2019	ADT +/- RT	Kombine tedavinin önemli faydası

RP endikasyonu, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine dayanarak klinik olarak tespit edilebilir nodal tutulumun (cN0) yokluğunu varsaymaktadır. RP sırasında şüpheli pozitif LN'ler durumunda (başlangıçta cN0 düşünülmekte), RP bu hastalarda sağ kalım avantajı sağlayabileceğinden işleme devam edilmeli, prosedür terk edilmemelidir. Bu olguda intraoperatif frozen kesit analizi yapılması doğru değildir [10].

## CN1 M0 PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ

Lenf nodu metastazlı PCa, lokal tedavi ve sistemik tedavi seçeneklerinin örtüştüğü durumdur. cN1M0 PCa'nın yönetimi tarihsel olarak lokal tedaviyle birlikte uzun vadeli ADT uygulanmasına dayanmaktadır. ADT ile birlikte lokal tedavinin (RT veya RP) tek başına ADT uygulamasına kıyasla hem genel hem de kansere özgü sağ kalım açısından bir avantaj sağladığı gösterilmiştir [11]. 1.650 cN1 hastanın dahil olduğu bir çalışmada, ADT + RT'ye brakiterapi desteğinin eklenmesinin genel sağkalımda iyileşme ile ilişkili olmadığı görülmüştür [12].

Abirateron asetat, metastatik olmayan hastalarda (N0/N+M0) genel sağkalımda anlamlı olmayan iyileşme ile ilişkilendirilmiş olsa da verilerin halen düşük

sayıda olduğu vurgulanmıştır [13]. Öte yandan, N0/N1-M0 hastaları içeren dosetaksel uygulamalarını içeren metaanalizde, genel sağ kalım faydası olmaksızın ADT'ye kıyasla %8'lik bir 4 yıllık sağ kalım avantajı sonucuna varılmıştır [14].

RP veya RT için uygun olmayan lokal olarak ilerlemiş T3-4 M0 hormon spesifik PCa hastalarında, erken ADT yalnızca PSA > 50 ng/mL ve PSADT < on iki ay olan hastalara veya semptomatik olanlara fayda sağlamaktadır [15]. Günümüzde lokal-ileri PCa tedavisinde kriyoterapi, HIFU veya fokal tedavilerin yeri yoktur.

## KAYNAKLAR

- Joniau, S., et al., *Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study.* Eur Urol, 2015. **67**(1): p. 157-164.
- Donohue, J.F., et al., *Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading.* J Urol, 2006. **176**(3): p. 991-5.
- Laukhtina, E., et al., *Oncologic impact of delaying radical prostatectomy in men with intermediate- and high-risk prostate cancer: a systematic review.* World J Urol, 2021. **39**(11): p. 4085-4099.
- Nguyen, D.D., et al., *Systematic Review of Time to Definitive Treatment for Intermediate Risk and High Risk Prostate Cancer: Are Delays Associated with Worse Outcomes?* J Urol, 2021. **205**(5): p. 1263-1274.
- Denham, J.W., et al., *Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-*

- year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(5): p. 451-9.
6. D'Amico, A.V., et al., *Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial*. *Jama*, 2008. **299**(3): p. 289-95.
  7. Gongora, M., et al., *Characteristics of Patients in SPCG-15-A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy with Primary Radiotherapy plus Androgen Deprivation Therapy in Men with Locally Advanced Prostate Cancer*. *Eur Urol Open Sci*, 2022. **41**: p. 63-73.
  8. Yossepowitch, O., et al., *Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods*. *J Urol*, 2007. **178**(2): p. 493-9; discussion 499.
  9. Chang, K., et al., *Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005*. *Asian J Androl*, 2016. **18**(3): p. 452-5.
  10. Engel, J., et al., *Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer*. *Eur Urol*, 2010. **57**(5): p. 754-61.
  11. Ventimiglia, E., et al., *A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer*. *Eur Urol Oncol*, 2019. **2**(3): p. 294-301.
  12. Fischer-Valuck, B.W., et al., *Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer*. *Brachytherapy*, 2020. **19**(5): p. 557-566.
  13. James, N.D., et al., *Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial*. *JAMA Oncol*, 2016. **2**(3): p. 348-57.
  14. Vale, C.L., et al., *Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(2): p. 243-256.
  15. Studer, U.E., et al., *Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891)*. *Eur Urol*, 2008. **53**(5): p. 941-9.
  16. Bryant, A.K., et al., *Definitive Radiation Therapy and Survival in Clinically Node-Positive Prostate Cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. **101**(5): p. 1188-1193.
  17. Sarkar, R.R., et al., *Association between Radical Prostatectomy and Survival in Men with Clinically Node-positive Prostate Cancer*. *Eur Urol Oncol*, 2019. **2**(5): p. 584-588.
  18. Lin, C.C., et al., *Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2015. **107**(7).
  19. Tward, J.D., K.E. Kokeny, and D.C. Shrieve, *Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival*. *Pract Radiat Oncol*, 2013. **3**(3): p. 234-240.
  20. Rusthoven, C.G., et al., *The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **88**(5): p. 1064-73.
  21. Seisen, T., et al., *Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis*. *Eur Urol*, 2018. **73**(3): p. 452-461.
  22. Elumalai, T., et al., *Impact of prostate radiotherapy on survival outcomes in clinically node-positive prostate cancer: A multicentre retrospective analysis*. *Radiother Oncol*, 2023. **186**: p. 109746.





# Retropubik Radikal Prostatektomi: Açık, Laparoskopik, Robotik

Mehmet Erhan AYDIN, Aykut AYKAÇ

## GİRİŞ

Prostat kanseri tanısı alan hastalarda, evreleme sonrası tedavi seçenekleri arasında radikal prostatektomi (RP) önemli bir yere sahiptir. Özellikle lokalize prostat kanserinde tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri olmakla birlikte, lokal ileri ve oligometastatik prostat kanseri vakalarında, multimodal tedavi stratejisinin bir parçası olarak son zamanlarda önerilmektedir. Salvage radikal prostatektomi ise primer tedavi olarak radyoterapi veya brakiterapi uygulanmasına rağmen hastalık kontrolünün sağlanamadığı durumlarda başvuru kurtarma cerrahisidir. RP cerrahisinde temel hedefler “trifekta” olarak adlandırılan üç ana başlıkta toplanabilir: 1) onkolojik sağaltım 2) kontinansın korunması 3) cinsel fonksiyonların korunması.

RP, prostat iğne biyopsisinden 6-8 hafta ve prostatın transüretal rezeksiyonundan 12 hafta sonrasına ertelenmelidir. Bu sayede inflamatuvar sürecin çözümlenmesi beklenmiş olur ve doku planları diseksiyon sırasında daha kolay ortaya konur.

Hasta ve yakınlarından uygun yazılı cerrahi onam cerrahiden en az 24 saat öncesinde alınmalıdır. Operasyon öncesi, antibiyotik profilaksisi, pulmoner emboli ve derin ven trombozu riskini azaltmak için düşük doz Heparin kullanımı, tercihe bağlı olarak mekanik bağırsak temizliği için fleet enema ve/veya lavman, diz üstü basınçlı çorap kullanımı ile postoperatif erken mobilizasyon önerilmektedir.

RP, açık (RRP), laparoskopik (LRP) ve robot yardımlı laparoskopik (RYLP) olmak üzere üç farklı teknikte gerçekleştirilebilir. LRP ve RYLP, bazı teknik farklılıklarla birlikte, temel cerrahi basamaklar açısından açık cerrahiyi takip eder. Bu nedenle, RRP’de izlenen cerrahi aşamalar temel alınarak yöntem tanımlanacak olup, teknik farklılıklar ilgili bölümlerde detaylandırılacaktır.

lanacak olup, teknik farklılıklar ilgili bölümlerde detaylandırılacaktır.

## CERRAHİ AŞAMALAR

### 1. İnsizyon ve lenfanedektomi

Umblikus ile simfizis pubis arasına median hat insizyonu yapılır, insizyon alt sınırı pubik kemiğe kadardır. Cilt-cilt altı tabakalar geçildikten sonra anterior rektus fasyası orta hattan insize edilerek açılır ve rektus kasları künt olarak lateralize edilir. Retzius boşluğuna girmek için transvers fasya keskin bir şekilde açılır ve peritona ulaşılır. Daha sonra periton, künt diseksiyonlarla lateral olarak eksternal iliak damarlardan ana iliak bifurkasyona kadar mobilize edilir.

LRP ve RYLP’de ise transperitoneal ve ekstraperitoneal olmak üzere iki farklı giriş yöntemi mevcuttur. Transperitoneal yöntemde kamera portu için umblikusun hemen altı veya 2 cm üzerinden – hastanın kilo ve boy durumuna göre kamera yeri değişebilir- 10 mm trokar için uygun kesi yapıldıktan sonra verres iğnesi ile pnömoperitoneum oluşturulur ve kamera portu yerleştirilir. Bu aşamadan sonra diğer portlar direk görüş altında yapılacak yönetime göre yerleştirilir. Tüm portlar yerleştirildikten sonra bağırsakların çalışma alanından uzaklaştırılması için ameliyat masasına 30 derece trandelenburg pozisyonu verilir. Ekstraperitoneal yöntemde ise umblikus hizasından yapılan bir kesi ile anterior rektus fasyasına ulaşılır. Rektus fasyası yatay olarak kesilerek rektus kası açığa çıkarılır. Rektus kası lifleri, rektus posterior fasyayı açığa çıkaracak şekilde, diseksiyon ile dikey olarak ayrılır. Rektus kası ile arka rektus kılıfı arasındaki alan, preperitoneal boşluğa doğru parmak diseksiyonu ile

genişletilir. Arkuat hattın altında rektus posterior kılıfı bulunmaz. Balon trokar yerleştirilir ve doğrudan görsel kontrol altında şişirilir. Epigastrik damarlar ve pubik ark, balonla genişletme sırasında ana referans noktalarıdır. Balon trokardan çıkarılır ve rektus fasyasındaki insizyonun her iki yanına sabitleme sütürleri konur. Bir optik trokar (Hasson tipi) yerleştirilir ve sabitlenir. Diğer trokarlar görüş altında uygun pozisyonlara yerleştirilir. Bu yaklaşım sırasında eğer peritoneal alanda açılma meydana gelirse, bu alan genişletilerek basıncın eşitlenmesi sağlanır. Ekstraperitoneal yaklaşım, hastaları olası bağırsak yaralanmaları ve intraperitoneal idrar kaçığına bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan koruma avantajı sunmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımın dezavantajı sınırlı bir çalışma alanı sağlaması ve transperitoneal yaklaşıma göre daha fazla CO2 emilimine neden olmasıdır.

Lenf nodu diseksiyonu genel olarak PSA >10 ng/ml veya PSA<10 ng/ml ve Gleason skoru 7 veya daha yüksek olan hastalarda endikedir. Klinik parametrelere dayalı bazı prediktif nomogramlar (örneğin, Briganti veya MSKCC nomogramı), bir hastada lenf nodu metastazı riskini hesaplamada kullanılabilir. Örneğin, Briganti nomogramı, %5 veya daha yüksek lenf nodu metastazı riski taşıyan hastalara genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (ePLND) önerir. RP sırasında eksize edilen lenf nodlarından frozen sonucu pozitif gelse bile RP'ye devam edilmesi sağkalım avantajı sağlar. İndosiyanın yeşili rehberliğinde yapılan pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND), daha fazla kanser içeren lenf nodu tespiti sağlamasına rağmen, 22,9 aylık takipte biyokimyasal rekürrens (BCR) üzerinde bir fark yaratmamıştır. Prospektif SENTINELLE çalışması ise orta ve yüksek riskli prostat kanseri hastalarında sentinel lenf nodu biyopsisi (SNB) ile ePLND karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, SNB'nin lenf nodu metastazı olan hastaları tespit etmedeki duyarlılığı %95,4, özgüllüğü %100, negatif prediktif değeri %99,2 ve pozitif prediktif değeri %100 olarak belirlenmiştir. SNB yöntemi yüksek doğruluk oranları ile metastatik lenf nodlarını tespit edebilmektedir. Çok merkezli ve geniş tek merkezli çalışmalar, endopelvik fasyanın önündeki prostatın anterior yağ pedi (PAFP) içinde lenfoid doku bulunduğunu göstermiştir. Bu doku, vakaların %5,5-10,6'sında görülür ve orta ile yüksek riskli hastaların %1,3'e kadarında metastatik prostat kanseri içerebilir. PAFP pozitif olduğunda, genellikle lenf nodu metastazının tek yeri olur.

Lenf nodu diseksiyonuna, prostatta bulunan majör tümörün lokalizasyonuna göre aynı tarafta, eksternal iliak venin adventisiasından dikkatli bir şekilde ayrılmasıyla başlanır. Bu işlem sonrasında, eksternal iliak

venin altından pelvik yan duvara doğru diseksiyon sürdürülerek, inferior yönde femoral kanala uzanan lenfatik kanalların bağlandığı bölgeye kadar ilerlenir. Bu aşamada, Cloquet lenf düğümünün diseksiyonu genellikle gerekli görülmez. Devam eden diseksiyon, pelvik yan duvar boyunca kranial yönde ilerletilerek, eksternal iliak arter ile hipogastrik arter arasındaki açıda yer alan lenf düğümlerinin çıkarıldığı ana iliak arterin bifurkasyonuna ulaşılır. Bu bölgedeki diseksiyonda obturator sinir yaralanmalarını önlemek amacıyla obturator lenf düğümleri dikkatle çıkarılmalıdır. Obturator sinir, uyluğun medial kısmının duyusunu sağlamakla birlikte, alt ekstremitenin adduktor kasları ile pektineus kasının motor innervasyonundan da sorumludur. Diseksiyon, pelvik tabana kadar genişletilerek hipogastrik damarlar açığa çıkarılır ve böylece ePLND tamamlanmış olur. Sınırlı lenf nodu diseksiyonuna kıyasla, bu yöntemde daha fazla sayıda lenf nodu eksize edilir, bu da evreleme doğruluğunu artırır ve bazı hastalarda terapötik fayda sağladığı gösterilmiştir. Aynı işlem, karşı taraf lenf düğümleri için de uygulanır.

Lenf nodu diseksiyonu, kapsamına göre dört farklı yöntemle sınıflandırılmaktadır:

- Sınırlı PLND: Sadece obturator lenf nodlarının çıkarılması.
- Standart PLND: Sınırlı PLND'ye ek olarak eksternal iliak lenf nodlarının çıkarılması.
- Genişletilmiş PLND (ePLND): Standart PLND'ye ek olarak internal iliak lenf nodlarının çıkarılması.
- Süper genişletilmiş PLND: Genişletilmiş PLND'ye ek olarak ana iliak, presakral ve/veya diğer bölgesel lenf nodlarının çıkarılması.

## 2- Endopelvik Fasya İnsizyonu

Endopelvik fasya, pelvik yan duvardaki yapışma noktalarından, mesane ve prostat arasındaki bağlantılardan uzak bir bölgeden insize edilir. İnsizyonun doğru yere uygulanması, Santorini lateral venöz pleksusunda yaralanmayı ve ciddi kanamayı önlemek için kritik öneme sahiptir. Venöz kompleksin altında prostatik arterler ve pelvik pleksusun sinir dalları yer alır, bu nedenle diseksiyon sırasında bu yapıların korunması gerekir. İnsizyon, anteromedial yönde puboprostatik ligamentlere doğru genişletilerek prostatın lateral yüzeyinin palpasyonuna olanak tanır.

## 3- Puboprostatik Ligamentlerin Kesilmesi

Dorsal venin yüzeysel dalını ve puboprostatik ligamentleri çevreleyen fibroadipoz doku, ligamentlerin

kesilmesine hazırlanmak için dikkatlice uzaklaştırılır. Yüzeysel dal, ligamentlerin medial kenarından disseke edilip koagüle edilerek kesilir. Tüm fibroadipoz doku çıkarıldıktan sonra, prostat hafifçe posteriora kaydırılarak her bir ligament makasla kesilir. Diseksiyon, prostatın apeksi ile dorsal ven kompleksinin ön yüzü arasındaki birleşim yerine kadar devam eder. Puboüretal bileşen, çizgili üretral sfinkterin pubise anterior fiksasyonunu korumak amacıyla korunmalıdır.

Puboprostatik fibromusküler dokunun korunmasının, üretranın anterior desteğini artırarak kontinansa katkı sağlayabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, bazı araştırmalar, puboprostatik ligamanların korunmasının kısa dönemde belirgin bir fayda sağlamadığını vurgulamaktadır. Galfano ve Rha gibi araştırmacılar, bu konsepti Retzius koruyucu radikal prostatektomi olarak modifiye etmişlerdir. Posterior yaklaşım, kavernoza sinirlerin korunması ve apikal diseksiyonu desteklerken, mesanenin medializasyonuna gerek duymamaktadır. Ancak bu tekniğin üstünlüğünü kanıtlamak için daha yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prostatın anterolateral yüzeyinden geçen aksesuar pudental arterlerin korunması erektil disfonksiyonu önlemeye yardımcı olabilir. Bu arterler, kadavra diseksiyonlarının %70'inde, selektif internal pudental anjiyografi yapılan hastaların ise %7'sinde tespit edilmiştir. Arterler belirgin veya tek taraflı olduğunda, diseksiyon karşı taraftan başlatılmalıdır. Arterlerin korunması için cerrahi teknik, endopelvik fasyanın açılması ve puboprostatik ligamanın kesilmesi ile başlar. Ardından, vasküler loop kullanılarak arter eleve edilir ve diseksiyon ile fasyadan serbestleştirilir.

#### 4- Dorsal Ven Kompleksinin Ligasyonu ve Kesilmesi

Çizgili sfinktere zarar vermeden ve prostatın anterior apeksine girmeden dorsal ven kompleksini minimum kan kaybıyla kesmek amacıyla çeşitli yaklaşımlar tanımlanmıştır.

İlk yaklaşım, apeks diseke edildikten sonra endopelvik fasyanın kenarlarını Babcock klemp ile birleştirmek ve Endo GIA stapler kullanarak dorsal veni kesmektir. Bu yaklaşım, daha az kan kaybı, düşük traksiyon riski ve nörovasküler demet ile çizgili sfinkterin korunmasına katkı sağlar. İkinci, daha geleneksel yaklaşım ise sütür ligasyonudur. Prostat, tampon monte ile posteriora itildikten sonra, 3-0 Monocryl sütür ile dorsal ven kompleksi bağlanır ve sütür pubis simfizinin perikondriyumundan geçirilir. Dorsal ven kompleksi kontrol altına alındıktan sonra, endopelvik fasya Babcock klemp

ile birleştirilir ve sekiz rakamı şeklinde 2-0 Caprosyn dikişi kullanılarak prostatın ön yüzeyinden geçirilir. Her iki yaklaşım da kanama kontrolünü optimize ederken, nörovasküler demet ve sfinkter korunmasını hedefler.

Dorsal ven kompleksi bağlandıktan sonra, prostatın ön yüzeyine tampon monte ile nazikçe basınç uygulanarak, Metzenbaum makası veya 15 numara bistüri ile ven kompleksi kesilir. Prostatın ön yüzeyinin birleşim noktası ile çizgili kas dokusu arasındaki düzlem böylece netleşir. Prostatın apeksine yakın diseksiyonda, çizgili sfinkterin hasar görmemesi için dikkat edilmelidir. Üretra boyunca sfinkterin lateral kenarları, prostat apeksi ile pelvik taban arasında eğimli bir şekilde kesilmelidir.

LRP veya RYLP ise dorsal ven sütür ile bağlanabileceği gibi bağlanmadan direk damar mühürleyici cihazlar ile de kesilebilir. Batın içi basınç kanamayı baskılayacaktır. Gerek görülür ise derin dorsal vena ek sütürler atılabilir. Dorsal venin bağlanmadan kesildiği yöntemlerde apikal cerrahi sınır pozitifliği oranları arasında fark bulunmamakla birlikte, ameliyat sonrası daha erken tam kontinans sağlandığı gösterilmiştir.

#### 5- Üretranın Kesilmesi ve Üretral Sütürlerin Yerleştirilmesi

Prostatı nazikçe posteriora iterek, prostatoüretal bağlantı net bir şekilde görüntülenir. Çizgili kasların lateral bantları serbestleştirilir ve üretranın apekse yakın bir yerden kesilmesi sağlanır. Prostatın apeksine yakın düz kaslar right-angled klemp ile tutulur, ardından posterior çizgili sfinkter ve sinir demeti dikkatle birbirinden ayrılır. Foley kateter zarar görmeyecek şekilde üretranın ön kısmı kesilir ve üretral mukozaya 3-0 Monocryl sütürler yerleştirilir. Üretra zayıf, gerilme mukavemetini artırmak için sütürler dorsal ven kompleksinden geçirilir. Üretranın posterior kısmı da kesilerek çizgili sfinkterin arka kısmı ortaya çıkarılır. Sfinkterin bu kısmı, apikal lezyonların yeterli rezeksiyonu ve kontinansın korunması için önemlidir. Sfinkteri güvenli bir şekilde ayırmak için right-angled klemp kullanılır. Nörovasküler demetlere zarar vermemek için prostat apeksine çok yakın kesim yapılmamalıdır.

Sistematik derlemeler ve meta-analizler, membranöz üretra uzunluğunun erken dönemde kontinansın iyileşmesiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Preoperatif MRI ile ölçülen daha uzun membranöz üretra, ameliyat sonrası erken dönemde kontinans için bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuş ve bu etki 12 ay bo-

yunca devam etmiştir. Bu nedenle, RP sırasında mümkün olduğunca fazla üretra uzunluğunun korunması, erken dönemde kontinans şansını en üst düzeye çıkaracaktır. Ayrıca, preoperatif MRI ile üretra uzunluğunun ölçülmesi, hastaların postoperatif erken dönemde kontinans olasılıkları konusunda bilgilendirilmelerine yardımcı olabilir.

## 6- Sinir Paketinin Tanımlanması ve Korunması

Prostatektomi sırasında, pelvik pleksusun parasempatik sinir dallarını içeren nörovasküler demetlerin (NVD) korunması, erektil fonksiyonun korunmasını sağlayabilir. Ekstra-, inter- ve intra-fasiyal diseksiyon planları yapılabilir ve prostata daha yakın ve bilateral olarak yapılan diseksiyonlar, daha iyi (erken) fonksiyonel sonuçlarla ilişkilidir. Fasiyal planların ortaya konmasında hidrodiseksiyon uygulaması ile daha kolay sinir koruyucu cerrahi uygulamalarını bildiren yayınlar mevcuttur. Ayrıca NVD'nin ısı kullanılmadan ve gerilimsiz olarak diseke edilmesi gibi birçok farklı teknik önerilmektedir. Sinir koruyucu cerrahi, klipsler veya düşük enerjili bipolar cihazlar kullanılarak yapılabilir ve fonksiyonel sonuçlar açısından herhangi bir tekniğin diğerine üstünlüğü net değildir.

NeuroSAFE (Neurovascular Structure-Adjacent Frozen Section Examination), sinir koruma stratejilerini artırmak amacıyla geliştirilmiş bir intraoperatif değerlendirme tekniğidir. Bu yöntemde, cerrahi sırasında prostatın çevresindeki nörovasküler demete komşu dokulardan alınan frozen-section örnekleri tümörün sinir dokusuna yakınlığını gerçek zamanlı değerlendirir. Bu durum pozitif cerrahi sınırları en aza indirerek onkolojik sonuçları iyileştirebilir ve sinir koruma derecesini artırmayı sağlar. NeuroSAFE yaklaşımı, uzun dönem onkolojik veya kontinans sonuçlarını iyileştirmese de, sinir koruma oranlarını artırarak postoperatif fonksiyonel iyileşme şansını artırmaktadır.

Yaş ve ameliyat öncesi erektil fonksiyon, ameliyat sonrası ereksiyon için en önemli öngörücüler olarak kalmaya devam etse de sinir koruyucu cerrahi, kontinans sonuçlarının iyileştirilmesi ile de ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle erektil fonksiyonu zayıf olan erkekler için bile önemini koruyabilir. Bu ilişki, büyük olasılıkla sinir koruyucu cerrahi sırasında kullanılan diseksiyon tekniğinden kaynaklanmaktadır.

## 7- Lateral Pediküllerin Posterior Diseksiyonu ve Ayrılması

NVD'ler apekte korunduktan veya geniş bir şekilde eksize edildikten sonra prostat seminal vezikül sevi-

yesine kadar mobilize edilir. Katater yardımı ile hafif traksiyon yapılarak rektum ile Denonvilliers fasyası arasındaki bağlantı kesilir. Cerrahi sınırı korumak için Denonvilliers fasyasının tüm katmanları seminal vezikülleri kaplayacak şekilde bırakılmalıdır. Bu noktada, lateral pediküller seminal veziküllerin lateral yüzeyinde NVD'ye zarar vermeden yüzeysel, orta ve derin olarak üç bölünerek güvenli bir şekilde kesilebilir. Bu yaklaşımla prostatta daha fazla yumuşak doku bırakılabilir ve NVD'ler korunabilir. Diseksiyon, mesane ile prostat arasındaki bağlantının anterolateral yüzeyine doğru üst tarafa doğru ilerler. Son olarak, Denonvillier fasyası, seminal veziküllerin uç kısımlarından kesilir. Bu noktada, birçok cerrah vaz deferens keserek seminal vezikülleri serbestleştirmeyi seçer.

## 8- Mesane Boynunun Kesilmesi ve Seminal Veziküllerin Eksizyonu

Prostat neredeyse tamamen mobilize edildikten sonra mesane boynu prostatoveziküler bağlantıdan anterior olarak kesilir. Mukoza da kesildikten sonra Foley balonu indirilir, kataterin ucu kesi yerinden çıkarılır ve traksiyon sağlamak için kataterin iki ucu birbirine klemplenir. Mesane boynundaki kesi genişledikçe, inferior vezikal pedikülün prostata uzanan dalları görülür ve bu pediküller kesilir. Seminal veziküller ve mesane arasındaki düzlem açığa çıkar ve ureter orifisleri belirgin hale geldikten sonra posterior mesane boynu kesilir. Mesane boynu Allis klempsi ile traksiyona alınır, vaz deferensler bağlanarak kesilir ve seminal veziküller serbestleştirilir. Kavernöz sinirler seminal veziküllerin uç kısımlarının yanından geçtiği için, bu alanın dikkatsizce disseke edilmesi erektil disfonksiyona yol açabilir. Pelvik pleksus bölgesinde kanama kontrolüne özen gösterilmelidir. Spesmen çıkarıldıktan sonra, posterolateral sınırda şüphe varsa, ilgili taraftaki NVD eksize edilmelidir. Ameliyat bölgesi kanama açısından dikkatle incelenir ve küçük damarlar NVD'ye zarar vermemek için hemoklipslerle kontrol edilir. Kanama sonrası gelişebilecek hematoma, NVD çevresinde inflamasyona neden olup cinsel işlevin geri dönmesini geciktirebilir.

Mesane boynu ve prostat arasında özellikle lateral planda daha belirgin olan ve avasküler yağlı bir plan bulunmaktadır. Bu alandan makas veya bipolar koterizasyon ile prostat tabanı ve mesane arasına girilmekte, transvers seyreden mesane liflerinin diseksiyonu sonrası longitudinal seyreden internal üretra liflerine ulaşılmaktadır. Bu sayede mesane boynu anatomik yapısı korunarak açılmış olur ve üretral bütünlüğü sağlamak daha kolay hale gelir. Daha erken foley kataterin çekil-

mesi sağlanır. Kısa ve uzun vadede hem objektif hem de subjektif idrar kontrolünde iyileşme olduğunu ve bunun onkolojik sonuçlar üzerinde olumsuz bir etki yaratmadığı gösterilmiştir. Bir başka sistematik derlemede ise, mesane boynu korunan hastalarda pozitif cerrahi sınır oranının ortalama %4,9, mesane boynu korunmayanlarda ise %1,9 olduğu bildirilmiştir. Mesane boynu koruyucu cerrahi için tümör lokalizasyonu ve cerrahi deneyimin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

## 9- Mesane Boynu Rekonstrüksiyonu ve Anastomoz

Prostat çıkarıldıktan sonra, mesane boynu membranöz üretra ile anastomoz edilir. Amaç, tam hizalanmış, su geçirmez, gerginliksiz ve darlık oluşturmayan bir anastomoz oluşturarak intrinsik sfinkter mekanizmasının bütünlüğünü korumaktır. Mesane boynu, eğer geniş açılmış ise tenis raketi şeklinde daraltılarak tam kat kas ve mukozayı kapatacak şekilde 2-0 emilebilir sütür ile dikilir. Üreter orifislerinin görülmesi büyük önem taşır. Mukoza, 4-0 sütürlerle evert edilecek mukozadan mukozaya üetrovezikal anastomozu kolaylaştırır. Mukoza eversionu yapılan ve yapılmayan toplam 211 hastayı içeren randomize olmayan bir çalışmada, anastomoz darlığı oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. RP'de anastomoz darlığının en güçlü öngörücüsü sigara içimidir ve RRP'de anastomoz darlığı oranı RYLP'ye göre 2,2 kat daha fazladır. Üretra ile mesane boynu arasında anastomoz yapılmadan önce 16 Fr Foley kateter takılır. Anastomoz sırasında üretra ve mesane boynu 6 sütürle (saat 12, 2, 5, 10, 7 ve 6 pozisyonlarında) birleştirilir. Gerginlik oluşursa, mesane serbestleştirilir. Rhabdosphincter (üretral sfinkter kası) ile Denonvilliers fasyası ve mesane boynu arasındaki yapıları birleştiren Rocco sütürü, anastomoz gerilimini azaltmak için kullanılabilir. Ameliyat bölgesi irrigasyonu yapıldıktan sonra dren yerleştirilir ve kesi kapatılır. Foley kateter bacağı sabitlenir.

Buraya kadar üretradan mesane boynuna doğru yaklaşımı yani desenden yaklaşım tekniği anlatılmıştır. Oysaki RYLP ve LP'de mesane boynundan üretraya doğru ilerleyen bir süreç işler ve buna asenden teknik denir. Kısaca değinecek olursak, RYLP de transperitoneal olarak portlar yerleştirildikten sonra Douglas poşuna mesane hafifçe eleve edilerek seminal veziküllere ulaşmak için transvers bir kesi yapılır. Denonvillier fasyası açılır. Seminal veziküllerin uç kısımları bulunur ve bu alanda yer alan sinir paketine yakın seyreden damarlar kliplenerek kanamaya yol açmadan kontrol altında alınır. Rektum ile prostat

tabanı arasında yer alan yağlı doku planına ulaşılır ve prostat tabanı olabildiğince rektumdan uzaklaştırılır. Ardından her iki medial umbilikal ligamanın lateralinden preperitoneal alana girilerek burada yer alan yağ dokusu ve ligamanlar koterize edilip, serbestlenir. Mesane boynu ve prostat üzerinde yer alan yağ dokusu eksize edilir. RYLP/LRP taktik his olmadığı için mesane boynu sınırını belirlemek amacıyla birkaç yöntem mevcuttur. Mesane orta hattın askıya alınır ve sabit olan prostat ile arasında çadıra benzer bir görünüm oluşur. Bir diğer yöntem ise puboprostatik ligamanların mesane boynu üzerinde birleştiği nokta belirlenir. Bu alan mesane boynu ile prostatın sınır hattını oluşturur. Bu noktada mesane boynu koruyucu cerrahi ile veya mesane boynunu korumadan, mesane ön yüzü ve üretra koter yardımcı ile açılır. Sonda balonu indirilir ve sonda balonu ucundan prostat eleve edilecek şekilde sonda traksiyonu ile askıya alınır. Mesane boynu posterior sınır üreteral orifisler gözetilerek açılır. Doğru planda kalındığı sürece daha önce serbestlenen seminal veziküllere kolayca ulaşılır. Endopelvik fasya her iki taraftan insize edilir. Prostat, kas dokusu liflerinden dikkatli şekilde uzaklaştırılır. Lateral pediküller Hem-o-lock kliplerle kontrol altına alınır. Prostat sınırına geldiği noktada sinir koruyucu cerrahi açısından hangi fasiyal planda ilerlenecek ise bu planda diseksiyon yapılır. Minimal traksiyon ve ihtiyaç halinde minimal bipolar koterizasyon ile NVD prostat üzerinden serbestlenir. Puboprostatik ligamanların korunup korunmayacağı cerrahın tercihine kalmıştır. Derin dorsal ven bağlanabilir veya bağlanmadan direk damar mühürleyici cihazlar ile kesilebilir. Prostat apeks kısmı ortaya konur ve membranöz üretrayı olabildiğince uzun tutarak makas ile kesilir. Spesmen endobag içine alınır. Mesane boynuna cerrahın tercihine bağlı olarak istenirse mukozal eversiyon uygulanır. Üretra ile mesane anastomozu sırasında birden fazla teknik tanımlanmıştır. Biz burada Van Velthoven tekniğine değineceğiz. İki iğneli 3-0 veya 4-0 monofilament sütür (genellikle Monocryl veya Vicryl) kullanılır ve bu sütürler iki taraflı olarak, yani mesane tabanının sağ ve sol tarafına yerleştirilir. Her sütür, üretra ile mesane boynu arasındaki mesafeyi kapatmak için karşılıklı şekilde kontinü dikişle ilerletilir. Mesane tabanı ile üretra tabanı anastomoz sütürleri yerleştirildikten sonra 16 f foley sonda yerleştirilir. Kalan anastomoz hattı iki taraf da eşzamanlı olarak dikilir. Üretra ve mesane arasında sağlam ve su geçirmez bir anastomoz sağlanır. Sütürlerin uçları birbirine bağlanarak anastomoz tamamlanır. Burada istenirse barbet sütürde kullanılabilir. Tek iğneli bir sütür ile anastomozun yapılabildiği de bildirilmiştir.

Ardından mesane yaklaşık 300 ml SF ile şişirilir ve kaçak kontrolü sağlanır. Dren yerleştirilir ve endobag kamera portu giriş yerinden vücut dışına alınır. Port giriş yerleri sütüre edilir.

## KOMPLİKASYONLAR

Cerrahi modalitelerin karşılaştırılmasında perioperatif komplikasyonların değerlendirilmesi büyük önem taşır. Ancak vaka serileri ve veri tabanı çalışmalarında komplikasyonların yeterince bildirilmemesi ve hasta çeşitliliği gibi sınırlayıcı faktörler bulunmaktadır. Trinh ve ark. yaklaşık 8 milyon hastayı kapsayan çalışmasında, RYLP ile RRP karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, RYLP ile uygulanan hastalarda RRP'ye kıyasla daha az kan transfüzyonu ihtiyacı (%0.34), daha kısa hastanede yatış süresi (%0.28), daha düşük intraoperatif komplikasyonlar (%0.47) ve postoperatif komplikasyonlar (%0,86) gözlemlenmiştir. Hastanede mortalite oranları her iki cerrahi yöntem arasında benzerdir.

Uzun dönem onkolojik sonuçları tam olarak bilinmeyen RYLP, genellikle kısa ve orta vadeli sonuçlar üzerinden değerlendirilmiştir. Pozitif cerrahi sınır (PCS) oranları RYLP'de %6-32 arasında değişmekte olup, özellikle apikal bölge en sık pozitif sınır lokalizasyonu olarak rapor edilmiştir. RYLP/LRP'de PCS oranı %22,3, RRP'de ise %28,6 olarak raporlanmıştır. PCS oranları pT2 tümörlerde, RYLP/LRP'nin ve RRP'nin %14,7 ve %18,8, pT3 tümörlerde ise sırasıyla %41,4 ve %50,1 olarak bulunmuştur. Biyokimyasal rekürrens oranları 3, 12 ve 24 ayda RYLP/LRP ve RRP arasında önemli fark göstermemiştir. RYLP/LRP'de sırasıyla %3,1, %7,4, %11,3, RRP'de %5,3, %12,2, %16,2 olarak bulunmuştur.

Radikal prostatektomi sonrası kontinansın korunmasında dış üretral sfinkterin korunması kritik önemdedir. Anterior ve posterior yapıların rekonstrüksiyonunun etkisi konusunda ise net bir kanıt yoktur. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalar bu konuda farklı sonuçlar vermiştir. Örneğin, anterior ve posterior rekonstrüksiyonlar bazı çalışmalarda erken dönemde kontinansın iyileşmesini sağlamış olsa da uzun vadede (6-12 ay) anlamlı bir fark gösterilememiştir. Anterior süspansiyon ve posterior rekonstrüksiyon tekniklerinin kombinasyonu ile yapılan bazı çalışmalarda 2 ila 6 hafta gibi erken dönemde daha iyi kontinans sonuçları elde edilmiş, ancak 12 ay sonunda yöntemler arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Genel olarak, bu tekniklerin RP sonrası erken dönemde kontinans dönüşünü hızlandırabileceği, ancak uzun dönemde fark yaratmadığı

saptanmıştır. Ayrıca, hiçbir çalışma rekonstrüksiyonun onkolojik sonuçları kötüleştirdiğini veya komplikasyonları artırdığını göstermemiştir. Kontinans açısından her üç yöntemde de uzun dönem kontinans oranlarının benzer olduğu ancak RYLP erken kontinans oranlarının açık cerrahiye göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Vaka serilerinde, RYLP'nin 12 aylık kontinans oranları RRP'ye göre daha iyi bulunmuştur (%7,5 vs. %11,3). Meta-analizlerde, RYLP'nin hem RRP'ye (OR: 1,53) hem de LRP'ye (OR: 2,39) göre daha iyi kontinans sonuçlarına sahip olduğu rapor edilmiştir. Özellikle arka muskulofasiyal ve ön rekonstrüksiyon uygulamalarıyla RYLP'de 3. ayda daha iyi kontinans sonuçları elde edilmiştir.

Eretil disfonksiyonun iyileşmesinde üç önemli faktör vardır: hasta yaşı (<65 yaş), ameliyat öncesi potens durumu ve NVD korunması. PDE5 inhibitörlerinin radikal prostatektomi öncesi başlanması penil rehabilitasyon açısından önemlidir. Cerrahi alanın daha iyi görülmesi için pelvik yapılara uygulanan kesme, koagulasyon, traksiyon gibi işlemler lokal travmaya yol açarak inflamasyon ve iskemiye neden olur. Bu durum, kavernoöz sinirleri etkileyerek lokal oksijenasyonun azalmasına, korpus kavernozumda pro-apoptotik ve pro-fibrotik değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler, radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyondan sorumlu olan etkenler arasındadır. Meta-analizlerde, RYLP sonrası 12 aylık potens oranları %54-90, 24 aylık potens oranları ise %63-94 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, RYLP uygulanan hastalarda erektil disfonksiyon oranı %24,2, RRP uygulananlarda ise %47,8 olarak belirlenmiştir. Kümülatif analizlerde, RYLP'nin RRP'ye göre erektil fonksiyonun korunması açısından 2,84 kat daha avantajlı olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak her üç cerrahi yöntemin onkolojik ve fonksiyonel sonuçları birbirine yakın olup, RYLP'nin daha az kan kaybı ve daha kısa hastanede yatış süresi gibi perioperatif avantajları bulunmaktadır. Ancak, kontinans ve ereksiyon fonksiyonları açısından farklar minimaldir.

## KAYNAKLAR

1. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Craig A. Peters CA, Wein AJ. Campbell Walsh Wein Urology 12th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 3548-3586e2.
2. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
3. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(22): e15770.

4. Hyldgard VB, Laursen KR, Poulsen J, Sogaard R. Robot-assisted surgery in a broader healthcare perspective: a difference-in-difference-based cost analysis of a national prostatectomy cohort. *BMJ Open*. 2017; 7(7): e015580.
5. Lei QQ, Li HN, Zhao J, Li JY, Dai YD, Hu M. Economic evaluations of robot-assisted radical prostatectomy and the factors affecting its cost-effectiveness: a systematic review. *J Robot Surg*. 2024; 18(1): 370.
6. Mikhail D, Sarcona J, Mekhail M, Richstone L. Urologic Robotic Surgery. *Surg Clin North Am*. 2020; 100(2): 361-378.
7. Moretti TBC, Magna LA, Reis LO. Open, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy Oncological Results: A Reverse Systematic Review. *J Endourol*. 2023; 37(5): 521-530.
8. Roumequere T, Bollens R, Vanden Bossche M, et al. Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol*. 2003; 20(6): 360-366.
9. Tillu ND, Kulkarni JN. Long-term comparative outcome analysis of a robot-assisted laparoscopic prostatectomy with retro-pubic radical prostatectomy by a single surgeon. *J Robot Surg*. 2023; 17(2): 677-685.
10. Ambrosini F, Preisser F, Tilki D, et al. Nerve-sparing radical prostatectomy using the neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE): results after 20 years of experience. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2024 Jun 11.
11. van Poppel H, Everaerts W, Tosco L, Joniau S. Open and robotic radical prostatectomy. *Asian J Urol*. 2019; 6(2): 125-128.
12. Zahid A, Ayyan M, Farooq M, et al. Robotic surgery in comparison to the open and laparoscopic approaches in the field of urology: a systematic review. *J Robot Surg*. 2023; 17(1): 11-29.





# Perineal Radikal Prostatektomi: Açık, Robotik

Kamil Gökhan ŞEKER, Volkan TUĞCU

## GİRİŞ- TARİHÇE

Günümüzde prostat kanseri tedavisinde radikal prostatektomi altın standart tedavidir. Modern radikal prostatektominin amacı, prostat ve eklerinin en az morbidite ile çıkarılıp iyi onkolojik sonuçlar elde ederken aynı zamanda fonksiyonel sonuçların da korunmasıdır. Radikal prostatektomi cerrahisinde birçok yol ve teknik tarif edilmiştir. Radikal prostatektomi sıklıkla abdominal (transperitoneal-retzius koruyucu, ekstraperitoneal- retropubik) ve perineal olarak gerçekleştirilebilir. Bunların içerisinde de teknolojik gelişmelere paralel olarak daha önceleri açık olarak gerçekleştirilen radikal prostatektomi operasyonu, sıklıkla laparoskopik ve robotik olarak yapılmaktadır.

Radikal prostatektomi operasyonunun tarihçesine baktığımızda, ilk olarak Hugh Hampton Young tarafından perineal yaklaşım 1904 yılında tanımlanmıştır. 1942 yılında ise Belt perineal subsfinkterik yolu tarif etmiştir. Prostatın perineal yaklaşımı modern cerrahi yöntemlerin gelişmediği o yıllarda prostata en kısa ve en kolay ulaşım yolu olarak düşünülebilir. 1970'lerden önce, birçok ürolog küçük, lokalize kanserli hastaların cerrahisinde perineal yolu kullanmışlardır. Walsh ve Donker'in anatomik çalışmalarına dayanarak, periprostatik sinir anatomisi ve retropubik sinir koruyucu radikal prostatektomi operasyonunun tanımlanmasından sonra ise retropubik yaklaşım daha yaygın olarak kabul edilmiş ve büyük ölçüde perineal yaklaşımın yerini almıştır. Weiss 1985 yılında bu bilgiyi radikal perineal prostatektomi sırasında sinir koruyucu bir teknik geliştirmek için uygulamıştır. 1988 yılında ise Weldon sinir koruyucu radikal perineal prostatektomi-yi tanımlamıştır.

Minimal invaziv cerrahi çağında, robotik prostatektomi ilk olarak 2000'li yılların başında tanımlanmıştır. Günümüzde robot yardımcı radikal prostatektomi, lokalize prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan cerrahi yaklaşım olarak benimsenmiştir. Perineal yaklaşımın robotik cerrahide kullanılması ise Kaouk ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanmış, 15 hastalık ilk seri ise Tuğcu ve arkadaşları tarafından literatüre sunulmuştur. Seçilmiş hastalarda güvenilir ve etkili bir cerrahi teknik olduğu kanıtlanmıştır. Tüm bu gelişmelerle birlikte günümüzde perineal radikal prostatektomi tekrar gündeme gelmiş, robotik cerrahinin kullanımı ile birlikte yeniden canlanma ve ivmelenme döneminindedir.

## CERRAHİ TEKNİK

### Açık Perineal Radikal Prostatektomi

Ameliyatın ilk aşamasına başlarken; hasta, perineye erişimi kolaylaştırmak için pelvisi yükseltilmiş şekilde dorsal litotomi pozisyonuna alınır. (Robotik cerrahide hastaya 10–15° Trendelenburg pozisyonu bu aşamada verilir) Üretral kateter yerleştirilir ve mesane boşaltılır. Rektuma steril renkli bir eldiven yerleştirilir ve eldivenin kenarları perineal cilde dikilir. Bunun amacı, perineal diseksiyonlar sırasında dijital rektal muayene kullanılarak rektal hasarın önlenmesi, tespit edilmesidir. Thompson Ekartörü (Thompson Surgical, Inc., Traverse City, MI, ABD) gibi sabit bir retraksiyon sistemi ve üretraya, prostatın manipülasyonunu kolaylaştırmaya yardımcı olmak için bir Lowsley retraktörü yerleştirilir. İskiyal tüberozitelerin hemen iç kısmı hizasında ters U veya at nalı şeklinde bir kesi yapılır ve kesinin

tepesi anal kenardan 2 ila 3 cm önde bulunur. Kesi, iskiyal tüberozitelerin medialinde ve posterior olarak sfinktere lateral bir noktaya saat 3 ve 9 pozisyonlarında yapılır. Deri altı fasya ve yağ dokusu kesilir. Santral tendonun altına işaret parmağı yada right angle ile girilir. Tendon kesilir ve iskiorektal fossa parmaklarla künt olarak oluşturulur. Anal levatörler lateral olarak ayrılır ve üretradan rektuma longitudinal uzanan rekto-üretoral kaslar diseke edilir. Rektuma yerleştirilen parmak, rektal yaralanmayı önlemek için diseksiyonun derinliğini aralıklı kontrol eder. Bu aşamada rektoüretoral lifler rektal yaralanmadan kaçınmak için künt diseksiyon ile diseke edilmemelidir. Rektum mobilize edilir ve aşağı doğru geri çekilir. Mesaneye yerleştirilen kavisli bir Lowsley retraktörü, prostatı perineal düzleme getirir. En son olarak denonvillier fasyasının parlak beyaz arka tabakası görünür hale gelir.

İkinci aşamada; Eğer sinir koruma gerçekleştirilecekse, Denonvillier fasyası orta hattan kesilir ve nörovasküler demetlerle birlikte ayrılır. Seminal veziküllerin lateralinde belirlenen prostat pedikülleri diseke edilir. Klipslerle kapatılır ve kesilir. Seminal veziküller mobilize edilir. Prostat sadece üretra ve mesane boynuna bağlı kalır. Dorsal venöz kompleks ve pubo-prostatik bağlar apeksten künt bir şekilde ayrılır. Üretra, çizgili sfinkteri korumak ve üretrayı mümkün olduğunca uzun bırakabilmek için apeksten intraprostatik segmente kadar kolayca ayrılabilir, ancak cerrahi sınırlar korunmalıdır. Perineal yaklaşımın en güzel yanlarında birisi üretranın net bir şekilde görülmesidir. Üretra diseke edilir ve kesildikten sonra prostatın posterolateral yüzeyleri, mesane tabanından ve boynundan künt bir şekilde ayrılır. Seminal veziküllerle birlikte prostat tamamen rezeke edilir.

Son olarak, üretrovezikal anastomoz yapılır. Sürekli veya separe dikişlerle anastomoz, su geçirmez, rahat, hızlı ve net görüş altında yapılır. Üretrovezikal anastomoz, saat 12 hizasından başlanarak saat 6 hizasına doğru her iki yönde 4/0 çift iğneli PDS sütürler genelde tercih edilerek yapılır. Bir penroz drenaj kateteri, anastomoz veya rektal duvarla doğrudan temas etmeden yerleştirilir. Anal levatörler gerginlik olmadan yeniden yaklaştırılır. Cilt altı ve cilt kapatılır.

### Robotik Perineal Radikal Prostatektomi

Robotik perineal radikal prostatektominin ilk aşaması açık perineal radikal prostatektominin ilk aşamasının aynısıdır. Tek farklılık robotik perineal prostatektomide kullanılan Perineal cilt kesisi, iskiyal tüberoziteler arasında, anüsün orta hattından 2 cm yukarısında semilunar yaklaşık 5-6 cm'lik bir kesidir. Ayrıca üretral

ve cerrahi ekartöre sıklıkla gerek duyulmaz. Bu aşama tamamlandıktan sonra robotik perineal radikal prostatektomi için GelPOINT Mini (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, US) subkutan dokuya yerleştirilir ve net bir exposure sağlamak amacıyla saat 3-9-12 hizasından traksiyon sütürleri konulur. da-Vinci Xi cerrahi sistemi, Intuitive Surgical (Sunnyvale, CA, ABD) kullanılarak robotik kollar GelPOINT üzerinde bulunan 8 mm 'lik robot portlarına yerleştirilir. 3 adet robotik port üçgenin köşelerini oluşturacak şekilde yerleştirilir. Ayrıca tek port robotik sistemler kullanılarak bu operasyon gerçekleştirilmektedir.

Robotik cerrahinin ikinci aşamasında; 30 derece optik yukarı bakış altında, Sağ kolda monopolar eğimli makas, sol kolda maryland bipolar forseps ile insuflasyon basıncı 12 mmHg değerinde operasyona devam edilir. Prostat diseksiyonu apeksten tabana doğru, mediolateral olarak ilerleyerek gerçekleştirilir. Prostat pedikülleri polimer klipsler ile klipslenir ve kesilir. Denonvilliers fasyası açıldığında, vas deferens belirlenir, kesilir ve çıkarılır, ayrıca seminal vezikül de tamamen serbestlenir. Prostatın dorsal yüzünün izolasyonu tamamlanır. Daha sonra membranöz üretra, dış idrar sfinkterinden nazikçe diseke edilir. Prostatın apeksini tamamen izole etmeye dikkat edilirken membranöz üretra mümkün olduğunca uzun tutulur. Üretra soğuk makasla kesilir ve kateter klipslenir ve ardından kesilir, balon mesanenin içinde şişirilmiş halde tutulur. Bu, mesane boynunun diseksiyonu sırasında manipülasyon için faydalıdır. Prostatın ön yüzü, endopelvik fasya ve dorsal venöz kompleksi bağlama ve kesilme yapılmadan künt bir şekilde ayrılır, Retzius boşluğu ve ligamanlar korunur. Mesane boynunun ventral sirküler lifleri belirlenir ve kesilir. Kateter çıkarıldıktan sonra, mesane boynunun lateral ve dorsal kenarlarındaki kesi tamamlanır. Robot yerinden çıkarılır ve prostat ve ekleri GelPOINT kapağı çıkarılarak dışarı alınır. Robot yeniden yerleştirildikten sonra, sağ kola iğne tutucu alınır ve modifiye van Velthoven tekniği ile sıklıkla 3/0 V-Loc 90 dikenli dikişler (Covidien, Mansfield, MA, ABD) kullanılarak anastomoz saat 12 hizasından başlanarak 6 hizasında tamamlanır. Mesane boynunun üretraya yaklaşması için insuflasyon basıncı 5 mmHg'ye düşürülür. Daha sonra robotik sistem yerinden çıkarılır ve kaslar, santral tendon cilt altı ve cilt ölü boşluk bırakmadan penroz dren konularak kapatılır.

### Robotik Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (Tuğcu-Bakırköy Tekniği)

Pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanacak hastalarda prostat ve ekleri çıkarıldıktan sonra, anastomoz aşama-

sına geçmeden önce bilateral robotik pelvik lenf nodu diseksiyonuna devam etmek için robot yeniden konumlandırılır. Obturator fossa'yı açığa çıkarmak için, mesane medialize levator ani kasları lateralize edildir ve alan oluşturulur. Daha sonra endopelvik fasya ortaya çıkarılır. Bir sonraki adımda obturator fossa bulunur. Obturator sinir ilk olarak inferior ve en lateral tarafta görüntülenir. Kraniale ilerlenirse eksternal iliak ven ve eksternal iliak arter diseke edilir. Lenf nodları polimer klipsler konularak eksize edilir. Son zamanlarda tek portlu sistemler kullanılarak lenf nodu diseksiyonunu robotik cerrahide daha kolay uygulanabilmesi için çalışmalar sürdürülmektedir.

## KOMPLİKASYONLAR

Perineal yaklaşım visseral veya büyük damar yaralanma riskini en aza indirirken, kardiyak ve pulmoner komorbiditeleri olan hastalarda optimum cerrahi seçeneği sunar ve dik Trendelenburg pozisyonunun oldukça az olması/ hiç olmaması anesteziye bağlı komplikasyon riskini sınırlar. İstisna olarak robotik radikal prostatektomide, perineal CO2 insuflasyonundan sonra kan pCO2 seviyesinin ciddi şekilde artabileceğini Saygı Emir ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir, anestezi yönünden intraoperatif takip önemlidir.

Perineal radikal prostatektomi operasyonun da görece daha fazla görülen komplikasyonlardan bahsedecek olursak; rektal yaralanma perineal radikal prostatektomi serilerinde %11 oranında bildirilmiştir, retropubik prostatektomide bu insidans yaklaşık %1'dir. Cerrahin deneyimi en önemli faktörlerdendir. Rektal yaralanmalar genellikle rektouretral kaslar diseke edilirken veya diseksiyon düzlemi prostatın apeksinden hemen önce dikeyden yataya değiştiğinde oluşur. Bu yaralanmalar ameliyat sırasında fark edilirse, çift kat kapatılır ve genelde sorun teşkil etmez. Bu nedenle ameliyat sırasında rektumdan dijital muayene ve sonrası rektumun kontrolü önemlidir.

Perineal radikal prostatektomi ile ilgili bir diğer endişe veren komplikasyon fekal gaz ve gayta inkontinansıdır. Bishoff ve arkadaşlarının, fekal inkontinans oranını telefon anketi kullanarak değerlendirdikleri, perineal radikal prostatektomi geçiren 227 hastalık bir kohortta fekal inkontinans oranları perineal yaklaşımda retropubik yaklaşıma kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. 2003 yılında, Dahm ve arkadaşlarının perineal radikal prostatektomi geçiren 78 hastada anket kullanarak bağırsak disfonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, başlangıç seviyesine göre fekal inkontinans ve bağırsak disfonksiyonunda bir artış olduğunu, ancak bu semptomların

erken postoperatif dönemde ortadan kalktığı gösterilmiştir.

Perineal radikal prostatektomi için gereken eksejere litotomi pozisyonuna özgü bir komplikasyon, peroneal sinire aşırı baskıya bağlı alt ekstremite nöropraksisidir. Bazı serilerde %21- %25.5 oranında geçici sinir hasarı bildirilmiştir. Bu komplikasyonun uzun bacaklık kullanılarak peroneal sinir hasarının önlenmesi ile önüne geçilebilir.

## HASTA SEÇİMİ- LİTERATÜR

Perineal radikal prostatektominin en önemli endikasyonlarından birisi daha önce adominal cerrahi geçiren hasta grubudur. Bu durum hastanın laparoskopik/robotik prostatektomi ve bir dereceye kadar retropubik prostatektomi için adaylığını olumsuz etkilese de, esasen prostatektomi için aday olan tüm erkeklere perineal radikal prostatektomi yapılabilir. Perineal prostatektomi ayrıca daha önce renal transplantasyonu, abdominal-perineal rezeksiyonları, inflamatuvar barsak hastalıkları, genitouriner sistem protezi, morbid obezitesi, superior vena cava sendromu ve abdominal yaklaşım için diğer birçok göreceli kontrendikasyonları olan hastalarda güvenle uygulanabilir.

Vücut kitle indeksinin çok yüksek olması diğer cerrahi yaklaşımların aksine operasyonun zorluğunu artırmaz. Robotik ve hatta laparoskopik cerrahinin mevcut olmadığı veya cerrahların retropubik radikal prostatektomi konusunda yeterli eğitim almadığı birçok ülkede kullanılabilecek, oldukça ekonomik ve uygun maliyetli bir tekniktir. Genellikle daha az kaynak kullanımı ve daha az morbidite içerir.

Açık perineal radikal prostatektomi operasyonunda lenf nodu diseksiyonu oldukça zorludur ve genellikle yapılamamaktadır. Lenf nodu diseksiyonu gereken hastalarda eş zamanlı ek olarak laparoskopik lenf nodu diseksiyonu bildirilmiştir. Bu dezavantajın önlenmesinde; Keller ve arkadaşları, aynı kesiden perineal radikal prostatektomi ve genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirdiği 90 hastalık serinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Çok derin ve dar bir alanda bu cerrahinin yapılması aslında çok efektif olmamıştır. Ramirez ve arkadaşları, kadavralarda aynı kesiden robot yardımcı perineal radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonunu ilk kez gündeme getirmişlerdir. Tuğcu ve arkadaşlarının literatüre kazandırdıkları "Tuğcu- Bakırköy" tekniğinde; robotik perineal radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonunun kadavra ve 7 hastalık seride net olarak tanımlanması, uygulanabilir ve güvenlidir olduğu kanıtlanmıştır. Robotik yaklaşımın lenf nodu diseksi-

yonunu başka ek bir kesi gerektirmeden perineal yoldan yapılmasına izin vermesi lenf nodu diseksiyonu gereken hastalardaki açık perineal yaklaşımın dezavantajını ortadan kaldırmıştır. Robotik cerrahinin en önemli katkısı çok dar ve görüş açısı oldukça zor olan bir alanda optik büyütme ve manevra kabiliyeti sağlamasıdır.

Açık perineal radikal prostatektominin 60 gr üzerinde ve orta lobu olan hastalarda uygulanması teknik açıdan zordur ve kısmi kontrendikedir. Eden ve arkadaşları, perineal radikal prostatektomi için optimum prostat hacminin < 60 mL olduğunu belirlemiştir. Büyük prostatı olan ve orta lobu olan hastalarda açık perineal radikal prostatektomi öncesinde büyük prostatların küçültülmesi için transuretral rezeksiyon kullanımı tanımlanmıştır. Aynı zamanda Orta lobu olan hastalarda ise eş zamanlı transuretral rezeksiyon ile orta lobun alınması uygulanabilir. Robotik perineal prostatektominin avantajları daha büyük prostatları, orta lobu olan prostatların çıkarılmasını sağlaması ve cerrahi işlemin dar alanda yüksek manevra kabiliyeti ile yapılarak daha iyi sinir ve mesane boynunun korunması olarak söylenebilir.

Anatomik bakış açısından, perineal yaklaşım, transabdominal yaklaşımın aksine prostata doğrudan erişim sağlar. Dolayısıyla, operasyon sırasında mesane mobilizasyonu yapılmaz, endopelvik fasya açılmaz ve dorsal ven kompleksinin kontrolü gerekmez. Bu nedenle de daha kısa ameliyat süresi ve kan kaybına sağlanır. Ayrıca bağırsaklara temas olmaması nedeniyle postoperatif dönemde barsak hareketleri daha hızlı normale döner ve analjezik ihtiyacı daha azdır. Bu hastaların postoperatif dönemde standart cerrahi bakımda diğer yöntemlere göre daha dikkat etmesi gereken perineal insizyonun bakımınıdır.

Radikal prostatektomi sırasında anatomik destek yapılarının korunmasının postoperatif kontinans için kritik olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Endopelvik fasya, puboprostatik ligamanlar ve anterior üretra desteğinin korunması, aksesuar pudendal arterler ve dorsal venlerin bağlanmaması ve üretra mobilizasyonuna gerek olmaması gibi perineal radikal prostatektominin avantajları, postoperatif fonksiyonel sonuçların daha yüksek olmasına katkıda bulunur. Bununla uyumlu olarak, perineal yaklaşımların uygulandığı tekniklerde erken kontinans oranlarının retropubik yaklaşımların kullanıldığı tekniklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Harris ve arkadaşları, sinir koruyucu perineal radikal prostatektomi uygulanan hastalarda potens oranlarının %80'e kadar ulaştığını bildirmiştir.

Şu anda mevcut olan en büyük robotik perineal radikal prostatektomi serisi (n=95) sırasıyla %41 ve %91'lik hemen ve 12 aylık idrar kontinans oranları, hastaların %49'unda, %69'unda ve %77'sinde ameliyattan sonraki 3, 6 ve 12. aylarda ereksiyon fonksiyonunun korunduğunu bildirmiştir. Bir diğer robotik perineal radikal prostatektomi serisinde fonksiyonel sonuçlara bakıldığında, 24 (%92,3) ve 17 (%80,9) hastada sırasıyla 12 aylık takipte kontinans ve erektil fonksiyonda iyileşme bildirilmiştir. Standart robotik transperitoneal radikal prostatektomi ile karşılaştırıldığında robotik perineal radikal prostatektomi ile ilişkili daha kısa ameliyat süresi, daha düşük kan kaybı, daha düşük genel komplikasyon oranı ve daha düşük kalış süresi göstermiştir.

Weldon, radikal perineal prostatektomi sırasında sırasıyla %25, %7 ve %16 oranında anterior, apikal ve posterolateral pozitif cerrahi sınır insidansı bildirmiştir. Tuğcu ve arkadaşları, 2016 ile 2018 yılları arasında robotik perineal radikal prostatektomi geçiren 95 hastanın sonuçlarını analiz etmişlerdir. Yazarlar, sadece sekiz (%8,4) hastada pozitif cerrahi sınır bildirmişlerdir. Carborano ve ark serisinde ise dokuz (%34,5) hasta pozitif cerrahi sınır bildirilmiştir. Lenfant ve ark serisinde ise bu oran %65.4 olarak bildirilmiştir.

Gibbons ve Iselin, perineal radikal prostatektomiden sonra 20 yıl boyunca takip edilen hastalarda mükemmel kanser kontrolü sağlamış ve lokal olarak sınırlı kanserlerin perineal yaklaşım kullanılarak uzun dönem tümörsüz sağkalım ile güvenli bir şekilde çıkarılabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde robotik perineal radikal prostatektomi serilerinde de pozitif onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Young H. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1905; 16:315-21
2. Belt E. Radical perineal prostatectomy in early carcinoma of the prostate. *J Urol* 1942; 78:287-97.
3. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128(3):492-7.
4. Weiss JP, Schleck BA, Wein AJ, Hanno PM. Preservation of periprostatic autonomic nerves during total perineal prostatectomy by intrafascial dissection. *Urology*. 1985;26(2):160-3.
5. Weldon VE, Tavel FR. Potency-sparing radical perineal prostatectomy: anatomy, surgical technique and initial results. *J Urol*. 1988;140(3):559-62.
6. Harris MJ, Thompson IM Jr. The anatomic radical perineal prostatectomy: a contemporary and anatomic approach. *Urology*. 1996;48(5):762-8.
7. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2001;87(4):408-10.
8. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a struc-

- tured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol*. 2002;168(3):945-9.
9. Laydner H, Akça O, Autorino R, et al. Perineal robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in the cadaver model. *J Endourol*. 2014;28(12):1479-86.
  10. Kaouk JH, Akca O, Zargar H, et al. Descriptive Technique and Initial Results for Robotic Radical Perineal Prostatectomy. *Urology*. 2016;94:129-38.
  11. Akca O, Zargar H, Kaouk JH. Robotic Surgery Revives Radical Perineal Prostatectomy. *Eur Urol*. 2015;68(2):340-1.
  12. Wroński S. Radical perineal prostatectomy - the contemporary resurgence of a genuinely minimally invasive procedure: Procedure outline. Comparison of the advantages, disadvantages, and outcomes of different surgical techniques of treating organ-confined prostate cancer (PCa). A literature review with special focus on perineal prostatectomy. *Cent European J Urol*. 2012;65(4):188-94.
  13. Lenfant L, Garisto J, Sawczyn G, et al. Robot-assisted Radical Prostatectomy Using Single-port Perineal Approach: Technique and Single-surgeon Matched-paired Comparative Outcomes. *Eur Urol*. 2021;79(3):384-392.
  14. Lassen PM, Kearse WS Jr. Rectal injuries during radical perineal prostatectomy. *Urology*. 1995;45(2):266-9.
  15. Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. *J Urol*. 1998;160(2):454-8.
  16. Dahm P, Silverstein AD, Weizer AZ, et al. A longitudinal assessment of bowel related symptoms and fecal incontinence following radical perineal prostatectomy. *J Urol*. 2003;169(6):2220-4.
  17. Holzbeierlein JM, Porter HJ 2nd, Thrasher JB. The craft of urologic surgery: modern radical perineal prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2004;31(3):629-41, xi-xii.
  18. Yenice MG, Yigitbasi I, Sam E, Simsek A, Tugcu V. Robotic perineal radical prostatectomy in a patient with a pre-existing three piece inflatable penile prosthesis. *Aktuelle Urol*. 2022;53(4):351-353.
  19. Tugcu V, Simsek A, Yigitbasi I, Yenice MG, Sahin S, Tasci AI. Robotic perineal radical prostatectomy with high prostate volume. *Arch Ital Urol Androl*. 2018; 31;90(1):65-67.
  20. Tugcu V, Simsek A, Yigitbasi I, Yenice MG, Sahin S, Tasci AI. Robot-Assisted Perineal Radical Prostatectomy in a Post-Kidney Transplant Recipient. *J Endourol Case Rep*. 2018; 1;4(1):21-24.
  21. Harris MJ. Radical perineal prostatectomy: cost efficient, outcome effective, minimally invasive prostate cancer management. *Eur Urol*. 2003;44(3):303-8; discussion 308.
  22. Comploj E, Palermo S, Trenti E, et al. Radical perineal prostatectomy: An outdated procedure? *Int J Surg*. 2011;9(5):400-3.
  23. Minafra P, Carbonara U, Vitarelli A, Lucarelli G, Battaglia M, Ditonno P. Robotic radical perineal prostatectomy: tradition and evolution in the robotic era. *Curr Opin Urol*. 2021;31(1):11-17.
  24. Hsu RL, Kaye AD, Urman RD. Anesthetic Challenges in Robotic-assisted Urologic Surgery. *Rev Urol*. 2013;15(4):178-84.
  25. Wiltz AL, Shikanov S, Eggener SE, et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: oncological and validated-functional outcomes. *Urology*. 2009;73(2):316-22.
  26. Chavali JS, Garisto J, Bertolo R, Agudelo J, Dagenais J, Kaouk J. Robotic radical prostatectomy after aborted prostatectomy: still feasible? The experience from a tertiary care center. *J Robot Surg*. 2019;13(3):407-412.
  27. Garisto J, Bertolo R, Wilson CA, Kaouk J. The evolution and resurgence of perineal prostatectomy in the robotic surgical era. *World J Urol*. 2020;38(4):821-828.
  28. Saito S, Murakami G. Radical perineal prostatectomy: a novel approach for lymphadenectomy from perineal incision. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1298-300.
  29. Keller H, Lehmann J, Beier J. Radical perineal prostatectomy and simultaneous extended pelvic lymph node dissection via the same incision. *Eur Urol*. 2007;52(2):384-8.
  30. Ramirez D, Maurice MJ, Kaouk JH. Robotic perineal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection using a purpose-built single-port robotic platform. *BJU Int*. 2016;118(5):829-833.
  31. Tuğcu V, Akça O, Şimşek A, et al. Robotic perineal radical prostatectomy and robotic pelvic lymph node dissection via a perineal approach: The Tugcu Bakirkoy Technique. *Turk J Urol*. 2018;44(2):114-118.
  32. Carbonara U, Lippolis G, Rella L, et al. Intermediate-term oncological and functional outcomes in prostate cancer patients treated with perineal robot-assisted radical prostatectomy: A single center analysis. *Asian J Urol*. 2023;10(4):423-430.
  33. Emir NS, Akyol D, Sabaz MS, Karadağ S. Robotic assisted perineal prostatectomy (RAPP) as a new era for anesthesiology: It's effects on hemodynamic parameters and respiratory mechanics. *J Robot Surg*. 2023;17(3):933-940.
  34. Albayrak S, Canguven O, Aydemir H, Goktas C, Cetinel C, Akca O. Endoscope-assisted radical perineal prostatectomy. *J Endourol*. 2010;24(4):527-30.
  35. Eden CG. Minimal access radical prostatectomy: how is it shaping up? *BJU Int*. 2008;101(7):791-2.
  36. Harris MJ. The anatomic radical perineal prostatectomy: an outcomes-based evolution. *Eur Urol*. 2007;52(1):81-8.
  37. Brehmer B, Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Biesterfeld S, Jakse G. Perioperative morbidity of the extended radical perineal prostatectomy. *Eur Urol*. 2001;40(2):139-43.
  38. Takenaka A, Tewari AK, Leung RA, et al. Preservation of the puboprostatic collar and puboperineoplasty for early recovery of urinary continence after robotic prostatectomy: anatomic basis and preliminary outcomes. *Eur Urol*. 2007;51(2):433-40; discussion 440.
  39. Savera AT, Kaul S, Badani K, Stark AT, Shah NL, Menon M. Robotic radical prostatectomy with the "Veil of Aphrodite" technique: histologic evidence of enhanced nerve sparing. *Eur Urol*. 2006;49(6):1065-73; discussion 1073-4.
  40. Kafkaslı A, Yücel Boz M, Balaban M, et al. The effects of retropubic and perineal radical prostatectomy techniques on postoperative urinary continence after surgery: Results of 196 patients. *Turk J Urol*. 2013;39(3):147-52.
  41. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(1):1-15.
  42. Albayrak S, Canguven O, Goktas C, Cetinel C, Horuz R, Aydemir H. Radical perineal prostatectomy and early continence: outcomes after 120 cases. *Int Braz J Urol*. 2010;36(6):693-9.
  43. Tuğcu V, Ekşi M, Sahin S, et al. Robot-assisted radical perineal prostatectomy: a review of 95 cases. *BJU Int*. 2020;125(4):573-578.
  44. Tuğcu V, Akça O, Şimşek A, et al. Robotic-assisted perineal versus transperitoneal radical prostatectomy: A matched-pair analysis. *Turk J Urol*. 2019;3;45(4):265-272.
  45. Carbonara U, Minafra P, Papapicco G, et al. Xi Nerve-sparing Robotic Radical Perineal Prostatectomy: European Single-center Technique and Outcomes. *Eur Urol Open Sci*. 2022;23;41:55-62.
  46. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen

- after radical perineal prostatectomy. J Urol. 1995;153(5):1565-9. Erratum in: J Urol 1995;154(2 Pt 1):538.
47. Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brannen GE, Weissman RM. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term results. J Urol. 1989;141(3):564-6.
48. Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. J Urol. 1999;161(1):163-8.
49. Chang Y, Xu W, Lu X, et al, Ren S. Robotic Perineal Radical Prostatectomy: Initial Experience with the da Vinci Si Robotic System. Urol Int. 2020;104(9-10):710-715.

# Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Tedavi ve Persistan PSA'nın Yönetimi

Onur ÖZYAMAN, Bülent AKDUMAN

## 1. RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI ADJUVAN TEDAVİ

Radikal Prostatektomi (RP), yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan lokal evre prostat kanseri hastalarına ve lokal ileri evre prostat kanseri olan seçilmiş hastalara multimodal tedavinin bir parçası olarak güçlü öneri düzeyinde önerilen bir tedavi modalitesidir. RP sonrası hastaların üçte birinde cerrahi sınır pozitifliği, ekstraprostatik yayılım, lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu gibi kötü patolojik özellikler tespit edilebilir. Hastaların üçte birinde ise 10 yıl içerisinde tedavi başarısızlığı ortaya çıkmaktadır. Bu tedavi başarısızlığı daha çok prostat spesifik antijen (PSA) yükselmesi ile seyreden biyokimyasal nüks (BKN) (*RP sonrası PSA seviyesi tespit edilemeyecek(undetected) derece elde edilen fakat sonradan 2 yada daha fazla ölçümlerde tespit edilebilir seviyede PSA'sı ( $\geq 0.2$  ng/ml) bulunanlar*) olarak karşımıza çıkabildiği gibi çoğunluğu anastamoz yerinde olan lokal nüks veya uzak metastaz olarak da karşımıza çıkabilir.

Ekstraprostatik yayılım (pT3a) ile kombinasyon halinde ISUP derecesi > 2 olan hastalar ile özellikle seminal vezikül invazyonu (pT3b) ve/veya pozitif cerrahi sınırları olan hastalar, 5 yıl sonra %50'ye kadar çıkabilen yüksek progresyon riski altındadır. pT evresinden bağımsız olarak, çıkarılan lenf nodlarının sayısı, lenf nodlarındaki tümör hacmi ve nodal metastazların kapsüler perforasyonu, pN1 hastalığı için RP sonrası erken rekürrens öngördürücüleridir. Ayrıca preoperatif PSA düzeyi yüksek olan hastalar ile Gleason skoru 8-10 olan hastalarda RP sonrası yüksek nüks riskine sahip hastalardır.

RP sonrası kötü patolojik özellikleri olan nüks yada metastaz riski yüksek olan hastalarda postoperatif PSA düzeyleri ölçülemeyen seviyelerde iken uygulanan ek tedavilere adjuvan tedaviler adı verilir. BKN ortaya çıktığında veya postoperatif PSA ölçülemeyen düzeye inmediğinde, uzak metastaz yokken uygulanan tedavilere ise salvage (kurtarma) tedaviler adı verilir.

### 1.a. Radikal Prostatektomi Sonrası (cN0 veya pN0) Adjuvan Radyasyon Tedavisi

RP sonrası kötü patolojik göstergeleri (seminal vezikül invazyonu, lenf nodu invazyonu, ekstraprostatik yayılım) olan hastalara RP'ye ilave olarak radyoterapi (RT) yani adjuvan RT uygulanması yaygın görüştür. Adjuvan RT nüks olmadan, cerrahiden sonra 1-6 ay içinde prostat yatağına  $\pm$  seminal vezikül bölgesine ve pelvik lenf nodlarına uygulanan radyoterapiyi ifade etmektedir. Bir diğer tanım olan "Erken salvage RT" ise RP'den sonra biyokimyasal nüks geliştiğinde PSA  $\leq 0.5$  ng/ml iken prostat yatağına  $\pm$  çevre dokulara uygulanan RT olarak tanımlanmaktadır.

RP sonrası BKN riski yüksek olan hastalarda klinik nüks riskini ya da progresyon riskini azaltmak amacıyla "Adjuvan RT mi Salvage RT mi yapılmalı, Adjuvan RT veya Salvage RT ile androjen deprivasyon tedavisi (ADT) uygulanıp uygulanmamasının sonuçlara etkisinin farklı olup olmadığı" tartışmalı konulardır.

RP sonrası yüksek nüks riski olan hastalarda (pozitif cerrahi sınıra sahip pT2/pT3 ve GS 8-10) izleme karşı adjuvan RT' nin rolünü inceleyen dört randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bunlar; SWOG 8794, EORTC 22911, ARO 96-02 ve FİNNPROSTATE



GROUP 2019 çalışmalarıdır. Tüm bu çalışmaların ortak sonucu adjuvan RT, biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda önemli bir artış sağlamaktadır (5 ve 10 yıllık yaklaşık %20'lik bir avantaj). Özellikle cerrahi sınır pozitif olan hastalar adjuvan RT'den en çok fayda gören alt gruptur. Bu çalışmalar arasında sadece SWOG 8794 çalışmasında metastazsız sağkalım ve genel sağkalımda da iyileşme gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları değerlendirilirken her üç çalışmada da uygulanan adjuvan RT dozunun güncel dozlardan daha düşük olduğu, kullanılan RT tekniklerinin güncel teknikler olmadığı ve sadece ARO 96-02 çalışmasında RP sonrası ölçülemeyen PSA şartının arandığı ve aslında diğer çalışmalardaki PSA eşik değerlerinin ( $>0.4$  ng / ml) salvage RT uygulanan değerlerde olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Adjuvan RT'nin kötü patolojik göstergeleri olan hastalarda BKN gelişmesini anlamlı derecede azalttığı bilinmekle birlikte tüm hastalara adjuvan RT gerekip gerekmediği bilinmemektedir. Ayrıca RT'nin erken ve geç komplikasyonlarını da dikkate almak gerekmektedir. Bu sebeple RP'de kötü patolojik göstergeleri bulunan hastalara Adjuvan RT mi yoksa BKN ortaya çıktığında erken salvage RT mi uygulanması gerektiği tartışmalıdır.

Adjuvan RT ve salvage RT'nin etkinliklerine karşılaştırılan üç randomize çalışma bulunmaktadır. Bunlar; GETUG-AFU 17, RAVES ve RADICALS çalışmalarıdır. Bunlara ek olarak bu üç çalışmanın meta-analizide yayınlanmıştır. RAVES ve GETUG-AFU 17 çalışmalarının birincil sonlanım noktası biyokimyasal progresyonsuz sağkalım iken RADICALS için metastazsız sağkalımdır. Her üç çalışma içinde metastazsız sağkalım veya genel sağkalım verileri henüz rapor edilmemiştir. Her üç çalışmada da her iki tedavi için de biyokimyasal progresyonsuz sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu da hastaların çoğunda adjuvan RT'den kaçınılması gerektiğini göstermektedir. Ek olarak, erken salvaj RT grubunda derece  $> 2$  genitoüriner yan etkiler ve derece 3-4 üretral darlıklar daha az görülmüştür. Ancak bu çalışmaların sonuçları yorumlanırken şunlar da göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak; çalışmaların tümünde medyan salvage RT öncesi PSA  $0.24$  ng/mL idi ve bu, erken salvaj RT'yi temel almak için kullanılan geleneksel PSA  $< 0,5$  ng/mL eşik seviyesinden çok daha düşüktür. Ayrıca bu çalışmalara dahil edilen advers patolojisi olan hasta sayısının (%10-20 arasında ISUP dereceli grup 4-5 ve pT3) az olması nedeniyle, adjuvan RT, olumsuz patolojisi olan yüksek riskli seçilmiş hastalarda önerilen bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

Abugharib ve ark. nın çalışmalarında 10 yıllık bi-

yokimyasal nüksüz sağkalım ile RP'den salvage RT'ye kadar geçen sürenin korelasyon göstermediği ancak salvage RT öncesi PSA değeri ile arasında yüksek korelasyon görüldüğü bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar optimal tümör kontrolü için PSA'nın  $0.5$  ng/ml eşik değerini beklemenin gereksiz olduğunu yani uygulanacak salvage RT'nin PSA'nın bu sınırı geçmeden uygulanmasının yararlı olacağını belirtmektedirler.

Adjuvan RT veya Salvage RT ile ADT veya kemo-terapötiklerin uygulanıp uygulanmamasının sonuçlara etkisinin farklı olup olmadığı bir diğer tartışma konusudur. Lokal olarak ilerlemiş hastalık için RP sonrası izleme karşı adjuvan dosetakseli karşılaştıran bir faz III randomize kontrollü çalışma, adjuvan dosetakselin herhangi bir onkolojik fayda sağlamadığını göstermiştir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında pN0 hastalarda adjuvan ADT önerilmemektedir. Salvage RT için ise GETUG 17 çalışmasında Salvage RT'ye ek ADT sadece RT'ye göre daha yüksek biyokimyasal nüksüz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise RT'ye hormon tedavisinin eklenmesi genel ve metastazsız sağkalım açısından herhangi bir fayda göstermemiştir. RTOG 9601 ve GETUG-16 çalışmalarında daha yüksek PSA değeri olanların, GS 8-10 olanların ve cerrahi sınır pozitifliği olanların salvage RT'ye ek olarak hormonal tedaviden daha yüksek yarar sağladığı saptanmıştır.

### 1.b. Radikal Prostatektomi Sonrası pN1 Hastalıkta Adjuvan Tedavi

RP sonrası lenf nodu pozitifliği olan hastalarda erken adjuvan hormonoterapinin kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirdiği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmaların çoğunlukla yüksek hacimli nodal hastalığı ve çoklu olumsuz tümör özellikleri olan hastaları içerdiği unutulmamalıdır.

8.074 pN1 hastasını içeren bir ABD Ulusal Kanser Veritabanı çalışması, tek veya çoklu olumsuz patolojik özelliklere sahip tüm erkeklerde ADT artı RT (pelvik LN'ler dahil) ve gözleme ve tek başına ADT'ye karşı genel sağkalımda iyileşme olduğunu bildirmektedir. Literatürün sistematik bir incelemesinde, ADT'li veya ADT'siz RT, lokal olarak ilerlemiş hastalığı ve daha yüksek sayıda pozitif lenf nodu olan erkeklerde sağkalımda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi RP sonrası lenf nodu pozitifliği olan hastalarda adjuvan RT uygulamasının sağkalıma katkı ve mortaliteyi azaltma açısından yararı görülmektedir, adjuvan RT ile birlikte ADT uygulamasının optimal yarar sağladığı da görülmektedir.

EAU Guidelines 2024 – ÖNERİLER	Öneri Düzeyi
pN0 hastalarda adjuvan ADT tedavisi önermeyin	Güçlü
Olumsuz patolojik özellikleri olan yüksek riskli hastalara (pN0) yalnızca adjuvan yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT)/hacimsel modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) artı görüntü kılavuzlu radyasyon tedavisi (IGRT) sunun (ISUP dereceli grup 4-5 ve pT3 ± pozitif cerrahi sınıır).	Güçlü
Nodal tutulum özelliklerine dayalı olarak, genişletilmiş bir lenf nodu diseksiyonu sonrasında pN1 hastalığı olan hastalarla üç tedavi seçeneğini tartışın: 1. Adjuvan ADT önerin 2. Ek IMRT/VMAT artı IGRT ile adjuvan ADT sunun 3. eLND ve < 2 düğüm ve bir PSA < 0,1 ng/mL ise gözlem önerin.	Zayıf

## 2. RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI PERSİSTAN PSA

RP'den sonra PSA, takip sürecinin bel kemiğidir. RP sonrası 4-8 hafta içerisinde PSA düzeyinin ölçülemez seviyeye inmesi beklenmektedir. RP sonrası PSA değerinin genel kabul edilen kriterlere göre 0.2 ng/ml den düşük olması beklenir, bu değerden yüksek PSA değeri biyokimyasal nüks olarak kabul edilir. Radikal prostatektomiden 6 hafta sonraki PSA değerinin  $\leq 0.1$  ng/ml olması "undetactable (tespit edilemez) PSA" olarak kabul edilmektedir. "Persistan PSA yüksekliği" kavramı ise undetectable PSA değeri ile biyokimyasal nüks arasında ara bir değerdir.

Hastaların % 5-20' si RP sonrası saptanabilir PSA'ya sahip olmaya devam eder. PSA değerinin yüksek seyretmesi öncelikle mikrometastazlar ve cerrahi sınır pozitifliğine bağlı rezidüel kanser olasılıklarını düşündürse de geride kalan benign prostat dokusunda ölçülebilir PSA nedeni olabilir.

PSA persistanlığının öngörücüleri daha yüksek vücut kitle indeksi, daha yüksek ameliyat öncesi PSA ve ISUP derecesi > 3 olmasıdır.

RP'den sonra persistan PSA'sı olanların büyük çoğunluğunda biyokimyasal nüks gelişse de tüm hastalarda hastalık nüksü görülmez. Xiang ve ark., RP'den 6-8 hafta sonra persistan PSA düzeyi > 0.1 ama < 0.2 ng/mL olan erkeklerde 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalımı % 50 olarak göstermişlerdir.

Persistan PSA'nın klinik önemini vurgulayan birçok çalışma vardır. PSA persistansı olan hastalarda olmayanlara göre, 1 ve 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağ-

kalım ve genel sağkalımın daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Preisser ve ark. persistan PSA'nın artan metastaz ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çok değişkenli Cox regresyon modellerinde, persistan PSA, metastaz, ölüm ve kansere özgü ölüm için bağımsız bir öngörücüyü temsil etmiştir.

Persistan PSA'sı olan hastalarda kemik taraması ve MRI ile standart görüntüleme, PSA değeri 2 ng/mL'nin altında olan erkeklerde düşük metastaz yakalama oranına sahiptir. Bununla birlikte, prostata özgü membran antijeni pozitron emisyon tomografisi (PSMA PET)'nin, RP sonrası PSA aralığı 0-0,19, 0,2-0,49, erkeklerde %33, %46, %57, %82 ve %97 pozitiflik oranlarıyla artık kanseri tanımladığı gösterilmiştir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında sonuçlar sonraki tedavi kararlarını etkileyecekse, persistan prostat spesifik antijeni > 0,2 ng/mL olan erkeklere PSMA PET taraması önerilmektedir.

RP sonrası önceden var olan bir metastazdan kaynaklanmayan persistan PSA'lı hastaların salvage RT ve/veya ADT almaları önerilmektedir. Salvage RT'nin persistan PSA hastalarında iyileşmiş genel ve kanser spesifik sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir. ARO 96-02 çalışmasında, 66 Gy ile salvage RT ile tedavi edilen persistan PSA'lı 74 hasta (0,1 ng/ml standart sınırdı) 10 yıllık takipte %63 klinik nüksüz sağkalım göstermişlerdir. RP sonrası persistan PSA'nın pT3 tümörlerin klinik progresyonu için önemli bir prognostik faktör olduğu da belirtilmiştir. Daha yüksek oranda uzak metastaz ve daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Choo ve ark. persistan PSA'yı PSA  $\geq 0,2$  ng/ml olarak tanımladıkları çalışmalarında RT'ye hormonoterapi eklenmesinin persistan PSA hastalarında progresyonsuz sağkalımı iyileştirebileceği bulunmuştur.

Mevcut veriler, RP'den sonra PSA persistanlığı olan metastazı olmayan hastaların erken agresif multimodallite tedavisinden fayda görebileceğini düşündürmektedir, ancak prospektif randomize kontrollü çalışmaların olmaması kesin önerileri zorlaştırmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Mottet N, Cornford, P., van den Bergh, R. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer. In: Mottet N, editor. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines2022.
- Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002;167(2 Pt 1):528-534.
- Würnschimmel, C., et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. Urol Oncol, 2021. 39: 830.e17.
- Passoni, N.M., et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. BJU Int, 2014. 114: 503.

5. Gandaglia G, Cozzarini C, Mottrie A, et al: The role of radiotherapy after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2015;17:53
6. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al: Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190:441-449.
7. Wiegel, T., et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*, 2014. 66: 243.
8. Thompson, I.M., et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*, 2009. 181: 956.
9. Bolla, M., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 2012. 380: 2018.
10. Hackman, G., et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol*, 2019. 76: 586.
11. Buscariollo, D.L., et al. Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. *Pract Radiat Oncol*, 2017. 7: e125.
12. Hwang, W.L., et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. *JAMA Oncol*, 2018. 4: e175230.
13. Parker, C.C., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 396: 1413.
14. Kneebone, A., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1331.
15. Sargos, P., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1341.
16. Abugharib, A., et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *J Urol*, 2017. 197: 662.
17. Ahlgren, G.M., et al. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. *Eur Urol*, 2018. 73: 870.
18. Shipley, W., et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Eng J Med*, 2017. 376: 417.
19. Carrie, C., et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1740
20. Ghavamian, R., et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol*, 1999. 161: 1223.
21. Messing, E.M., et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 472.
22. Gupta, M., et al. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int*, 2019. 123: 252
23. Tilki, D., et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int*, 2017. 119: 717.
24. Kimura, S., et al. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 2021. 13.
25. Fossati N, Karnes RJ, Colicchia M, et al: Impact of early salvage radiation therapy in patients with persistently elevated or rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2018;73:436-444
26. Bianchi L, Nini A, Bianchi M, et al: The role of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy for the prediction of clinical progression and cancer-specific mortality in node-positive prostate cancer patients. *Eur Urol* 2016;69:1142-1148.
27. Gandagli G, Boorjian SA, Parker WP, et al: Impact of postoperative radiotherapy in men with persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *Eur Urol* 2017;72:910-917
28. Ploussard, G., et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 150.
29. Moreira, D.M., et al. Definition and preoperative predictors of persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *BJU Int*, 2010. 105: 1541.
30. Xiang, C., et al. Prediction of Biochemical Recurrence Following Radiotherapy among Patients with Persistent PSA after Radical Prostatectomy: A Single-Center Experience. *Urol Int*, 2018. 101: 47.
31. Preisser, F., et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *Eur Urol*, 2019. 76: 106.
32. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 926.
33. Wiegel, T., et al. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 91: 288.
34. Choo, R., et al. Prospective study evaluating postoperative radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with pathologic T3 disease and/or positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 75: 407.

# Prostat Kanseri Küratif Tedavileri Sonrası İzole PSA Nüksünün Yönetimi

Selahattin BEDİR, Fahri Yavuz İLKI

RP veya RT uygulanan tüm hastaların %27 ile %53'ünde artan PSA seviyesi ile karşılaşılabilir. Metastaz; artan PSA seviyeleri ile önceden tahmin edilebilirken, doktorlar hastayı PSA'nın yükselmesinin doğal seyrinin uzun olabileceği ve ölçülebilir bir PSA'nın mutlaka klinik olarak belirgin metastatik hastalığa yol açmayabileceği konusunda bilgilendirmelidir. İzole PSA yükselmesi olan hastaları tedavi ederken doktorlar, metastatik hastalık ve ölüm başlangıcını geciktirmeye çalışırken, hastaların yaşam süresi (OS) veya yaşam kalitesini (QoL) asla etkilemeyecek hastalıklarda aşırı tedaviden kaçınma konusunda zorlu kararlarla karşı karşıya kalırlar. Bu hastalar için tedavi önerilerinin multidisipliner bir ekip ile tartışıldıktan sonra verilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Tedavi başarısızlığını tanımlayan PSA seviyesi, uygulanan birincil tedaviye bağlıdır. RP veya primer RT sonrası yükselen PSA seviyesine sahip hastalar, PSA seviyesi de dâhil olmak üzere çeşitli parametrelere bağlı olarak sonra gelişebilecek semptomatik metastatik hastalık açısından farklı risklere sahiptir. Bu nedenle, tedavileri karşılaştırırken doktorlar biyokimyasal rekürrens (BKR) sonuçlarını dikkatle yorumlamalıdır. Klinik hekimler, PSA artışını Avrupa Üroloji Derneği'nin belirlemiş olduğu BKR risk grupları ışığında değerlendirmelidir.

RP sonrası PSA'nın ölçülemez düzeye gelmesi yaklaşık iki ay kadar bir süre alır. RP sonrası üç yıla kadar altı ayda bir PSA takibi yapılması önerilir. Tedaviden yirmi yıl sonrasına kadar başlangıçtaki risk grubuna bağlı olarak yükselen PSA ile karşılaşılabilir. EAU düşük risk biyokimyasal rekürrens grubunda üç yıl sonra takip aralıkları uzatılabilir. Rekürrens oranlarının yaklaşık %50'si üç yılın sonrasında ortaya çıkar. Taki-

bin üçüncü yılından sonra yaşam beklentisi on yılın altına düştüğünde takip sonlandırılabilir. Nadir PSA düzeyi 0.01 ng/ml'nin altında olan hastalarda iki yıl içinde yaklaşık %96'sında rekürrens beklenmez. ISUP grade düzeyi ile pozitif cerrahi sınır durumu gibi karakteristik özellikleri ile birlikte nadir PSA düzeyi 0.01 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda PSA progresyonu tahmin edilebilir ve takip aralıkları düzenlenebilir. RP sonrası altı ay içinde PSA düzeyi 0.1 ng/ml'nin altına inen hasta grubunun %86'sında beş yılın sonunda PSA düzeyinin 0.2 ng/ml'nin altında olduğu rapor edilmiştir. RP sonrası, metastazları en iyi şekilde öngören eşik değer, PSA > 0.4 ng/mL ve artış gösteren bir değerdir. Ancak, ultra hassas PSA testlerine erişimle birlikte, bu seviyenin çok altında artan bir PSA, hastalar için endişe kaynağı olacaktır.

Primer RT'den sonra, kısa süreli hormonal manipülasyonla birlikte veya olmadan, RTOG-ASTRO Phoenix Konsensüs Konferansı'nın PSA başarısızlığı tanımı "PSA'nın nadir değerinden 2 ng/mL'den fazla herhangi bir artışı, serumdaki nadir değer konsantrasyonuna bakılmaksızın" olarak tanımlanmıştır. HIFU veya kriyoterapi sonrası ise, klinik progresyon veya sağkalım ile doğrulanmış hiçbir sonuç yoktur. Bu nedenle alternatif lokal tedavilerden sonra kabul edilebilir bir PSA eşik değeri için kesin bir öneri vermek mümkün değildir.

## BİYOKİMYASAL REKÜRRENS

PSA nüksü teşhisi konulduktan sonra, bu nüksün lokal mi yoksa uzak bölge metastazından mı geliştiğini belirlemek önemlidir. Bir sistematik derleme ve meta-analiz, BKR'nin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini

**Tablo 1.** Biyokimyasal Rekürrens Gelişen Hastalarda EAU Risk Kategorisi

	EAU Düşük Risk BKR	EAU Yüksek Risk BKR
RP sonrası	PSA-DT 1 yıldan uzun olması ve patolojik ISUP grade 4'ün altında olması	PSA-DT 1 yıl ve daha kısa olması ve patolojik ISUP grade 4 veya 5 olması
RT sonrası	Biyokimyasal nükse kadar geçen sürenin 18 aydan uzun olması ve biyopsi ISUP grade 4'ün altında olması	Biyokimyasal nükse kadar geçen sürenin 18 aydan kısa olması ve biyopsi ISUP grade 4 veya 5 olması

araştırmış ve BKR yaşayan hastalarda uzak metastaz, prostat kanserine özgü ölüm ve genel ölüm riskinin arttığı sonucuna varmıştır. Ancak, BKR'nin ölüm riski etkisi oldukça değişkendir. RP sonrası, bu etkinin boyutu HR 1.03 (95% CI: 1.004–1.06) ile HR 2.32 (95% CI: 1.45–3.71) arasında değişmektedir. Primer radyoterapi (RT) sonrası, minimal komorbiditesi olan erkeklerde bile sekiz ile on yıllık takip süresinde genel sağkalım oranları yaklaşık %20 daha düşüktür.

Metastaz, prostat kanserine özgü ölüm ve genel ölüm riski; başlangıçtaki klinik ve patolojik faktörler (örneğin, T kategorisi, PSA, ISUP derece grubu) ve PSA kinetiği (PSA-çiftlenme süresi [PSA-DT] ve PSA nüksüne kadar geçen süre) ile tahmin edilebilir.

Tüm BKR hastalarının benzer sonuçlara sahip olmayacağı göz önüne alındığında, hastaların iki risk kategorisine ayrılması önerilmiştir. RP ve RT sonrası 'EAU Düşük-Risk' veya 'EAU Yüksek-Risk' BKR olarak sınıflandırma, yakın zamanda bir Avrupa kohortunda doğrulanmıştır (Tablo-1).

## İZOLE PSA YÜKSEKLİĞİNDE GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Görüntüleme yöntemleri tedavinin değişmesi gerektiği ve bunun sonucunda daha iyi iyileşme sağlanabileceği durumlarda önem kazanmaktadır. Ancak pratikte nüks düşünüldüğünde yapılan görüntülemenin sonuçlarına ilişkin mevcut veriler oldukça kısıtlıdır. İzole PSA nüksü gelişen hastalarda lenf nodu dahil metastazların belirlenmesinde başvuru olan görüntüleme yöntemleri şu şekildedir:

### 1) Kemik Taraması ve Abdominopelvik BT

Radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapi (RT) sonrası biyokimyasal rekürrens (BKR), genellikle klinik metastazlardan ortalama yedi ile sekiz yıl önce ortaya çıkar. Bu nedenle konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin (kemik taraması ve abdominopelvik BT) tanısal verimliliği asemptomatik hastalarda düşüktür. RP sonrası sadece PSA nüksü olan erkeklerde, PSA seviyesi

< 7 ng/mL olduğunda pozitif bir kemik taraması olasılığı %5'in altındadır. RP sonrası BKR olan hastaların yalnızca %11–14'ünde pozitif BT bulguları bulunur. RP sonrası BKR olan 132 erkekte oluşan bir seride, pozitif BT bulguları ile ilişkili ortalama PSA seviyesi 27.4 ng/mL ve PSA yükselme hızı ise 1.8 ng/mL/ay olarak bulunmuştur.

### 2) Kolin Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

İki farklı meta-analizde; BKR olan hastalarda kolin PET/BT'nin tüm nüks bölgeleri için kombine duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %86–89 ve %89–93 olarak bulunmuştur. Kolin PET/BT kemik taramasında tek bir metastaz görülen hastalarda birden fazla kemik metastazını saptayabilir ve RP sonrası BKR olan ve kemik taraması negatif olan hastaların %15'ine kadar kemik metastazı pozitifliği gösterebilir. Kolin PET/BT'nin özgüllüğü de kemik taramasından daha yüksektir aynı zamanda daha az yanlış pozitif ve belirsiz bulguya sahiptir.

Ancak kolin PET/BT ile lenf nodu metastazlarının saptanması tekniğin göreceli olarak düşük duyarlılığı nedeniyle sınırlıdır. Kolin PET/BT'nin duyarlılığı; PSA seviyesi ve kinetiğine güçlü bir şekilde bağlıdır. RP sonrası BKR olan hastalarda, PSA seviyesi < 1 ng/mL olduğunda PET/BT saptama oranları sadece %5–24 iken, PSA seviyesi > 5 ng/mL olduğunda bu oran %67–100'e yükselir. Sınırlamalarına rağmen kolin PET/BT primer tedavi sonrası BKR olan hastaların %18–48'inde medikal yönetimi değiştirebilecek etkinliğe sahiptir.

Kolin PET/BT; yalnızca küratif lokal-bölgesel kurtarma tedavisi için uygun olan hastalara önerilmelidir.

### 3) Florid PET/BT

18F-NaF PET/BT; kemik metastazlarını tespit etmede kemik taramasına göre daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Ancak 18F-NaF PET/BT'nin özgüllüğünün nispeten düşük olması ve yumuşak doku metastazlarını değerlendirememesi gibi sınırlamaları vardır.

#### 4) Flusiklovin PET/BT

18F-Flusiklovin PET/BT; ABD ve Avrupa'da onay almış olup, bu nedenle prostat kanserine özgü yaygın olarak temin edilebilen radyotracerlerden biridir. 18F-Flusiklovin PET/BT BKR hastalarında nüks bölgesini tespit etmede kolin PET/BT'ye göre biraz daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. BKR olan 596 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, flusiklovin PET/BT genel tespit oranı %67.7 olarak bulunmuş; lezyonlar ya lokal seviyede (%38.7) ya da pelvik lenf nodlarında (%32.6) görüntülenebilmiştir. Flusiklovin PET/BT'nin duyarlılığı da PSA seviyesine bağlıdır ve PSA seviyesi < 1 ng/mL olduğunda duyarlılığın muhtemelen %50'nin altında olduğu tahmin edilmektedir.

RP sonrası rekürrens gösteren hastalarda 18F-flusiklovin PET/BT'nin salvaj radyoterapi kararına yönelik etkisini değerlendiren prospektif bir randomize kontrollü çalışmada; toplam dahil edilen 79 hastadan 28'inde (%35.4) 18F-flusiklovin PET/BT sonrası radyoterapötik yönetim değişmiştir. 18F-Flusiklovin PET/BT, konvansiyonel görüntülemeye (abdominopelvik BT veya MRI+kemik taraması) kıyasla tüm vücut (%79.7'ye karşı %13.9,  $p < 0.001$ ), prostat yatağı (%69.6'ya karşı %5.1,  $p < 0.001$ ) ve pelvik lenf nodlarında (%38.0'a karşı %10.1,  $p < 0.001$ ) anlamlı derecede daha yüksek bir pozitiflik oranına sahipti. Ancak bu değişikliklerin sağkalım üzerinde pozitif yönde etkisini gösteren veriler henüz mevcut değildir.

#### 5) Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET/BT

PSMA PET/BT, BKR olan hastalarda iyi bir etki göstermiştir, ancak çoğu çalışma retrospektif tasarlandı için elde edilen sonuçlar sınırlıdır (Tablo3-4). 68Ga-PSMA PET'in nüks durumundaki öngörücü faktörleri, yüksek hacimli bir seriye dayanarak güncellenmiştir. Lezyon başına yapılan analizde yüksek duyarlılık (%75) ve özgüllük (%99) gözlemlenmiştir.

PSMA PET/BT, özellikle PSA seviyeleri < 1 ng/mL olduğunda, kolin PET/BT'ye göre önemli ölçüde daha hassas görünmektedir. Tedavi sonrası BKR olan ve medyan PSA seviyesi 0.83 ng/mL olan 314 hastayı içeren bir çalışmada, 68Ga-PSMA PET/BT 197 hastada (%67) pozitif bulundu. Başka bir prospektif çok merkezli çalışmada, RP (%41), RT (%27) veya her ikisi (%32) sonrasında BKR olan 635 hasta dahil edildi. Bu çalışmada, histopatolojik doğrulama (birincil son nokta,  $n = 87$ ) ile 68Ga-PSMA PET/BT'nin pozitif prediktif değeri (PPV) 0.84 (%95 CI: 0.75–0.90) ve bileşik referans standardına göre 0.92 (%95 CI: 0.75–0.90) olarak bulunmuştur. Sap-

**Tablo 2.** PSMA PET/BT rezidü kanser saptama oranları

PSA aralıkları	Rezidü prostat kanseri saptama oranı
0-0.19 ng/ml	%33
0.2-0.49 ng/ml	%46
0.5-0.99 ng/ml	%57
1-1.99 ng/ml	%82
2 ng/ml üzeri	%97

tama oranları PSA değeri ile anlamlı şekilde artmıştır (Tablo-2).

#### 6) Tüm Vücut ve Aksiyel MRI

Bütün vücut MRG, normal boyutlu lenf nodlarında erken metastatik tutulumun tespitindeki sınırlı değeri nedeniyle BKR hastalarında geniş ölçüde değerlendirilmemiştir. BKR'li 68 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, kemik metastazlarını teşhis etmede DW-MRG'nin tanısal performansı, 68Ga-PSMA PET/CT ve 18NaF PET/CT'ye göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

**Tablo 3.** Radikal Prostatektomi Sonrası PSA Yüksekliğinde EAU'nun Görüntüleme Önerileri

Öneriler	Güç derecesi
PSMA PET/BT; PSA düzeyi > 0.2 ng/mL olduğunda ve sonuçlar sonraki tedavi kararlarını etkileyecekse uygulanmalıdır (EAU biyokimyasal nüks risk grupları).	Zayıf
PSMA PET/BT mevcut değilse ve PSA düzeyi $\geq 1$ ng/mL ise, sonuçlar sonraki tedavi kararlarını etkileyecekse flusiklovin PET/BT veya kolin PET/BT görüntülemesi yapılmalıdır.	Zayıf

**Tablo 4.** Radyoterapi Sonrası PSA Yüksekliğinde EAU'nun Önerileri

Öneriler	Güç derecesi
Lokal kurtarma tedavisine uygun olan hastalarda anormal bölgeleri tespit etmek ve biyopsilere rehberlik etmek için prostat manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır.	Zayıf
Küratif kurtarma tedavisine uygun olan hastalarda PSMA PET/BT (mevcutsa) veya flusiklovin PET/BT ya da kolin PET/BT yapılmalıdır.	Güçlü

## RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI LOKAL REKÜRRENS

Anastomoz biyopsilerinin duyarlılığı, özellikle PSA seviyeleri < 1 ng/mL olduğunda düşüktür. SRT genellikle

lokal nüksün histolojik kanıtı olmaksızın BKR'ye dayanarak kararlaştırılır. Prostata uygulanan doz genellikle tek tip olur. Bu nedenle, çoğu hasta lokal görüntüleme yapılmadan SRT uygulanır.

RP sonrası BKR'li hastalarda 68Ga-PSMA PET/BT'nin tespit oranları PSA seviyesinin artmasıyla yükselebilir. PSMA PET/BT çalışmalarında, RP sonrası nükslerin önemli bir kısmının, düşük PSA seviyelerinde bile prostat fossa'sı dışında yer aldığı gösterilmiştir. 68Ga-PSMA PET ve MRG'yi birleştirmenin, tek başına 68Ga-PSMA PET/CT'ye kıyasla lokal nükslerin tespitini iyileştirebileceği düşünülmektedir.

## RADYOTERAPİ SONRASI LOKAL REKÜRRENS

RT sonrası BKR'li hastalarda biyopsi durumu; (biyopsilerin ilk tedaviden 18-24 ay sonra alınması koşuluyla) sonucun önemli bir belirleyicisidir. Lokal kurtarma tedavi seçeneklerinin morbiditesi göz önüne alındığında, hastayı tedavi etmeden önce lokal nüksün histolojik kanıtını elde etmek gereklidir. MRG, lokal nüksü belirlemede iyi sonuçlar vermiştir ve biyopsi hedeflemesi ve lokal kurtarma tedavisinin yönlendirilmesi için kullanılabilir ancak lokal nüksün hacmini biraz küçük gösterebilir. PSMA PET/BT de RT sonrası lokal nüksleri tespit edebilir ve PSMA PET/BT ile MRG arasındaki uyum, kanser nüksünü güçlü bir şekilde düşündürür.

## İZOLE PSA NÜKSÜNÜN TEDAVİSİ

### Radikal Prostatektomi Sonrası İzole PSA nüksünün tedavisi

#### 1) Salvaj Radyoterapi (SRT)

Erken SRT, RP sonrası PSA'sı yükselen hastalar için tedavi olanağı sunar. Boorjian ve ark., 856 SRT hastası ile 1.801 SRT uygulanmayan hastayı karşılaştırdığında, SRT ile sistemik ilerleme riskinin %75 azaldığını bildirmiştir. PSA seviyeleri 0,1-0,2 ng/mL'yi aşan RP sonrası hastalarda SRT'yi değerlendiren RAVES ve RADICAL çalışmaları, 5 yıllık BKR'den kurtulma ve BKR'siz sağkalım oranlarını %88 olarak göstermiştir. Tilki ve ark. BKR'li 1832 hastanın analizinin sonuçlarını göstermiştir; %32,9'u (n = 603) hormonoterapi olmadan SRT almış, 1229'u (%67,1) gözlemsel bir strateji izlemiştir. Medyan takip süresi 95,9 aydı. Medyan toplam SRT dozu 70,2 Gy idi. 1:1 eğilim skoru eşleştirmesi sonrası, RP'den 15 yıl sonra SRT ve SRT almayanlar için MFS ve OS oranları sırasıyla %84,3 ve %76,9 (p < 0.001) ile %85,3 ve %74,4 (p = 0.04) olarak bulun-

muştur. BKR'deki PSA seviyesinin prognostik olduğu gösterilmiştir [953]. PSA seviyesi > 0,5 ng/mL'yi aşmadan önce tedavi edilen hastaların %60'ından fazlası saptanamayan PSA seviyelerine ulaşmış ve bu da beş yıl sonra yaklaşık %80 oranında progresyon olmaması anlamına gelmektedir.

EAU'nun BKR tanımları dışarıdan doğrulanmış olup, bireyselleştirilmiş tedavi kararları için faydalı olabilir. SRT'si için bir endikasyon olmasına rağmen, EAU BKR 'Düşük Risk' grubunda 'bekle ve gör' stratejisi bir seçenek olarak kalmaktadır.

#### 2) Androjen Deprivasyon Terapisi (ADT) ile kombine salvaj radyoterapi

RTOG 9601 verileri, SRT'ye iki yıllık bikalutamid (150 mg günde bir) eklemenin hem kanser spesifik sağkalım hem de genel sağkalım yararı sağladığını göstermektedir. Ancak bu verileri yorumlarken, RTOG 9601'in eski radyasyon dozajları (< 66 Gy) ve tekniğini kullandığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta risk profili açısından kombinasyon tedavisi sunulup sunulmayacağı ve optimal kombinasyonun (LHRH veya bikalutamid) hangisi olduğu sorusu hâlâ çözülememiştir. EAU BCR risk sınıflandırması bu konuda yol gösterici olabilir.

#### 3) Salvaj lenf nodu diseksiyonu

Pelvisteki tekrarlayan nodal metastazların cerrahi yönetimi, birkaç retrospektif analizin olmuştur. Bildirilen beş yıllık BCR'siz sağkalım oranları %6 ile %31 arasında değişmektedir. Beş yıllık genel sağkalım yaklaşık %84 olarak bildirilmiştir. Biyokimyasal nüks oranlarının, kurtarma cerrahisi sırasında PSA seviyesine, pozitif nodların sayısına ve konumuna bağlı olduğu bulunmuştur.

## RADYOTERAPİ SONRASI İZOLE PSA NÜKSÜ TEDAVİSİ

Bu hastalardaki tedavi seçenekleri, EAU BKR risk kategorilerine göre relaps sırasında ADT veya kurtarma lokal prosedürleri ve 'bekle ve gör' yaklaşımıdır. Bir meta-analiz, primer radikal EBRT sonrası lokal olarak tekrarlayan prostat kanserinin yönetiminde kurtarma RP, kurtarma HIFU, kurtarma kriyoterapi, SBRT, kurtarma LDR BT ve kurtarma HDR BT'nin etkinliğini ve toksisitesini karşılaştıran çalışmaları içermiştir. Sonuçlar, iki ve beş yıllık BKR'siz sağkalım oranlarını içermektedir. Bu yöntemler arasında nüksüz sağkalım (RFS) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

## 1) Salvaj prostatektomi (SRP)

RT sonrası kurtarma RP, radyasyonun neden olduğu fibrozis ve zayıf yara iyileşmesi riski nedeniyle primer cerrahiye kıyasla daha zor bulunmuştur. 414 hastayı içeren çok merkezli bir analizde, beş yıllık BKR'siz sağkalım, kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %56,7, %97,7 ve %92,1 olarak bildirilmiştir.

Genel olarak; SRP yalnızca düşük komorbiditesi olan, en az on yıl yaşam beklentisi bulunan, SRP öncesi PSA seviyesi < 10 ng/mL olan, ilk biyopsi ISUP derecelendirme grubu ≤ 3 olan, SRP öncesinde lenf nodu tutulumu veya uzak metastatik hastalık kanıtı olmayan ve başlangıçtaki klinik evrelemesi T1 veya T2 olan hastalarda düşünülmelidir.

## 2) Prostatın salvaj kriyoablasyonu

Prostatın kurtarma kriyoablasyonu (SCAP), kurtarma radikal prostatektomiye (SRP) bir alternatif olarak önerilmiştir. Çünkü potansiyel olarak daha düşük morbidite riski ve eşit etkinliği vardır. Bir sistematik derlemede toplam 32 çalışma SCAP'ı değerlendirmiş ve toplamda 5.513 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu (%93) tüm prostat hacmine SCAP almıştır. SCAP için iki yıllık BKR olmadan sağkalımın düzeltilmiş toplu analizi %67,49 (95% CI: %61,68–%72,81) ve beş yıllık BKR'siz sağkalım %50,25 (95% CI: %44,10–%56,40) olarak bulunmuştur.

## 3) Salvaj re-irradiation

İyi performans durumu, primer lokalize prostat kanseri, iyi idrar fonksiyonu ve histolojik olarak kanıtlanmış lokal nüksü olan dikkatlice seçilmiş hastalar, salvaj brakiyoterapi (SABT) için adaydır.

Stereotaktik ablasyon vücut radyoterapisi (CyberKnife® veya linak bazlı tedavi), radyoterapi sonrası lokal nüksü tedavi etmek için potansiyel olarak uygun yeni bir seçenektir. Dikkatlice seçilmiş, iyi bir IPSS skoruna sahip, obstrüksiyonu olmayan, iyi performans durumu bulunan ve histolojik olarak kanıtlanmış lokal nüksü olan hastalar SABR için potansiyel adaydır.

## 4) Salvaj HIFU

Salvaj HIFU, radyasyon tedavisine bağlı nüks eden prostat kanseri için alternatif bir termal ablasyon seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. SCAP'tan nispeten daha yeni olduğu için kurtarma HIFU ile ilgili veriler daha sınırlıdır. Bir sistematik derleme ve meta-analiz, kurtarma HIFU'yu değerlendiren 20 çalışmayı (n = 1.783) ele almıştır. Hastaların büyük çoğunluğu (%86) tüm

prostata kurtarma HIFU tedavisi almıştır. Kurtarma HIFU için iki yıllık BKR olmadan sağkalımın düzeltilmiş toplu analizi %54,14 (95% CI: %47,77–%60,38) ve beş yıllık BKR'siz sağkalım %52,72 (95% CI: %42,66–%62,56) olarak bulunmuştur.

Tüm bu tedavilere ek olarak aktif izlem de bazı hasta grubunda alternatif düşünce olarak yerini tutmaktadır. Nüks eden hastalarda metastaz gelişimine kadar geçen medyan süre 8 yıl ve metastazdan ölüme kadar geçen medyan süre ise 5 yıl olacaktır. EAU Düşük Riskli BKR özelliklerine sahip hastalar, on yıldan az yaşam beklentisi olan hastalar veya kurtarma tedavisi görmek istemeyen hastalar için aktif takip uygulanabilir bir seçenek olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Amling, C.L., et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*, 2001. 165: 1146.
2. Toussi, A., et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol*, 2016. 195: 1754.
3. Stephenson, A.J., et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3973.
4. Roach, M., 3rd, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65: 965.
5. Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 75: 967.
6. Jackson, W.C., et al. Intermediate Endpoints After Postprostatectomy Radiotherapy: 5-Year Distant Metastasis to Predict Overall Survival. *Eur Urol*, 2018. 74: 413.
7. Choueiri, T.K., et al. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. *Cancer*, 2010. 116: 1887.
8. Freiburger, C., et al. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on overall survival. *Radiat Oncol*, 2017. 12: 98.
9. Royce, T.J., et al. Surrogate End Points for All-Cause Mortality in Men With Localized Unfavorable-Risk Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy vs Radiation Therapy Plus Androgen Deprivation Therapy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 652.
10. Tilki, D., et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*, 2019. 75: 896.
11. Van Damme, J., et al. Comparison of (68)Ga-Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography Computed Tomography (PET-CT) and Whole-Body Magnetic Resonance Imaging (WB-MRI) with Diffusion Sequences (DWI) in the Staging of Advanced Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*, 2021. 13.
12. Van Nieuwenhove, S., et al. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*, 2022. 55: 653.



13. Eiber, M., et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. *J Magn Reson Imaging*, 2011. 33: 1160.
14. Zacho, H.D., et al. Prospective comparison of (68)Ga-PSMA PET/CT, (18)F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 1884.
15. Rouviere, O., et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*, 2010. 20: 1254.
16. Luiting, H.B., et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int*, 2020. 125: 206.
17. Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 11.
18. Boreta, L., et al. Location of Recurrence by Gallium-68 PSMA-11 PET Scan in Prostate Cancer Patients Eligible for Salvage Radiotherapy. *Urology*, 2019. 129: 165.
19. Guberina, N., et al. Whole-Body Integrated [(68)Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol*, 2020. 22: 788.
20. Freitag, M.T., et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in (68)Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 44: 776.
21. Dinis Fernandes, C., et al. Quantitative 3T multiparametric MRI of benign and malignant prostatic tissue in patients with and without local recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy. *J Magn Reson Imaging*, 2019. 50: 269.
22. Dinis Fernandes, C., et al. Quantitative 3-T multi-parametric MRI and step-section pathology of recurrent prostate cancer patients after radiation therapy. *Eur Radiol*, 2019. 29: 4160.
23. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 926.
24. Boorjian, S.A., et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol*, 2009. 182: 2708.
25. Tilki, D., et al. Salvage Radiotherapy versus Observation for Biochemical Recurrence following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Matched Pair Analysis. *Cancers (Basel)*, 2022. 14.
26. Stish, B.J., et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3864.
27. Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2014. 65: 1034.
28. Suardi, N., et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol*, 2015. 67: 299.
29. Ploussard, G., et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 76: 493.
30. Valle, L.F., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*, 2021. 80: 280.
31. Gontero, P., et al. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. *J Urol*, 2019. 202: 725.
32. Marra, G., et al. Oncological outcomes of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer in the contemporary era: A multicenter retrospective study. *Urol Oncol*, 2021. 39: 296 e21.
33. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281: 1591.

# Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinin Yönetimi

Asaf DEMİRBAĞ, Sakıp ERTURHAN

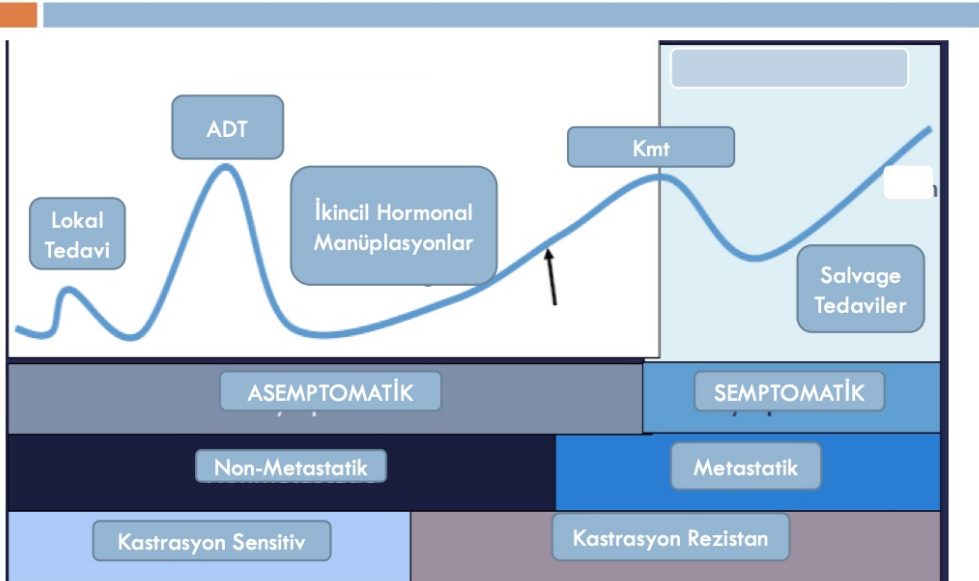
## GİRİŞ

Prostat kanserinin doğal seyri üç dalgalanma göstermektedir (Tablo 1). Erken evrede tanı alan hastalar lokal tedavilerden (radikal prostatektomi veya radyoterapi) fayda görmekte ve hatta tam kür sağlanabilmektedir. Buna karşın lokal tedavilerden yeterli cevap alamayan, rekürrens gösteren veya ileri evrede tanı alıp başlanan hastalarda; ilk başta PSA'da dramatik bir düşmeyi takiben klinik semptomlarda gerileme ve genel bir iyilik hali oluşmaktadır. Ancak gleason skoru ve klinik evreye bağlı olmakla birlikte ortalama 12-36 ay süren bu dönemden sonra hastalıkta tekrar progresyon ortaya çıkmakta, PSA'da artışla birlikte klinik semptomlar tekrar yükselişe geçmektedir. ADT sonrası progresyon gelişen bu ikinci döneme kastrasyon dirençli prostat

kanseri (KRPCa) adı verilmektedir. Tanım olarak **tablo 2'**de de görüldüğü üzere; kastre düzeyde serum testosteron düzeyi şart olmak kaydıyla biyokimyasal veya radyolojik progresyondan birisini içermektedir.

Bu evreye gelen hastalarda ilk başlangıçta tümör, ikincil hormonal manüplasyonlara cevap verecek aşamada olabilir. Bu manüplasyonlar; antiandrojenin stoplanması, yüksek doz (150 mg/gün) bicalutamid'e geçilmesi, östrojen kullanımı, adrenolitik birtakım ajanların önerilmesi (ketakanazol) olarak sayılabilir. Bunlar içerisinde ilk yapılması gereken ise antiandrojenin stoplanmasıdır. Çünkü, progresyonun baş suçlularından sayılan androjen reseptör mutasyonunun varlığında antiandrojenler reseptör hipersensitivitesine yol açabilmekte ve kullanım amacının tam tersine hastalığı alevlendirmektedir. İkincil hormonal manüplasyonlar

Tablo 1. Prostat kanserinin doğal seyri



içerisindeki diğer alternatifler ise açıkcası günümüzde, aşağıda da anlatılacağı üzere pekçok diğer ilacın hayatımıza girmesi ile terk edilmiştir diyebiliriz. Bu konuda akılda tutulması gereken bir diğer husus da, KRPCa evresine geçmiş hastalarda eğer hasta semptomatikse ve PSA ikilenme zamanı kısa ise, ikincil hormonal manüplasyonlar ile zaman kaybetmeden yazıda detayları verilecek olan diğer tedavilere geçmenin (antiandrojen her halükarda kesilerek) daha akılcı olacağıdır (1).

Bu evredeki hastalarda tedavi seçeneklerine bakıldığında, 2004'e kadar çok fazla alternatif olmadığı görülmektedir. O dönemde; östrojenler, estramustin (östrojen+nitrojen mustard) ve mitoksantron kullanılmaktaydı. Ancak bunların hiçbirisinde prospektif randomize çalışmalarda (PRÇ) sağkalım avantajı gösterilemedi. 2004 yılında docataxel ile yapılan 2 PRÇ'da (Tax327 ve SWOG) sırasıyla median 2.5 ve 1.9 ay sağkalım avantajı gösterilmesi üzerine, docataxel KRPCa'de standart tedavi yaklaşımı haline geldi (2,3). Sadece bu iki çalışmada değil, pekçok iyi dizayn edilmiş çalışmada docataxelin; PSA cevabında, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı düzelmeye sağladığı rapor edildi. Takibinde 2010 yılına kadar yine tedavi anlamında bir yenilik gözlenmedi ve 2010'dan sonra pekçok yeni ilaç PRÇ'da sağkalım avantajı ile tedavi seçenekleri arasına eklendi (Tablo 3).

Yeni tedavi alternatiflerinin hayatımıza girmesi ile birlikte ortaya çıkan sorular, "hangi ilaç hangi hasta grubunda" ve "standart yaklaşım olarak kabul edilen docataxel'den önce mi (pre-kemo)? yoksa sonra mı (post-kemo)" şeklindeydi. Bir başka deyişle sıralı tedavinin nasıl oluşturulacağı idi. Avrupa Üroloji Kılavuzu (EAU)'nda bu hasta grubunda tedavi seçiminde gözönünde bulundurulması gereken faktörler şöyle sıralanmıştır:

- Hastanın metastatik mi? Yoksa nmKRPCa evresinde olduğu..
- Daha önce uygulanan tedaviler ve bu tedavilere verilen cevabın kalitesi
- PSA ikilenme zamanı
- Birlikte kullanılan ilaçlar ve ek co-morbidite

**Tablo 2. KRPCa Tanımı**

Kastre düzeyde serum testosteron (< 50 ng/dL veya 1.7 nmol/L) şart olmakla birlikte aşağıdaki iki kriterden birinin olması;

- a) Biyokimyasal progresyon: Birer hafta arayla bakılan 3 ardışık PSA değerinde nadir seviyenin >%50'si kadar artışı veya PSA > 2 ng/mL olması.
- b) Radyolojik progresyon : Kemik lezyonlarında  $\geq 2$  lezyon ortaya çıkması veya varsa yumuşak doku metastazlarında RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kriterlerine göre artışı olması.

- Androjen reseptör patway inhibitörleri (ARPI – Enzalutamid veya abiraterone benzeri..) ilaçlar arasında bilinen çapraz rezistans
- Bilinen genetik değişiklikler ve mikrosatellit instabilitesi
- Histolojik variant varlığı
- Yerel ilaç kullanım sırasını belirleyen kurumların yönergeleri

Kastrasyon dirençli evrede uygulanan tedavileri 4 döneme ayırabiliriz: Non metastatik evrede uygulananlar, metastatik evrede 1. sıra uygulananlar, metastatik 2. sıra uygulanan tedaviler ve 3. basamakta uygulanan tedaviler.

## 1. NON-METASTATİK KRPCa EVRESİ

Kastrasyon rezistan evreye gelmiş ancak halen metastaz göstermeyen, tüm KRPCa'ların yaklaşık %10-15'ini oluşturan bir hasta grubu mevcuttur. Bu hastaların ortalama 1/3'ü 1 yıl içerisinde kemik metastazı geliştirmektedir. Bu hastalarda yapılmış 3 PRÇ; **PROSPER** (Enzalutamid), **SPARTAN** (Apalutamid) ve **ARAMIS** (Darolutamid) çalışmalarıdır. Her 3 çalışmada da nmKRPCa hastaları alındığı için, genel sağkalımdan ziyade metastazsız sağkalım pirimer sonlanım noktası olarak alınmıştır. Ayrıca metastaz gelişimi açısından yüksek riskli, PSA ikilenme zamanı <10 ay olan hastalar dahil edilmiştir. Ancak metastaz araştırmasında konvansiyonel sintigrafi ve CT kullanılmış olması bu çalışmaların kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Her 3 çalışmada da kontrol grubu olarak alınan plaseboya karşı metastazsız sağkalım avantajı elde edilmiş olup, PROSPER çalışmasında (4) median 36.6 vs 14.7 ay [metastaz veya ölüm için HR: 0.29, %95 CI: 0.24–0.35, p < 0.001]; SPARTAN çalışmasında (5), 40.5 vs 16.2 ay [metastaz veya ölüm için HR :0.28, %95 CI: 0.23–0.35, p < 0.001] ve ARAMIS çalışmasında (6) 40.4 vs 18.4 ay (metastaz veya ölüm için HR : 0.41, %95 CI: 0.34–0.50; 2-sided p<0.0001] değerleri elde edilmiştir. Genel sağkalım dataları incelendiğinde her 3 çalışmada da 30 aydan fazla sağkalım yararı elde edilmiştir.

Bu ilaçların yan etki profillerine bakıldığında; PROSPER çalışmasında enzalutamid alan hastalarda en sık gözlenen yan etkiler; halsizlik (%33), sıcak basması (%13), hipertansiyon (%12), major kardiyovasküler olay (%5) ve mental bozukluk (%5) olmuştur. Ancak enzalutamid alan grupta grade  $\geq 3$  toksisite görülme oranı %31 iken sadece placebo alan hastalarda bu oranın %23 bulunması ilginçtir. SPARTAN çalışmasında ise apalutamid alan grupta en sık izlenen yan etkiler; halsizlik (%30), hipertansiyon (%24), deri

döküntüsü (%23), diyare (%20) ve kilo kaybı (%16) olmuştur. Ancak enza çalışmasına benzer şekilde Grade  $\geq 3$  toksisite oranı plaseboyla karşılaştırıldığında %45 vs %34 bulunmuştur. Bu alana en son giren darolutamid çalışmasında ise; halsizlik %12, hipertansiyon %6, artralji %8 ve anemi %5 oranında izlenmiş olup Grade  $\geq 3$  toksisite oranı plaseboyla karşılaştırıldığında %24 vs %19 olarak izlenmiştir.

## 2. METASTATİK KRPCA EVRESİ

### Docataxel

Yukarıda da vurgulandığı üzere KRPCA evresine gelmiş hastada ikincil hormonal manüplasyonlar için de uygun değilse standart tedavi docataxeldir (75 mg/m<sup>2</sup>). Doz aralığı ile ilgili değişik çalışmalar yapılmakla birlikte genel kabul edilen görüş, 3 haftada bir uygulanması ve beraberinde prednisolon 5mg 2x1 p.o (allerjik reaksiyonlardan kaçınmak için) verilmesi şeklindedir. Nitekim Tax 327 çalışmasında 3 haftada bir 75mg/m<sup>2</sup> dozu, 30 mg/m<sup>2</sup> haftalık doz ile mitoksantron 12mg/m<sup>2</sup> ile randomize edilmiş, median sağkalım sırasıyla; 18.9 ay, 17.4 ay ve 16.5 ay olarak bulunmuştur (p<0.001)(2). SWOG çalışmasında ise docataxel (60mg/m<sup>2</sup>), estramustin ile kombine edilmiş ve mitoksantronla karşılaştırıldığında median 17.5 aya, 15.6 ay anlamlı sağkalım avantajı gözlenmiştir (3).

Docataxel kullanımına bağlı oluşan yan etkiler içerisinde en sıklıkla gözlenenler (Tax327 ve SWOG'da sırasıyla); kardiyovasküler toksisite (%10 vs %47), hematolojik toksisite (%32 vs %53) ve nöropati (%30 vs %23) şeklindedir. Doz bağımlı yan etkiler artacağı için ve özellikle nöropati geri dönüşümsüz olduğu için docataxel tedavisi yapılan çoğu çalışmada 6 kürden fazla uygulanmamaktadır.

### Abirateron

Yeni jenerasyon androjen biyosentez inhibitörü olup sitokrom p450 c17 üzerinden iki kritik enzimi (17  $\alpha$  hidrosilaz ve 17-20 liyaz) bloke ederek etki göstermektedir. ACTH üzerinden gerçekleştirilen bu döngüde abirateronun bloke ettiği bu iki enzim nedeniyle ortamda pregnenolon artışı oluşmakta ve bu da kortikosteron ve aldesteron artışına yol açabilmektedir. Sonuçta vücutta su tutulumuna bağlı; hipertansiyon ve hipopotasemi gibi problemler oluşabilmektedir. Abirateronun bu yan etkisini minimize etmek amaçlı prednizolon ile kombine kullanmak gerekmektedir. Kullanım dozu 1000mg/gün olup 5 mg/gün prednizolon ile birlikte verilmektedir. Karaciğerde metabolize olduğu için tran-

saminazların özellikle ilk 3 ayda yakın monitörize edilmesi gerekmektedir (1).

Post-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-301 çalışmasında abirateron, plasebo ile karşılaştırıldığında; median 20.2 ay takipte genel sağkalımı anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir (15.8 vs 11.8 ay, HR:0.74, p<0.0001). Bu çalışmada yukarıda bahsedilen volüm yüklenmesine bağlı oluşan grade 3-4 yan etkiler; %2 hipertansiyon, %4 hipopotasemi ve %1 ödem şeklinde rapor edilmiştir (7).

Pre-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-302 çalışmasında ise; asemptomatik veya orta derecede semptomatik 1088 mKRPCa hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktası radyolojik progresyonsuz sağkalım (rPFS) ve genel sağkalım olan çalışmada; median 22.2 ay izlemde rPFS; median 16.5 vs 8.2 ay, HR:0.52, (p<0.0001) abirateron lehine bulunurken, genel sağkalım da median 34.7 vs 30.3 ay, HR: 0.81, (p=0.0033) yine abirateron kolunda daha iyi bulunmuştur (8).

### Enzalutamid

İlk öncül çalışmalarda MDV3100 adıyla bilinen enzalutamid, yeni jenerasyon androjen reseptör blokleri olup dihidrotestosteronun hem hedef hücre yüzeyinde hem de nukleus üzerindeki reseptörlerini bloke etmektedir. Post-kemo hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği **AFFIRM** çalışmasında 160 mg/gün enzalutamid plasebo ile karşılaştırılmış ve PSA cevabında (%54 vs %2), PSA progresyonuna kadar geçen sürede (8.3 vs 3 ay) ve genel sağkalımda (18.4 vs 13.6 ay) anlamlı düzelleme sağladığı gösterilmiştir (9). Enzalutamidin pre-kemo dönemde kullanımına ait **PREVAIL** çalışmasında ise plasebo kolunda aşırı ölüm nedeniyle erken sonlandırılmış ve radyolojik progresyonsuz sağkalım, PSA progresyonsuz sağkalım ve sitotoksik kemoterapiye geçiş süresinde anlamlı uzama ve ölüm riskinde %29 azalma sağladığı gösterilmiştir (10). PREVAIL çalışmasının uzatılmış takip sürelerini içeren update verileri 2017'de yayınlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım verilerine 20 ay, genel sağkalıma 9 ay eklenen bu çalışmada, enzalutamidin radyolojik progresyon riskini %68, ölüm riskini %23 azalttığı gösterilmiştir (hazard ratio [HR] sırasıyla 0.32 ve 0.77, %95 confidence interval [CI] 0.28-0.37; p<0.0001 ve p=0.0002). Median genel sağkalım ise 35.3 vs 31.3 ay olarak bulunmuştur. Birbirine yakın gibi gözükse genel sağkalım dataları konusunda otörler, placebo kolunda 167 hastanın takip sürecinde progresyon nedeniyle enzalutamid koluna geçirildiği uyarısında bulunmaktadırlar (11).

## Ipatesertib

Yukarda da bahsedildiği üzere son 3 yıllık periyotta moleküler onko-genetik alandaki gelişmeler sayesinde yeni ajanlar tedavi algoritmasına eklenmiştir. 10. Kromozomda kodlu tümör supresör özellikteki PTEN (phosphatase and tensin homologue ) genindeki delesyon, PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase)/AKT (Protein kinase B) yolağını aktive etmektedir. Agresif seyirli prostat kanserine yol açan sözkonusu bu delesyon, tüm mKRPCa'ların yaklaşık %40-60'ında tespit edilmektedir. Ipatesertib ise AKT'nin 3 izoformuna bağlanarak inhibisyon sağlamakta ve bu sayede tümör hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını engellemektedir (12).

Çok merkezli prospektif randomize faz III çalışmanın ilk verileri 2020 ESMO kongresinde sunulmuştur. 1101 hasta, 1:1, ipat +abirateron+prednizolon ve plasebo+abi+ prednizolon kollarına randomize edilmiştir. Median takip süresi 19 ay olup rPFS 18.5 vs 16.5 ay (HR: 0.77; %95 CI: 0.61,0.98; P = 0.0335) ipatesertib lehine bulunmuştur. Ancak ciddi yan etki (cilt döküntüsü ve diyare) oranının %40 ve yan etkiye bağlı tedaviyi bırakma oranının %21 olması düşündürücüdür (13). Genel sağkalım dataları henüz hazır olmayan ipatesertib, monoterapiden çok kombinasyon çalışmalarının bileşeni olacak gibi gözükmektedir.

## Kabazitaxel

Docataxele benzer şekilde taxan derivesidir. Referans çalışması olan **TROPIC** çalışmasında cabazitaksel (25 mg/m<sup>2</sup>), mitoksantron (12 mg/m<sup>2</sup>) ile karşılaştırıldığında PFS ( 2.8 vs 1.4 ay) ve genel sağkalımda (15.1 vs 12.7 ay) anlamlı uzama sağladığı gösterilmiştir. Ancak kabazitaxel kullanan hastalarda %82 nötropeni, %8 febril nötropeni ve %6 grade 3 diyare gelişebileceği, ilacın hospitalizasyon altında ve granülosit monosit-koloni stimulan faktör (GM-CSF) desteğinde kullanılması gerektiği akıldaki tutulmalıdır (14). Kabazitakselin pirimer mKRPCa hastalarında docataxel yerine kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada docataxel'e üstünlüğü gösterilememekle birlikte daha toksik olduğu gösterilmiştir (15). Yine yan etkilerinin azaltılmasına yönelik doz eskalasyon çalışmasında 20 mg/m<sup>2</sup> dozun geleneksel doz olan 25 mg/m<sup>2</sup>'e göre bir farkının olmadığı ve yan etkilerin daha az gözlemlendiği tespit edilmiştir (16).

## Sipuleucel-T

Terapötik kanser aşısı grubunda olan sipuleucel-T aktif hücresel immün cevabı artırarak etki etmektedir. Yöntemde, önce hastanın periferik kanından beyaz küre

hücreleri toplanmakta ve hücre kültüründe prostat kanser hücreleri ve GM-CSF ile temas ettirilerek T hücrelerine tümörle nasıl savaşması gerektiği öğretilmekte, daha sonra da hastaya tekrar verilmektedir. Verilirken de vücutta prostat kanser hücrelerini bulması amaçlı prostatik asit fosfataz ile işaretlenmektedir.

Referans çalışması olan **IMPACT** çalışmasında, metastatik asemptomatik, pre-kemo hastalar dahil edilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında, PSA cevabında ve median progresif hastalık ortaya çıkma zamanında fark bulunmamış, buna karşın median 4.1 ay (25.8 vs 21.7 ay) sağkalım avantajı gözlenmiştir (17). Ancak Sipuleucel-T ile daha sonra süregelen yeni çalışmalar yapılmaması ve yüksek maliyeti nedeniyle çok da yaygınlaşmamıştır.

## Radium-223

Bir alfa emitter olan radium 223, mKRPCa hastalarında kemik koruyucu tedavi olarak kullanılmaya başlanmış ancak PRÇ'da sağkalım avantajı gösterilmesi üzerine tedavi algoritması içerisine girmiştir. Dört haftada 1 kez 50 kBq/kg toplam 6 enjeksiyon yapılmakta olup B partikülleri ile karşılaştırıldığında salınım enerjisi daha yüksek, salınım alanı daha dardır (<100 micron). Bunun anlamı, klinik etkinliği yüksek, yan etkinin az olması şeklindedir. **ALSYMPCA** çalışmasında, bir kısmı docataxel almış, bir kısmı da docataxel almaya uygun olmayan veya ret eden hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında, kemik koruma ile ilgili hedefleri tutturduğu ve ilk kemikle ilişkili olay ortaya çıkma süresini median 5.8 ay uzattığı, daha da önemlisi median 3.6 ay (14.9 vs 11.3) sağkalım avantajı oluşturduğu gösterilmiştir (18).

Radium 223 diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, baştaki grafikte yukarıya tırmanan, semptomatik, metastatik ve %60'ı post-kemo hastalarda uygulandığı görülmektedir. Dolayısıyla, yeni endikasyonlarla, yeni tanı almış, asemptomatik veya minimal metastatik hastalarda sonuçları belki de çok daha iyi olabilecektir.

## Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitörleri

Bu grubun iki ilacı olaparib ve rucaparib olup ikisi de FDA onayı almıştır. Özellikle DNA tamir geni olan homologous recombination repair (HRR) geninde mutasyon olan hastalarda etkilidirler. Olaparib çalışması 2020'de yayınlanmıştır. Yukarda da değinildiği gibi bu noktadaki hastalar birden fazla tedavi seçeneği uygulanarak gelen hastalar olduğu için bu çalışmaya BRCA1/2 veya ATM mutasyonu taşıyan hastalar ile diğer HRR mutasyonu taşıyan hastalar alınmıştır. 1. Grubta; 385 hasta 2:1, olaparib ile almadığı ARPI grublarına rando-

mize edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım, 7.4 vs 3.6 ay ( HR: 0.34; %95 CI, 0.25 to 0.47; P<0.001) ve genel sağkalım 18.5 vs 15.1 ay (HR: 0.69, %95 CI: 0.50– 0.97, p = 0.0175;) olaparib lehine bulunmuştur. Ancak diğer HRR mutasyonları taşıyan grubta olaparib lehine sonuçlar oluşmamıştır. Ağrı kontrolü açısından da üstün bulunan olaparibe ait en sık gözlenen 2 yan etki, bulantı ve anemi olup yan etkiye bağlı tedaviyi kesme oranı %16 olarak bildirilmiştir. Fatal seyretmemesine rağmen hastaların %4.3'ünde pulmoner emboli gelişmesi de dikkat çekicidir (19). FDA, olaparibe sadece HRR mutasyonu gösterilen mKRPCa hastalarında onay vermiştir.

Rucaparib ise 405 *BRCA1*, *BRCA2* veya ATM gen değişimi olan mKRPCa hastasının dahil edildiği **TRITON** çalışmasında kullanılmıştır. 2. Kez docataxel veya ARPI verilen hastalardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; rPFS median 10.2 ay'a 6.4 ay ( HR 0.61; 95% CI, 0.47 to 0.80; p<0.001) rucaparip lehine bulunmuştur. En sık gözlenen yan etkiler; yorgunluk, bulantı ve anemi olup >Grade 3 yan etki hastaların %24'ünde gözlenmiştir. Genel sağkalım dataları henüz inmatürdür (20).

## Kombinasyon Tedavileri

### Abirateron/Prednizon + Olaparib

Birinci basamakta KRPCa hastalarında Abirateron/Prednizon (Abi+p) + olaparib (günde iki kez 300 mg) veya plasebo ile randomize çift kör, faz III bir çalışma (**PROpel**) yürütülmüştür. Hastalar (n=796) HRR gen mutasyonu durumuna bakılmaksızın çalışma tedavisine rastgele 1:1 oranında atanmıştır. Retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tümör dokusu ve dolaşımdaki tümör hücreleri DNA testleri ile belirlenmiştir. Birincil sonlanım noktası olan rPFS; 24,8 aya karşın 16,6 ay kombinasyon lehine anlamlı bulunmuştur ( p = 0.001) (21).

### Abirateron/Prednizon + Niraparib

Randomize, çift kör, faz III bir çalışmada (**MAGNITUDE**) Abi+prednizon+ niraparib 200 mg günde bir kez, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma prospektif olarak HRR -negatif ve HRR -pozitif olmak üzere 2 grubu içermektedir. HRR -negatif grup, 200 hasta ulaştıktan sonra tedavinin etkin olmaması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. HRR pozitif grubunda Niraparib'in Abi+p 'ye eklenmesi ile Abi+p +plasebo ile karşılaştırıldığında ilk sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalımda 16.5 aya 13.7 ay olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (p = 0.0217) (22).

Özellikle, Abi+p + niraparib alan BRCA 1/2 mutasyonlu 113 hasta önemli oranda radyolojik progresyonsuz sağkalımda fayda elde etmiştir. (p = 0,0007). (23)

Çift etkili bir tablette niraparib + Abi+p kombinasyonu, kemoterapinin klinik olarak endike olmadığı metastatik KRPCa ve BRCA 1/2 mutasyonları olan hastalar için EMA (European Medicines Agency) ve FDA tarafından onaylanmıştır.

### Enzalutamid +Talazoparib

PARP inhibitörü Talazoparib (günde 0.5 mg), randomize çift kör, faz III **TALAPRO-2** çalışmasında enzalutamidle kombine edilmiş ve kontrol grubu olarak tek başına enzalutamid/plasebo alınmıştır. Homolog rekombinasyon onarım yolunun durumundan bağımsız olarak Enzalutamid +Talazoparib' in anlamlı derecede daha iyi bir medyan rPFS sağladığı gösterilmiştir. Kontrol kolundaki 21,9 aya kıyasla kombinasyon için medyan değere henüz ulaşılmamıştır. Alt grup analizinde, HRR genleri mutasyonları olan hastalarda kombinasyonun faydasının çok daha belirgin olduğu gözlenmiştir. HRR geni mutasyona uğramış popülasyonda talazoparib kombinasyonu için medyan rPFS 27,9 ay iken, plasebo grubunda 16.4 ay olarak bulunmuştur. (p=0.0003) Ortalama sağkalım verileri henüz olgunlaşmamıştır (24).

FDA talazoparib ile enzalutamidi yalnızca HRR gen mutasyonlu mKRPCa için onaylamıştır. Avrupa Komisyonu ise, gen mutasyonu olsun ya da olmasın kemoterapinin klinik olarak endike olmadığı durumlarda mKRPCa 'li hastaların tedavisi için talazoparib ile enzalutamidi onaylamıştır.

## 3. DOCATASEL VE 1. SIRA HORMONAL TEDAVİ SONRASI EVRE

Tedavi seçeneklerinin çoğalması ve kullanım sıralamasının net olarak ortaya konması açısından bu evre orta çıkmıştır. Ayrıca ARTA (Androgen receptor targeted therapy – Abirateron ve Enzalutamid) seçenekleri ile yaşam sürelerindeki uzamaya bağlı yeni seçenekler oluşmuştur.

### Kabazitaxel

Bu gruptaki ilk seçenek olup **CARD** çalışmasında değerlendirilmiştir. Daha önce Abi veya Enza almış ve ≤12 ayda progrrese olmuş 255 mKRPCa hastası çalışmaya alınmıştır. 1:1 randomize, bir gruba kabazitaxel ile birlikte CM-SF kombinasyonu verilirken diğer gruba 1. seansta abi veya enza'dan hangisini almışsa diğeri verilmiştir. Median 9.2 ay izlem sonucunda radyolojik

progresyonsuz sağkalım 8 vs 3.7 ay (HR: 0.52; %95 [CI], 0.40 to 0.73;  $P < 0.001$ ) ve genel sağkalım 13.6 vs 11 ay (HR: 0.64; %95CI, 0.46 to 0.89;  $P = 0.008$ ) kabazitaxel lehine bulunmuştur. Grade 3-4 yan etkiler, kabazitaxel alan grupta %56.3 iken diğer grupta %52.6 oranında ortaya çıkmıştır (25). Bu çalışmanın sonuçları, post-kemo dönemde 1.sıra ARPI aldıktan sonra yeniden progresyona uğrayan hastalarda kabazitaxeli güçlü bir alternatif konumuna getirmiştir.

### Lutetium-177 PSMA ligand

$^{177}\text{Lu}$  hedefe yönelik radyoligand tedavisinde kullanılan bir  $\beta$  partikülüdür. PSMA' a bağlanarak verildiği için hem yumuşak doku hem de kemik metsatazlarına etkili olması Rd-223'e üstünlüğüdür.

**TheraP** çalışmasında cabazitaxel ile karşılaştırılmıştır. Pirimer sonlanım noktası PSA'da en az %50 düşüş olarak kabul edilen bu çalışmada  $^{177}\text{Lu}$  ve Cabazitaxel alan hastaların sırasıyla %66 ve %37'si bu hedefe ulaşmıştır ( $p < 0.0001$ ). Median 36 aylık takipte ikinci sonlanım noktası olan OS ise her iki kolda benzer bulunmuştur ( 19.1 vs 19.6 ay,  $p=0.99$ ) (26).

İkinci çalışma olan **VISION** çalışmasına ise 800 mKRPCa hastası dahil edilmiş ve  $^{177}\text{Lu}$  ve Standart Uygulanan Tedaviler başlığı altında ( kemoterapi, immünoterapi, Radium 223 ve diğer deneme aşamasındaki ilaçlar alan..) hayli miks bir grupta karşılaştırılmıştır ve rPFS (median, 8.7 vs. 3.4 ay,  $P < 0.001$ ) ve GS ( 15.3 vs. 11.3 ay  $P < 0.001$ )  $^{177}\text{Lu}$  lehine bulunmuştur (27).

Bu çalışmalarda Grade 3-4 yan etki %4-11 hastada tespit edilmiş olup en sık gözlenenleri; halsizlik, trombositopeni, anemi, nötropeni ve halsizlik olmuştur. Lutetium ile ilgili literatürde pekçok kombinasyon çalışması ve erken evrede uygulanmasına ait veri mevcut olmakla birlikte kullanım zamanlaması ve kombinasyon konusunun oturması için biraz zamana ihtiyacı var denilebilir.

### ADT VE KEMİK KORUYUCU TEDAVİLER

KRPCa evresine gelen hastalarda, tümör hücreleri içerisinde androjenden bağımsız hücre klonu artışı olmakla birlikte halen androjen bağımlı hücreler de mevcuttur. Bu nedenle her ne tedavi başlanırsa başlansın, ADT'nin kesilmemesi gerekmektedir. Ancak yukarıda da belirtildiği üzere antiandrojenlerin bu aşamada faydadan çok zarar getirmesi nedeniyle kesilmesi gerekmektedir. Sadece LH-RH analogu yeterli olacaktır.

KRPCa evresinde metastatik hastalarda; kemik ağrısı, patolojik kemik kırıkları, vertebral kompresyon fraktürleri ve spinal kompresyon gibi bir dizi yaşam ka-

litesini bozan ve mortaliteyi hızlandıran, genel çerçevede "kemikle ilişkili olaylar (KİO)" olarak isimlendirilen durumlar ortaya çıkabilmektedir.

Bifosfonatlar belki de en yaygın kullanılan ajanlar olup zoledronik asit, PRÇ'da plasebo ile karşılaştırıldığı KİO insidansını anlamlı oranda azalttığı (%44 vs %33) gösterilmiştir. Doz belirleme çalışmasında 4 mg dozun, 3 veya 4 haftada 1 kez kullanımın 8 mg'a eşdeğer etkinlik oluşturduğu ve tolerabilitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Özellikle  $>2$  yıl kullanımda çene nekrozu riskinin arttırdığı bilinmektedir (28).

Denosumab, osteoklast formasyonunda rol oynayan RANKL (receptor activator of nuclear factor  $\kappa\text{B}$  ligand)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikordur. M0 KRPCa hastalarında kemik metastazsız sağkalımı median 4.2 ay uzattığı gösterilmiştir. Denosumabla ilgili diğer çalışmalarda, KİO insidansında anlamlı azalma, ilk KİO ortaya çıkma süresinde anlamlı uzama gibi kemikle ilişkili hedeflerin tutturulduğu görülmekle birlikte hiçbirinde genel sağkalımı uzattığı yönünde veri oluşmamıştır (29).

### SONUÇ

KRPCa tedavisinde son yıllarda oldukça yüz güldürücü sonuçları olan çalışmalar ortaya çıkmış ve tedavi alternatifleri çoğalmıştır. Standart tedavi olarak kabul edilen docataxel tedavisinden önce veya sonra uygulanabilen birtakım tedavilerle, biyokimyasal ve radyolojik olarak hastalığın dizginlenebilmesi, semptomatik iyileşme ve yaşam kalitesinde düzelve sağlanabilmekte, en nihayetinde genel sağkalım uzatılabilmektedir. Ancak sıralı tedavinin nasıl olması gerektiği yönündeki tartışmalar sürmektedir. Onko-genetik alanındaki yeni gelişmeler, bu alanda hem yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmasında hem de tedavi sıralamasının oluşmasında etkili olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *J Urol.* 2015 ;194(6):1537-47
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004, 7;351(15):1502-12.
3. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moynour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004, 7;351(15):1513-20.

4. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. PROSPER
5. Smith M, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;12;378(15):1408-1418. SPARTAN
6. Fizazi K, Shore N, Tammela T et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-46 ARAMIS
7. Fizazi K, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 983.
8. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012, 27;367(13):1187-97.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014, 31;371(5):424-33.
11. Beer T, Armstrong A, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017 ;71(2):151-154
12. de Bono, J.S., et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 928.
13. de Bono, J.S., et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 928.
14. de Bono S, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus kabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54
15. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016. 34: Abstract 5006.
16. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3198.
17. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010, 29;363(5):411-22.
18. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
19. Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383: 2345.
20. Bryce, A.H., et al. Rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): TRITON3 interim overall survival and efficacy of rucaparib vs docetaxel or second-generation androgen pathway inhibitor therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2023. 41: 18.
21. Saad, F., et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2023. 24: 1094.
22. Chi, K.N., et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol*, 2023. 34: 772.
23. Chi, K.N., et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2023. 41: 3339.
24. Agarwal, N., et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2023. 402:291.
25. de Wit, R., et al. Kabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 2506. (CARD Trial)
26. Hofman, M.S., et al. TheraP: 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). *Journal of Clinical Oncology*, 2022. 40: 5000.
27. Sartor, O., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2021. 385: 1091.
28. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1458-62.
29. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011, 5;377(9768):813-22.





# Metastatik Prostat Kanserinin Yönetimi

Ayberk İPLİKÇİ, Fuad GULİVEV, Asif YILDIRIM

Prostat kanseri (PCa) her yıl yaklaşık 1,4 milyon yeni vakayla erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir. Tanı konan hastaların yaklaşık dörtte üçünde lokalize hastalık saptanırken lokalize hastalık için küratif tedavi alan hastaların da dörtte birinde biyokimyasal nüks (BKN) gelişir. BKN gelişen hastaların yaklaşık yüzde onunda ise ileride metastatik hastalık ortaya çıkacaktır. Testosteronun PCa gelişimindeki rolü uzun zamandır bilinmekte olup androjen deprivasyon tedavisi (ADT) metastatik PCa'da ilk basamak tedavi olarak uygulanmaktadır. ADT'nin etkinliği küratif tedavi sonrası biyokimyasal nükste, lokal ileri evre veya metastatik hastalıkta kanıtlanmıştır. Hastaların yaklaşık %90'ı primer ADT'ye cevap verse de metastatik PCa'nın doğal ilerleyişinde bir süre sonra hastalık kastrasyon dirençli hale gelmektedir. Bu bölümün konusu ise metastatik hormon duyarlı PCa tedavisidir.

## 1. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yeni tanı konan metastatik hastaların (senkron veya de novo) ortanca sağkalımı yalnızca ADT ile yaklaşık 50 aydır, ancak bu popülasyonun heterojen olduğu unutulmamalıdır. Metakron metastatik hastalığın (primer tümörün radikal lokal tedavisinden sonra gelişen) senkron metastatik hastalığa kıyasla genel olarak daha iyi bir prognoza sahip olduğu da gösterilmiştir. Metastatik hastalar için birçok prognostik faktör belirlenmeye çalışılmıştır. Bunlar; kemik metastaz sayısı/yerleşimi, viseral metastaz varlığı, Gleason skoru, performans durumu, tanıdaki PSA ve alkalen fosfat düzeyleridir.

CHAARTED çalışmasında hastalık hacminin önemli bir belirleyici unsur olduğu gösterilmiştir. Çalışmada viseral metastaz varlığı ya da en az biri vertebra

veya pelvis dışında olmak üzere  $\geq 4$  kemik metastazı varlığı yüksek hacimli hastalık olarak tanımlanmıştır. 2017 yılında yayınlanan LATITUDE çalışmasında  $\geq 3$  kemik metastazı, viseral metastaz ve  $\geq$  ISUP grade 4 durumlarından en az ikisinin olması yüksek riskli hastalık olarak tanımlanmıştır. SWOG 9346 çalışmasında ise ADT başlandıktan sonra yedinci ayda PSA  $< 0,2$  ng/mL olmasının olumlu prognostik gösterge olduğu belirtilmiştir.

Metastatik hastalık tanımı yapılırken kullanılan mevcut tüm prospektif veriler bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve tüm vücut kemik sintigrafisine dayanmaktadır. Daha yeni görüntüleme yöntemlerinin tedavi ve sonuçlar üzerine etkisinin henüz değerlendirilmediği mutlaka göz önüne alınmalıdır.

## 2. BİRİNCİ BASAMAK HORMONAL TEDAVİ

Primer ADT 50 yıldan uzun süredir standart tedavidir. Androjen baskılama iki yöntemle sağlanabilir; testiküller androjen sekresyonunun baskı altına alınması ve dolaşımdaki androjenlerin reseptör düzeyinde inhibe edilmesi. Tam androjen blokajı ise bu iki yöntemin birlikte kullanılmasıdır. Günümüzde kullanılan ölçüm yöntemleri, cerrahi kastrasyon sonrasında testosteron düzeyinin ortalama 15 ng/dl olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, kastrasyon seviyesi olarak 20 ng/dl değerinin kullanılması makul bir yaklaşım olacaktır. Diğer yandan birçok önemli ve büyük çalışmada kastrasyon seviyesi olarak  $< 50$  ng/dl değeri kullanılmaktadır. Onkolojik sonuçlar için belirli bir ADT türü (örşektomi, LHRH agonisti veya antagonisti) lehine yüksek düzeyde kanıt yoktur.

### 2.1. Non-steroid anti-androjen monoterapisi

Eski nesil non-steroid anti-androjen (NSAA) monoterapisini ADT (tıbbi veya cerrahi) ile karşılaştıran bir Cochrane derlemesine dayanarak; genel sağkalım, klinik progresyon ve yan etkiler nedeniyle daha az etkili olduğu gösterilmiştir. ADT tabanlı kombinasyon tedavilerinin standart haline gelmesi sonrası artık önerilmemektedir.

### 2.2. Aralıklı ve sürekli androjen deprivasyon tedavisi

Literatürdeki çok sayıda çalışmada aralıklı ADT'nin klinik etkinliğini incelenmiştir. Sürekli ADT'ye göre daha düşük sağkalım nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

### 2.3. Erken ve ertelenmiş androjen deprivasyon tedavisi

Semptomların başlangıcından önce erken tedavi metastatik hormona duyarlı hastalığı olan hastaların çoğunda önerilmektedir. 2019 tarihli bir analiz, erken ADT'nin herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süreyi ve PCa'ne bağlı ölüme kadar geçen süreyi uzattığı sonucuna varmıştır. Ertelenmiş tedavi; tedaviyle ilişkili yan etkilerden kaçınma konusunda güçlü bir isteği olan asemptomatik erkekler ve oligometastatik hastalarda düşünülebilir.

## 3. KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

### 3.1. Eski nesil non-steroid anti-androjenler (bikalutamid, flutamid, nilütamid) ile kombine androjen blokajı

Çeşitli sistematik derlemelerde, NSAA kullanılan tam androjen blokajının monoterapiye kıyasla küçük bir 5 yıllık sağkalım avantajı (< %5) sağladığı, ancak uzun dönem NSAA kullanımı ile ilişkili artmış yan etki profilinin göz önünde bulundurulması gerektiği ifade edilmektedir.

### 3.2. Diğer ajanlarla kombine androjen deprivasyonu

#### 3.2.1. Kemoterapi ile kombine androjen deprivasyon tedavisi

Üç büyük randomize kontrollü çalışmada (STAMPEDE, GETUG ve CHAARTED) yalnızca ADT ve ADT ile kombine erken dosetaksel (75 mg/m<sup>2</sup>, 21 günde, ADT başladıktan sonra 3 ay içerisinde) tedavisi karşılaştırılmıştır. Her üç çalışmada da dosetaksel ile kombine

ADT ile daha iyi genel sağkalım sonuçları elde edilmiştir. Bu veriler ışığında başvuru sırasında metastatik durumda olan ve kemoterapi alabilecek hastalara başlangıç tedavisi olarak ADT ile birlikte dosetaksel verilmesi tavsiye edilmektedir. Daha yakın zamanda iki büyük Faz III çalışma, ADT ve dosetaksle bir androjen reseptör yolu inhibitörü (ARPI) ekleyerek bir genel sağkalım faydası gösterdi. Bu nedenle, dosetaksel'i ADT'ye tek başına eklemek yalnızca hiçbir ARPI mevcut değilse veya mevcut olanların hepsi kontrendikeyse düşünülmelidir.

#### 3.2.2. Yeni nesil hormonal tedaviler (ARPI; abirateron, apalutamid, enzalutamid, rezvolutamid) ile kombinasyon

Metastatik hormon duyarlı PCa'nde abirateron asetat + prednizon + ADT kombinasyonu ile yalnızca ADT'yi karşılaştıran iki büyük randomize kontrollü çalışma (STAMPEDE, LATITUDE) sonucunda kombinasyon tedavisi ile genel sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir. Bu veriler sonucunda, başvuru anında metastatik hastalığı olan ve ilacı alabilecek performansta olan hastalarda standart olarak ADT ile kombine abirateron asetat + prednizon tedavisi önerilmektedir.

ADT + enzalutamid kombinasyonunun yalnızca ADT ile karşılaştırıldığı ENZAMET çalışmasında genel sağkalım avantajına ulaşılmış, ARCHES çalışmasında da birincil sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalım avantajına ulaşılmıştır. Bu verilerle enzalutamid + ADT kombinasyonu, hormon duyarlı metastatik PCa'nde ilk basamakta önerilen tedaviler arasında yerini almıştır.

ADT + apalutamid kombinasyonunun yalnızca ADT ile karşılaştırıldığı TITAN çalışmasında, radyolojik progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajına ulaşılmıştır. Bu sonuçlarla apalutamid + ADT kombinasyonu, hormon duyarlı metastatik PCa'da ilk basamakta önerilen tedaviler arasında yerini almıştır.

Daha yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, yüksek hacimli de novo metastatik hastalığı olan hastalarda ADT + rezvolutamid, ADT + bikalutamid ile karşılaştırılmıştır. Hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalımda iyileşme sağlanmıştır.

#### 3.2.3. Dosetaksel ve ARPI ile kombinasyon

Abirateronun ADT ve dosetaksel'e eklenmesinin PEACE-1 çalışmasında progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda bir fayda sağladığı bildirilmiştir. ARASENS Faz III çalışmasında ADT ve dosetaksel alan tüm hastalara darolutamid veya plasebo verilmiştir ve daro-

lutamid kolunda genel sağkalım faydası gösterilmiştir. Bu çalışmaların yanı sıra literatürdeki birçok derleme ve meta-analizde sistemik üçlü tedavilerin etkili olduğunu göstermiştir.

## 4. HASTA VE TEDAVİ SEÇİMİ

Literatürdeki meta-analizler sayesinde kombinasyon tedavisinin ADT monoterapisinden daha başarılı olduğu bilinmektedir ancak kombinasyon tedavilerinin hiçbirinin diğerine göre üstün olduğu ikna edici bir şekilde kanıtlanmamıştır. Hastalara açık kontrendikasyonlar olmadığı veya asemptomatik hastalık ve çok kısa bir yaşam beklentisi (kansere dışı nedenlere dayanarak) göstermedikleri sürece kombinasyon tedavisi önerilmelidir.

Üçlü tedavilerin Faz III çalışmalarının verileri bildirildiğinden, dosetakselin ADT'ye tek başına eklenmesi, bir ARPI mevcutsa ve bir tane kullanmak için kontrendikasyon yoksa hastaların çoğunda artık geçerli bir seçenek değildir. Bu nedenle mevcut veriler göz önüne alındığında, tek başına ek tedavi olarak ADT + ARPI veya ADT + ARPI + dosetaksel ile üçlü kullanılması önerilir. Dolayısı ile tedavi seçimi yapılırken hastanın beklentileri öğrenilmeli ve tedavilerin olası yan etkileri hasta ile ayrıntılı olarak paylaşılmalıdır. Tedavi maliyeti ve ulaşılabilirlik de göz önüne alınarak her hasta için kişiselleştirilmiş bir tedavi protokolü düzenlenmelidir. Kemoterapi verilecek hastalarda genel sağlık durumu ve performans statüsü ayrıca değerlendirilmelidir.

## 5. METASTATİK HASTALIKTA PRİMER TÜMÖRÜN TEDAVİSİ VE METASTAZA YÖNELİK TEDAVİ

Oligometastatik kanser Hellmann ve Weichselbaum tarafından lokalize hastalık ile agresif metastatik hastalığın ortasında bir "ara durum" olarak tanımlanmıştır ve bu tanım özellikle son yıllarda PCa'inde çok kullanılmaktadır. PCa'nin evrelemesi/yeniden evrelemesi için yeni nesil görüntüleme yöntemlerinin kullanımı oligometastatik hastalık tanısının artmasına neden olmuştur. Oligometastaz genelde beşe kadar uzak metastazın varlığı olarak tanımlanır. Bu hasta grubunda metastazektomi, metastazlara yönelik radyoterapi, prostata yönelik radyoterapi ve radikal prostatektominin ADT ve kemoterapi veya yeni nesil anti-androjen tedavi ile birlikte uygulanabileceği üzerinde durulmaktadır.

Oligometastatik ve kastrasyona duyarlı hastalarda sistemik tedavi açısından agresif yaklaşımın ve kuratif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi uygun ola-

caktır. Günümüzde küçük metastatik odakların belirlenebilmesi sayesinde; stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) veya cerrahi gibi metastaz odaklı tedavi (MDT) gitgide daha çok kullanılmaktadır.

İlerlemiş metastatik hastalıkta mevcut eğilim; ikili veya üçlü kombinasyon tedavisinde primer tümöre yönelik tedavinin daha erkene yoğunlaştırılması ve MDT'nin sistemik tedaviye eklenmesidir. Ana amaç; en az yan etkiyle mümkün olan en iyi bakımı ve onkolojik sonuçları sağlamaktır.

Bugüne kadar MDT'nin genel sağkalımda bir iyileşme sağladığını gösteren hiçbir veri yoktur. İki kapsamlı incelemede MDT (SBRT), devam eden randomize kontrollü çalışmaların sonuçları elde edilene kadar hala araştırma aşamasında olarak değerlendirilmesi gereken umut verici bir terapötik yaklaşım olarak vurgulanmıştır. Bununla birlikte randomize çalışmaların yokluğunda tedaviyi yoğunlaştırmak için MDT'nin kullanılması deneysel bir yaklaşım olmaya devam etmektedir ve genel sağkalım üzerindeki etkisi belirsizdir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2024 kılavuzunda; metastatik hastalarda yalnızca klinik araştırma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışması kapsamında metastaza yönelik tedavi önerilir (Güçlü öneri).

## 6. HORMONAL TEDAVİNİN YAN ETKİLERİ

### 6.1. Erektile disfonksiyon

ADT kullanımı sırasında hastaların neredeyse tamamının cinsel yaşamı olumsuz etkilenir. ADT libidoyu azaltır ve bunun yanı sıra ereksiyonu da güçleştirir. Metastatik hastalarda sıklıkla ön planda tedavi düşünülmesine de oligometastatik hastalar ayrıca değerlendirilmelidir.

### 6.2. Vazomotor semptomlar

ADT kullanımında %80 oranında sıcak basması görülmektedir. Yaşamı tehdit edici bir yan etki olmasa da hayat kalitesini azaltır. Tedavi öncesi bilgi vermek ve endişeleri gidermek olası hastane başvurularını azaltacaktır. Önlemek adına progestasyonel ajanlar, siprote-ron asetat, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve gabapentin kullanılabilir.

### 6.3. Osteoporoz ve kemik kırıkları

ADT kemik metabolizmasını hızlandırır ve kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açarak kemik fraktür riskini artırır ve tedavi süresi uzadıkça bu risk artmaktadır. ADT başlanmadan önce ya da uzun süreli ADT

başlandıktan kısa süre sonra kemik mineral dansitesi değerlendirilmelidir. ADT alan hastalarda vitamin D ve kalsiyum seviyeleri kontrol edilmeli ve gerekiyorsa desteklenmelidir. Bifosfonatlar (zolendronik asit) ve RANK ligand inhibitörleri (denosumab) kemik problemlerini azaltmaktadır. Klinik pratikte sıkça kullanılan bu ilaçlar sayesinde hastalar hayat kalitesinde bir azalma olmadan takip edilebilmektedir.

#### 6.4. Metabolik etkiler ve kardiyovasküler morbidite

Lipid profilinde değişiklikler sıklıkla gözlenir ve genelde tedavinin erken dönemlerinde meydana gelir. ADT ile insülin direnci gelişebileceği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda, sadece 6 aylık ADT ile artmış diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve miyokard infarktüsü riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden hastalar kardiyovasküler sistem sağlığı açısından yakın takip edilmeli ve gereği halinde branş hekimlerine yönlendirilmelidir.

#### 6.5. Yorgunluk ve anemi

Yorgunluk sık görülen ADT yan etkilerindedir, düzenli egzersiz yararlı ve koruyucudur. Uzun dönem ADT alan hastaların hemen hemen tamamında anemi görülmektedir.

#### 6.6. Jinekomasti

Bozulmuş östrojen-androjen dengesine bağlı jinekomasti sıkça görülmektedir. Jinekomasti ve meme hassasiyeti bir arada veya ayrı ayrı görülebilir.

#### 6.7. Nörolojik yan etkiler, duygusal ve bilişsel değişiklikler

Kastrasyon ile serebrovasküler olay, major depresyon ve kognitif bozukluklar ilişkili bulunmuştur.

### KAYNAKLAR

- IARC. WHO. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020.
- Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):38–52.
- Stensland KD, Caram MV, Burns JA, Sparks JB, Shin C, Zaslavsky A, et al. Recurrence, metastasis, and survival after radical prostatectomy in the era of advanced treatments. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 1;40(16\_suppl):5090–5090.
- Huggins C, Hodges C V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232–240.
- Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldgrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol.* 2006 Jan;175(1):27–34.
- Napoli G, Arcangeli S, Fionda B, Munoz F, Tebano U, Durante E, et al. A Systematic Review and a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials' Control Groups in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). *Curr Oncol Rep.* 2022 Nov;24(11):1633–1644.
- Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate.* 2018 Sep;78(12):889–895.
- Gravis G, Boher J-M, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):196–204.
- Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256–262.
- Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):847–855.
- Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1080–1087.
- Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737–746.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352–360.
- Harshman LC, Chen Y-H, Liu G, Carducci MA, Jarrard D, Dreicer R, et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 1;36(4):376–382.
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3984–3990.
- Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Bruncckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024 Apr 29.
- Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 Jan;61(1):11–25.
- Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2014 Jun 30;2014(6):CD009266.

19. Tsai H-T, Penson DF, Makambi KH, Lynch JH, Van Den Eeden SK, Potosky AL. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology*. 2013 Aug;82(2):327–333.
20. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):2029–2036.
21. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 Jun 11;6(6):CD003506.
22. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* (London, England). 2000 Apr 29;355(9214):1491–1498.
23. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):149–158.
24. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2018 Oct 15;10(10):CD012816.
25. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338–351.
26. Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, de Bono JS, et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 Dec;76(6):719–728.
27. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):13–24.
28. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121–131.
29. Gu W, Han W, Luo H, Zhou F, He D, Ma L, et al. Rezvilutamide versus bicalutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (CHART): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1249–1260.
30. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* (London, England). 2022 Apr 30;399(10336):1695–1707.
31. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1132–1142.
32. Jian T, Zhan Y, Hu K, He L, Chen S, Hu R, et al. Systemic triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:955925.
33. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol*. 2020 Apr;203(4):751–759.
34. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Mar;77(3):365–372.
35. Chen X, Wang Q, Pan Y, Wang S, Li Y, Zhang H, et al. Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2023;14:1134719.
36. Hoeh B, Garcia CC, Wenzel M, Tian Z, Tilki D, Steuber T, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume. *Eur Urol Focus*. 2023 Sep;9(5):838–842.
37. Esen T, Esen B, Yamaoh K, Seleik U, Tilki D. De-Escalation of Therapy for Prostate Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2024 Jan;44(2):e430466.
38. Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, Moris L, Van den Broeck T, Devos G, et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol*. 2019 Mar;2(2):174–188.
39. Connor MJ, Smith A, Miah S, Shah TT, Winkler M, Khoo V, et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol*. 2020 Oct;3(5):582–593.
40. Miszczyk M, Rajwa P, Yanagisawa T, Nowicka Z, Shim SR, Laukhtina E, et al. The Efficacy and Safety of Metastasis-directed Therapy in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Eur Urol*. 2024 Feb;85(2):125–138.
41. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995 Jan;13(1):8–10.
42. Farolfi A, Hadaschik B, Hamdy FC, Herrmann K, Hofman MS, Murphy DG, et al. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2021 Oct;4(5):714–730.
43. Sutura P, Phillips RM, Deek M, Ozyigit G, Onal C, Tran PT. The Promise of Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer: Going Beneath the Surface with Molecular Imaging. *J Nucl Med*. 2022 Mar;63(3):339–341.
44. Imber BS, Varghese M, Goldman DA, Zhang Z, Gewanter R, Marciscano AE, et al. Clinical Outcomes of Combined Prostate- and Metastasis-Directed Radiation Therapy for the Treatment of De Novo Oligometastatic Prostate Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5(6):1213–1224.
45. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finckelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 1;22(13):2546–2553.
46. Nead KT, Gaskin G, Chester C, Swisher-McClure S, Dudley JT, Leeper NJ, et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):566–571.
47. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 6;102(1):39–46.
48. Ng HS, Koczwara B, Roder D, Vitry A. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Sep;21(3):403–410.



# Testis Tümörleri: Epidemiyoloji, Etiyoloji, Sınıflandırma ve Evreleme

Rasim GÜZEL, Orhan KOCA

## EPİDEMİYOLOJİ

Testis kanseri (TK) tüm kanserlerin %1-2'sini oluşturmakla beraber 15-40 yaş arası sağlıklı erkeklerde en sık görülen kanserdir (1, 2). Ürolojik kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. İnsidansı yüz binde 3-10 olarak rapor edilmiştir (1). Özellikle endüstriyel toplumlarda, birçok kanser gibi son 50 yılda, insidansında artış gözlenmiştir. Büyük çoğunluğu germ hücreli tümörlerden (GHT) oluşmaktadır (%95). Tanı esnasında hastaların %1-2'sinde iki taraflı kanser görülmektedir. Pik görülme zamanı seminom dışı germ hücreli tümörler (SDGHT) için 3. dekat, seminom için 4. dekattır. Hastaların %5'inde ekstragonadal orjinli olarak ortaya çıkmaktadır. Testis kanseri etyolojisinde, daha çok üreme çağındaki erkeklerde görülmesi sebebiyle, intra-uterin yüksek östrojen seviyesinin katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (3).

## ETYOLOJİ

Puberte sonrası görülen GHT'lerin birçoğu insitu tümörlerden (GCNIS) köken almaktadır. Bunlar emriyonel karsinom, yolk sac, koryokarsinom, ve postpubertal teratomdur. Özellikle erken çocukluk döneminde görülen ve GCNIS'ten köken almayan tümörler prepubertal teratom ve yolk sac tümörlerdir.

Kriptorşidi en önemli risk faktörlerinden biridir ve TK riskini 3.5-17.1 kat artırır (4). Diğer önemli risk faktörleri aile öyküsü, özgeçmişinde testis kanseri ve GCNIS bulunması olarak sıralanmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda infertilite ile testis kanseri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (5). Olguların yaklaşık %15'ine travma sonrası tanı konulmasına rağmen aralarında net bir ilişki bulunmamıştır. Yine vazektomi ve inguinal herni ile testis tümörü arasında anlamlı

bir ilişki bulunamamıştır (6). Testiküler mikrolityazis açısından ise net veri bulunmamaktadır. Son yıllarda infertilite, inmemiş testis, hipospadias ve testiküler kanserin ortak patofizyolojiye sahip olabileceği belirtilmiş ve testiküler disgenezis sendromu (TDS) olarak tanımlanmıştır.

Testis kanserinin patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Germ hücrelerinin malign transformasyonu ile ilgili hipotezler mevcuttur. Bu tümörlerin prekürsörlerinin intra-uterin hayatta olduğu savunulmuştur (7). Testis kanserlerinin %90'dan fazlasının in situ germ hücreli tümör (GHNIS) ile olan birlikteliği bu bağlamda değerlendirilmiştir. Germ hücreli tümörlerin çoğunda diferansiyasyonda duraksama suçlanmıştır (8). Testiküler kanserlerde birçok kromozomal değişiklik tespit edilmiştir. Özellikle izokromozom 12p testis kanserli olguların yaklaşık %70'inde gözlenmektedir. Ekstragonadal testis tümörleri tüm GHT'lerin %10'unu oluşturmaktadır. Etyopatogenezinde yolta yanlış göç veya testisten göç suçlanmaktadır.

## SINIFLANDIRMA

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

### In situ germ hücreli tümör

In situ germ hücreli tümörler farklılaşmamış germ hücrelerinden oluşur ve testiküler tümörlerin prekürsörü olarak kabul edilir. Spermatositik tümör ve prepubertal germ hücreli tümörlerde bulunmazlar. Seminifer tübüller içerisinde farklılaşmamış germ hücrelerinden



**Tablo 1.** Testis kanseri sınıflandırması (WHO 2022)

1. In situ germ hücreli tümörlerden gelişen germ hücreli tümörler
- İnvaziv olmayan germ hücreli tümörler
- In situ germ hücreli tümör (GCNIS)
- İntrütübüler germ hücreli neoplazilerin spesifik formları
- Gonadoblastom
- Tümörlerin germinoma ailesi
- Seminom
- Seminom dışı germ hücreli tümörler
- Embriyonel karsinom
- Yolk sac tümör (post-pubertal tip)
- Koryokarsinom
- Plasental trafoblastik tümör
- Epiteloid trafoblastik tümör
- Kistik trafoblastik tümör
- Teratom (post-pubertal tip)
- Teratom, somatik malignensi ile birlikte
- Testisin mikst germ hücreli tümörleri
- Mikst germ hücreli tümörler
- Tipi bilinmeyen germ hücreli tümörler
- Regrese olmuş germ hücreli tümörler
2. In situ germ hücreli tümörlerle ilişkisiz germ hücreli tümörler
- Spermatozitik tümör
- Teratom, pre-pubertal tip
- Yolk sac tümör, prepubertal tip
- Testiküler nöroendokrin tümör, pre-pubertal tip
- Mikst teratom ve yolk sac tümör, pre-pubertal tip
3. Seks kord/gonadal stromal tümörler
- Leydig hücreli tümör
- Leydig hücreli tümör
- Sertoli hücreli tümör
- Sertoli hücreli tümör
- Büyük hücreli sertoli hücreli tümör
- Granüloza hücreli tümör
- Erişkin tip
- Juvenil tip
- Tekoma/fibroma ailesi tümörleri
- Fibroma tekoma grubu tümörleri
- Mikst ve diğer seks kord/gonadal stromal tümörler
- Mikst seks kord tümörler
- Taşlı yüzük stromal tümör
- Miyoid stromal tümör
- Seks kord stromal tümörler NOS
4. Testiküler adneksiyal tümörler
- Toplayıcı kanal ve rete testisin ovarian tip tümörleri
- Seröz kistadenom
- Borderline neoplazilerin seröz tümörü
- Seröz kistadenokarsinom
- Müsinöz kistadenom
- Müsinöz borderline tümör
- Müsinöz kistadenokarsinom
- Endometroid tümörler
- Berrak hücreli adenokarsinoma
- Brenner tümör
- Toplayıcı kanal ve rete testis tümörleri
- Toplayıcı kanal ve rete testis adenomu
- Toplayıcı kanal ve rete testis adenokarsinomu
- Paratestiküler mezotelyal tümörler
- Adenomatoid tümör
- İyi diferansiye papiller mezotelyal tümör
- Mezotelyoma
- Epididim tümörleri
- Epididimal kistadenom
- Epididimal papiller kistadenom
- Epididimal adenokarsinom
- Epididimal skuamoz hücreli karsinom
- Epididimal melanotik nöroektodermal tümör

**Resim 1.** Seminom tanılı olgunun makroskopik görüntüsü

oluşur. İnvaziv germ hücreli kanserler ile %85-100 oranında birlikelikleri gösterilmiştir. Olguların yarısında 5 yıllık süre içerisinde invaziv karsinoma dönüşüm olmaktadır.

### Seminom

Klasik tip (%85), spermatozitik (%10) ve anaplastik (%5) olmak üzere üç alt tipi mevcuttur. Seminomlar en sık görülen GHT'lerdir ve SDGHT'den daha ileri yaşlarda görülür(4-5. dekad). Seminomların %15-30'u hCG salgılamakla birlikte hiçbiri AFP salgılamaz (resim1).

### Embriyonel Karsinom

Oldukça agresif tümörlerdir. Düzensiz sınırlı ve nekroz alanları bulunan bu tümörler düşük hücre farklılaşması ve yüksek metastaz oranları ile karşımıza çıkmaktadır. Mikst germ hücrelerde %50'den fazla bulunması kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir.

### Yolk Sac Tümör

Mikst germ hücreli tümörlerde sıklıkla gözlemlenir. Süt çocuklarında en sık görülen testis tümörü alt grubudur. Yolk sac tümörlerinin tamamı yakını AFP üretirken hiçbiri hCG salgılamazlar. Erişkin testis tümörlerinde yolk sac komponentinin bulunmaması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Olguların yaklaşık yarısında mikroskopide Schiller-Duval cisimcikleri tipik olarak görülür.

### Koryokarsinom

Oldukça agresif tümörlerdir ve testisin hacmini arttırmadan hematojen yol ile oluşan uzak metastazlarıyla



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

kendini gösterir. Bu nedenle bu olgularda beyin inceleme önem kazanmaktadır. En sık metastaz bölgesi akciğerlerdir. Tamamı hCG salgılar. Tek başına nadiren bulunurlar.

### Teratom

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

### Mikst Tümörler

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

## GERM HÜCRE DIŞI TÜMÖRLER

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

## LEYDIG HÜCRELİ TÜMÖRLER

Testisin en sık görülen germ hücre dışı tümörleridir. En sık görüldüğü yaş aralığı erişkinlerde benzerdir. Klinikelter sendromlu hastalarda bilateral görülebi-

lir. Klinikte genellikle 5 cm'den küçük kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hormonal bozukluklar gözlemlenebilir (östrojen, östradiol, testosteron, FSH, LH). Hastaların yaklaşık %10'u tanı anında metastatiktir.

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

## SERTOLİ HÜCRELİ TÜMÖR

Oldukça nadir görülen tümörlerdendir. Genellikle soliter, tek taraflı tümörlerdir. Hormonal bozukluklar nadir olarak görülür. Serum tümör belirteçleri her zaman normaldir. Olguların yaklaşık %20'si malign özellik gösterir. Malign olguların yaklaşık yarısının patolojik olarak benign raporlandırılmasına karşın takiplerinde metastaz görülür. Olguların çoğu germ hücreli tümör ön tanısı ile inguinal orşiektomi ile tedavi edilmektedir. Klinik şüphe durumunda organ koruyucu cerrahi ve sonrasında frozen inceleme ile karar verilmelidir. Malign sertoli hücreli tümör olarak raporlandırılan olgularda orşiektomiyi takiben RPLND uygulanmalıdır. Metastatik hastalıklarda prognoz kötüdür.

## GONADBLASTOM

Germ hücre ve stromal tümör içeriği bulunan tümörlerdir. Gonadal disgenezi ile birliktelik gösterir. Olguların %40'ı bilateralidir. Prognoz invaziv büyüme ve germinal komponent ile ilişkilidir.

## EVRELEME

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

Serum tümör belirteçleri postoperatif dönemde ölçülmesi metastatik hastalık açısından yol gösterici ola-

**Tablo 2.** TNM Sınıflandırması (UICC, 2016)

<b>pT Primer tümör</b>			
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
pT0	Primer tümör bulgusu yok (örneğin testiste histolojik skar)		
pTis	İnatübüler germ hücreli neoplazi (testiküler intraepitelial neoplazi)		
pT1	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım yok: tümör tunika albugineaya yayılmış olabilir ancak tunika vaginalise yayılım yok.		
pT2	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım var veya tunika albugineayı aşmış ve tunika vaginalis tutulumu oluşmuş.		
pT3	Tümör spermatik korda yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)		
pT4	Tümör skrotuma yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)		
<b>N Bölgesel lenf düğümleri klinik</b>			
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok		
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az tek lenf düğümü veya hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümü metastazı		
N2	En büyük boyutu 2 ile 5 cm arası tek lenf düğümü metastazı veya en az biri 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük birden çok lenf düğümü metastazı		
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı		
<b>pN Patolojik</b>			
pNx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor		
pN0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok		
pN1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve 5 veya daha az sayıda hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan lenf düğümü metastazı		
pN2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya hiçbirisi 5 cm'den büyük olmayan 5 adetten daha fazla sayıda lenf düğümü metastazı, veya tümörün lenf düğümü dışına uzanım gösterdiğine dair bulgu olması		
pN3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı		
<b>M Uzak metastaz</b>			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri ya da akciğer metastazı		
M1b	Diğer bölgeler		
<b>S Serum tümör belirleyicileri</b>			
Sx	Serum tümör belirleyici sonuçları elde yok veya çalışılmamış		
S0	Serum tümör belirleyicileri normal sınırlarda		
	LDH (U/l)	hCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	<1,5 x N ve	<5000 ve	<1000
S2	1,5 - veya 5000 -	50000 veya	1000 - 10000
S3	>10 x N veya	>50000 veya	>10000

**Tablo 3.** Evre gruplandırması

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

bilir. Supraklaviküler lenf nodlarının durumu için fizik muayene yeterli iken diğer lenf nodlarının tutulumunu araştırmak amacı ile bilgisayarlı tomografi (BT) gereklidir. Retroperitoneal LAP'ları değerlendirmede MRI'nın BT'ye üstünlüğü yoktur. Ancak kontrast madde alerjisi veya radyasyon toksisitesi gibi durumlarda MRI tercih edilmelidir. Yine toraks BT mediastinal LAP ve akciğer metastazları açısından yüksek sensitivite ile yapılması gereken incelemelerdir. Testis tümörünün rutin evrelemede PET CT'nin yeri yoktur. PET'in daha çok testis tümörü takibinde kullanımı mevcuttur. Özellikle kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerde (seminom) tedaviye yön verebilmek için kullanılmaktadır.

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

Doğru bir evreleme ve prognostik faktörlerin tayini olası nüks ve metastazları öngörmeye ve tedaviye bu açıdan yön vermede önemlidir. Koryokarsinom harici GHT'in en sık yayılım yeri retroperitoneal lenf nodlarıdır. Retroperitoneal LAP'lar açısından negatif olarak raporlanmış BT'ye rağmen %25-35 oranında tümör tutulumu olan LAP olabileceği rapor edilmiştir (9). Yine tersinin de olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (9). Sağ ve sol testislerin lenfatik drenajlarının farklı olması göz önünde bulundurularak yapılan incelemelerde doğruluk oranı artmaktadır (9).

Testis kanserinde gizli metastazlarını öngörmeye bazı parametreler kullanılmaktadır. Bu parametrelerin sayısına göre risk oranları bildirilmektedir (Tablo 4). Seminomlarda risk faktörü bulunmaması durumunda % 6-12 olan gizli metastaz oranı bir risk faktöründe %16'ya, iki risk faktörü varlığında ise %32'ye çıkmaktadır (10). Ancak bu risk oranlarının retrospektif çalışma metaanalizleri ile ortaya konulduğu bilinmelidir (10). SDGHT'de evre bir hastalıkta %30 oranında gizli metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SDGHT'de LVİ gizli metastazları öngörmedeki en önemli parametredir (11). Lenfovasküler invazyon varlığında gizli metastaz riski %50 civarındadır. Her iki risk faktörünün yokluğunda bile %20'lere varan nüks oranları akılda tutulmalıdır. Bu değerlerin bilinmesi riske göre tedavi planlamasında hasta ve hekim açısından önem arz etmektedir.

Prognoz grupları belirlenirken primer tümörün ve metastazın yeri ve serum tümör belirleyicilerin kan dü-

**Tablo 4.** Testis kanserinde gizli metastatik hastalık için prognostik faktörler

<b>Patolojik (evre I için)</b>
❖ Histopatolojik tip
• Seminom için
Tümör boyutu (> 4 cm)
Rete testise yayılım
• Seminom-dışı için
Tümör içinde veya peri-tümöral vasküler/lenfatik yayılım
<b>Klinik (metastatik hastalık için)</b>
❖ Birincil yerleşim yeri
❖ Tümör belirleyicilerinde yükselme
❖ Akciğer-dışı organ metastazı olması

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

<b>İyi prognoz grubu</b>	
Seminom dışı Hastaların %56'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %89 5 yıllık sağkalım: %92	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <input type="checkbox"/> Testis veya retroperitoneal primer <input type="checkbox"/> Akciğer dışı organ tutulumu yok <input type="checkbox"/> AFP < 1000 ng/ml <input type="checkbox"/> hCG < 5000 mIU/l <input type="checkbox"/> LDH < 1,5 x normal
Seminom Hastaların %90'ı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %82 5 yıllık sağkalım: %86	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <input type="checkbox"/> Herhangi bir primer yerleşim alanı <input type="checkbox"/> Akciğer dışı organ tutulumu yok <input type="checkbox"/> Normal AFP <input type="checkbox"/> Herhangi bir hCG değeri <input type="checkbox"/> Herhangi bir LDH değeri
<b>Orta prognoz grubu</b>	
Seminom dışı Hastaların %28'i 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %75 5 yıllık sağkalım: %80	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: <input type="checkbox"/> Testis veya retroperitoneal primer <input type="checkbox"/> Akciğer dışı organ tutulumu yok <input type="checkbox"/> AFP > 1000 ve <10000 ng/ml veya <input type="checkbox"/> hCG > 5000 ve <50000 mIU/l veya <input type="checkbox"/> LDH > 1,5 ve <10 x NÜS
Seminom Hastaların %10'u 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %67 5 yıllık sağkalım: %72	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: <input type="checkbox"/> Herhangi bir primer yerleşim alanı <input type="checkbox"/> Akciğer dışı organ tutulumu var <input type="checkbox"/> Normal AFP <input type="checkbox"/> Herhangi bir hCG değeri <input type="checkbox"/> Herhangi bir LDH değeri
<b>Kötü prognoz grubu</b>	
Seminom dışı Hastaların %16'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %41 5 yıllık sağkalım: %48	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: <input type="checkbox"/> Mediastinal primer <input type="checkbox"/> Akciğer dışı organ tutulumu var <input type="checkbox"/> AFP > 10000 ng/ml veya <input type="checkbox"/> hCG > 50000 mIU/l veya <input type="checkbox"/> LDH > 10 x NÜS
Seminom Hiçbir seminom kötü prognozlu olarak sınıflandırılmamıştır	

zeyleri baz alınmaktadır. Testis kanserlerinde % 90'ın üzerinde 5 yıllık hastalısız sağ kalım bildiriliyorken bu oran kötü prognostik SDGHT grupta %41'lere gerilemektedir. Prognostik grupların belirlenmesi bu açıdan hasta bilgilendirilirken önemlidir. Diğer yandan hiçbir seminomun kötü prognostik grupta yer almadığının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

## TANI

Ağrısız testiküler kitleler aksi ispat edilene kadar testis tümörü olarak kabul edilmelidirler. Bu durum aynı zamanda hastaların en sık hekime başvuru şeklini oluşturmaktadır. Hastaların %20'si testiküler ağrı ile başvururken %10'u da metastatik semptomlar ile başvururlar (12). Jinekomasti, batında ele gelen kitle, bel ve sırt ağrıları, üreter basılarına ikincil renal kolik veya yan ağrıları, bacaklarda ödem veya gastrointestinal semptomlarla başvurabilirler. Hastaların bir kısmında

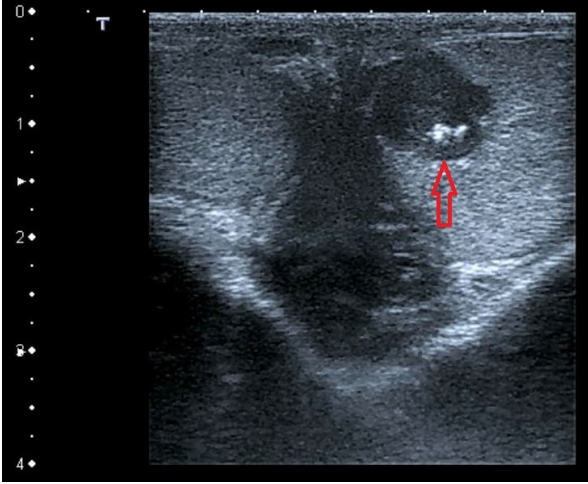
travma öyküsü olması rastlantısaldir. İlerlemiş olgularda skrotal, abdominal ve bel ağrısı görülebilir.

## GÖRÜNTÜLEME

Ayrıntılı fizik muayeneyi takiben skrotal ultrasonografi gereklidir (resim 3). Ultrasonografinin sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir (13). Magnetik rezonans incelemesinin sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek olmasına rağmen maliyet nedeni ile çok tercih edilmemektedir. Hastaların %10'unda semptomların epididimo-orşiti taklit edebileceği akılda tutulmalıdır.

Retroperitonda tümörü olup testiküler muayenesi normal olan hastalarda gonad dışı GHT olasılığı akılda tutulmalıdır. Bu durum tüm testis tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (14).

Görüntüleme yöntemleri hastalığın primer evreleme amacı ile de kullanılmaktadır. Toraks ve batin görüntülemesi rutin olarak bütün hastalara yapılmalıdır.



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

Ayrıca klinik kötü prognostik grupta ve klinik şüphe olması durumunda kemik tarama ve beyin görüntülemesi yapılmalıdır. Testis kanserlerinin birincil evrelemede PET-BT kullanımı önerilmemektedir.

### Serum tümör belirleyicileri

Tanı, evreleme ve takiplerde büyük öneme sahiptirler. AFP, hCG ve LDH bu amaçla kullanılan belirteçlerdir. SDGHT'lerin yaklaşık %90'ında AFP veya hCG'den en az biri yükselirken, hastaların %40'ında her ikisi de yükselir. Testis kanserlerinin yaklaşık yarısında markırların normal olabileceği ve testis tümörünün bu nedenle dışlanamayacağı akılda tutulmalıdır. Saf seminom tanı hastaların takibinde plasental alkalen fosfataz kullanılabilir. AFP'nin yarılanma ömrü 5-7 gün, hCG'nin 24-36 saat iken LDH'da bu süre 24 saattir. Serum tümör belirteçlerinin (STB) yüksekliği tümörün evresi ile korelasyon göstermektedir. Tümörün evresi arttıkça belirteçlerdeki yükseklik oranları da artmaktadır (15). Hafif stabil STB yüksekliğinin klinik önemi bulunmamaktadır.

### Diğer Serum Tümör Belirteçleri

Mikro RNA (MiRNA) standart klinik kullanımda yer alacak potansiyel belirteçlerden biridir. Metastatik hastalıklarda gerek seminomlarda gerekse de SDGHT'lerde %80-90 oranında yüksek tespit edilmiştir (16). Bu belirteç tanı, klinik evreleme, tedavi takibi, nüks ve rezidüel tümör tespitinde kullanılabilir. Hem AFP'de hem de  $\beta$ -hCG'de olduğu gibi miRNA teratomda ekspres edilmez, bu da SDGHT'de kullanımını sınırlayacaktır.

### Inguinal eksplorasyon ve orşiektomi

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

Diğer organ tümörlerinde olduğu gibi testis tümörlerinde de organ koruyucu cerrahiler gündeme gelmekle beraber kontralateral normal testisi bulunan olgularda önerilmemektedir. Bilateral veya soliter testiste tümör olması durumunda 2 cm'den küçük kitlelerde, testise sınırlı ve rete testis tutulumu yok ise organ koruyucu cerrahi düşünülebilir. Kalan testis dokusundan alınan biyopsilerde GCNIS varlığında 20 Gy RT uygulanmasının tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Risk faktörü [atrofik testis, inmemiş testis öyküsü, hipospermatogenez, infertilite (Jhonsen skoru 1-3)] veya karşı testiste tümör şüphesi olanlarda biyopsi düşünülmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD007853.
2. Shanmugalingam T, Soutlati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol. 2013 Oct 17;5:417-27.
3. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet. 2006 Mar 4;367(9512):754-65.
4. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol. 2004 Apr;22(1):2-14.
5. Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. PLoS One. 2009;4(5):e5591.
6. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. BJU Int. 2009 Nov;104(9 Pt B):1329-33.
7. Chieffi P, Chieffi S. Molecular biomarkers as potential targets for therapeutic strategies in human testicular germ cell tumors: an overview. J Cell Physiol. 2013 Aug;228(8):1641-6.
8. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer--discoveries and updates. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):2005-16.
9. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the Testis. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition. Editör: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 874-881.
10. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002 Nov 15;20(22):4448-52.
11. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1505-12.
12. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol. 2010 Jun;21(6):1323-60.

13. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics*. 2007 Sep-Oct;27(5):1239-53.
14. Kollmannsberger C, Mayer F, Pressler H, Koch S, Kanz L, Oosterhuis JW, Looijenga LH, Bokemeyer C. Absence of c-KIT and members of the epidermal growth factor receptor family in refractory germ cell cancer. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):301-8.
15. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Gumà J, Alba E, Sastre J, Aparicio J, Fernández A, Barnadas A, Terrasa J, Sáenz A, Almenar D, López-Brea M, Climent MA, Sánchez MA, Lasso de la Vega R, Berenguer G, Pérez X; Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol*. 2002 Dec;42(6):553-62; discussion 562-3.
16. Dieckmann KP, Dumlupinar C, Radtke A, Matthies C, Pichler R, Paffenholz P, Sommer J, Winter A, Zengerling F, Hennig F, Wülfing C, Belge G. Associations of serum levels of microRNA-371a-3p (M371) with risk factors for progression in nonseminomatous testicular germ cell tumours clinical stage 1. *World J Urol*. 2022 Feb;40(2):317-326.

# Testis Tümörleri: Tanısal Değerlendirme

Ömer YILMAZ

## GİRİŞ

Testis tümörleri, genç erkeklerde en sık görülen maligniteler arasında yer alır. Çoğunlukla 15-35 yaş aralığındaki erkeklerde teşhis edilir ve erken tanı ile yüksek oranda tedavi edilebilir[1]. Bu bölümde, testis tümörlerinin tanısında kullanılan yöntemler ve süreçler detaylandırılacaktır.

## Tanı Koymanın Önemi

Erken tanı, testis tümörlerinin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi için kritik öneme sahiptir. Erken evrede tanı konan testis tümörleri, yüksek oranda küratif tedavi edilebilirken, ileri evrede tanı konan vakalarda tedavi daha zor ve kompleks olabilir. Bu nedenle, testis tümörlerinin erken belirlenmesi ve uygun tanı yöntemlerinin kullanılması, hastaların sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırır[2].

## Tanıda Kullanılan Yöntemlerin Genel Bakışı

Testis tümörlerinin tanısında bir dizi klinik ve tanısal yöntem kullanılır. Bu yöntemler arasında fizik muayene, görüntüleme teknikleri (ultrasonografi, BT, MRG, PET-CT), laboratuvar testleri (serum tümör belirteçleri) ve histopatolojik inceleme yer alır. Her yöntemin kendine özgü avantajları ve sınırlamaları vardır ve genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

## KLİNİK BELİRTİLER

Testis tümörleri, çeşitli belirtilerle kendini gösterebilir ve bu belirtiler hastalığın evresine ve tümörün türüne bağlı olarak değişiklik gösterebilir[3, 4]. Aşağıda, testis tümörlerinde en sık görülen klinik belirtiler ve bu belirtilerin detaylı açıklamaları bulunmaktadır:

### 1. Ağrısız Kitle:

- o **Açıklama:** Testiste ele gelen ağrısız bir kitle, testis tümörlerinin en yaygın belirtisidir. Hastalar genellikle bu kitleyi duş alırken veya kendiliğinden fark ederler.
- o **Klinik İpucu:** Ağrısız olması, çoğu zaman hastaların tıbbi yardım aramasını geciktirebilir.

### 2. Testis Ağrısı:

- o **Açıklama:** Bazı hastalar testiste veya skrotumda ağrı hissedebilir. Bu ağrı, tümörün hızla büyümesi, testis torsiyonu veya sekonder enfeksiyonlara bağlı olabilir.
- o **Klinik İpucu:** Testis ağrısı, genellikle ani başlangıçlı ve şiddetli olabilir. Orşit ve testis torsiyonu ayırıcı tanıda mutlak akılda bulundurulmalıdır.

### 3. Alt Karın veya Kasık Ağrısı:

- o **Açıklama:** Bazen tümör kasık veya alt karın bölgesine yayılan ağrıya neden olabilir. Bu durum, genellikle tümörün sinirlere veya diğer yapılar üzerine baskı yapmasıyla ilişkilidir.
- o **Klinik İpucu:** Abdominal veya inguinal fıtık da benzer bulgulara neden olabilmektedirler. Bu bulguları olan hastalar senkron hastalıkların varlığı açısından da ayrıca değerlendirilmelidir.

### 4. Sistemik Belirtiler:

- o **Açıklama:** Nadir olarak, metastazlara bağlı semptomlar görülebilir. Örneğin, akciğer metastazları nefes darlığı, hemoptizi (kanlı öksürük) ve göğüs ağrısına neden olabilir. Retroperitoneal lenf nodu metastazları ise sırt ağrısına yol açabilir.
- o **Klinik İpucu:** Testis tümörleri metastaz yaptığında sistemik belirtiler ortaya çıkabilir. Bu tür belirtileri olan hastalarda kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.



## Ek Belirtiler ve Nadiren Görülen Durumlar

- **Jinekomasti:** Bazı testis tümörleri, özellikle  $\beta$ -hCG üreten tümörler, hormonal dengesizliklere yol açarak erkeklerde meme dokusunun büyümesine (jinekomasti) neden olabilir.
- **Azalmış Libido ve İnfertilite:** Testis tümörleri, testosteron üretimini etkileyerek cinsel istekte azalma ve infertiliteye yol açabilir.

## FİZİK MUAYENE

Fizik muayene, testis tümörlerinin tanısında ilk basamaktır ve dikkatli bir şekilde yapılması gereklidir. Testislerin, skrotumun ve ilgili lenf nodlarının değerlendirilmesi, tanının konulmasında ve ileri tetkiklerin planlanmasında kritik rol oynar. Fizik muayene sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda detaylandırılmıştır.

### Palpasyon

- **Testislerin Palpasyonu:**
  - o **Açıklama:** Ağrısız, sert bir kitle genellikle tümör belirtisidir. Palpasyonda testislerin boyutu, şekli ve kıvamı değerlendirilir.
  - o **Yöntem:** Hasta sırtüstü yatarken veya ayakta iken muayene yapılabilir. Skrotum ve testisler nazikçe tutulur ve her iki testis ayrı ayrı incelenir. Testislerin arkasında yer alan epididim ve spermatik kordlar da palpasyonla değerlendirilmelidir.

### Skrotal Yapıların Değerlendirilmesi

- **Skrotum:**
  - o **Açıklama:** Skrotumda kızarıklık, ödem veya diğer anomaliler kontrol edilmelidir.
  - o **Klinik İpucu:** Skrotal ödem veya kızarıklık, enfeksiyon veya travmaya bağlı olabilir ancak maligniteyi tek başına dışlamak için yeterli değildir.
- **Transilluminasyon:**
  - o **Açıklama:** Skrotal yapıların ışık geçirgenliği test edilerek sıvı dolu kitleler (örneğin, hidrosel) solid kitlelerden ayrılabilir.
  - o **Yöntem:** Skrotum karanlık bir odada güçlü bir ışık kaynağı ile aydınlatılır. Hidrosel gibi sıvı dolu kitleler ışık geçirir ve transilluminasyon testi pozitifdir. Solid kitleler ise ışık geçirmez.
  - o **Klinik İpucu:** Testis tümörleri genellikle solid olduğundan transilluminasyon testi negatiftir.

## Lenf Nodu Muayenesi

- **Supraklaviküler, Aksiller ve İnguinal Lenf Nodları:**
  - o **Açıklama:** Metastatik yayılımı değerlendirmek için bu bölgelerdeki lenf nodları palpasyonla incelenmelidir.
  - o **Yöntem:** Supraklaviküler fossa, aksiller bölge ve inguinal bölge palpasyonla değerlendirilir. Büyümüş, sert ve hareketsiz lenf nodları maligniteyi düşündürür.
  - o **Klinik İpucu:** Retroperitoneal lenf nodu metastazları, supraklaviküler bölgeye yayılım gösterebilir. Bu nedenle, supraklaviküler lenf nodlarının dikkatle incelenmesi önemlidir.

### Ek Klinik İpuçları

- **Asimetri:** Testislerde asimetri ve boyut farkı maligniteye işaret edebilir. Normal testis dokusu homojen ve yumuşak kıvamdadır. Herhangi bir asimetri dikkatle incelenmelidir.
- **Epididim ve Spermatik Kordlar:** Epididim ve spermatik kordlar da palpasyonla değerlendirilmelidir. Epididim kistleri, epididimit ve diğer benign durumlar testis tümörleri ile karışabilir.

## GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Testis tümörlerinin tanısında ve evrelemesinde çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bu yöntemler, tümörlerin boyutunu, yerleşimini, çevre dokulara yayılımını ve metastazlarını değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Aşağıda, testis tümörlerinin tanısında yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri detaylandırılmıştır.

### Ultrasonografi

- **Yüksek Frekanslı Skrotal Ultrasonografi:**
  - o **Açıklama:** Testis tümörlerinin tanısında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Solid kitlelerin sıvı dolu kistlerden ayrımında oldukça etkilidir[5, 6].
  - o **Yöntem:** Yüksek frekanslı bir prob kullanılarak testislerin detaylı bir görüntüsü elde edilir. Öncelikle kitlenin yerleşiminin bakılır. İntra testiküler kitleler malign, ekstra testiküler kitleler benign olma eğilimindedir. İntra testiküler Hipoekoik (düşük eko veren) veya hiperekoik (yüksek eko veren) alanlar tümör varlığını destekler. Tümörler genellikle heterojen bir yapıya sahiptir.
  - o **Klinik İpucu:** Ultrasonografi, testis tümörlerinin tanısında altın standarttır. Solid kitlelerin varlığı, testis tümörünü güçlü bir şekilde

düşündürür. Skrotal ultrasonun tanı koymada duyarlılığı hemen hemen % 100'dür ve kitlenin testisin kendisinden mi yoksa testis dışından mı kaynaklandığının belirlenmesinde önemli rolü vardır. Ultrasonografi ucuz ve non invaziv oluşu en büyük avantajıdır. Karşı testisin durumu da ultrasonografide mutlaka değerlendirilmelidir. Senkron kitle ekartasyonu, gelecek fertilitate ve hormonal patensin değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

- **Doppler Ultrasonografi:**
  - o **Açıklama:** Testis içindeki kan akışını değerlendirmek için kullanılır. Tümörlerde artmış kan akışı sıklıkla görülür.
  - o **Yöntem:** Doppler ultrasonografi ile tümör içindeki vaskülarizasyon incelenir. Artmış kan akışı, maligniteyi düşündürülebilir. Akut enfeksiyon varlığında da kan akışının arttığı akılda bulundurulmalıdır.
  - o **Klinik İpucu:** Doppler ultrasonografi, tümörün vasküler yapısını değerlendirmede önemli bir rol oynar.

### Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

- **MRG:**
  - o **Açıklama:** Özellikle karmaşık vakalarda ve Ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilir. Yumuşak doku kontrastı ve tümörün anatomik ilişkilerinin daha iyi değerlendirilebilmesi açısından faydalıdır. MRG %100 duyarlılık ve %95-100 özgüllük sağlamaktadır[7, 8]. Potansiyel testis koruyucu cerrahi gerekliliğinde tümör lokalizasyonunun tam olarak değerlendirmek için başvurulabilir[8].
  - o **Yöntem:** Manyetik alan ve radyo dalgaları kullanılarak yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilir.
  - o **Klinik İpucu:** MRG, testis tümörlerinin yayılımının ve çevre dokularla ilişkilerinin detaylı incelenmesinde yardımcı olur. Yüksek maliyeti nedeniyle tanı amaçlı kullanılması önerilmez.

### Evreleme:

Testiküler kitle saptanıp yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda göğüs ve karın görüntülemesi önerilmektedir. Ek bulgu (baş ağrısı, KİBAS bulguları gibi) varsa o bölgelerinde değerlendirilmesi de önerilir. Evreleme için standart uygulama kontrastlı tomografi. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde MRG'nin tomografiye üstünlüğü yoktur. MRG yüksek maliyeti, ulaşılabilirli-

ğinin zorluğu ve çekim süresinin uzun oluşu nedeniyle pratikte kullanımını BT kadar yaygın değildir [9, 10]. PET-CT seminom dışı testis tümörlerinde duyarlılığı ve özgüllüğü düşmektedir. Bu nedenle evreleme de yeri yoktur[11, 12].

### Bilgisayarlı Tomografi (BT)

- o **BT:**
  - o **Açıklama:** Metastazların değerlendirilmesinde ve lenf nodlarının incelenmesinde kullanılır. Lezyonların boyutlarının 3 boyutlu değerlendirilip tanımlanması önem arz etmektedir.
  - o **Klinik İpucu:** BT, metastazların ve lenf nodu tutulumu olan hastaların tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir. %70-80 duyarlılığa sahiptir. Doğruluk oranı lenf nodlarının boyutları ile doğru orantılı olarak artar.

### Akciğer Grafisi

- o **Açıklama:** Akciğer grafisi toraks incelemesi için rutin testtir. Retroperitoneal ve pelvik BT'nin negatif olduğu seminomlu olgularda anteroposterior ve lateral akciğer grafisi toraks incelemesi için tek başına yeterlidir[13, 14].
- o **Yöntem:** Akciğer grafisi, tümör tespitinde genellikle tümörün büyüklüğü, şekli ve yerleşim yeri hakkında ilk bilgileri sağlar. Ancak, küçük veya erken aşamadaki tümörlerin tespitinde sınırlı olabilir. Bu nedenle, şüpheli durumlarda daha ileri görüntüleme yöntemleri veya testler (örneğin, BT veya MR gibi) gerekebilir.
- o **Klinik İpucu:** Akciğer grafisi, potansiyel tümörleri veya lezyonları belirlemek için bir başlangıç noktası sağlar. Eğer akciğer grafiğinde anormal bir bulgu varsa, hastanın klinik öyküsü ve semptomları da dikkate alınarak daha detaylı incelemeler yapılabilir. Örneğin, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlar varsa veya hasta risk faktörlerine sahipse (örneğin, sigara içimi gibi), bu durum daha ayrıntılı değerlendirme gerektirebilir.

### LABORATUVAR TESTLERİ

Testis tümörlerinin tanısında ve takibinde laboratuvar testleri önemli bir rol oynar. Bu testler, hem tanıyı doğrulamak hem de hastalığın yaygınlığını ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Aşağıda, testis tümörlerinin tanısında yaygın olarak kullanılan laboratuvar testleri detaylandırılmıştır.

## Serum Tümör Belirteçleri

Serum tümör belirleyicileri prognostik olarak önem taşırlar ve tanı ve evrelemede rol alırlar. Non seminamatoz germ hücreli testis tümörlerinin % 90'ında tanı anında AFP veya  $\beta$ -hCG yükselmiştir. % 39'unda ise her ikisinde yüksek olduğu görülür[15].  $\beta$ -hCG pür seminomların %30'unda yükselbilmektedir. Pür seminomlarda yalnız AFP yüksekliği görülmez[16].

### 1. Alfa-fetoprotein (AFP):

- o **Açıklama:** AFP, fetal yaşamda karaciğer ve yolk kesesi tarafından üretilen bir proteindir. Erişkinlerde normalde düşük seviyelerde bulunur.
- o **Klinik Önemi:** Non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde (örneğin, embriyonal karsinom, teratokarsinom) ve bazı hepatoselüler karsinomlarda yüksek seviyelerde bulunur. Seminomalarda ise genellikle yükselmez.
- o **Referans Değerler:** Genellikle 0-10 ng/mL arasında kabul edilir. Ancak, her laboratuvarın referans aralıkları farklılık gösterebilir.
- o **Klinik İpucu:** Yarılanma ömrü 5-7 gündür. Pür seminomlarda AFP yüksekliği görülmez, Yolk sac'da ise mutlak AFP yüksekliği görülür. AFP değeri yüksek pür seminom hastaları non seminamatoz germ hücreli tümör olarak kabul edilir.

### 2. Beta-human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG):

- o **Açıklama:**  $\beta$ -hCG, gebelik sırasında plasenta tarafından üretilen bir hormondur. Sinsityotrofblastik hücrelerden salgınır. Normalde erkeklerde düşük seviyelerde bulunur.
- o **Klinik Önemi:** Hem seminom hem de non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde yükselir. Özellikle koryokarsinom ve embriyonal karsinomlarda yüksek seviyelerde bulunur.
- o **Referans Değerler:** Genellikle 0-5 mIU/mL arasında kabul edilir. Ancak, her laboratuvarın referans aralıkları farklılık gösterebilir.
- o **Klinik İpucu:** Yarılanma ömrü 24-36 saattir. Testis tümörü dışında karaciğer, akciğer, mide, meme, pankreas, böbrek ve mesane kanserlerinde de yüksekliği bildirilmiştir. Koryo karsinomda %100 yüksektir.

### 3. Laktat dehidrogenaz (LDH):

- o **Açıklama:** LDH, hücresel metabolizmanın bir enzimidir ve doku yıkımının bir göstergesidir. Birçok farklı dokuda bulunur ve hücre hasarı durumunda kan seviyeleri yükselir.
- o **Klinik Önemi:** Yüksek LDH seviyeleri, tümör yükünü ve tümör hücrelerinin yıkımını gösterir. Hem seminom hem de non-seminomatöz tü-

mörlerde yüksek olabilir. Ayrıca, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır.

- o **Referans Değerler:** Genellikle 100-190 U/L arasında kabul edilir. Ancak, her laboratuvarın referans aralıkları farklılık gösterebilir.
- o **Klinik İpucu:** LDH'nin 5 farklı izotipi bulunur. Bunlardan LDH-1 testis germ hücreli tümörlerde en fazla yükselen izoenzimidir.

### 4. Plasental Alkalen Fosfataz (PALP)

- o **Açıklama:** Alkalen fosfatazın, ısıya dayanıklı izoenzimidir.
- o **Klinik Önemi:** Pür seminom hastalarının takibinde kullanılır.
- o **Klinik İpucu:** Sigara kullananlarda takipte kullanılması önerilmemektedir. Bu yüzden klinik kullanımı çok yaygın değildir.

## Ek Laboratuvar Testleri ve Klinik Değerlendirme

### • Tam Kan Sayımı (CBC):

- o **Açıklama:** Anemi, lökositöz veya trombositöz gibi hematolojik anormallikleri tespit etmek için kullanılır. Testis tümörlerinin ileri evrelerinde görülebilir.
- o **Klinik Önemi:** Tedaviye yanıtı ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılır.

### • Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri:

- o **Açıklama:** Karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP) ve böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) değerlendirilir.
- o **Klinik Önemi:** Hastalığın yayılımını ve tedaviye bağlı organ toksisitesini izlemek için kullanılır.

## Tanının Kesinleştirilmesi

### 1. Orşiektomi ve Histopatolojik İnceleme:

- o **Açıklama:** Kesin tanı, testisin cerrahi olarak çıkarılması (orşiektomi) ve çıkarılan dokunun histopatolojik incelemesi ile konur.
- o **Klinik İpucu:** Orşiektomi, tanısal ve tedavi edici bir işlem olarak gerçekleştirilir. Histopatolojik inceleme, tümörün tipini ve yaygınlığını belirler. Orşiektomi için kesinlikle skrotal eksplozasyon önerilmez mutlak inguinal eksplozasyon yapılmalıdır[17].

## Testis Biyopsinin Yeri ve Gereklilikleri

### 1. İlk Tanı Aşaması:

- o Testis tümörlerinin çoğu ultrason ve serum tümör belirteçleri (örneğin, AFP, hCG, LDH) ile

tanınabilir. Bu nedenle, biyopsi genellikle ilk tanı aşamasında kullanılmaz.

- o Eğer tümör belirteçleri ve ultrason bulguları maligniteyi güçlü bir şekilde işaret ediyorsa, tanıyı doğrulamak için biyopsi yapılmadan orşiektomi yapılabilir.
- o Eğer mutlaka tümörden örnek alınması gerekiyor ise ameliyat sırasında testis alınacak şekilde hazırlık yapıp, ameliyat esnasında frozen patoloji ile değerlendirilmesi önerilir[18].

## 2. Biyopsinin Potansiyel Riskleri:

- o Testis biyopsisi sırasında tümör hücrelerinin yayılma riski vardır. Bu nedenle, biyopsi yapılmadan önce yayılma riski göz önünde bulundurulmalıdır.
- o Tümörün iğne biyopsisi sırasında yayılması (iğne yolu ile yayılma) gibi komplikasyonlar olabilir.

## 3. Metastatik Hastalık Durumunda:

- o Eğer hastada metastatik hastalık belirtileri varsa ve primer tümör bilinmiyorsa, biyopsi yapılabilir. Ancak bu durumda bile, biyopsi genellikle lenf nodları veya diğer metastatik bölgelerden yapılır, testisten değil.

## Özet

Testis tümörlerinde biyopsi genellikle ilk tanı yöntemi olarak kullanılmaz. Bunun yerine, ultrason ve serum tümör belirteçleri kullanılarak tanı konulmaya çalışılır ve malignite şüphesi güçlü ise orşiektomi yapılır. Orşiektomi sonrası çıkarılan dokunun patolojik incelemesi tanıyı doğrulamak için yeterlidir. Biyopsi, metastatik hastalık durumlarında ve diğer tanı yöntemlerinin yetersiz kaldığı özel durumlarda kullanılabilir.

## SONUÇ

Testis tümörlerinin tanı ve tedavi planlaması, multidisipliner bir yaklaşımla gerçekleştirilir. Erken evrede tanı konan testis tümörleri, yüksek oranda küratif tedavi edilebilirken, ileri evrede tanı konan vakalarda daha agresif tedaviler gerektirmektedir. Tedavi sonrası izlem, hastalığın tekrarlama riskini en aza indirmek ve erken müdahale şansını artırmak için kritiktir.

## KAYNAKLAR

1. Huang J, Chan SC, Tin MS, Liu X, Lok VT, Ngai CH, et al. Worldwide Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends of Tes-

ticular Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Eur Urol Oncol.* 2022 Oct;5(5):566-76.

2. Verhoeven RH, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Brink M, Horenblas S, de Wit R, et al. Markedly increased incidence and improved survival of testicular cancer in the Netherlands. *Acta Oncol.* 2014 Mar;53(3):342-50.
3. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Aranz JA, Guma J, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol.* 2002 Dec;42(6):553-62; discussion 62-3.
4. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am.* 2007 May;34(2):109-17; abstract vii.
5. Parenti GC, Feletti F, Carnevale A, Uccelli L, Giganti M. Imaging of the scrotum: beyond sonography. *Insights Imaging.* 2018 Apr;9(2):137-48.
6. Ager M, Donegan S, Boeri L, de Castro JM, Donaldson JF, Omar MI, et al. Radiological features characterising indeterminate testes masses: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2023 Mar;131(3):288-300.
7. Mohrs OK, Thoms H, Egner T, Brunier A, Eiers M, Kauczor HU, et al. MRI of patients with suspected scrotal or testicular lesions: diagnostic value in daily practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Sep;199(3):609-15.
8. Tsiis AC, Argyropoulou MI, Dolciemi M, Ercolani G, Catalano C, Manganaro L. When to ask for an MRI of the scrotum. *Andrology.* 2021 Sep;9(5):1395-409.
9. Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC, Master V, Kokabi N, Lewis M, et al. Testicular tumors: what radiologists need to know--differential diagnosis, staging, and management. *Radiographics.* 2015 Mar-Apr;35(2):400-15.
10. Laukka M, Mannisto S, Beule A, Kouri M, Blomqvist C. Comparison between CT and MRI in detection of metastasis of the retroperitoneum in testicular germ cell tumors: a prospective trial. *Acta Oncol.* 2020 Jun;59(6):660-65.
11. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3090-5.
12. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol.* 2008 Sep;19(9):1619-23.
13. Fernandez EB, Colon E, McLeod DG, Moul JW. Efficacy of radiographic chest imaging in patients with testicular cancer. *Urology.* 1994 Aug;44(2):243-8; discussion 48-9.
14. Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2018 Feb 15;97(4):261-68.
15. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H, et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int.* 2019;2019:5030349.
16. Gillessen S, Sauve N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Non-seminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021 May 10;39(14):1563-74.

17. Patel HD, Gupta M, Cheaib JG, Sharma R, Zhang A, Bass EB, et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2020 May;38(5):344-53.
18. Fankhauser CD, Roth L, Kranzbuhler B, Eberli D, Bode P, Moch H, et al. The Role of Frozen Section Examination During Inguinal Exploration in Men with Inconclusive Testicular Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2021 Nov;7(6):1400-02.

# Testis Tümörleri: Hastalık Yönetimi ve Takip

Naziye AK, Mert BAŞARAN

Testis kanseri nispeten nadir gözlenen bir tümördür ve tüm erkek tümörlerinin %1'inden azını oluşturur<sup>1</sup>. Bununla birlikte, 20 ila 34 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülen solid tümördür. Genellikle erken evrede saptanıp, yüksek kemoterapi duyarlılığı olduğundan 5 yıllık sağkalım oranları %95'lerin üzerinde seyretmektedir (1, 2). Kişisel veya ailesel testis kanseri varlığı, kriptorşidizm öyküsü risk faktörleri arasında sayılabilir (3-5).

Testiküler germ hücreli tümörler (GHT'ler) seminom ve seminom dışı histoloji olarak iki ana alt tipe ayrılır (3, 6, 7). Seminom dışı hastalığın dört alt tipi embriyonal karsinom, koryokarsinom, yolk sac tümörü ve teratomdur (6). Tümöral dokuda hem seminomatöz hem de seminom dışı komponentler mevcut olduğunda, hastalık yönetimi seminom dışı hastalık önerilerine göre yapılmaktadır. Teratomlar bazen matur veya immatur olarak sınıflandırılır, ancak bu ayrımın yetişkin erkeklerde bilinen tedavi önerilerini değiştirici önemi yoktur. Teratomlar nadiren, sarkom veya adenokarsinom gibi somatik bir kanserin unsurlarını içerebilir ve somatik tip maligniteye sahip teratomlar diğer GHT'lerden farklı şekilde yönetilir.

Nadiren GHT'ler ekstragonadal bölgelerden (genellikle retroperiton veya mediasten) kaynaklanabilir. Ekstragonadal primer bölgesi olan hastalar, sistemik tedaviler ve rezidüel kitlelerin yönetimi açısından testiküler GHT'li hastalara benzer şekilde yönetilir (8). Retroperiton dışındaki ekstragonadal primer yerleşimli tümörler tedaviye daha dirençli ve daha kötü prognozlu dur. Serum tümör belirteçleri alfa-fetoprotein (AFP) ve beta-insan koryonik gonadotropin (beta-hCG) prognozu belirlemede ve testiküler GHT'li hastalarda tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. Laktat dehidrojenaz (LDH) da testis tümörlerinde risk sınıflamalarında kullanılan değerli bir belirteçtir (9).

Beta-hCG'nin yüksek serum konsantrasyonları hem seminom hem de seminom olmayan tümörlerde mevcut olabilir. Ancak 200 IU/L üzeri değerler özellikler patolojinin güvenilir olmadığı durumlarda seminom dışı hastalık için revizyonunu düşündürmelidir. Saf seminomlarda serum AFP artmaz. Radikal orşiektomili hastalarda patoloji saf seminom geldiği hallerde AFP yüksek ise, tedavi seminom dışı gibi yönetilir. Seminom dışı GHT'ler arasında özellikle yolk sac tümörleri ile ilişkilidir, ancak embriyonal karsinomlar ve teratom tarafından da üretilebilir.

Radikal inguinal orşiektomi, malignite şüphesi olan testis kitlesi ile başvuran çoğu hasta için birincil tedavi yöntemidir (10). Fertiliteyi tehlikeye atabilecek herhangi bir terapötik müdahale yapılmadan önce, üreme çağındaki hastalarla sperm dondurma işlemi tartışılmalıdır (11-13). Kemoterapi alması gereken hastalarda hastanın sperm saklatma isteği olmasa da, şifa kazanıp ileriki yaşamında çocuk sahibi olabileceği ve anlık düşüncesinin hayati kararında olumsuz etki edebileceğini belirterek sperm saklanması gereğinde psikiyatri desteği ile dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu hastalardaki ileri tedavi önerileri tümörün histolojisi (saf seminom ya da seminom dışı), evresi, risk faktörleri, hastanın komorbiditelerine göre multidisipliner değerlendirmeler sonucunda yapılmalıdır.

## EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Testiküler GHT'lerin evrelemesi, hastalığın yaygınlığının belirlenmesine ve serum tümör belirteçlerinin orşiektomi sonrası düzeylerinin değerlendirilmesine dayanır (7). AJCC tarafından kullanılan tümör (T), nod (N) ve metastaz (M) evreleme sistemi, tüm kanserlerin evrelemesi için uluslararası kabul görmüş standarttır. AJCC TNM evreleme sistemi, testis tümörlerine özgü

olan ayrı bir kategori içerir; serum tümör belirteci (S). T evresi tümör boyutuna göre, N evresi de nodal tutulum yaygınlığına göre gruplandırılır (**Tablo 1: Testis kanserlerinde TNM evrelemesi**).

Evre I hastalıkta artmış relaps riski ile ilişkili olduğu bilinen risk faktörleri; lenfovasküler invazyon (LVI), spermatik kord veya skrotum invazyonu varlığı olarak sayılabilir (14-17). Ayrıca patolojik incelemede embriyonal karsinom baskınlığının evre I seminom dışı hastalarda nüksün prognostik bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (15, 17, 18). Ancak, aynı zamanda LVI olmaksızın yüksek hacimli embriyonal karsinom çok az hastada vardır ve embriyonal karsinom baskınlığının LVI yokluğunda nüksü öngörmedeki değeri belirsizdir (15, 17, 19).

Uluslararası Germ Hücre Kanseri Konsensüs Grubu (IGCCCG) tarafından, ileri evre hastalıkta risk değerlendirmesi için oluşturulan sınıflandırma sistemi, hastaları iyi, orta veya kötü risk gruplarına ayırır. Bu sistem 2021'de, 1990 ile 2013 yılları arasında tedavi edilen metastatik seminom dışı GHT'li yaklaşık onbin hastanın verileri taranarak güncellenmiştir (20). Risk hesaplaması için EORTC'nin risk hesaplama linki de kullanılabilir (<https://www.eortc.org/IGCCCG-Update>).

## EVRE I SAF SEMİNOM İÇİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Evre I saf seminomlu hastaların çoğu için sadece orşiektomi ile tedavi sonrası takip yeterlidir. Bununla birlikte, takipteki hastaların %15 ila %20'si nüks yaşayacağından, yüksek riskli hastalarda nüks riskini azaltmak için alternatif olarak bir veya iki kür tek ajan karboplatin veya radyoterapi (20 Gy veya 25.5 Gy) önerilebilir. Saf seminomun tanılı hastadaki en önemli risk faktörü, primer tümör boyutudur (21). Ayrıca bazı çalışmalarda ise rete testis invazyonunun evre I saf seminomda relaps için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilirken, bazıları ise olmadığını bildirmiştir (21-26). Evre I seminom hastalarının 1 siklus karboplatin ile uygulanan tedavilerinde uzun takip sonuçlarında sekonder malignite bildirilmemiş, nükslerin %5 oranında olduğu ve çoğu kez retroperitonda yerleştiği belirtilmiş ve genel sağkalımda ölüm olmadığı belirtilmiştir (26a). Ancak genel sağkalımın %100 olduğu bu hasta grubunda yakın takip kriterlerine sadık kalacağından emin olunan hastalarda tedavisiz yakın takip en iyi seçenek olarak değerlendirilmektedir.

## EVRE II SAF SEMİNOM İÇİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Lenf nodu tutulumu olan hastalar evre II olarak sınıflandırılır. En büyük çapı 2 cm'ye eşit veya daha küçük

bir lenf nodu saptanan hastalar evre IIA, pozitif lenf nodu çapı 2 ila 5 cm arasında olan hastalar evre IIB olarak sınıflandırılır (7).

Evre II seminom tedavisinde, üç kür bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) veya dört kür etoposid ve sisplatin (EP) ile kemoterapi veya radyoterapi kullanılabilir (27-29). Düşük GFR'si olan, 50 yaşından büyük veya bleomisin kullanımını sınırlandıran kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda bleomisin içermeyen rejim düşünülmelidir. Evre IIA/B hastalığı için RT için hedef alanlar paraaortik ve proksimal ipsilateral iliak lenf düğümlerini içermelidir. Evre IIA hastalıkta düşük toksitesi ile radyoterapi tercihi yapılmalı; IIB hastalarda ise hasta özelinde tedavi seçeneği değerlendirilmelidir.

## EVRE IIC VE ÜZERİ SAF SEMİNOM İÇİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Evre II C ve üzeri hastalar, ileri evre kabul edilir ve tedavi planlanması öncesi risk sınıflamalarına dahil edilir. Evre II C veya evre III seminom tanısı olan hastalar, iyi veya orta riskli olarak sınıflandırılır. Tüm evre II C ve evre III seminomlar, pulmoner olmayan viseral metastazları içeren evre III C hastalık dışında iyi risk olarak kabul edilir. Evre III C hastalık ise orta risk olarak kabul edilir. Her iki hasta grubu için de ilk tercih üç kür BEP veya dört kür EP kemoterapisidir (30-32). Böbrekler tarafından atılan bleomisin, ölümcül pnömonit ile ilişkilidir. Bu nedenle, GFR'si düşük olan, 50 yaşından büyük ve KOAH veya diğer akciğerleri olan hastalarda genellikle dört kür EP tercih edilir. Bazı onkologlar, akciğer fonksiyonundan bağımsız olarak ağır sigara içenler için dört kür EP'yi tercih etmektedir. Orta riskli hastalığı olan hastalar için, dört kür BEP (tercih edilen) veya dört kür etoposid, mesna, ifosamid ve sisplatin (VIP) ile daha yoğun kemoterapi önerilir (33-36). VIP rejimi özellikle bleomisine karşı kontrendikasyonu olan hastalar için kullanılmaktadır.

### Kemoterapi sonrası değerlendirme

Kemoterapi sonrası hastalar, serum tümör belirteçlerinin yanı sıra toraks, batin ve pelvis kontrastlı BT taraması ile değerlendirilmelidir. Tomografik görüntülemelerde özellikle rezidüel 3 cm üzeri kitlesi olan hastalarda PET/BT taraması ile metabolik aktif tümör varlığını daha iyi tanımlamak için düşünülebilir (37, 38). Küçük tümörlerde düşük tanısal doğruluğu nedeniyle, 3 cm'den küçük veya buna eşit rezidüel kitleler için PET/BT dikkatli değerlendirilmelidir. (39). İnflamasyona bağlı yanlış pozitif sonuçların insidansını

azaltmak için, PET/BT taraması kemoterapiden en az 6 hafta sonra yapılmalıdır. Elde edilen sonuçlar canlı hücre tanımlamak için belirsiz ise, PET/CT veya CT taraması 6 ila 8 hafta sonra tekrarlanmalıdır. PET/BT pozitifse, rezidüel kitlenin rezeksiyon veya girişimsel radyoloji kılavuzluğunda biyopsisi düşünülmelidir. İleri evre seminom hastalarının tedavi sonucunda markerlarda tam yanıt, metabolik tam yanıt beklenir. Bu hastalarda radyolojik kısmi yanıt olması tedavinin yetersiz kaldığını göstermez. Bu halde çoğu hasta şifa/remisyon halindedir. Rezidüel tümör varlığı geç nüks, canlı hücre varlığı, sekonder maligniteler açısından sorun yaratır ve 1 cm'den büyük rezidüel lezyonun hayat boyu takibini gerektirir.

Rezidüel hastalık tamamen rezeke edilirse ve histopatoloji canlı seminom varlığını gösteriyorsa; EP, TIP (paklitaksel, ifosfamid, sisplatin), VIP veya VeIP (vinblastin, mesna, ifosfamid, sisplatin) ile ek iki siklus adjuvan kemoterapi düşünülebilir. Ancak tam rezeksiyon yapılamıyor veya progresif hastalık mevcutsa, kurtarma radyoterapisi veya kurtarma kemoterapileri beraberinde otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapiler düşünülebilir (40-43).

## EVRE I SEMİNOM DIŞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Evre I seminom dışı testis tümörlerinde radikal orşiektomi sonrası tedavi seçenekleri aktif takip, adjuvan kemoterapi veya primer retroperitoneal lenf bezi diseksiyonu (RPLND) uygulanması şeklinde seçilebilir. Klinik evre I teratom ve normal tümör belirteçleri olan hastalar yakın takip ya da teratom içinde somatik mutasyonu olan hastalarda RPLND uygun tedavi seçenekleridir.

Seminom dışı evre I tümörlerde kemoterapi gereksinimi değerlendirmesi, histolojik risk faktörlerinin varlığına dayalıdır. Lenfovasküler invazyon (LVI), spermatik kord invazyonu veya skrotum invazyonu bu hastalarda yüksek nüks riski varlığı ile ilişkili bulunmuştur (14, 15, 44-46). Düşük riskli evre I seminom dışı hastalar için yakın takip tercih edilirken; herhangi bir risk faktörü varlığında, her üç yönetim seçeneği de hastanın durumu, genel takip uyum kriterleri ve komorbiditeleri ile beraber düşünülerek kullanılabilir. Özellikle LVİ olan hastalarda nüks % 50 oranlarına vardığından ve nüks halinde minimum 3 siklus BEP tedavisi verileceğinden bu hasta grubunda adjuvan 1 siklus BEP verilmesi uygun tedavi tercihi olarak uluslararası rehberlerde belirtilmektedir. Ancak tümörü 4 cm'den küçük ve LVİ'ü olmayan hastalarda nüks oranı % 15'lere kadar düşmektedir. Bu hastalar bilgilendirilmeli ve mümkün olduğunca tedavisiz takibe alınmalıdır. Takip, RPLND

veya bir kür BEP kemoterapisi ile yönetilen evre I seminom dışı hastalar için genel sağkalım oranları %98'i aşmaktadır. Bununla birlikte aktif takip yapılan ve sonrasında nüks eden hastaların %20 ila %30'u için daha sonra kemoterapi gerekmektedir. Bu nedenle aktif takip seçen hastalar mutlaka takip programına sıkı sıkıya uymalıdır.

Takip programına giren hastaların ilk yıl her ay, ikinci yıl her 2 ay ara ile tümör belirteçlerine bakılmalı; ilk yıl 3-4 ay ara ile görüntülemeleri yapılmalıdır. Tedavisiz takip hastalarında nüks sıklıkla ilk 24 ay içinde görülür; 24 ay sonrası nüks görülmesi tedavi alan almayan hastalarda eşit oranlardadır.

Radikal orşiektomi sonrası radyografik hastalık kanıtı olmadan serum tümör belirteçlerinde yükselme görülen Evre IS seminom dışı hastalarda, üç kür BEP ya da dört kür EP kemoterapi ile tedavi önerilir. Bu hastalarda sistemik hastalık varlığı ön planda olduğundan, RPLND yapılması yerine kemoterapi verilmesi daha önceliklidir.

### RPLND Sonucuna göre Evre I Hastaların Yönetimi

RPLND sonrası rezeke edilen lenf nodları malignite açısından negatif (pN0) ya da pN1 ise hasta takibe alınmalıdır. pN2 hastalığı olan hastalarda ise ardışık kemoterapi tercih edilen seçenektir (saf teratomlu hastalarda takip tercih edilebilir). pN3 hastalığı olan hastalar için kemoterapi tek seçenektir. pN1 veya pN2 hastalığı olan hastalar için adjuvan kemoterapi olarak iki kür EP; pN3 olan hastalar için üç kür BEP veya dört kür EP verilmesi önerilir (47, 48).

## EVRE II SEMİNOM DIŞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Bu grup hastalar için adjuvan tedavi önerisi, orşiektomi sonrası serum tümör belirteci seviyelerine bağlıdır. Orşiektomi sonrası tümör belirteçleri normal olan hastalarda RPLND, üç kür BEP veya dört kür EP ile kemoterapi önerilir (49, 50). Özellikle multifokal hastalığı olduğu düşünülen hastalarda kemoterapi, somatik tip maligniteli (önceden transforme teratom olarak anılan) evre II tümörler için ise RPLND birincil tedavi olarak uygun seçeneklerdir. Evre IIB hastalarda kemoterapiden sonra rezidüel kitle 1 cm veya daha büyükse, bilateral RPLND yapılması da değerlendirilmelidir. Evre IIA seminom dışı testis kanserli hastalar dikkatlice değerlendirilmeli, retroperiton yerleşimli <2 cm boyutundaki lenf bezinin kanser tutulumu şüpheli olduğu değerlendiriliyorsa bu lenf bezi tanısal örneklemeye gidilebilir. Böylelikle hastanın aşırı tedavi alması önlenir.



## RPLND Sonucuna göre Evre IIA ve IIB Hastaların Yönetimi

RPLND'yi takiben tedavi seçenekleri, postoperatif patolojik incelemede saptanan pozitif lenf nodu sayısına bağlı olarak değişir. RPLND, pN0 hastalığı olan hastalarda büyük oranda küratif bir prosedür olduğundan, bu grup için takip önerilir. pN1 hastalığı olan hastalar için iki kür EP ile kemoterapi düşünülebilir de, özellikle teratom histolojisinde ve takip stratejilerine tam uyum gösterebilecek hastalarda aktif takip de bir seçenektir (51, 52). RPLND sonrası pN2 veya pN3 hastalığı olan klinik evre IIA hastalarda nüks riski %50'den fazladır (52, 53). Bu risk, EP ile iki kür adjuvan kemoterapi ile %1'in altına düşürülür (53-55). pN3 hastalığı olan hastalarda üç kür BEP veya dört kür EP ile tedavi önerilir (56). Hastalarda tedavi sonrası yapılan RPLND'de rezidüel kitlede embriyonal, yolk sac, koryokarsinom veya seminom elementleri bulunursa ve bu tutulum lenf bezi hacminin %10'u geçiyorsa TIP, VIP, VelP veya EP ile iki kür kemoterapi önerilir.

## İLERİ EVRE SEMİNOM DIŞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

İleri evre seminom dışı testis tümürlü hastaların tedavisine hastaların IGCCCG risk sınıflandırmasına göre karar verilir (20). Evre IS, II (S1), IIC ve IIIA hastalığı olan hastalar IGCCCG iyi risk grubunda sınıflandırılır. İyi risk grubundaki hastalık için tedavi planlamasında, maksimum etkinliği korurken toksisiteyi sınırlamak gerekmektedir. Üç kür BEP veya dört kür EP uygulaması bu hasta grubu için yeterli görünmektedir (30-32, 57). Ancak planlanan tedavi ile tümör belirteçleri normale gelmelidir. Tümör belirteçleri normale gelmeden tedavi sonlandırılmaz. Bu sebeple her siklus tedavi öncesinde tümör belirteçlerindeki düşüş takip edilmelidir.

Orta riskli evre IIIB hastalığı olan hastalar için, dört siklus BEP standart kemoterapi rejimi ile kür sağlanma oranı yaklaşık %70'tir (58, 59). Bleomisine bağlı komplikasyonlar açısından yüksek risk altındaki hastalar için dört siklus VIP önerilebilir (58, 60). Benzer şekilde yüksek riskli Evre III C hastalık için standart dört kür BEP ya da bleomisin verilemiyorsa dört kür VIP kullanılabilir (60). Cafferty et al, 2020'de yayınladığı çalışmasında, yüksek riskli seminom dışı testis karsinomlu hastalarda dört kür BEP'e karşın karboplatin, bleomisin, vinkristin, sisplatin/BEP kombinasyonu kullanımını [CBOP/BEP] karşılaştırdı. Yaklaşık 5 yıllık medyan takip sonrası, kombine ajan kolunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak 3 yıllık OS (%65 vs 59) ve PFS (%56 vs 39) faydası gözlemlendi (61).

## KEMOTERAPİ SONRASI İLERİ EVRE SEMİNOM DIŞI HASTALARIN YÖNETİMİ

Primer kemoterapinin sonunda, tedaviye yanıtı değerlendirmek için kontrastlı toraks/abdomen/pelvis BT ve her siklus tedavide serum tümör belirteç düzeylerinin ölçümü gereklidir. PET taramasının, seminom dışı tümörlerde kemoterapiyi takiben tedavi yanıtını ve rezidüel kitleleri değerlendirmede rolü yoktur. Seminom dışı hastalarda teratom komponenti malign hücre olmadığı halde yanlış pozitif tutulum gösterebilir. Radyografik görüntüleme ile kemoterapiye tam yanıt bulunursa ve kan tümör belirteç seviyeleri normale, takip önerilir. Kemoterapi öncesi retroperitoneal lenfadenopatisi olan seçilmiş vakalarda RPLND düşünülebilir (62).

Kemoterapi sonrası 1 cm'den büyük rezidüel kitle varlığında ve tümör belirteç seviyeleri normale, kalan kitlelerin cerrahi rezeksiyonu önerilir (63-66). Rezeke edilen dokuda sadece nekrotik debris veya teratom varsa hastaya ek tedavi önerilmez. Rezidüel kitlede embriyonal, yolk sac, koryokarsinom veya seminom elementleri bulunursa ve bu canlı tümör oranı tüm dokunun %10'undan fazlasını tutuyorsa EP, TIP, VIP veya VelP ile iki kür kemoterapi uygulanmalıdır. Kısmi radyografik yanıt gözlenen hastalarda tümör belirteç seviyeleri yüksekse ve sürekli yükseliyorsa, ikinci seri kemoterapi, seçilmiş vakalarda kurtarma cerrahilerine geçilmesi önerilir.

## METASTATİK HASTALIKTA İKİNCİ SERİ TEDAVİ

Birinci basamak tedaviyi takiben hastalık nüksü olan veya birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalar ikinci basamak tedavi almalıdır. İlk seri tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 2 yıl içinde nüksü saptanan hastalar için ikinci basamak tedavide öncelikle klinik araştırma varlığı sorgulanmalıdır. Böyle bir seçeneğe ulaşamayan hastalarda TIP veya VeIP rejimleri ile standart ikinci seri tedavi ya da yüksek doz kemoterapi rejimleri sonrası otolog kök hücre nakli uygulanabilir (40, 67-71).

Hastalarda saptanan nüks lezyon lokasyon itibarıyla rezeke edilebileceği düşünülüyor ise, ikincil kurtarıcı cerrahi düşünülebilir (72). Geç nüksler (birincil tedavinin tamamlanmasından >2 yıl sonra) testis kanserinden kurtulanların %2 ila %3'ünde görülür (73, 74). Özellikle bu hastalar için sistemik tedavi sonrası rest kitlelerin cerrahi rezeksiyonu daha faydalı görünmektedir (72).

## METASTATİK HASTALIKTA ÜÇÜNCÜ VE DAHA İLERİ SERİ TEDAVİLER

Birinci ve ikinci basamak tedaviyi takiben nüks yaşayan hastalar için net bir standart öneri bulunmadığından bir klinik araştırmaya katılım tercih edilen tedavi seçeneğidir. Hastaların daha önceki serilerde kullanmış olduğu kemoterapi rejimleri üçüncü ve daha ileri basamak tedavilerinde yol gösterici olmaktadır. Gereksiz toksisiteye maruz kalmamaları için daha ileri seri tedaviler daha önceden aldığı ilaçlara ve dozlarına bağımlı olarak düzenlenir.

Yine bu hastalarda, özellikle tedavi arası uzun süre olduğunda, nüks lezyon rezektabl bir bölgedeyse kurtarma cerrahisi düşünülebilir. Daha önce alınmamışsa, yüksek doz kemoterapi ile nakil tercih edilen üçüncü basamak seçenektir. Önceki tedavilerinde yüksek doz kemoterapi rejimleriyle tedavi edilen hastalar için alternatif seçenekler arasında standart doz kurtarma kemoterapisi, tümörde mikro-satellit instabilete/mismatch-tamir gen analizleri (MSI/MMR) veya tümör mutasyon yükü (TMB) testleri yapılarak immunoterapi ajanlarının kullanımı düşünülebilir. Daha önce çoklu seri kemoterapi görmüş, sisplatin dirençli veya dirençli olan hastalar için önerilen üçüncü basamak palyatif kemoterapi seçenekleri arasında gemsitabin ile paklitaksel ve/veya oksaliplatin, veya oral etoposid sayılabilir (75-82).

## TESTİS KANSERLERİNDE TAKİP

Hastaların takip kriterleri ulusal ve uluslararası rehberlere göre yapılmalıdır. Takip edilen hastaların tedavi öncesi risk gruplarına göre takip sıklıkları değişiklik gösterecektir.

Evre I testis kanserlerinin tedavisiz takiplerinde ilk 2 yıl tümör markerları minimum 2 ay içinde yapılmalı ve görüntüleme ilk 2 yılda 4-6 ay ara ile planlanmalıdır. Görüntüleme MR görüntüleme radyasyon içermediğinden tercih edilebilir.

Küratif tedavi gören düşük riskli hastalarda nüks riski % 15'den az olduğundan bu hastalarda takiplerinde ilk 2 yıldan sonra görüntülemeler 6 aydan daha uzun aralara açılabilir. Tedavi öncesi tümör belirteci yüksekliği olan hastaların nüksünde çoğu kez tümör belirteci yükseleceğinden bu hastalarda tümör belirteci ile yapılp, görüntülemeler ilk yılda 4-6 ay sonrasında 6 ay araya açılabilir.

Remisyonunda olan 5 yıl takibini tamamlayan hastalarda yıllık tümör belirteci, ultrason ile takipte kalması da yeterli olacaktır. 5 yıldan sonrasına kesitsel görüntüleme önerilmez (83).

## KAYNAKLAR

1. SEER Cancer Statistics Factsheets: Testicular Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2020.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
3. Sarici H, Telli O, Eroglu M. Bilateral testicular germ cell tumors. *Turk J Urol.* 2013;39(4):249-52.
4. Turnbull C, Rahman N. Genome-wide association studies provide new insights into the genetic basis of testicular germ-cell tumour. *Int J Androl.* 2011;34(4 Pt 2):e86-96; discussion e-7.
5. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, Mueller C, Peters JA, Bratslavsky G, et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(2):R109-21.
6. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. *Int J Dev Biol.* 2013;57(2-4):133-9.
7. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 8th edition, Amin MB, Edge SB, Greene FL et al (Eds), Springer, Chicago 2017.
8. Punjani N, Winkquist E, Power N. Do retroperitoneal extragonadal germ cell tumours exist? *Can Urol Assoc J.* 2015;9(11-12):381-4.
9. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3388-404.
10. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer--management of early disease. *Lancet Oncol.* 2003;4(12):730-7.
11. Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer.* 2003;97(7):1624-9.
12. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer.* 2005;104(3):521-4.
13. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer.* 2004;100(4):732-7.
14. Ernst DS, Brasher P, Venner PM, Czaykowski P, Moore MJ, Reyno L, et al. Compliance and outcome of patients with stage I non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) managed with surveillance programs in seven Canadian centres. *Can J Urol.* 2005;12(2):2575-80.
15. Lago-Hernandez CA, Feldman H, O'Donnell E, Mahal BA, Perez V, Howard S, et al. A refined risk stratification scheme for clinical stage I NSGCT based on evaluation of both embryonal predominance and lymphovascular invasion. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1396-401.
16. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Nobushita T, Kawasaki T, Hara N, et al. Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factors for relapse and feasibility of surveillance after orchiectomy. *Diagn Pathol.* 2013;8:57.
17. Divrik RT, Akdogan B, Ozen H, Zorlu F. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors-is shift to risk adapted policy justified? *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1424-29; discussion 9-30.
18. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbaek M, Holm NV, Rorth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3817-23.
19. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Kregge S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1505-12.

20. Gillissen S, Sauve N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1563-74.
21. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, Ruf C, Schmidt S, Spek A. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. *Urol Oncol.* 2018;36(10):448-58.
22. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2018;73(3):394-405.
23. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(22):4448-52.
24. Tandstad T, Stahl O, Dahl O, Haugnes HS, Hakansson U, Karlsdottir A, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 2016;27(7):1299-304.
25. Aparicio J, Maroto P, Garcia Del Muro X, Sanchez-Munoz A, Guma J, Margeli M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol.* 2014;25(11):2173-8.
26. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med.* 2015;4(1):155-60.
- 26a. Chau C et al. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience *Annals of Oncology* 2015; 26: 1865–1870.
27. Detti B, Livi L, Scoccianti S, Gacci M, Lapini A, Cai T, et al. Management of Stage II testicular seminoma over a period of 40 years. *Urol Oncol.* 2009;27(5):534-8.
28. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, Nicholls J, Fisher C, Dearnaley DP, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol.* 2001;59(1):5-11.
29. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1101-6.
30. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, Dobrzynski D, Sheinfeld J, Motzer RJ, et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9290-4.
31. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1629-40.
32. Cary C, Jacob JM, Albany C, Masterson TA, Hanna NH, Einhorn LH, et al. Long-Term Survival of Good-Risk Germ Cell Tumor Patients After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Comparison of BEP x 3 vs. EP x 4 and Treating Institution. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(2):e307-e13.
33. Ishioka J, Kageyama Y, Inoue M, Fukui N, Numao N, Saito K, et al. [Result of treatment for advanced germ cell tumor in the last decade]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2010;101(3):539-46.
34. Yoshida T, Yonese J, Kitsukawa S, Kin T, Tsukamoto T, Maeda Y, et al. [Treatment results of VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) chemotherapy as a first-line therapy in metastatic germ cell tumors]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2000;91(2):55-61.
35. Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol.* 2014;65(2):381-6.
36. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA.* 2008;299(6):672-84.
37. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, Witjes JA, Oyen WJ. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int.* 2002;89(6):549-56.
38. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1034-9.
39. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Caldarella C, Bertagna F, Giovanella L. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:852681.
40. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6549-55.
41. Loehrer PJ, Sr., Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med.* 1988;109(7):540-6.
42. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1427-31.
43. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):85-90.
44. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol.* 2011;59(4):556-62.
45. Gordetsky J, Sanfrancesco J, Epstein JI, Trevino K, Xu H, Osunkoya A, et al. Do Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis With Lymphovascular Invasion of the Spermatic Cord Merit Staging as pT3? *Am J Surg Pathol.* 2017;41(10):1397-402.
46. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, Wagner T, Jozwiak K, Wilthagen EA, et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2020;125(3):355-68.
47. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol.* 2004;46(2):209-14; discussion 14-5.
48. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol.* 2001;165(2):441-4.
49. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA

- and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5597-602.
50. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol.* 2000;37(5):582-94.
  51. Sheinfeld J, Motzer RJ, Rabbani F, McKiernan J, Bajorin D, Bosl GJ. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1159-62.
  52. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol.* 2005;174(2):557-60; discussion 60.
  53. Stephenson AJ, Klein EA. Surgical management of low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. *BJU Int.* 2009;104(9 Pt B):1362-8.
  54. Behnia M, Foster R, Einhorn LH, Donohue J, Nichols CR. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. the Indiana University experience. *Eur J Cancer.* 2000;36(4):472-5.
  55. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani TV, Bajorin D, Bacik J, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):464-7.
  56. McHugh DJ, Funt SA, Silber D, Knezevic A, Patil S, O'Donnell D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1332-7.
  57. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Theodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007;18(5):917-24.
  58. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer.* 1998;78(6):828-32.
  59. Culine S, Kramar A, Theodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic non-seminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):421-7.
  60. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1287-93.
  61. Cafferty FH, White JD, Shamash J, Hennig I, Stenning SP, Huddart RA, et al. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine and cisplatin/bleomycin, etoposide and cisplatin) and standard bleomycin, etoposide and cisplatin in poor prognosis germ cell tumors: A randomised phase II trial (ISRCTN53643604). *Eur J Cancer.* 2020;127:139-49.
  62. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):537-42.
  63. Schmidt AH, Hoyer M, Jensen BFS, Agerbaek M. Limited post-chemotherapy retroperitoneal resection of residual tumour in non-seminomatous testicular cancer: complications, outcome and quality of life. *Acta Oncol.* 2018;57(8):1084-93.
  64. Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P, Pape C, Neumann U, Pfister D. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol.* 2017;28(2):362-7.
  65. Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, Heidenreich A, Kollmannsberger C, Krege S, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *Eur Urol.* 2012;62(5):867-76.
  66. Riggs SB, Burgess EF, Gaston KE, Merwarth CA, Raghavan D. Postchemotherapy surgery for germ cell tumors--what have we learned in 35 years? *Oncologist.* 2014;19(5):498-506.
  67. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2500-4.
  68. Park S, Lee S, Lee J, Park SH, Park JO, Kang WK, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) in relapsed or cisplatin-refractory germ cell tumors. *Onkologie.* 2011;34(8-9):416-20.
  69. Kurobe M, Kawai K, Oikawa T, Ichioka D, Kandori S, Takaoaka E, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(1):127-33.
  70. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007;357(4):340-8.
  71. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1706-13.
  72. Albers P, Ganz A, Hannig E, Miersch WD, Muller SC. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol.* 2000;164(2):381-4.
  73. George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):113-22.
  74. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. *World J Urol.* 2004;22(1):47-54.
  75. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008;19(3):448-53.
  76. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol.* 2006;50(5):1032-8; discussion 8-9.
  77. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):513-6.
  78. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):108-14.

79. Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(4):373-6.
80. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol.* 2004;15(3):493-7.
81. Seidel C, Oechsle K, Lorch A, Dieing A, Hentrich M, Hornig M, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care--Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. *Urol Oncol.* 2016;34(4):167 e21-8.
82. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1990;17(1 Suppl 2):36-9.
83. Oldenburg J et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33: 262-275

# Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

Mehmet DUVARCI, Erdem ÖZTÜRK, Halil BAŞAR

Testis tümörleri ürolojik tümörlerin %5'ini, erkek malignitelerinin ise yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. 15-35 Yaş arası erkeklerde en sık görülen solid tümördür. Büyük bir kısmına evre I hastalık düzeyinde tanı konulabilmektedir. Tanı anında olguların çoğunluğu unilateral olup %1-2'si bilateraldir. Testis tümörünün en sık klinik başvuru şikayeti “**ele gelen ağrısız testiküler kitle**” olmakla birlikte infertilite, hipervirilizasyon veya hidrosel gibi şikayetlerle başvuran hastalarda da insidental olarak tanı konulabilmektedir.

Hasta anamnezinde bilinen hastalıkları, geçirilmiş cerrahi öyküsü, kendisinde ve ailesindeki tümör öyküsü varlığı değerlendirilmelidir.

Fizik muayene sırasında her iki testisin yeri, boyutu, kıvamı, karşı testiste tümör varlığı, inguinal lenfadenopati varlığı, ele gelen abdominal kitle varlığı, jinekoma masti varlığı, servikal ve aksiller lenfadenopati varlığı, özellikle çocukluk çağı dönem başvurularında inguinal kılınma artışı değerlendirilmelidir. Birçok hastada testisteki lezyonların tanısı fizik muayene ile konulmakla beraber hem tanıyı doğrulamasında hem de olası ele gelmeyen küçük lezyonların tanısında skrotal doppler ultrason kullanılmaktadır.

Hastadan tanı anında ve 1 hafta sonra Alfetoprotein (AFP),  $\beta$ -HCG, Laktat Dehidrogenaz (LDH) gibi Serum Tümör Belirteçleri (TB) alınarak değerlendirilmelidir. Aynı zamanda, hastalığın evrelendirilmesi amacıyla preoperatif süreçte veya ameliyat sonrası olabildiğince erken dönemde Torakoabdominopelvik Bilgisayarlı Tomografi (TAP-BT) çekilmelidir.

Hastalığın evresi ve TB durumu hastalığın orşiektomi sonrası tedavi planlamasında etkilidir. Orşiektomi sonrası tedavi algoritmasında takip, retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi seçenekleri kullanılabilir. Multidisipliner yaklaşım testis tümörüne bağlı sağkalımda artma sağ-

lamıştır. Testis tümörü cerrahi tedavisinde günümüzde inguinal/radikal orşiektomi, testis koruyucu cerrahiler, retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND) ve sistemik tedavi sonrası nüks/rezidü kitle rezeksiyonu uygulanabilmektedir.

## RADİKAL ORŞIEKTOMİ

Testis malign neoplazmi tanısı neredeyse tüm tümör hastalıklarında olduğu gibi nihai patoloji sonucu ile konulmaktadır. Bu durumda fizik muayene sonucu testis tümörü düşünülen ve skrotal doppler ultrason ile olası tanı kuvvetlendirilen hastalarda orşiektomi planlanmaktadır. Hastalara ameliyat öncesi sperm dondurma ve testis protezi rutin olarak önerilmelidir.

Inguinal insizyon ile Radikal orşiektomi ve spermatik kordun iç inguinal halka seviyesinden yüksek ligasyonu, testis tümörü şüphesi olan hastalara uygulanır. Bu sayede hem nüks oranlarının azalmasına hem internal ring hizasında uzun ip bırakılarak ileride gerçekleştirilebilecek lenf nodu disseksiyonu için yol gösterici özellik taşır.

Gecikmiş radikal orşiektomi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Bazı araştırmacılar ileri evre testis tümörlerinde hastalık tespit edildiği anda radikal orşiektomi önerirken bazı otörler ise kemoterapinin hızlı bir şekilde başlanması için radikal orşiektominin geciktirilmesi gerektiğini savunmaktadır. Orşiektominin ertelenmesini savunanlar, orşiektomi sonrası görülebilecek komplikasyonların kemoterapi tedavisini geciktirebileceğini ve hayatı tehdit eden abdominal veya pulmoner semptomlara erken sistemik müdahale gerektiğini düşünmektedir. Radikal orşiektominin hemen yapılmasını savunan araştırmacılar ise kemoterapi esnasında testisin hali hazırda bir tümör odağı olduğunu ve kemoterapik ajanların (sıklıkla bleomisin)

yan etki olarak pulmoner hasara yol açabileceğini bunun da gecikmiş orşiektomi sırasında anesteziye bağlı komorbiditeyi arttırabileceğini öne sürmektedir.

### Cerrahi Teknik

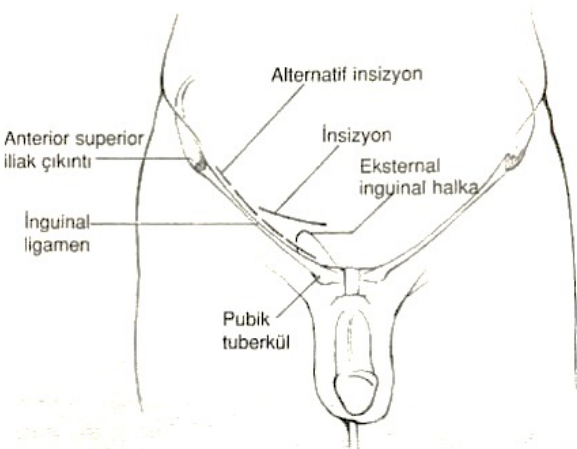
Radikal orşiektomi de rejyonel anestezi kullanılabilir bir anestezi çeşididir. Fakat, ek hastalığı olmayan hastalarda öncelikle genel anestezi tercih edilmelidir. Bunun sebebi operasyon esnasında spermatik kordun traksiyonu sırasında visseral ağrının önlenmesidir. Radikal orşiektomi inguinal bölgeden yapılmakta olup inguinal orşiektomi olarak da adlandırılmaktadır. Hastaya supin pozisyon verilir. Kitlenin bulunduğu taraf inguinal bölge, penis ve skrotum uygun arıtımı takiben örtülür. Pubik tüberkülün 2 cm lateral ve üstünden başlayan ve inguinal ligamanın 2 cm medialinden devam edecek şekilde inguinal ligamana paralel yaklaşık 5-7 cm'lik insizyon yapılır (Şekil 1). Büyük kitlelerde insizyon skrotuma doğru yönlendirilebilir ve oblik hale getirilebilir. Camper ve Scarpa fasyaları eksternal oblik aponevrozuna kadar inguinal kanalı daha rahat ortaya koyabilmek için disekt edilir. İnguinal kanalın üst kısmı açılır ve spermatik kord üzerinde seyreden ilioinguinal sinir bulunarak operasyon sahası dışına alınır (Şekil 2). Pubik tüberkül seviyesinden itibaren dikkatli künt diseksiyon ile kordun çevresindeki dokular ve kremasterik kaslara ulaşılır. Cerrahın parmağı ve fındık tampon yardımıyla kordun arkası serbestleştirilir. Burada inferior epigastrik venlere ve indirekt inguinal herni varlığında kord ile birlikte barsak ansları olabileceğine dikkat edilmelidir. Spermatik kord tamamen serbestleştirildikten sonra iç inguinal halka seviyesine ezmez bir klemp koyulmalıdır. Böylelikle testisin doğurtulması sırasında manupilasyon yaparken kan akımını

kesmiş olmaktadır. Asistan cerrah testisi hemiskrotum tabanından inguinal kanala doğru hafifçe iter. Testisin doğurtulmasını takiben gubernakulum klempe edilip skrotum cildine zarar verilmediği kontrol edilerek 2/0 veya 3/0 emilebilir suture ile bağlanıp kesilir. Sonrasında serbestlenmiş testis ve korda inguinal ring seviyesinde 2 adet kaba right angle yerleştirilir. Klemplerin distalinden kord kesilip orşiektomi tamamlanır.

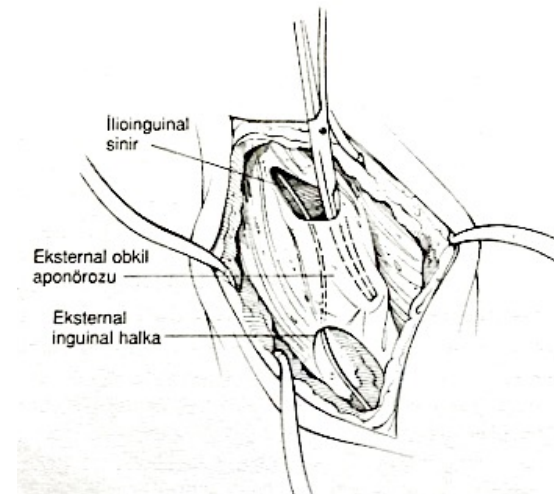
Spesmenin cerrahi alan dışına alınmasını takiben distalden başlanarak klempler arasından serbest ve dikişli 0 numara ipek ile suture edilir ve klempler sırası ile çıkarılır. Bağlamalardan bir tanesi olası ikinci cerrahiye düşünülerek uzun bırakılır. Bazı cerrahi ekoller spermatik damarlar ve vaz deferensi ayrı bağlamaktadır. Her iki yöntemde uygulanabilir olmakla birlikte iki yöntemde de güdüğün retroperitona doğru retrakte edilmesinde fayda vardır. Bu işlemler sonrasında hemiskrotum evert edilerek kanama odağı yönünden incelenmelidir. İnguinal kanal tabanına yapılan kontroller sonrasında cerrahi alan yıkanır ve kapatmaya geçilir. Eksternal oblik aponevrozu ilioinguinal sinire dikkat edilerek 2/0 prolene ya da vicryl ile kapatılır. Cilt subkütiküler olarak kapatılır.

### Komplikasyonlar

Skrotal yaralanma radikal orşiektomi sırasında görülen komplikasyonlardan bir tanesidir. Skrotal yaralanmalarda geçmişte radyoterapi ya da hemiskrotomektomi önerilmekteydi. Yapılan çalışmalarda skrotal kontaminasyon sonrası azalmış yaşam süresi belirtilmemiştir. Diğer ve en sık görülen komplikasyon skrotal hematoma gelişmesidir. Skrotum yapı itibari ile genişleyebildiği için ciddi boyutlara ulaşabilir. Bu komplikasyonun gelişmesini önlemek için operasyon sırasında skrotum



Şekil 1. Inguinal insizyon (Gleen Ürolojik Cerrahi 7. Baskı)



Şekil 2. Inguinal kanal anatomisi (Gleen Ürolojik Cerrahi 7. Baskı)

cildi iyice everte edilerek kanama kontrolü yapılması faydalı olacaktır. Postoperatif dönemde skrotuma basıkılı pansuman yapılması da kanama kontrolüne fayda sağlayacaktır. Postoperatif skrotum muayenesi de önem arz etmektedir. Spermatik kord bağlama süturlerinde açılma veya inferior epigastrik damarlarda hasar retroperitoneal hematoma sebep olup evreleme amaçlı yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) çekimlerinde lenfadenopati ile karışabilir.

### Testis protezi

Orşiektomi öncesi hastalara testis protezi hakkında bilgi verilmeli ve hastanın isteği olması halinde protez yerleştirme işlemi yapılmalıdır. Protez yerleştirme işlemi orşiektomi ile eş zamanlı veya sonrasında yapılabilmektedir. Fakat, protez temini radikal orşiektomi ameliyatını geciktirmemelidir. Protez uygulama öncesi hastaya olası komplikasyonlar (enfeksiyon vb.) hakkında bilgi verilmelidir. Elektif testis protezi implantasyonundan farklı olarak orşiektomi ile birlikte yapılan implantasyon inguinal kesiden yapılmalıdır.

## TESTİS KORUYUCU CERRAHİ

Organ koruyucu cerrahi birçok cerrahi branşta olduğu gibi ürolojide de yaygınlaşmaktadır. Tümör konusunda kalıcı bir tedavi sağlarken organ fonksiyonunu korumak amaçlanmaktadır. Testis tümörlerinde tanı anında vakaların %1-2'si bilateral olmaktadır. Bilateral testis tümöründe tedavi planı bilateral orşiektomi olmakla birlikte operasyon sonrası yaşam boyu androjen replasmanı, infertilite ve bunların getirmiş olduğu psikolojik sorunlar açısından seçilmiş olgularda testis koruyucu cerrahi düşünülebilir. Parsiyel orşiektomi soliter testisli hastalarda, bilateral testis tümörü varlığında, testisin iyi huylu lezyonlarında ve tümör içermeyen testisin aşırı atrofik olduğu durumlarda uygulanabilmektedir.

### Parsiyel orşiektomi cerrahi endikasyonları

Soliter testis varlığı
Tümör boyutunun testis hacminin %30'undan küçük olduğu veya 2 cm'den küçük tümör varlığında
Operasyon öncesi serum testosteron seviyesi normal düzeyde olmalı
Hasta tedavi planının yarar ve riskleri hakkında ayrıntılı bilgilendirilmiş olmalı
Cerrahin parsiyel orşiektomi konusunda deneyimli olması

Parsiyel orşiektomi yapılan hastalarda yüksek oranda eşlik eden germ hücreli neoplazi insitu (GCNIS) varlığı olabileceği akılda tutulmalı ve parsiyel orşiektomi esnasında 2 ayrı yerden testis biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi sonucu GCNIS gelmesi durumunda hastaya adjuvan olarak 18-20 Gy radyoterapi önerilmektedir.

### Cerrahi Teknik

Radikal orşiektomi ile aynı kesi yapılarak spermatik korda ulaşılır. Sonrasında spermatik kord alttan ve çevre dokulardan serbestlenir. Spermatik kord 2 adet ezmez klemp ile asılır ve testis hafif traksiyon ve skrotum inversiyonu ile cerrahi alana alınır. Gubernakulum iki klemp arasına alınıp tercihen 3-0 ipekle bağlanır ve testis serbestlenir. Bu aşamadan sonra bütün işlemler testisin soğuk iskemisi altında yapılmalıdır. Testis buz parçaları ile sarılıp soğutulmalıdır. Tümörün yeri palpasyon ile gereği halinde intraoperatif ultrasonografi ile tespit edilmelidir. Tümöre en yakın yerden tunika albuginea insizyonu yapılmalıdır. Tümörün psödokapsülü ince diseksiyon ile ayrılmalı ve birkaç milimetrelik sağlam parankim içerecek şekilde enükleasyon yapılmalıdır. Bu işlem sonrasında tümör yatağından 4 adet biyopsi alınarak bütün spesmenler frozen incelemeye gönderilir. Frozen sonuçlarına göre eksizeyon genişletilebilir. İşlem sonrası kanama kontrolü bipolar elektrokoter ile yapılmalıdır. GCNIS açısından 2 farklı yerden biyopsi alınarak Bouin's veya Stieve's solüsyonlarında fikse edilmelidir. Operasyon bitiminde tunika albuginea tercihen 4-0 vicryl ile kapatılmalı ve tunika vajinalis 3-0 devamlı suture ile kapatılmalıdır. Kapatma esnasında testisin ve kordun torsiyon olmamasına dikkat edilmelidir.

### Parsiyel orşiektomi sonrası takip

Parsiyel orşiektomi sonrası rekürrens açısından yakın takip önerilmektedir. Lokal takip için skrotal ultrasonografi uygundur. Postoperatif 4-6 hafta sonra ilk ultrason yapılması uygundur. Bunun sebebi, skar dokusunun intraparankimöz ödemli dokunun yerini 4-6 hafta sonra almasıdır. Skar dokusunun gelişimini göstermek ve takip etmek amaçlı görüntüleme ilk yıl iki aylık aralıklarla yapılmalıdır.

Postoperatif testosteron düzeyleri normal olsa bile, hastaların radyoterapi tedavisi alması durumunda infertilite ve testosteron düzeylerinde düşüş olabileceği belirtilmelidir. Çocuk istemi olan hastalara öncesinde sperm dondurma işlemi yapılmamış ise fertilite programları gözden geçirilmelidir.



Sonuç olarak uygun hastada, tecrübeli merkezlerde, hastayı süreç hakkında ayrıntılı bilgilendirerek testis koruyucu cerrahi/parsiyel orşiektomi planlanabilmektedir.

## RETROPERİTONEAL LENF NODU DİSEKSİYONU

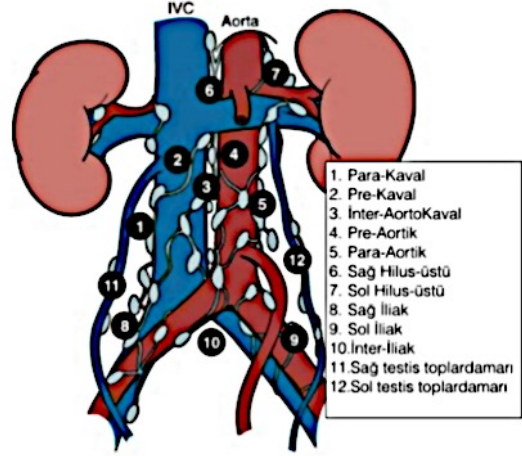
Operasyona supin pozisyonda torakoabdominal veya sıklıkla orta hat abdominal insizyonla yaklaşılır. Torakoabdominal kesi akciğer metastazı var ise müdahaleye şans tanır. Orta hat abdominal kesi, ksifoid ucundan başlanarak umblikus solundan devam eder ve simfiz pubise kadar yapılır (Şekil 3). RPLND klasik olarak inferiorda iliak arter bifurkasyonuna kadar, laterallerde üreterlere kadar ve superiorda diyafram altı her iki suprahiler diseksiyonunu içerecek şekilde yapılmalıdır (Şekil 4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar lenfatik akımı daha netleştirmiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalar erken evre ve ileri evrede lenfatik yayılımın alanlarını ayrıntılandırmıştır. Klasik RPLND'nin sonucu olarak tama yakın antegrad ejakülasyon kaybı, fertilitate problemleri gibi yan etkiler araştırmacıları modifiye teknikleri geliştirmeye yönlendirmiştir.

Yapılan araştırmalar sağ modifiye RPLND ve sol modifiye RPLND tekniklerini tanımlamışlardır. Sağ modifiye RPLND operasyonuna süperiorda renal pedikül, inferiorda common iliak arter arter arasındaki bölgenin palpasyonu ile başlanır. Sonrasında çekumdan ince barsaklar boyunca Trietz ligamentine kadar bir insizyon yapılır. Çıkan kolon ve ince barsaklar ekarte edilir. Vena cava ve aorta üzeri katlar açıldığında sağ eferent sempatik lifler lomber venler çevresi ve vena cava altında izlenir. Sempatik lifler lenfatik yapılardan ayrılır ve lomber damarlar teker teker bağlanır. İntera-



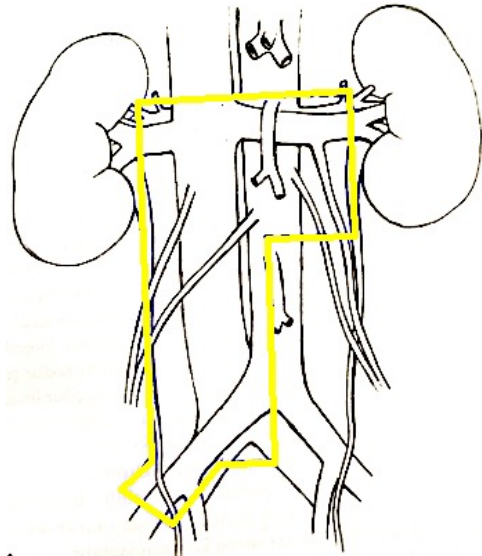
Şekil 3. Orta hat kesisi



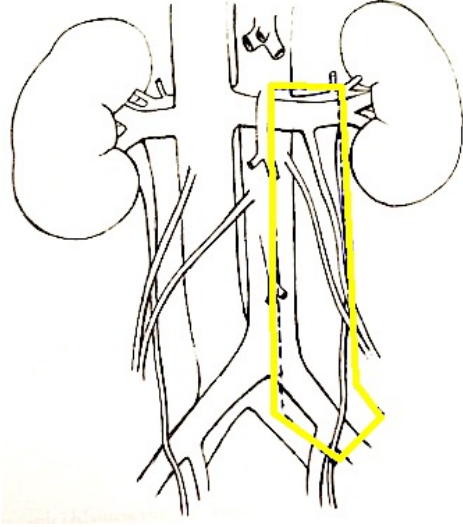
Şekil 4. Retroperitoneal lenf nodlarının dağılımı

ortakaval ve parakaval lenfler ile sağ gonadal ven tek bir parça olarak çıkarılır (Şekil 5).

Sol modifiye RPLND'de posterior periton inen kolon lateralinden açılır ve medialize edilir. Eferent sinirler iki farklı şekilde diseke edilebilir. Birincisi gonadal ven çıkarıldıktan sonra aort çevre dokuları lateralden mediale doğru diseke edilerek bulunabilir. Diğer yöntem ise direkt aort üzerinden iliak bölgeye ilerlerken diseke edilme şeklindedir. Sinirler bu şekilde ayrıldıktan sonra aort üzerindeki dokular bölünür. Renal arter diseke edilir. Paraaortik, preaortik ve interaortakaval lenf nodları çıkarılır (Şekil 6).



Şekil 5. Sağ modifiye RPLND şablonu (Hinman Ürolojik Cerrahi Atlası, 3.Baskı)



**Şekil 6.** Sol modifiye RPLND şablonu (Hinman Ürolojik Cerrahi Atlası, 3. Baskı)

### Laparoskopik Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu

Laparoskopi diğer cerrahilerde olduğu gibi ürolojide de yaygınlaşmaktadır. Laparoskopinin diğer cerrahilerde olduğu gibi RPLND operasyonunda da avantaj ve dezavantajları vardır. Hastanın postoperatif ağrısının görece az olması, kozmetik yönden daha küçük skarlar bırakması ve hastanede kalış süresinin açığa göre az olması avantajları arasında sayılabilir. Özel ekip ve ekipmanlar gerektirmesi, cerrahi ekibin tecrübeli olması gerekliliği ve -nispeten- pahalı bir yöntem olması dezavantajları arasında sayılabilir.

### Cerrahi teknik

Portlar, orta hatta ksifoidden başlanarak eşit aralıklarda yerleştirilir (Şekil 5). Her port aktif olarak kullanılabilirliği için 4 portta 12 mm'lik olmalıdır. Gerek halinde orta aksiller hatta 5 mm'lik portlar yerleştirilebilir. Portların girişi sonrasında diseksiyonun yapılacağı taraf kolon serbestleştirilir. Gonadal ven, vena cava ve renal ven diseksiyonu yapılır. Sonrasında gonadal ven sağda vena cava girişinde solda renal ven girişinde bağlanıp kesilir. Bu bölgede eşlik eden lenfatik dokular gonadal ven ile birlikte çıkarılır. Ardından iki taraf içinde ureterler iliak arter çaprazı bulunarak büyük damalar ile ureter arası lenfatik dokular çıkarılır. Diseksiyonda açık cerrahide tariflenen bölgesel lenf bezleri çıkarılır. İşlem sonrasında spesmenler endocatch yardımı ile dışarı alınır ve port alanlarına fıtık olmaması için direkt gözlemlenir.

En sık görülen komplikasyon büyük damar yaralanması ve kanamadır. Bu kanamalar başlı başına açık cerrahi dönme nedeni olabilmektedir. Postoperatif şilöz asit oluşmasını önlemek için orta zincirli yağ asitlerinden ve düşük zincirli yağ asitlerinden zengin diyet önerilir.

### KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines on Testicular Cancer 2024
2. Park, J.S., et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e12390.
3. Looijenga, L.H.J., et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: IV: Current and Future Utilization of Molecular-Genetic Tests for Testicular Germ Cell Tumors. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e66.
4. Maroto, P., et al. Incidence and clinical pattern of contralateral synchronous and metachronous germ cell testicular cancer. *Urol Oncol*, 2021. 39: 135 e17.
5. Campbell- Walsh Üroloji. 10th Edition
6. Hinman's Atlas of Urologic Surgery, 3th Edition
7. Gleen Ürolojik Cerrahi 7. Baskı
8. M. C. Large, et al. Retroperitoneal lymph node dissection: reassessment of modified templates. *BJU International* 2009; 1369-1375
9. M. Keske, et al. A Retrospective Analysis of 83 Patients with Testicular Mass Who Underwent Testis-Sparing Surgery: The Eurasian Uro-oncology Association Multicenter Study. *Urol Int* (2023) 107 (9): 857-865.
10. I Leibovitch 1, et al. Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor *J Urol* 1996 Mar;155(3):952-4.
11. D Ondrus, et al. Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer 2001;32(4):665-7. doi: 10.1023/a:1014466110566.
12. Baniel J, et al. Management of chylous ascites after retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *J Urol*. 1993; 150:1422-4.
13. Schmoll HJ, et al. European consensus on diagnosis and germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*.2004; 15: 1377-99.
14. M S Bolat, et al. Testis protezlerinde güncel durum, *Türk Üroloji Dergisi -Turkish Journal of Urology* 2011;37(2):128-135
15. Güler C, et al. Inguinal orsiectomy. *Üroonkoloji Kitabı*, 1. Baskı. Editör: Ozen H, Türkeri L. Ankara, Ertem Basın Yayımları, 2007; 1126-32.
16. Vogelzang NJ, et al. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*.2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 950-55.
17. Yuksel MB, et al. A unique case of bilateral synchronous testicular tumor with concomitant bilateral diffuse intratubular germ cell neoplasia: testis sparing surgery and local radiotherapy. *Curr Urol*. 2013; 6(3): 165-8.
18. Steiner H, et al. Frozen section analysis guided organ sparing approach testicular tumours: Technique, feasibility and long term results. *Urology*. 2003; 508-13.
19. Hinman F. The operative treatment of tumors of the testicle. *JAMA*. 1914; 58: 2009.
20. Tverye A, et al. Testicular Cancer Survivorship and Fertility Preservation. *Urol Clin North Am*. 2024 Aug;51(3):429-438. doi: 10.1016/j.ucl.2024.03.011. Epub 2024 Apr 16.
21. Rosenvilde JJ, et al. Testicular cancer. *Ugeskr Laeger*. 2023 Apr 3;185(14):V10220664. Danish.

22. M. Beyatlı, et al. "Testis Kitleleri Serimiz; 150 Hastanın Retrospektif Analizi." Van Tıp Dergisi 30.1 (2023).
23. Chovanec M, Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer. *BMJ*. 2022 Nov 28;379:e070499. doi: 10.1136/bmj-2022-070499.
24. Gilligan T, et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Dec;17(12):1529-1554. doi: 10.6004/jnccn.2019.0058.

# Nadir Testis Tümörleri ve Burned-Out Testis Tümörü

Eyüp Veli KÜÇÜK, Ahmet BİNDAYI

Testis kanserlerinin %95'ini germ hücreli tümörler (GHT) oluşturur. Testis kanserlerinin sadece %5'i germ hücre kaynaklı değildir ve bunlar 'nadir testis tümörleri' olarak adlandırılır. Nadir testis tümörleri, klinik olarak testis kanserine benzerlik gösterebilir fakat kesin tanı histopatolojik değerlendirme sonrası konulabilir. Bu nadir tümörler; germ hücre in situ neoplazi kaynaklı olmayan germ hücre tümörleri, sex kord-stromal tümörler, hematolenfoid tümörler, rete testis ve toplayıcı sistem tümörleri ve testiküler adneks tümörleridir. [1] (Tablo 1)

## 1. SPERMATOSİTİK TÜMÖRLER

Daha önceleri seminomun alt tipi (spermatositik seminom) olarak sınıflandırılan spermatositik tümörler artık seminom ve diğer GHT'lerden farklı olarak sınıflandırılmaktadır. Spermatositik seminom Germ hücre kaynaklı tümörlerin %1'inden azını oluşturur. Diğer GHT'lerden farklı olarak kriptomizim ve izokromozom 12p ile ilişkisi gösterilmemiştir. [2] Seminomlardan klinik olarak ayırt edilemediğinden standart tedavisi orşiektomidir. GHT'den farklı olarak daha ileri yaş grubunda görülür ve pik insidans yaşı 6. dekadtdır. [3] Literatürde sadece 3 dökümente edilmiş metastatik spermatositik seminom bildirilmiştir, benign karakterde bir tümör olmasından dolayı orşiektomi sonrasında adjuvan tedavi önerilmez. [3,4]

## 2. SEX KORD-STROMAL TÜMÖRLER

Sex kord-stromal tümörleri nadir (%0,4-4) görülür fakat GHT'lerden sonra en sık görülen ikinci primer testis tümörleridir. Bu tümörlerin sadece %10'u malign karakterdedir. [5,6] Histolojik olarak; 5 cm'den büyük tümörler, infiltratif yayılım, sitolojik atipi, yüksek mi-

totik indeks, DNA ploidi, vasküler invazyon, vasküler nekroz ve artmış MIB-1 ekspresyonundan herhangi iki veya daha fazlasının görülmesi malign potansiyel ile ilişkilendirilmiştir. [6,7,8]

### 2.1 Leydig hücreli tümörler

Leydig hücreli tümörler, sex kord-stromal tümörlerin çok büyük bir kısmını (%80'ini) ve tüm erişkin testis tümörlerinin ise %4'ünü oluşturur. [9,10] En sık görüldüğü yaş aralığı 30 ile 60 arasındadır ve %25'i çocuklarda görülür. Erişkinlerde testiste kitle, ağrı, jinekomasti, hormonal değişiklikler, impotans, libido kaybı, ender olarak Cushing sendromu, çocuklarda ise puberte prekoks eşlik edebilir. Metastaz nadirdir ve sadece %2,5 hastada görülür. [10]

Tanıda hormonal inceleme ve testis ultrasonografisi yapılmalıdır. Hastada jinekomasti, libido kaybı, impotans gibi hormonal değişiklik bulguları mevcut ise; LH, FSH, testosteron, östrojen ve östradiol değerleri de kontrol edilmelidir. Tanı konulduktan sonra metastaz olasılığını ekarte etmek amacıyla toraks BT ve kontrastlı tüm batın BT/MRI görüntülemesi yapılmalıdır.

Tanı esnasında sex kord-stromal tümör varlığı düşünülür ise (3 cm'den küçük tümörlerde) intraoperatif frozen patoloji yapılmalı ve testis koruyucu cerrahi düşünülmelidir. Eğer intraoperatif frozen ya da nihai patolojide GHT histolojisi görülür ise veya malign potansiyel unsurları (önceden belirtilen) mevcut ise radikal orşiektomi planlanmalıdır. [11,12] Leydig hücreli tümörlerde lokal nüks oranı düşüktür fakat nüks gelişirse radikal orşiektomi ile tedavi edilmelidir. [13]

Metastatik hastalıkta sağkalım düşüktür. En sık görülen metastaz bölgeleri retroperiton ve akciğerlerdir. Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli kanserlerdir fakat tanı aşamasında pozitif lenf nodları görülürse retrope-

**Tablo 1.** Nadir testis tümörleri (WHO sınıflaması)

<p><b>Germ hücre in situ neoplazi kaynaklı olmayan germ hücre tümörleri</b></p> <p>Spermatositik tümör</p> <p>Teratom, pre-pubertal tip</p> <p>Dermoid kist</p> <p>Epidermoid kist</p> <p>İyi differansiye nöroendokrin tümörler (Monodermal teratom)</p> <p>Mix teratoma ve yolk kese tümörleri, pre-pubertal tip</p> <p>Yolk kese tümörü, pre-pubertal tip</p>
<p><b>Sex kord-stromal tümörler</b></p> <p>Leydig hücreli tümörler</p> <p>- <i>Malign Leydig hücreli tümörler</i></p> <p>Sertoli hücreli tümörler</p> <p>- <i>Malign Sertoli hücreli tümörler</i></p> <p>- <i>Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümörler</i></p> <p>- <i>İnatübüler büyük hücreli hyalinize Sertoli hücreli neoplazi</i></p> <p>Granüloza hücre tümörleri</p> <p>- <i>Erişkin granüloza hücre tümörü</i></p> <p>- <i>Juvenil granüloza hücre tümörü</i></p> <p>Fibroma-tekoma grubu tümörler</p> <p>Sınıflandırılmamış sex kord-stromal tümörleri</p>
<p><b>Hem germ hem de sex kord-stromal eleman içeren tümörler</b></p> <p>Gonadoblastoma</p>
<p><b>Hematolenfoid tümörler</b></p> <p>Difüz büyük B-hücreli lenfoma</p> <p>Foliküler lenfoma</p> <p>Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal-tip</p> <p>Plazmasitoma</p> <p>Myeloid sarkoma</p> <p>Rosal-Dortman hastalığı</p>
<p><b>Testiküler adneksiyal tümörler</b></p> <p>Toplayıcı kanal ve rete testisin ovarian tip tümörleri</p> <p>- <i>Seröz kistadenom</i></p> <p>- <i>Borderline neoplazilerin seröz tümörü</i></p> <p>- <i>Seröz kistadenokarsinom</i></p> <p>- <i>Müsinöz kistadenom</i></p> <p>- <i>Müsinöz borderline tümör</i></p> <p>- <i>Müsinöz kistadenokarsinom</i></p> <p>- <i>Endometroid tümörler</i></p> <p>- <i>Berrak hücreli adenokarsinoma</i></p> <p>- <i>Brenner tümör</i></p> <p>Toplayıcı kanal ve rete testis tümörleri</p> <p>- <i>Toplayıcı kanal ve rete testis adenomu</i></p> <p>- <i>Toplayıcı kanal ve rete testis adenokarsinomu</i></p> <p>Paratestiküler mezotelyal tümörler</p> <p>- <i>Adenomatoid tümör</i></p> <p>- <i>İyi differansiye papiller mezotelyal tümör</i></p> <p>- <i>Mezotelyoma</i></p> <p>Epididim tümörleri</p> <p>- <i>Epididimal kistadenom</i></p> <p>- <i>Epididimal papiller kistadenom</i></p> <p>- <i>Epididimal adenokarsinom</i></p> <p>- <i>Epididimal skuamoz hücreli karsinom</i></p> <p>Epididimal melanotik nöroektodermal tümör</p>
<p><b>Testisin sekonder tümörleri</b></p> <p>Lenfoma</p> <p>Lösemi infiltrasyonu</p> <p>Metastazlar</p>

ritoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Metastaz varlığında tedavide geçmiş literatürde sık kullanılan ‘potent steroidogenez inhibitörleri’nden ‘Ortho-para-DDD’ ile parsiyel yanıt gözlense de kür sağlanamadığı bildirilmiştir. [14]

Malign potansiyel unsurları olan hastalar dikkatli takip edilmelidir. Takipte standart kriterler olmasa da en az 2 yıl toraks-abdomen BT görüntülemesi yapılmalı ve hormon paneli görülmelidir. Hastalarda Leydig hücre disfonksiyonu olabilir ve Testosterone replasmanı gerekebilir. [15]

## 2.2 Sertoli hücreli tümörler

Sertoli hücreli tümörler erişkin testis tümörlerinin %1’ini oluşturur ve median yaş 45’tir. [6] Nadiren çocuklarda görülür, Androjen İnsensitivite Sendromu ve Peutz-Jeghers Sendromu ile ilişkili olabilir ve bu durumlarda genellikle bilateral gözlenir. [17] Cerrahi tedavi yaklaşımı Leydig hücreli tümörlere benzerdir. Testis koruyucu cerrahi sonrasında lokal nüks çok nadir görülür. Metastatik hastalık ihtimali çok nadirdir ve metastaz varlığında sağkalım ihtimali düşüktür. Standart bir takip protokolü olmasa da Leydig hücreli tümörlere benzer takip protokolü uygulanır. [17]

## 2.3 Granüloza hücreli tümörler

Granüloza hücreli tümörler çok nadir görülür, erişkin ve juvenil varyantları vardır ve literatürde metastatik hastalık bildirilmemiştir. Juvenil tipi en sık görülen konjenital testis tümörüdür. Tedavide testis koruyucu cerrahi uygulanmalıdır. Lokal rekürrens ihtimali düşüktür. [18]

## 2.4 Fibroma Tekoma grubu tümörler

Bu tümörler benignidir, çok nadir görülür ve tunika albigunea / testis parankimal stromasından gelişir.[19]

## 3. PARATESTİKÜLAR TÜMÖRLER

Paratestiküler kitlelerin büyük çoğunluğu benign karakterdedir ve kistik - inflamatuvar içeriğe sahiptir. En sık görülen tipi spermatik kord lipomlarıdır, onun dışında adenomatoid tümörler, leiomyoma ve papiller kistadenomlar gözlenebilir. [20,21]

Malign paratestikular tümörler arasında en sık gözlenen tip sarkomlardır. Erişkinlerde en sık görülen histolojik alt tip liposarkom, 30 yaş altında ise embriyonel rabdomyosarkomlardır. Bu tümörler ağrısız, sert ve genelde 5 cm’den büyük olurlar. Tedavide radikal inguinal

orşiektomi yapılmalıdır. Retroperitoneal lenf nodu metastazı olan hastalarda retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmalı ve sistemik tedavi düşünülmelidir. [22]

## 4. TUNİKA VAJİNALİSİN MEZOTELYOMASI

Mezotelyoma çok nadir görülür, tunika vajinalisten kaynaklanır ve agresif bir tümördür. Klinikte para testiküler ağrısız kitle olarak bulgu verir ve daha sık yaşlı popülasyonda görülür. Tunika vajinalisin mezotelyomasına genelde hidrosel eşlik eder. Histolojik atipi, mitotik aktivite ve invazyona bağlı olarak benign ve malign olarak sınıflandırılır. Metastatik yayılım inguinal, pelvik ve retroperitoneal lenf nodlarına olabilir. Tedavide radikal inguinal orşiektomi ve hemiskrotektomi yapılmalıdır. Metastatik hastalıkta sağkalım çok düşüktür (aylar ile sınırlıdır) ve multimodal yaklaşım uygulanmalıdır. [23, 24]

## 5. SEKONDER TESTİS TÜMÖRLERİ

### 5.1 Lenfoma

Primer testiküler Non-Hodgkin lenfoma (NHL) nadirdir ve sıklıkla ekstratestiküler alandan disseminasyon sonucunda oluşur. NHL 50 yaş üstü erkeklerde en sık görülen testis kanseridir ve vakaların %35'i bilateralidir. [25] Hastaların %25'inde sistemik semptomlar (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) mevcuttur. Tedavi inguinal radikal orşiektomidir. Sonrasında ise patolojik alt tipine uygun standart Hematolojik-Onkolojik tedavi uygulanır.

### 5.2 Lösemi infiltrasyonu

Akut lenfositik lösemide, testiste relaps görülebilir ve genelde hastalar bu dönemde komplet remisyonadadır. Tanı biyopsi ile konulur ve düşük doz radyoterapiye iyi yanıt verir. Hastaların sağkalımı sistemik hastalığa bağlıdır.

### 5.3 Metastazlar

Testise metastaz çok nadirdir ve genelde primer kanser kaynağı prostat, kolon, akciğer ve malign melanomadır. Palyatif olarak tedavide orşiektomi düşünülebilir.

### Burned-out testis tümörü

GHT lerde ekstragonadal tümör varlığında intragonadal tümörün spontan regresyonu 'burned-out' fenomeni olarak adlandırılır. Ekstragonadal GHT'ler genellikle

le retroperiton, supraklaviküler, servikal ve aksiller lenf nodlarında görülür.

Burned-out testis tümörünün açıklayabilecek iki teori vardır. Birincisi primer GHT'nin metastaz yapıktan sonra yüksek metabolik hızına bağlı olarak doku kanlanmasının gerilemesi veya immün yanıtıdır. İkinci teori ise primer GHT'nin de-novo olarak ekstragonadal dokuda oluşumudur. [26,27]

Burned-out testis tümörü vakaları yan ağrısı, abdominal kitle, gece terlemesi veya testis ağrısı gibi semptomlarla başvurabilir. Testis ultrasonografisi, toraks-abdomen BT ve tümör belirteçleri görülmelidir. [28] Testiste şüpheli lezyonu olan hastalarda relaps ve nüksü önlemek amacıyla orşiektomi yapılmalıdır. [29]

## KAYNAKLAR

1. Moch, H., *et al.* The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2022. 82: 458.
2. Giannoulidou, E., *et al.* Whole-genome sequencing of spermatocytic tumors provides insights into the mutational processes operating in the male germline. *PLoS One*, 2017. 12: e0178169.
3. Chung PW, Bayley AJ, Sweet J, *et al.* Spermatocytic seminoma: a review. *Eur Urol*. 2004;45:495-498.
4. Horn T, Schulz S, Maurer T, *et al.* Poor efficacy of BEP polychemotherapy in metastatic spermatocytic seminoma. *Med Oncol*. 2011;28(Suppl 1):S423-S425.
5. Banerji JS, Odem-Davis K, Wolff EM, *et al.* Patterns of care and survival outcomes for malignant sex cord stromal testicular cancer: results from the National Cancer Data Base. *J Urol*. 2016;196:1117-1122.
6. Idrees, M.T., *et al.* The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*, 2017. 70: 513.
7. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, *et al.* Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1361-1367.
8. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1985;9:177-192.
9. Corcioni, B., *et al.* Multiparametric ultrasound for the diagnosis of Leydig cell tumours in non-palpable testicular lesions. *Andrology*, 2022. 10: 1387.
10. Ruf, C.G., *et al.* Leydig-cell tumour of the testis: retrospective analysis of clinical and therapeutic features in 204 cases. *World J Urol*, 2020. 38: 2857.
11. Carmignani L, Salvioni R, Gadda F, *et al.* Long-term followup and clinical characteristics of testicular Leydig cell tumor: experience with 24 cases. *J Urol*. 2006;176:2040-2043.
12. Carmignani L, Colombo R, Gadda F, *et al.* Conservative surgical therapy for Leydig cell tumor. *J Urol*. 2007;178:507- 511.
13. Laclergerie F, Mouillet G, Frontczak A, *et al.* Testicle-sparing surgery versus radical orchiectomy in the management of Leydig cell tumors: results from a multicenter study. *World J Urol*. 2018;36:427-433.
14. Fankhauser C, *et al.* Risk Factors and Treatment Outcomes of 1,375 Patients with Testicular Leydig Cell Tumors: Analysis of Published Case Series Data. *J Urol*. 2020 May;203(5):949-956.

15. Schwarzman MI, Russo P, Bosl GJ, et al. Hormone-secreting metastatic interstitial cell tumor of the testis. *J Urol*. 1989;141:620–622.
16. Conkey DS, Howard GC, Grigor KM, et al. Testicular sex cord-stromal tumours: the Edinburgh experience 1988-2002, and a review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17:322–327.
17. Grogg J, et al. Sertoli Cell Tumors of the Testes: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Outcomes in 435 Patients. *Oncologist*, 2020. 25: 585.
18. Grogg J.B., et al. Risk factors and treatment outcomes of 239 patients with testicular granulosa cell tumors: a systematic review of published case series data. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020. 146: 2829.
19. Zhang, M., et al. Testicular fibrothecoma: a morphologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 1208.
20. Bhambhani, H.P., et al. Primary malignancies of the epididymis: clinical characteristics and prognostic factors. *Can J Urol*, 2021. 28: 10522.
21. Chowdhry, V.K., et al. Testicular, Spermatic Cord, and Scrotal Soft Tissue Sarcomas: Treatment Outcomes and Patterns of Failure. *Sarcoma*, 2021. 2021: 8824301.
22. Dang ND, Dang PT, Samuelian J, et al. Lymph node management in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma: a population-based analysis. *Cancer*. 2013;119:3228–3233.
23. Recabal P, Rosenzweig B, Bazzi WM, et al. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: outcomes following surgical management beyond radical orchiectomy. *Urology*. 2017;107:166–170.
24. Grogg, J.B., et al. Clinicopathological characteristics and outcomes in men with mesothelioma of the tunica vaginalis testis: analysis of published case-series data. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021. 147: 2671.
25. Ulbright TM. Testicular and paratesticular tumors. Mills SE, Greenson JK, Oberman HA, et al. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. ed 4. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia; 2004:2168–2190.
26. Abel MR, Fayos JV, Lampe L: Retroperitoneal germinomas (seminomas) without evidence of testicular involvement. *Cancer* 1965;18:273–290.
27. Ha HK, Jung SG, Park SW, Lee W, Lee SD, Chung MK: Retroperitoneal seminoma with the 'burned out' phenomenon in the testis. *Korean J Urol* 2009;50:516–519.
28. Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB et al: Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics. *J Urol* 1996; 156: 85.
29. Tasu JP, Faye N, Eschwege P et al: Imaging of burned-out testis tumor: five new cases and review of the literature. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 515.

# Penis Tümörleri

Salim ZENGİN, Ali Rıza TÜRKÖĞLU, M. Abdurrahim İMAMOĞLU

## PENİS TÜMÖRLERİ

Penis kanserleri nadir görülen bir malignitedir. Penis kanseri tartışılırken benign, premalign ve malign durumların gözden geçirilmesi ve bunlar arasında ayırım yapılması önemlidir. En yaygın penis malignitesi skuamöz hücreli karsinomdur (SCC), ancak bazal hücreli karsinom, melanom, sarkomlar ve adenoskuamöz karsinom dahil olmak üzere skuamöz olmayan penil malign neoplazmlar da mevcuttur. Bu bölümde esas olarak bu tümörün etiyolojisi, epidemiyolojisi, patofizyolojisi, histopatolojisi, değerlendirilmesi ve tedavisi dahil olmak üzere SCC üzerine odaklanılacaktır.

## PREMALIGN CİLT LEZYONLARI

Karsinoma in situ (Penil İntraepitelyal Neoplazi/PeIN): Glans penis ve sünnet derisini içeriyorsa Queyrat eritroplazisi (QE), penis gövdesini veya genital bölgenin geri kalanını içeriyorsa Bowen Hastalığı (BH) olarak adlandırılır. QE hastalarının %10 ila %33'ünde invaziv karsinom gelişebilir (1). Tedavi edilmeyen BH hastalarında ise yaklaşık %5 oranında invaziv karsinom ortaya çıkabilir (2). Karsinoma in situ vakalarında metastaz oldukça nadirdir.

Human papilloma virüs (HPV) ilişkili olmayan premalign lezyonlar: kutanöz horn, psödoepitelyomatöz keratotik ve mikalı balanit ve erkek liken sklerozisi (balanitis kserotica obliterans).

### Virüs ilişkili penis lezyonları:

Kondiloma akuminata (HPV): Erkeklerde en sık glans, penis gövdesi ve sünnet derisinde görülür. Bir meta-analize dayanarak yapılan en güncel veriler, tüm penis kanserlerinin yaklaşık %47'sinin HPV'den kaynaklan-

dığını göstermektedir (3). Virüs tipleri 6, 11, 42 ve 44 büyük kondiloma ve düşük dereceli displazi ile ilişkilidir. Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 ve 59'un malign hastalıklarla daha yüksek bir ilişkisi vardır (4).

Buschke-Löwenstein tümörü (Giant Condyloma Acuminata): Kondiloma akuminatadan farklıdır. Boyuttan bağımsız olarak her zaman yüzeysel kalır, komşu dokuları invaze etmez. Bu tümörlerde de HPV tip 6 ve 11 tanımlanmıştır (5).

Kaposi sarkomu: Penis lezyonlarında genellikle HPV tip 8 ile ilişkilidir (6). Bu hastaların HIV ve immünsüprese durumlar açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

## PENİS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOLOJİ

### TANIM

Penis kanserlerinin %95'inden fazlası SCC'dir. Farklı klinik özelliklere sahip penil SCC'nin tanımlanmış çeşitli alt tipleri vardır (Tablo 1). Penil SCC genellikle iç sünnet derisinin veya glans penisin epitelinden kaynaklanır.

### 1. EPİDEMİYOLOJİ

Sanayileşmiş ülkelerde penis kanseri nadirdir; genel görülme sıklığı Avrupa ve ABD'de yaklaşık 1/100.000'dir. Bunun tersine, Güney Amerika, Güneydoğu Asya ve Afrika'nın bazı kısımlarında insidans çok daha yüksektir ve erkeklerdeki malign hastalıkların yaklaşık %1-2'sinden sorumlu olabilir. Penis kanser insidansı yaşla birlikte artar ve altıncı dekatta zirveye ulaşır. HPV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaygındır ve kanser vakalarının yaklaşık üçte biri ile yarısı,



**Tablo 1.** 2020 WHO sınıflandırmasına göre penis kansinomlarının histolojik alt tipleri

Subtip	Sıklık (%)	Ölüm oranı (%)
<b>HPV'den bağımsız SCC</b>		
Klasik karsinom	45 – 75	20 – 38
Psödohiperplastik karsinom	< 1	0
Psödoglandüler karsinom	< 1	30
Verrüköz karsinom	3 – 8	0
Karsinoma kunikulatum	< 1	0
Papiller karsinom	2 – 15	0 – 6
Sarkomatoid karsinom	1-7	45 – 90
Mikst karsinom	10 – 19	3 – 7
<b>HPV ile ilişkili</b>		
Bazaloid karsinom	4 – 10	21 – 67
Verrüköz benzeri karsinom	5 – 10	0 – 10
Berrak hücreli karsinom	< 1	20 – 30
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	< 1	Bilinmiyor
Mikst karsinom	4 - 10	30 - 50
<b>Diğerleri</b>		
Adenoskuamöz karsinom	1 – 2	0-14
Mukoepidermoid karsinom	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Kaynak: IARC, Urinary and Male Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5 th Edn. Vol. 8.2022 <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Urinary-And-Male-Genital-Tumours-2022>

HPV ile ilişkilendirilir (7). Bu kanseri HIV veya AIDS ile ilişkilendiren hiçbir rapor yoktur.

## 2. RISK FAKTÖRLERİ

HPV, sünnetsiz olmak, fimosiz, kronik inflamasyon, liken skleroz, Queyrat eritroplazisi, Bowen Hastalığı, ultraviyole A fototerapi, kötü genital hijyen, obezite, sigara içmek ve düşük sosyoekonomik durum gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (8).

HPV, penis kanseri için ana risk faktörüdür. HPV ile ilişkili karsinomlar arasında en yüksek prevalans bazaloid karsinomda görülür (%84). En sık görülen HPV genotipleri 16 (%68,3) ve 6 (%8,1)'dir (9). Penis kanseri olan hastaların kadın cinsel partnerlerinde HPV ile ilişkili rahim ağzı kanseri görülme sıklığında artış bulunmamıştır (10). Şu anda, sınırlı sayıda ülke dışında erkeklerde HPV aşısı yapılmasına yönelik genel bir öneri bulunmamaktadır.

Sünnetsiz olmak penis kanseri için kabul edilen bir risk faktörüdür. Hatta yenidoğan döneminde yapıldığında hastalığa karşı neredeyse mutlak bir koruma

sağlar. Sünnetin koruyucu mekanizmalarının hijyenin iyileştirilmesine, HPV bulaşma riskinin azalmasına, ayrıca kronik inflamasyon ve balanitin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (8).

## 3. PATOLOJİ

SCC, penis malignitelerinin %95'inden fazlasını oluşturur. SCC'den önce premalign lezyonların ne sıklıkla geldiği bilinmemektedir. Penil intraepitelyal neoplazi (PeIN), penil SCC'nin öncü lezyonu olarak kabul edilir.

**Patolojik prognostik faktörler:** Patolojik alt tip, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, invazyonun derinliği ve primer tümördeki derece, kötü prognoz ve kansere özgü mortalitenin güçlü belirleyicileridir. Yüksek dereceli ve lenfovasküler invazyon metastatik yayılımın belirleyicilerindedir. Lenf nodu (LN) metastazı ve ekstrakapsüler yayılımın boyutu da prognozun güçlü belirleyicilerindedir. Üretral invazyon prognostik bir faktör olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte, daha proksimal uretranın invazyonu, muhtemelen alttaki korpus kavernoza invazyonuna bağlı olarak kötü prognozlu ve oldukça agresif bir SCC'yi işaret edebilir. Tek bir LN'de bile ekstrakapsüler yayılım kötü prognoz taşıyıcı ve pN3 olarak kabul edilir.

## PENİS KANSERİNDE EVRELEME VE SINIFLANDIRMA

### 1. TNM SINIFLANDIRMASI

8. baskısı ile 2017 yılında güncellenen UICC/AJCC TNM sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2) (11).

UICC TNM 8. Baskısına göre kanser evre gruplandırması ise şu şekildedir (Tablo 3):

### TANISAL DEĞERLENDİRME VE EVRELEME

Penis karsinomu genellikle küçük bir lezyonla başlar ve yavaş yavaş tüm penis başını, gövdeyi ve korpusu kapsayacak şekilde genişler. Görünüm küçük bir papül, püstül, siğil veya daha büyük egzofitik ülser kadar değişebilir. Sünnet derisi, lezyonu gizleyebilir ve tümörün sessizce ilerlemesine izin verebilir. İlerleyen aşamada sünnet derisinde erozyon, kötü kokulu ve hemorajik akıntı hastalığa dikkat çeker. Lezyon papiller ve ekzofitik veya düz ve ülseratif olabilir. Papiller ve ülseratif lezyonların büyüme oranları benzerdir ancak

**Tablo 2.** Penis kanseri TNM sınıflaması

<b>Klinik sınıflandırma</b>	
<b>T - Primer Tümör</b>	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (Penis İntraepitelyal Neoplazi – PeIN)
Ta	Non-invaziv verrüköz karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
	T1a Tümör lenfovasküler invazyon veya perinöral invazyon olmaksızın subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş ve kötü diferansiye değildir
	T1b Tümör subepitelyal bağ dokusunu, lenfovasküler invazyon veya perinöral invazyon ile birlikte invaze etmiş veya kötü diferansiye olmuş
T2	Üretra invazyonu olsun veya olmasın korpus spongiozuma invaze tümör
T3	Üretra invazyonu olsun veya olmasın korpus kavernozauma invaze tümör
T4	Diğer komşu yapılara invaze tümör (skrotum, spermatik kord, prostat, pubik kemik)
<b>N - Bölgesel Lenf Nodları</b>	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Palpabl veya görünür şekilde büyümüş inguinal lenf nodları yok
N1	Palpabl mobil unilaterale inguinal lenf nodu
N2	Palpabl mobil multipl veya bilaterale inguinal lenf nodları
N3	Palpabl fiks inguinal nodal kitle veya unilaterale veya bilaterale pelvik lenfadenopati
<b>M - Uzak Metastaz</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
<b>Patolojik sınıflandırma</b>	
pT kategorileri klinik T kategorilerine karşılık gelir. pN kategorileri biyopsi veya cerrahi eksizyona dayanmaktadır.	
<b>pN - Bölgesel Lenf Nodları</b>	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	Bir veya iki inguinal lenf nodunda metastaz
pN2	İkiden fazla unilaterale inguinal lenf nodu veya bilaterale inguinal lenf nodu metastazı
pN3	Unilaterale veya bilaterale pelvik lenf nodu metastazı, bölgesel lenf nod metastazının ektranodal ekstensiyonu
<b>pM - Uzak Metastaz</b>	
pM1	Mikroskopik olarak doğrulanmış uzak metastaz
<b>G - Histopatolojik Derecelendirme</b>	
Gx	Diferensiyasyon derecesi değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Kötü diferansiye
G4	Andiferansiye

düz, ülseratif tümörün daha erken nodal metastaz eğilimi vardır.

Penis tümörleri penisin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ancak en sık penis başında (%48) ve sünnet derisinde (%21) görülür.

Buck fasyası, tümörün lokal yayılmasına karşı doğal bariyer görevi görür. Buck fasyası ve tunika albuginea-

nın penetrasyonu korpusların invazyonu ile sonuçlanarak vasküler yayılma potansiyeli oluşur.

Penis karsinomunun en erken yayılma yolu bölgesel femoral ve iliak lenf düğümlerine metastazdır. Akciğer, karaciğer, kemik veya beyinde klinik olarak saptanabilen uzak metastatik lezyonlar nadirdir ve çoğu geniş seride hastaların %1-10'unda meydana geldiği rapor edil-

**Tablo 3.** Penis kanseri evrelendirmesi

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
IIA	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1-3	N1	M0
IIIB	T1-3	N2	M0
IV	T4	N <sub>(herhangi bir)</sub>	M0
	T <sub>(herhangi bir)</sub>	N3	M0
	T <sub>(herhangi bir)</sub>	N <sub>(herhangi bir)</sub>	M1

miştir. Bu tür metastazlar genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde, lokal lezyon tedavi edildikten sonra ortaya çıkar. Bölgesel LN metastazlarının yokluğunda uzak metastazlar olağan dışıdır.

Kronik süpürasyona bağlı olarak halsizlik, kilo kaybı ve yorgunluk görülebilir. Bölgesel LN'lerin metastatik tutulumuna bağlı cilt nekrozu, kronik enfeksiyon ve sepsis; femoral damarların erozyonuna bağlı olarak kanama ve ölüm meydana gelebilir.

**Fizik Muayene:** Tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Çoğu lezyon başvuru anında penisle sınırlıdır. Lezyon, büyüklük, konum, fiksasyon ve korpuların tutulumu açısından değerlendirilir. Skrotumun değerlendirilmesi, rektal muayene ile prostatın değerlendirilmesi, bimanuel muayene ile pelvik kitle varlığı, LN tutulumu açısından bilateral inguinal bölge muayenesi son derece önemlidir.

**Biyopsi:** Şüpheli lezyonlarda kesin tanı için biyopsi alınmalıdır. Klinik olarak belirgin vakalarda bile biyopsi alınmalıdır. Öyle ki elde edilen histolojik bilgiler tedavi kararlarını kolaylaştırabilir (cerrahi evreleme endikasyonları gibi). Topikal ajanlar, radyoterapi veya lazer cerrahisi ile tedavi planlandığında, hastalık yönetime rehberlik etmek için histolojik doğrulama da gereklidir.

**Laboratuvar Bulguları:** Penis kanserli hastalarda laboratuvar testlerinin sıklıkla normaldir. Kronik hastalığı, malnütrisyonu ve metastatik lenf nodlarında yaygın süpürasyonu olan hastalarda anemi, lökositoz ve hipalbuminemi saptanabilir. LN tutulumuna bağlı hiperkalsemi görülebilir.

**Tümör (T) evrelemesi:** Fizik muayene penil tümör boyutunu ve klinik T evresini tahmin etmek için güvenilir

bir yöntemdir. T1 hastalığını T2 hastalığından ayırma da MR, fizik muayeneden daha iyi performans göstermez. Bununla birlikte, tümörün korpus kavernoza (cT3) invaze edip etmediğine dair belirsizlik olduğunda ve organ koruyucu tedavi seçenekleri düşünülüyorsa, MR yararlı olabilir. MR, aynı zamanda komşu yapılara invazyon gösteren büyük (T4) tümörlerin rezektabilitesine ilişkin yararlı bilgiler de sağlayabilir. MR suni ereksiyonlu veya ereksiyonsuz olarak yapılabilir ve her iki yöntemde lokal evrelemede benzer doğruluk oranlarına sahiptir. MR, penis tümörlerinde yumuşak doku detaylarını en iyi gösteren yöntemdir. MR mevcut değilse, penil ultrason düşünülebilir.

**Lenf Nodu (N) evrelemesi:** Penis kanserinde hayatta kalma için en önemli prognostik faktör, nodal metastazların varlığıdır; N0, N1, N2 veya N3 için 5 yıllık CSS sırasıyla yaklaşık %95, %80, %65 ve %35'tir (12). Fizik muayeneye dayalı olarak hastalar, fizik muayenede şüpheli düğümleri olmayanlar (klinik olarak düğüm negatif, cN0) ve ele gelen şüpheli düğümleri olanlar (klinik olarak düğüm pozitif, cN+) olarak ikiye ayrılabilir.

**1.Klinik Olarak Lenf Nodu Negatif (cN0) Hastalar:** Bu hastaların yaklaşık %20-25'inde gizli metastazlar bulunabilir, bu nedenle ek evreleme yöntemleriyle değerlendirme gereklidir. USG, BT ve MR mikrometastazları tespit edemez. <sup>18</sup>FDG-PET ise <10 mm olan LN metastazlarını tespit edemez. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinin değeri sınırlıdır ve klinik olarak nod negatif hastalarda rutin kullanım için önerilmemektedir. Bununla birlikte, bu görüntüleme yöntemleri, fizik muayenenin zor olduğu durumlarda (örn. obezite nedeniyle) hastalarda genişlemiş/anormal LN tespit etmede değerli olabilir. Nodal metastazlar palpe edilebilir hale gelmeden önce mikro metastazı tanımlamak için invaziv/cerrahi evreleme vazgeçilmez olmaya devam etmektedir (13). İyi diferansiye (G1), pTa, pTis, ve pT1a tümörler düşük riskli olarak kabul edilmektedir. Orta derece diferansiye (G2) pT1a orta riskli olarak kabul edilmektedir. pT1b veya daha ileri evreli tümörler yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Tüm yüksek riskli tümörlere cerrahi evreleme önerilmektedir. Orta riskli tümörlerde vaka bazlı değerlendirme yapılarak karar verilmelidir. Cerrahi evrelemede radikal inguinal lenf nodu diseksiyonu en doğru yöntemdir. Ancak bu yöntem yüksek komplikasyon oranlarıyla da ilişkilidir. Günümüzde dinamik sentinel lenf bezi biyopsisi geliştirilmiştir ve öncelikli olarak tercih edilmektedir (14).

**2.Klinik Olarak Lenf Nodu Pozitif (cN+) Hastalar:** Palpabl LN olan vakaların yaklaşık %45-80'inde LN me-

tastazı mevcuttur (15). LN metastazı, tercihen görüntü kılavuzluğunda biyopsi (örn. USG veya BT) ile histopatolojik olarak doğrulanmalıdır. cN+ hastalarda pelvik lenf nodlarının ve uzak metastazların araştırılması önerilir. Bu amaçla torako-abdominopelvik görüntüleme yapılır. İlk tercih BT'dir ancak pelvik LN'lerin saptanmasında BT'nin duyarlılığı yalnızca %20-38'dir. MR özellikle iyot bazlı kontrast maddelere karşı kontrastı olan ve BT ile değerlendirilemeyen hastalarda tercih edilir. Pelvik LN'lerin değerlendirilmesinde <sup>18</sup>FDG-PET BT tek başına BT'den daha üstündür. Başlangıçta cN0 olarak evrelenen ve daha sonra cerrahi evrelemede pN+'ya yükselen hastalarda ek torako-abdominopelvik görüntüleme düşünülmelidir.

**Uzak metastaz (M) evrelemesi:** Genel olarak uzak metastazlar hastalığın seyrinin sonlarında, genellikle belirgin kasık ve pelvik LN'si olan hastalarda ortaya çıkar. En sık görülen metastatik bölgeler akciğer, kemik ve karaciğerdir. Günümüzde metastatik hastalık değerlendirmesi için torako-abdominopelvik BT'ye ek olarak radyonüklid kemik sintigrafisi de endike olabilir.

**Ayırıcı Tanı:** Penis karsinomunun ayırıcı tanısında çok sayıda penis lezyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar arasında kondiloma akuminata, Buschke-Löwenstein tümörü ve balanitis xerotica obliterans'ın yanı sıra bir dizi enfeksiyöz lezyon (örn. şankr, şankroid, herpes, lenfogradüloz inguinale, tüberküloz) bulunur. Bu hastalıklar uygun cilt testleri, doku çalışmaları, serolojik incelemeler, kültürler veya özel boyama teknikleriyle belirlenebilir.

## HASTALIK YÖNETİMİ

### 1) Primer Tümörün Tedavisi

Primer tümörün tedavisinde amaç, onkolojik prensiplerden ödün vermeden, mümkün olduğu kadar organı koruyarak tümörün tamamen çıkarılmasıdır. Retrospektif çalışmalara dayanarak penis koruyucu yaklaşımlar, fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar açısından kısmi veya total penektomiye göre daha üstün görünmektedir ve lokalize penis kanseri için birincil tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Cerrahi olmayan tedavilerin düşünülmesi için histolojik tanı ve lokal evrelemenin yapılması gerekir. Cerrahi tedavi ile negatif cerrahi sınırlar elde edilmelidir. Primer tümörün ve bölgesel LN'lerinin tedavisi eşzamanlı veya aşamalı olabilir.

**Yüzeysel noninvaziv hastalık tedavisi (PeIN, Ta):** PeIN, tedaviye rağmen hastaların %2,6-13'ünde inva-

ziv lezyonlara ilerleyebilir; bu nedenle takibi önemlidir. Çoğu PeIN lezyonu glans veya sünnet derisinin mukozal yüzeylerinde lokalize olur ve bu nedenle sünnet birincil cerrahi seçenek olmalıdır.

- İmiquimod (IQ) veya 5-florourasil (5-FU) ile topikal tedavi, etkili ve invaziv olmayan birinci basamak tedavi seçenekleridir. Yetersiz yanıtlar ve nüksler alta yatan invaziv hastalığın göstergesi olabilir, bu nedenle topikal tedavi başarısız olursa tekrarlanmalıdır.
- Lazer ablasyon alternatif bir tedavi seçeneğidir (Neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet veya Karbon dioksit lazer).
- Yaygın PeIN, rezeksiyon kenarlarında rezidüel PeIN veya ablatif veya topikal tedavi sonrasında tekrarlayan hastalık cerrahi eksizyonla tedavi edilebilir. Glans yüzey yenileme, glandüler epitelin tamamen çıkarılması ve ardından bir greft (split deri veya bukkal mukoz) ile rekonstrüksiyondan oluşur.

**Penis başı/glans penis ile sınırlı invaziv hastalık tedavisi (cT1-cT2):** Tedavi seçimi tümörün boyutuna, histolojisine, evresine ve derecesine, lokalizasyonuna ve hasta tercihinine bağlıdır. Küçük ve lokalize invaziv lezyonlara organ koruyucu tedavi uygulanmalıdır. Sünnet derisi/prepisyum tümörleri 'radikal' sünnet ile tedavi edilir. Glandüler ve koronal lezyonlar için geniş lokal eksizyon, parsiyel glansektomi veya rekonstrüksiyonlu total glansektomi cerrahi seçeneklerdir; glandüler tümörlerde ek sünnet tavsiye edilir. EBRT ve brakiterapi bu hastalar için diğer seçeneklerdir. Ayrıca küçük lezyonların lazer ile tedavisi rapor edilmiştir ancak invaziv hastalık riski dikkate alınmalıdır ve nüks riski yüksektir.

- Negatif cerrahi sınırın belirlenmesi: Bu konu için karşılaştırmalı kanıtlar eksiktir ve makroskobik negatif cerrahi sınırların onkolojik olarak güvenli genişliğini neyin oluşturduğuna dair net bir kanıt yoktur. Tümörün rezeksiyon sınırına olan mesafesinin <1mm olması, daha yüksek lokal nüks oranlarına yol açtığı gösterilmiştir (16). Düşük riskli tümörlerde, standart eksizyon, tümör ve etrafındaki eritem çevresinde klinik olarak normal görünen bir deri sınırını içermelidir. Büyük veya yüksek dereceli lezyonlar için, daha geniş bir marjın veya parsiyel penektominin benimsenmesi ihtiyatlı olabilir ve hastayla tartışılmalıdır (17).
- Peroperatif frozen inceleme: Rezeksiyonun radikalliği konusunda şüphe duyulan durumlarda, frozen inceleme ile kesin negatif cerrahi sınır elde etmek için yararlı bir araç olup rutin olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir.

### Lokal ileri hastalık (T3-T4):

- Rezektabl hastalık: cT3 hastaları için parsiyel amputasyon standarttır. Hastalara greft kullanımıyla üretral santralizasyon ve/veya neo-glans oluşumu gibi rekonstrüktif seçenekler sunulabilir. cT4 hastalıkta ekstensif parsiyel amputasyon veya perineal üretrostomi ile birlikte total penektomi standart olarak tavsiye edilen tedavidir. Lokal ileri penis lezyonlarında radyoterapi kemoterapiyle birlikte uygulanmalıdır.
- Un-rezektabl hastalık: Rezeke edilemeyen hastalıkta, indüksiyon kemoterapisi hastalığın evresini düşürebilir ve yanıt alınan olgularda cerrahi rezeksiyon mümkün olabilmektedir (18). Ayrıca rezeksiyona yeterli yanıtın alınmadığı durumlarda palyatif kemoradyoterapi bir seçenektir.
- Organ koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks: Korpus kavernozum invazyonu yoksa ikinci bir organ koruyucu prosedür gerçekleştirilebilir. Büyük veya yüksek evre nüksü söz konusuysa, rezeke edilemeyen veya nodal veya uzak metastatik nüks ile eşzamanlı olmadığı sürece kısmi veya total amputasyon uygulanmalıdır.

## 2) Bölgesel Lenf Nodu Tedavisi

Penis kanserinde lenfatik metastazların gelişimi, primer tümörden yüzeysel ve daha sonra derin inguinal LN'lere ve ardından ipsilateral pelvik LN'lere kadar anatomik drenaj yolunu takip eder. Ipsilateral inguinal LN metastazı olmadan pelvik nodal hastalık oluşmaz. Ayrıca bir kasıktan kontralateral pelvise çapraz metastatik yayılım da nadirdir. Pelvik düğümlerden retroperitoneal düğümlere (para-aortik, para-kaval) lenfatik yayılım, sistemik metastatik hastalık olarak sınıflandırılır (19).

Bölgesel LN'lerin yönetimi hastanın hayatta kalması için belirleyicidir. Nodal tutulumun varlığı ve yaygınlığı penis kanserli hastalarda tek başına en önemli prognostik faktördür. Bölgesel LN'lerle sınırlı hastalıkta radikal lenf nodu diseksiyonu tercih edilen tedavi yöntemidir. Cerrahi, kemoterapi veya radyoterapiyi birleştiren multimodal tedavi genellikle daha ileri hastalık için endikedir.

- cN1-cN2 Hastalık Tedavisi: Bu hastalarda standart tedavi açık radikal inguinal lenf nodu diseksiyonu (RILND)'dur (20). Bu prosedürde bacaklardan ve skrotumdan lenfatik drenajın bozulması nedeniyle komplikasyon oranı yüksektir (%21-55). En çok bildirilen komplikasyonlar yara enfeksiyonları (%2-43), cilt nekrozu (%3-50), lenfödem (%3,1-30), lenfösel oluşumu (%1,8-26) ve seroma (%2,4-60)'dır (21).

Tanı konulduktan sonra 3 ay içerisinde operasyon gerçekleştirilmelidir. Minimal invaziv yöntemler (laparoskopik, robot yardımcı) teknik olarak uygulanabilir ve küçük serilerde, lenfösel oranı dışında postoperatif morbiditeyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.

- Profilaktik Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (PLND): 3 veya daha fazla inguinal lenf nodu metastazı ve/veya ekstrakapsüler lenf nodu ekstensiyonu olan hastalara açık veya minimal invaziv ipsilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanması önerilir.
- cN3 Hastalık Tedavisi: Fikse inguinal kitle (örn. cilt veya derin yapılar) varlığı veya görüntülemeye dayalı pelvik LN varlığıyla tanımlanan klinik N3 hastalığı olan hastalar, kesitsel görüntülemeyi de içeren tam bir evreleme değerlendirmesinden geçmelidir (örn. PET/BT veya BT). Başlangıç tedavisi olarak tek başına cerrahi, rutin tedavi olarak önerilmez. Neoadjuvan KT ile birlikte yanıt alınan hastalarda ve RILND/PLND tekniklerini kullanarak cerrahi rezeksiyon tercih edilen stratejidir. KT tamamlandıktan 5-8 hafta sonra cerrahi planlanmalıdır. cN3 hastalıkta minimal invaziv tekniklerin uygun olmadığı düşünülmektedir.

## 3) Lenf Nodu Tedavisinde Multimodal (KT/RT) Yaklaşım

- Sistemik Tedavi
- Neoadjuvan KT: ILND ameliyatı öncesi neoadjuvan KT, sistemik hastalığın erken tedavisine ve inguinal LN metastazlarının küçültülmesine olanak sağlar. Yanıt verenlerde, makul klinik sonuçlarla tam cerrahi tedavi mümkündür. Neoadjuvan KT, Pelvik LN (cN3) metastazı veya fikse inguinal LN tutulumu (cN3) veya geniş veya iki taraflı tutulumu (cN2) olan hastalar için potansiyel olarak uygun bir yaklaşımdır. Mevcut kanıtlar, tercih edilen yaklaşım olarak sisplatin ve taksan bazlı bir kombinasyonu (ikili veya üçlü) desteklemektedir.
- Adjuvan KT: Rezeke edilmiş yüksek riskli hastalığı olan, özellikle de pelvik LN tutulumu olanlarda (pN3) adjuvan KT kullanılabilir.
- Radyoterapi
- Preoperatif RT: Geniş LN'lerin cerrahi tedavisi büyük önem taşıdığından, ameliyat öncesi RT'nin tek başına yeterli olması pek mümkün değildir. KT'ye uygun olmayan hastalarda ameliyatı beklerken tek başına RT düşünülebilir.
- Postoperatif RT: Daha önce neoadjuvan KT almış olan hastalarda dahil olmak üzere, pN2/pN3 hastalığı olanlara adjuvan RT önerilmektedir. Ayrıca

ameliyatı kabul etmeyen veya ameliyata uygun olmayan hastalarda yine RT önerilmektedir.

#### 4) İlerlemiş Hastalık Yönetimi

- Kemoterapi: Uzak metastatik hastalığı olanlarda birinci basamak tedavi olarak platin bazlı KT rejimleri önerilmektedir (dosetaksel + 5-FU + sisplatin, dosetaksel + ifosfamid + sisplatin, 5-FU + sisplatin, paklitaksel + karboplatin). Alternatif bir yaklaşım ise vinflunin veya taksan ile tek ajanlı KT'dir.
  - o İmmünoterapi: İpilimumab + kabozantinib + nivolumab, kabozantinib + nivolumab ve İpilimumab + nivolumab ile çalışmalar devam etmektedir.
  - o Hedefe yönelik tedaviler: anti-EGFR ve pan-HER inhibitörleri ile çalışmalar devam etmektedir.
- Radyoterapi: İlerlemiş hastalıkta semptom kontrolü/palyasyon amacıyla RT önerilmektedir.

### PENİS TÜMÖRLERİNDE TAKİP

Lokal veya bölgesel nodal nüksler genellikle birincil tedaviden sonraki iki ila üç yıl içinde ortaya çıkar. 509 hasta üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışma, lokal nükslerin %52,3'ünün iki yıl içinde ve %79,5'inin üç yıl içinde meydana geldiğini bildirmiştir (kaynak: Arora A, Prakash G, Pal M, Chandankhede U, Tummala M, Mohan A, et al. PD51-12 Patterns Of Recurrence In Penile Cancer: Implications For Surveillance Strategies. Journal of Urology [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jun 4];207(Supplement 5):e847. Available from: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002622.12>.)

Negatif inguinal lenf nodlarının lokal tedavisinden sonra takip, lokal ve/veya bölgesel nüks açısından penis ve kasıkların fizik muayenesini içermelidir. Ek görüntülemenin kanıtlanmış bir faydası yoktur. Takip aynı zamanda birincil tedavi yöntemine de bağlıdır. Lazer ablasyonu veya topikal KT'yi takiben hastaliksız durumu doğrulamak için glanstan biyopsi alınmalıdır. İnguinal nodal metastazların potansiyel küratif tedavisinden sonra, sistemik hastalığın tespiti için BT veya MR görüntüleme (torako-abdominopelvik) ilk iki yıl boyunca 3 aylık aralıklarla yapılmalıdır. Bunu takiben, toplam 5 yıllık takip için sıklık genellikle 6 aya düşürülür. Hastanın herhangi bir lokal değişikliği derhal bildirmesi gerektiğini anlaması koşuluyla, 5 yıl sonra düzenli takip durdurulabilir (13). Kendi kendine muayene yapması muhtemel olmayan hastalarda uzun süreli takip gerekli olabilir.

### KAYNAKLAR

1. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJ. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol.* 2009;27(2):141-50.
2. Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int.* 2002;90(5):498-506.
3. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control.* 2009;20(4):449-57.
4. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1048-56.
5. Braga JC, Nadal SR, Stiepcich M, Framil VM, Muller H, Buschke-Loewenstein tumor: identification of HPV type 6 and 11. *An Bras Dermatol.* 2012;87(1):131-4.
6. Jaffe HW, Pellett PE. Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma--some answers, more questions. *N Engl J Med.* 1999;340(24):1912-3.
7. Hartwig S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsague X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer.* 2012;12:30.
8. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol.* 2017;6(5):785-90.
9. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):145-58.
10. de Bruijn RE, Heideman DA, Kenter GG, van Beurden M, van Tinteren H, Horenblas S. Patients with penile cancer and the risk of (pre)malignant cervical lesions in female partners: a retrospective cohort analysis. *BJU Int.* 2013;112(7):905-8.
11. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
12. Horenblas S, van Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol.* 1994;151(5):1239-43.
13. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol.* 2005;173(3):816-9.
14. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D, Nieweg OE. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol.* 2000;163(1):100-4.
15. Hughes B, Leijte J, Shabbir M, Watkin N, Horenblas S. Non-invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. *World J Urol.* 2009;27(2):197-203.
16. Sri D, Sujenthiran A, Lam W, et al. A study into the association between local recurrence rates and surgical resection margins in organ-sparing surgery for penile squamous cell cancer. *BJU Int.* 2018;122(4):576-82.
17. Roussel E, Peeters E, Vanthoor J, et al. Predictors of local recurrence and its impact on survival after glansctomy for penile cancer: time to challenge the dogma? *BJU Int.* 2021;127(5):606-13.
18. Necchi A, Pond GR, Raggi D, et al. Clinical Outcomes of Perioperative Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Penile Squamous-Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(5):548-55 e3.
19. Culkun DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):359-65.

20. Marconnet L, Rigaud J, Bouchot O. Long-term followup of penile carcinoma with high risk for lymph node invasion treated with inguinal lymphadenectomy. *J Urol.* 2010;183(6):2227-32.
21. Gopman JM, Djajadiningrat RS, Baumgarten AS, et al. Predicting postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int.* 2015;116(2):196-201.

Kubilay SABUNCU, Burak KARAKUŞ, Rahim HORUZ

## GİRİŞ

Bu bölümde üretranın malin tümörleri konu edinelecektir ve üretranın benign tümörleri içeriğe dahil edilmemiştir. Üretra kanserleri arasında, mesane veya üst sistem üroepitelial kanserlerinin ya da penis kanserlerinin bir bileşeni olarak tanı almış sekonder üretra kanserleri de bulunduğu için, primer olarak üretrada ortaya çıkan kanserlerin doğru isimlendirmesi, literatürde de kullanıldığı haliyle, primer uretra kanseri (PUK) şeklindedir ve bölümün devamında bu şekilde kullanılacaktır.

PUK son derece nadir görülen malign bir tümördür ve tüm genitoüriner malinitelerin %1'inden azına karşılık gelir. PUK'in nadir görülmesi nedeniyle, tanı ve tedavi prensiplerine ilişkin veriler sınırlıdır.

## ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Avrupa'da yıllık PUK insidansının, yaş eşleştirilmesi yapılmış erkeklerde milyonda 1.6, kadınlarda milyonda 0,6 olduğu, ABD'de yıllık insidansın erkeklerde milyonda 4,3 ve kadınlarda milyonda 1,5 olduğu bildirilmiştir. PUK'un en yüksek insidansı 75 yaş üstü gruptadır (7,3/milyon) görülürken ve 55 yaş altı grupta yok denilecek kadar nadirdir.

Erkeklerde kadınlardan yaklaşık 3 kat daha sık görülür. Tümör ve hasta özellikleri eşleştirilmiş gruplarda kadınların daha ileri evredeki hastalıklarla başvurduğu ve kansere özgü mortalitenin kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde PUK için çeşitli predispozan faktörler tanımlanmıştır, bunlar arasında üretra darlıkları, kronik irritasyon (örneğin TAK kullananlar), radyoterapi geçmişi, kronik üretral enflamasyon, üretrit ve liken siklerosis sayılabilir. Kadınlarda ise üretral divertikül ve tekrarlayan

idrar yolu enfeksiyonları suçlanmıştır. Üretra üzerinde kronik irritasyon kaynağı olabileceği için üretral aski materyallerin PUK'a yol açıp açmadığı merak konusu olsa da bu materyallerin PUK riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilememiştir.

Üretra kanserleri arasında en sık karşılaşılan histopatolojik alt tip urotelyal karsinomdur (UK) ve PUK hastalarının %54-65'ine karşılık gelmektedir. Daha az görülen diğer histopatolojik alt tipler Skuamöz hücreli karsinom (SHK) (%16-22) ve adenokarsinomdur (AK) (%10-16).

Kadınlarda erkekler arasında histopatolojik türler farklılık göstermektedir. Bir SEER analizinde ortalama yaşı 73 olan 2.065 PUK hastası erkek arasında %78 oranında urotelyal karsinom, %12 oranında skuamöz hücreli kanser ve %5 oranında da adenokarsinom bildirilmiştir. Buna karşılık, kadınlarda en sık adenokarsinom (%38-%47) görülmekte, skuamöz hücreli kanserlerle urotelyal kanserler yaklaşık %25 oranında eşit sıklıkta görülmektedir.

## TANI VE EVRELEME

PUK hastaları erken evrelerde spesifik semptomlar göstermezler. Özellikle kadın hastalar işeme zorlukları nedeniyle üretra darlığı zannedilebilir ve kanser tanısı gecikebilmektedir. Kadınların %70'inden fazlası tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, irritatif işeme semptomları veya disparoni semptomları bildirirler. Tanı aşamasında kadın hastaların çoğu T3-4 (N0M0) (%29) evre hastalığa sahipken, erkek hastaların çoğu T1 (N0M0) (%32) evre hastalığa sahiptir.

Çoğu PUK hastası başlangıçta hematüri veya üretradan kanlı akıntı semptomları ile başvurur, hastaların %60'ında başvuru semptomları bunlardır. Lokal-ileri evredeki (T3/T4) PUK hastaları üretra dışına uzanan



kitle, üretra obstrüksiyonu, pelvik ağrı, üretrokütanöz fistül, apse oluşumu gibi başka semptomlarla başvuru-bilirler.

PUK klinik belirti verdiğinde hastaların %50'den fazlası lokal ileri evreye ait hastalığın belirtilerine sahiptir.

Fizik muayene sırasında eksternal genitalerin ve üretral meanın ve tüm üretra trasesinin kapsamlı ve dikkatli bir muayenesi yapılmalı, herhangi bir şüpheli sertlik ya da kitle durumunda üretra tümöründen şüphelenilmelidir. Fizik muayene erkeklerde rektal muayeneyi ve kadınlarda vajinal muayene ile pelvik muayeneyi içermelidir. Lokal klinik evreleme amacıyla ve kolorektal veya jinekolojik malignitelerin varlığını dışlamak için bimanuel muayene de yapılmalıdır.

Tüm üroepitelyal kanserlerde olduğu gibi üretra kanserinden şüphelenilen durumlarda da idrar sitolojisinin standart olarak uygulanması tavsiye edilmektedir, fakat PUK'de sitolojinin duyarlılığı düşüktür (%55-59). Öte yandan, sitolojinin duyarlılığı tümörün histopatolojik alt-tipine bağlı olarak değişebilir. Erkeklerde sitolojinin UK kanser için duyarlılığı %80'lerde bildirilmişken SHK için %50'lerde kalmaktadır. Kadınlarda ise bu oranlar tam tersi oranlarla rapor edilmiştir; SHK'da duyarlılık daha yüksektir.

Bu değerlendirmelerden sonra endoskopik incelemeye geçmek ve tümör ya da herhangi bir şüpheli lezyon saptandığında biyopsi almak gerekecektir. Üretral kanserler mesane kanseri ile birlikte görülebileceği için, aynı endoskopi seansında herhangi bir eş zamanlı tümörün varlığını ekarte etmek için mesaneye ilerleyerek sistoskopiye tamamlamak gerekir. Punch biyopsi alınabileceği gibi, yerleşimi uygun daha büyük tümörlerde transüretral rezeksiyon ile de doku elde edilebilir.

Prostatik üretra ya da duktuslarda urotelyal kanser varlığı açısından şüphe söz konusu ise, saat 5 ve 7 hizasından mesane boynundan distalde verru montanuma uzanacak şekilde rezeksiyon biyopsisi alınması uygun olur.

Muayene ve doku örnekleme ile lokal evrelemeyi yapmak çoğu zaman mümkün olmaz. Bu nedenle evreleme için radyolojik görüntülemeler kullanılması, hem tümörün lokal evresinin hem de lenfatik ve uzak metastazların gösterilmesinde yardımcı olacaktır. Çok merkezli bir çalışmada kesitsel görüntüleme yöntemlerinin tümörün lokal evrilmesi ile lenfatik evresini yaklaşık %70 oranlarında isabetli tespit edebildiği görülmüştür.

Metastaz taraması için akciğer, batın ve pelvik bölgenin bilgisayarlı tomografi ile taranması uygun olur. Bu işlem sırasında üst urotelyal seviyelerin değerlendirilebilmesi için kontrastlı geç fazlar alınarak BT ürografi eklenmesi doğru olacaktır.

Tümörün lokal evrelemesinde MR BT'ye bir alternatiftir ve patolojik LN tutulumunu tahmin etmek için klinik nodal evrelemede yaklaşık %93 gibi çok yüksek bir doğruluğa sahip olabileceği gözlemlenmiştir.

MR'in yumuşak doku tabakalarını değerlendirilmede üstün olması sebebiyle cerrahi planlama aşamasında tümörün lokal sınırlarını belirlemek açısından daha kullanışlı olabileceği savunulmuştur. 18-F FDG PET çalışmalarının metastatik hastaların tanısız değerlendirilmesini artıracak göstermiştir.

TNM evrelemesi yapılırken prostatik ürotelyal karsinom için ayrı bir TNM evreleme sistemi olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca üretra divertikülü içinde ortaya çıkan kanserlerde divertikülün periüretral kas dokusundan yoksun olması sebebiyle T2 evresinin uygulanamayacağı hatırlanmalıdır.

Tümörün derecesi ile ilgili olarak UK'da mesane urotelyal kanserlerindeki gibi bir derecelendirme kullanılırken (Düşük malin potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm/PUNLMP, Düşük derece/İyi diferansiyel, Yüksek derece/kötü diferansiyel), diğer histopatolojik alt tipler İyi (G1), Orta (G2) ve Kötü (G3) diferansiyel olmak üzere mesane urotelyal kanserlerindeki eski sınıflamaya benzer bir üçlü sınıflama ile rapor edilirler.

Üretral kanserlerde lenfadenopati varlığı hastaların yaklaşık %84'ünde metastatik hastalığın bir göstergesi olarak karşımıza çıkar; penis kanserlerinde bu oran %40 civarındadır. Erkeklerde anterior üretranın lenfatikleri öncelikle yüzeysel ve derin ingunal lenf nodlarına boşalırken, posterior üretranın lenfatik drenajı pelvik lenf nodlarıdır. Kadınlarda üretranın proksimal üçte birlik bölümü pelvik lenf nodlarına, distal 2/3 bölümü ise yüzeysel ve derin ingunal lenf nodlarına drene olur. Lenfatik evreleme için bu bölgesel öncelikler gözetilmelidir.

## TEDAVİ

PUK tedavisi tümörün üretranın hangi bölümünü etkilediğine, histopatolojik alt-tipine ve hastanın cinsiyetine göre tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir.

PUK'nin histopatolojik tipinin hastanın cinsiyeti ile ve tümörün yeri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Erkek üretrası anterior (fossa navikularis, penil ve bulber üretra) ve posterior (membranöz ve prostatik üretra) segmentlere ayrılır. Penil ve bulbomembranöz üretradaki kanserlerin SHK olma olasılığı daha yüksek iken prostatik üretradakiler öncelikle UK'durlar. Erkek üretrasının tamamı ele alındığında, histopatolojik alt-tiplerin en sık UK (%53-78), ardından SHK (%12-34) ve en az AK (%5-11) olacak şekilde sıralandığı gösterilmiştir.

Kadın üretrasının proksimal 1/3 kısmı değişici hücreli epitel ile kaplıyken, distal 2/3 kısmı stratifiye skuamöz epitel ile kaplıdır. Kadınlarda alt-tiplerin sıklığı erkektekinden farklıdır ve en sık adenokarsinom ile (%38-%46) karşılaşılırken bunu SHK (%25-%28), UK (%24-28) ve diğer histopatolojik alt-tipler (%6) takip eder.

RARECARE raporunda, PUK hastalarının 1 ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarının Avrupa'da sırasıyla %71 ve %54 olduğu bildirilmiştir. PUK hastalarının prognostik faktörleri arasında yaş, ırk, TNM evresi, tümör yerleşimi, tedavi yöntemi, eşlik eden mesane kanseri varlığı, nüksün yeri ve altta yatan histoloji bulunmaktadır. Derksen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, adenokanserin diğer histopatolojik alt-tiplere göre daha kısa ortalama sağkalıma sahip olduğu, SHK, UK ve AK'un 5 yıllık genel sağkalım oranlarının sırasıyla %64, 61 ve 31 olduğu gösterilmiştir.

SHK ve AK'de LN metastazı görülme olasılığı UK'ye kıyasla daha yüksektir. Meis ve arkadaşları da AK hastalarının sırasıyla %64 ve %18'inin ileri evrede ve metastatik tanı aldığını, ve 2 yıl içinde %64'ünün hastalık sebebiyle hayatını kaybettiğini bildirmiştir. Bu sonuçlar UK histolojik alt-tipinin PUK'nın prognozu ve tedavisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Hangi histopatolojik alt-tipten olursa olsun, metastatik olmayan PUK hastalarında primer tümöre yönelik tedavide cerrahi yaklaşım esastır ve sağkalım avantajı sağlamaktadır.

## 1. Lokal evrede üretra kanserinin tedavisi

### Erkek hastalar

Daha önceleri erkek distal UK tedavisi, penis kanserinde olduğu gibi, primer lezyonun geniş bir güvenlik sınırı bırakılarak cerrahi olarak çıkarılması şeklinde uygulanmaktaydı. Fakat distal üretra tümörlerinin proximal tümörlere kıyasla anlamlı derecede daha iyi sağkalıma sahip olduğunun fark edilmesi ve penektominin fonksiyonel kötü sonuçlarını en aza indirmek yönündeki arayışlar, distal UK'in tedavisini, onkolojik güvenlikten taviz vermeden hastaların fonksiyonel sonuçlarını ve yaşam kalitelerini gözetken organ koruyucu cerrahilere yönlendirmiştir. Bir çalışmada, pT1-3N0-2 distal üretral karsinomu olan hastalar için penil koruyucu cerrahinin, güvenli rezeksiyon sınırları 5 mm'den az olduğunda bile lokal nüks riskini artırmadığı gösterilmiştir. Meatus, fossa navicularis ve penil üretra ile sınırlı tümörleri olan 18 hastanın incelemdiği retrospektif bir analizde, penil koruyucu cerrahi uygulanmış hastaların 26 aylık ortalama takip dönemlerinde lokal nüks gelişmediği bildirilmiştir.

Bununla birlikte, bazı çalışmalar penis koruyucu cerrahinin, özellikle primer tümörün lenfovasküler ve perinöral invazyonu olan hastalar için pozitif proksimal sınırları olan hastalarda daha yüksek progresyon riski ile ilişkili olabileceğini tespit etmiştir. Sonuç olarak, organ koruyucu tedaviyi yalnızca proksimal üretral spesimenin histopatolojik analizine dayalı olarak yüksek oranda seçilmiş bireylere önerilmek akla yatkın görünmektedir.

Tümör bülböz üretra içinde yerleşmişse, erkeklerde sistoprostektomi ile birlikte veya sistoprostektomi olmaksızın ürektomi yapılmalıdır. Düşük evre lezyonlar için transüretral rezeksiyon uygun olabilir. T2 evre lezyonlar için, total penektomi, ürektomi, gerektiğinde sistektomi ve pelvik lenfadenektomi uygulanmalıdır ve lokal hastalığın kontrol edilmesini sağlayabilir. Bununla birlikte, bu tedavilere rağmen, proksimal PUK'nın, özellikle de SHK için, kötü sağkalım sonuçları bildirilmiş ve 6 ay içinde uzak metastatik hastalığa ilerleme riski olduğu ve adjuvan/neoadjuvan radyokemoterapi gerektirdiği gösterilmiştir.

Günümüzde üretral CIS'i özel olarak ele alan bir tedavi kılavuzu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, üretral CIS potansiyel olarak mortal bir davranışa sahiptir ve penil CIS'den ziyade mesane CIS ile benzer bazı biyolojik özelliklere sahip olabilir. Üretral CIS tedavi edilmezse, vakaların yarısı lenfatik metastaza ilerleyecektir. Negatif cerrahi sınır elde etmek için üretranın cerrahi eksizyonu uygun bir yönetim stratejisi olacaktır. Saptanabilir lenfadenopati ve lenfovasküler invazyon gibi yüksek dereceli hastalığın diğer göstergeleri varsa lenfadenektomi tavsiye edilir ve sağkalım avantajlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

### Kadın hastalar

Kadınlarda da lokalize üretral karsinom tedavisinde primer lezyonun tam olarak eksizyonu önemlidir. Ablatif cerrahi teknikler, parsiyel ürektomi veya lazer, kadınlarda küçük anterior üretral tümörler için uygulanabilir. Fakat bu tekniklerin %16 gibi önemli bir oranda lokal başarısızlık ile sonuçlandığı ve kansere özgü sağkalım oranının %50 olduğu gösterilmiştir. Bu durum distal UK kadınlarda lokal ve sistemik progresyonu önlemek için lokal tümör kontrolünün kritik rolünü vurgulamaktadır. Dimarco ve arkadaşları da parsiyel ürektominin yüksek üretral rekürrens oranı (%22) ve %66'lık 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım ile sonuçlanabileceğini bulmuştur. Daha büyük üretral tümörlerde, daha iyi sağkalım yararı gösterildiği için radikal ürektomi yapılmalıdır. Radikal ürektomi, üretrayı geniş bir periüretral doku marjı ve mesa-

ne boynu ve pelvik kemiğe kadar bulbokavernöz kas ile birlikte çıkarmalıdır. Tam ekstirpatif bir cerrahi, 5 yıllık hastalığa özgü sağkalımın %52 olmasını sağlayabilir. Bu vakalarda üriner diversiyon için bir suprapubik ürostomi gerekli olmaktadır. Anterior üretranın aksine, posterior üretral tümörü olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım (%54'e karşı %25) ve hastalığa özgü sağkalım (%69'a karşı %46) daha düşüktür. Bu hastalar için cerrahi yönetim anterior pelvik ekzenterasyon, sistektomi, üreterektomi, histerektomi, ooferektomi ve genişletilmiş pelvik lenfadenektomiyi içermelidir. Negatif sınır elde etmek için vulvar veya vajinal rezeksiyonların eklenmesi de gerekebilir.

Brakiterapi veya EBRT şeklinde uygulanan radyasyon tedavisi cerrahiye karşı makul bir organ koruyucu alternatiftir ve PUK'li kadınlarda alt üriner sistemin bütünlüğünü ve işlevini korumaya yardımcı olabilir. Bir çalışmada, eksternal ışın radyasyon tedavisine brakiterapinin eklenmesinin lokal nüks riskini 4,2 kat azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, Son ve arkadaşları evre T1-T2 için radyasyon tedavisi ile kombine edilmiş bir cerrahi tedavinin genel sağkalımda hiçbir faydası olmadığını ortaya koymuş ve kombine terapötik yaklaşım önerisini sınırlandırmıştır. Öte yandan radyoterapinin pelvik toksisitesi (%49) ve üretral stenoz, fistül, nekroz, sistit ve/veya hematüri gibi yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Bu hastalarda bildirilen bu tür komplikasyonların %30'u şiddetli olarak derecelendirilen türdendir.

## 2. Lokal-ileri evrede üretra kanserinin tedavisi

Lokal ileri evrede teşhis edilmiş bir hastalığın tedavi açısından lokal hastalıktan en önemli farkı, diğer pek çok tümörde olduğu gibi, herhangi bir tekli tedavinin yetersiz kalacağını bilmesi ve multimodal yaklaşımının tedavinin esası olduğu gerçeğidir. PUK tedavisinde multimodal tedavi, definitif cerrahiye ek olarak RT ile beraberinde kemoterapi verilmesi şeklinde uygulanır.

Üretranın lokal-ileri SHK 'sinde, cerrahi monoterapi (%0-40) ve primer radyasyon monoterapisinin (%0-25) 5 yıllık sağkalım için düşük olan oranları, multimodal tedavi yaklaşımlarının araştırılmasını teşvik etmiştir. NCCN kılavuzları, LN pozitif SHK hastalar için tercih edilen tedavi olarak kemoradyasyonu önermiştir. Metastatik olmayan 2614 PUK hastasından oluşan bir kohortta, cerrahi ve radyasyonu içeren multimodal tedavi, transizyonel hücreli karsinom hastalarında tek başına cerrahiye kıyasla daha iyi genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ( $p<0,01$ ) (cerrahi + RT vs. cerrahi: HR 0,45, %95 CI 0,26-0,77). Farklı

patolojik PUK tiplerinin multimodal tedaviye yanıtı farklı olacaktır. UK ve AK, kombine cerrahi ve radyasyondan SHK'li hastalara göre daha fazla fayda sağlayabilir. Lokal-ileri evredeki SHK için, kemoradyasyon tedavisi genital koruma için bir potansiyel sunabilir. Cohen ve arkadaşları eş zamanlı kemoterapi (5-florourasil ve mitomisin C) ile kombine edilen lokal RT'nin lokal ileri SHK'de cerrahinin yerini alabileceğini, hastaların %83'ünün primer kemoradyasyon tedavisi protokolüne tam yanıt verdiğini ve 5 yıllık genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım oranlarının sırasıyla %60 ve %83 olduğunu gözlemlemişlerdir.

Nüks PUK tedavisinde de cerrahi veya radyasyondan oluşan multimodal tedavi fayda sağlayabilir. Gakis ve arkadaşları kurtarma cerrahisi veya RT tabanlı kurtarma tedavisinin, nüks sonrası kurtarma tedavisi almayan hastalara kıyasla 3 yıllık genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirebileceğini bulmuştur (%38) ( $p<0,05$ ).

### Lokal-ileri evre primer üretra kanserinde Neo-Adjuvan kemoterapinin yeri

Lokal ileri T3 veya T4 evresinde olan ancak klinik nodları bulunmayan PUK hastaları için NCCN kılavuzları, adjuvan kemoterapi ortamında var olabilecek postoperatif komplikasyonlara bağlı tedavi gecikmelerini önleyebilecek bir yöntem olarak sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi ve ardından cerrahi konsolidasyon önermiştir.

Dayyani ve arkadaşları histolojiye özgü neoadjuvan kemoterapi ve ardından radikal cerrahinin %72 genel yanıt oranı sağladığını ve daha uzun genel sağkalım (25,6 ay) ile sonuçlandığını bulmuştur. 124 hastadan oluşan bir seride, 39 hasta (%31) ilerlemiş PUK için perioperatif platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmiş ve bu hastalarda, ardından adjuvan tedavi uygulansın veya uygulanmasın önce cerrahi uygulanan hastalara kıyasla daha iyi genel sağkalıma sahip olmuştur. Ameliyat öncesi radyoterapiye ile ilgili olarak ise, bazı çalışmalar neoadjuvan radyoterapinin lokal kontrolü iyileştirebileceğini ancak sağkalım üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir. Preoperatif RT'nin neden olduğu potansiyel komplikasyon riski ve doku iyileşmesi ile ilgili ortaya çıkabilecek komplikasyonların da preoperatif radyoterapi kullanımını azalttığı düşünülmektedir.

### Lokal-ileri evre Skuamoz Hücreli Üretra kanseri tedavisinde kemoterapi

Lokal ileri SHK'de cerrahiye alternatif bir tedavi olarak lokal RT ile eşzamanlı kemoterapinin klinik uygulanabilirliği bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu yaklaşımla,

genital organların korunması imkanı söz konusudur. Primer lokal-ileri evre üretral SHK tanılı 25 hastanın sonuçlarını bildiren bir çalışmada, eş zamanlı EBRT ile birlikte iki siklus 5-florourasil ve mitomisin C ile tedavi uygulanmıştır. Tam klinik yanıt hastaların yaklaşık %80'inde mümkün olmuştur, 5 yıllık genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım sırasıyla %52 ve %68 olarak verilmiştir. Bu seride, sadece tedaviye yanıt vermeyenlerde veya lokal başarısızlık durumunda uygulanan kurtarma cerrahisinin, sağkalımı iyileştirdiği gösterilememiştir. Adjuvan RT ve cerrahi uygulanan hastalar ile tek başına cerrahi uygulanan lokal ileri üretral karsinomlu hastalarda yapılan kapsamlı bir retrospektif kohort çalışması, RT eklenmesinin GS'yi iyileştirdiğini göstermiştir.

### **Primer cerrahi tedavi sonrasında nüks eden primer üretra kanserinde kurtarma tedavisi**

Çok merkezli bir çalışmada, primer tedavi olarak cerrahi uygulandıktan sonra rekürren üretral hastalık için cerrahi veya RT tabanlı kurtarma tedavisi uygulanan hastaların, primer tedaviden sonra hiç nüks gelişmeyen hastalarla benzer sağkalım gösterdiği bildirilmiştir.

### **Bölgesel lenf nodlarının tedavisi**

Penis kanserinden farklı olarak, PUK hastalarında klinik olarak büyümüş lenf nodlarının metastatik hastalıkla ilişkili olma olasılığı daha yüksektir ve bu hastalara biyopsi veya inguinal lenfadenektomi önerilmelidir. Fakat klinik olarak N0 olan PUK hastaları için profilaktik inguinal lenfadenektominin net bir rolü yoktur. Werntz ve arkadaşları üretral SHK'li 725 erkeği analiz etmiş ve T1 ila T4 ve N0 olan hastalarda nod pozitifliği oranını %9 olarak bulmuş, klinik olarak N0 olan üretral SHK'li hastalar için rutin profilaktik inguinal lenfadenektomi önermemişlerdir. Birçok ileri evre PUK hastası nodal metastaz ile başvurur ve daha düşük genel ve kansere özgü sağkalım ile kötü prognoza sahiptir. Klinik olarak patolojik lenf nodu tespit edilen PUK hastalarında, nodal metastazı kontrol etmek için bölgesel lenf nodu diseksiyonu, RT veya kemoterapiyi içeren multimodal tedavi yöntemi kullanılabilir. Bölgesel lenfadenektomi başlangıç tedavisi olarak da kullanılabilir, çünkü cerrahi ve ardından RT ve/veya kemoterapi ile kür elde etme şansı vardır. Invazif üretral SHK ve cN1-N2 hastalığı olan kimselerde inguinal lenf nodu diseksiyonunun genel sağkalım üzerinde yarar sağladığını gösteren çalışma mevcuttur.

### **3. Prostatın primer urotelyal kanserinde tedavi**

Prostatik UK, prostatik transizyonel ürotelyum mukozasını, prostatik kanalları, asinileri ve/veya prostatik stromayı tutabilir. Üretrosistoskopi ve üretral lezyonun biyopsisi prostatın ÜK tanısı için temeldir. Sistoskopi, %83,3'lük tanısal duyarlılık ve %95,1'lik özgüllük ile prostat üretrasının PUK'unu izlemek için "altın standart" olarak kabul edilir. Donat ve arkadaşları radikal sistektomi yapılan 246 erkek hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada transüretral biyopsinin prostatik stromal invazyon için duyarlılığının %56 ve özgüllüğünün %92 olduğunu gözlemlemişlerdir. von Rundstedt ve arkadaşları transüretral rezeksiyon biyopsisinin 72 vakada prostatik üretradan kaynaklanan karsinoma in situ (CIS) ve invaziv UK'yi %71,3 duyarlılık ve %100 özgüllükle tespit edebildiğini bulmuşlardır. Prostatik üretranın rezektoskop loop biyopsisi daha iyi bir tespit oranına katkıda bulunabilir.

Prostatın UK'unun yönetimi mesanenin ürotelyal hücreli karsinomuna benzerdir. Ta veya Tis prostatik üretral karsinomu olan hastalar için, prostatın geniş transüretral rezeksiyonu (TURP) ve ardından BCG instilasyonu ile lokal tedavi etkilidir. Tek başına BCG ile karşılaştırıldığında, BCG ile TURP'nin beraber uygulandığı hastalarda tam yanıt oranları daha iyi görülmüştür (%66'ya karşı %95). TURP mesane boynunu açabilir ve BCG'nin prostata nüfuz etmesine yardımcı olabilir. Hastalar nüks ederse veya BCG'ye yanıt vermezse, radikal sistoprostatektomi yapılmalıdır. TURP ve BCG'den sonra, PUK hastalarının %18 ila %28'i hastalık nüksü ile başvurur ve sonuçta sistoprostatektomiye ihtiyaç duyarlar. Bu hastalarda 27 ila 90 aylık medyan takip süresince genel sağkalım %66 ila %91 arasında bildirilmiştir.

Yaygın duktal veya stromal tutulumu olan hastalarda, genişletilmiş pelvik lenfadenektomi ile birlikte radikal sistoprostatektomi uygulanmalıdır. Prostatik stromal invazyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek nodal metastaz oranı vardır ve hastaların %50'sinde pozitif nodlar iliak damarların bifurkasyonunun üzerindeki seviyede bulunmuştur. Prostatik stromal invazyon tedavisinde kemoterapi ve radyoterapiyi öneren spesifik bir kanıt yoktur.

Ortotopik neobladder diversiyonunun daha önce UK hastalarında kontrendike olduğu ve rekürrense yol açabileceği düşünülmüştür. Ancak, bazı çalışmalar bu tedavinin uygulanabilirliğini ortaya koymuş ve neobladder uygulanan PUK hastalarında üretral nüks olasılığının kutanöz diversiyon uygulananlara kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.

#### 4. Metastatik hastalıkta tedavi

Metastatik PUK hastalarının yönetimine odaklanan literatür sınırlıdır. Sistemik kemoterapi, metastatik PUK için tedavinin temel taşı olarak kabul edilmiştir. Kemoterapi alan PUK, almayanlara göre daha uzun sağkalıma sahiptir (14 aya karşı 7 ay) ve kemoterapi kullanımı, metastatik SHK hariç AK ve diğer varyant histoloji alt tipleri dahil olmak üzere daha düşük genel mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak hareket edebilir. Metastatik hastalıkta kemoterapi, tümörün histolojisine dayanmalıdır. Eğer UK baskın patolojik tip ise, tedavi metastatik mesane kanserinin tedavi şemasına atıfla gemsitabinle birlikte sisplatin veya yüksek doz yoğunluklu metotrekstat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin ve beraberinde granülosit-koloni uyarıcı faktör şeklinde uygulanabilir. Bazı klinik çalışmalarda PUK hastalarında immünoterapi kullanımı denenmiştir, ancak yanıt oranları açısından alt grup analizleri mevcut değildir.

#### PROGNOZ

RARECARE çalışmasının sonuçlarına göre, Avrupa'da PUK hastalarında 1 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %71 ve %54'tür. Daha uzun takibe dayanan SEER veri tabanının, PUK'un az görülen patolojik alt-tipleri (n = 257) ile yaygın görülen alt-tip grupları (n = 2.651) arasında prognostik faktörleri karşılaştıran bir analizinde, 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %42,4 ve %31,9 olarak bildirilmiştir. 5 ve 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranları ise sırasıyla %68 ve %60 olarak saptanmıştır. Yaş (> 60 yaş), ırk (beyazlar ve diğerleri), T evresi (T3/T4 ve Ta-T2) ve M evresi (M1 ve M0), nadir patolojik varyantlarda genel sağkalım ve kansere özgü sağkalım için bağımsız prognostik risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Çeşitli çalışmalarda PUK için kötü sağkalım ile ilişkili prognostik faktörler ileri yaş (> 65 yaş), siyah ırk, yüksek evre, yüksek derece, nodal tutulum, metastaz varlığı, tümör boyutu, proksimal yerleşim, non-urotelial histoloji, eşlik eden mesane kanseri varlığı, uygulanan cerrahi tedavinin kapsamı ve tedavi modalitesi, akademik merkezlerde tedavi almış olmak, nüks yeri (üretal ve üretra dışı) olarak bildirilmiştir. Fakat çalışmalara dahil edilen hasta sayılarının düşük olması sebebiyle bu çalışmaların kısıtlılıkları söz konusu olduğu için, sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

#### TAKİP

Tüm kanserlerde olduğu gibi PUK hastalarında da takip süreci tedavi kadar önemlidir. Takip protokol-

leri hastaların bireysel risk faktörlerine dayanmalıdır. Günümüzde takip rejimleri ile ilgili sistematik ve net bir kılavuz bulunmamaktadır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları sadece üretra-koruyucu ameliyat yapılmış hastalar için daha kapsamlı bir takip önermektedir. Bir çalışmada, PUK için takibin muayene, üriner sitoloji, üretrosistoskopi, üroflow ve kesitsel görüntülemeyi içerecek şekilde, önce ameliyattan 3-6 ay sonra ve ardından en az 2 yıl boyunca her 6 ayda bir yapılacak şekilde yürütülmesi tavsiye edilmektedir.

#### SONUÇ

PUK'un tedavisi tümörün yeri, patolojik paterni ve yaygınlığına göre belirlenmelidir. Yüzeysel ve distal üretral lezyonları olan hastalar için organ koruyucu yaklaşımlar kullanılabilirken, daha ileri hastalık optimal bir multimodal tedavi stratejisi ile yönetilmelidir. PUK nadir görülen bir kanser türü olduğu için tanı ve tedavide standartların belirlenebilmesi için çok merkezli protokollerin yürütülmesi önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al.; the RARECARE working group. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48: 456-64.
2. Aron M, Park S, Lowenthal BM, Gupta S, Sahoo D, Chevillie JC, et al. Primary female urethral carcinoma: proposed staging modifications based on assessment of female urethral histology and analysis of a large series of female urethral carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2020;44:1591-601.
3. Ayun Cassell 3rd, Manobah Burgess, Willie Soeghen. Diagnostic and therapeutic challenges of rare urogenital cancers: urothelial carcinoma of the renal pelvis, ureters and urethra. *World J Oncol* 2021;12:20-7.
4. Karnes RJ, Breau RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin* 2010;37:445-57.
5. Wang N, Min J, Wei Q, Tan W, Dang Q. Primary urothelium carcinoma of the distal urethra in a male: case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2020;13:6011-5.
6. Zi H, Gao L, Yu Z, Wang C, Ren X, Lyu J, et al. Nomograms for predicting long-term overall survival and cancer-specific survival in patients with primary urethral carcinoma: a population-based study. *Int Urol Nephrol* 2020;52:287-300.
7. Meis JM, Ayala AG, Johnson DE. Adenocarcinoma of the urethra in women. A clinicopathologic study. *Cancer* 1987;60: 1038-52.
8. Berjeaut RH, Persaud MD, Sopko N, Burnett AL. Urethral carcinoma in situ: recognition and management. *Int Urol Nephrol* 2017;49:637-41.
9. Caldero 'n Cortez JF, Territo A, Fontana M, Gaya JM, Sanguedolce F, Palou J, et al. Primary urethral carcinoma: results from a single center experience. *Actas Urol Esp* 2021;S0210-4806:96-106.
10. Traboulsi SL, Witjes JA, Kassouf W. Contemporary management of primary distal urethral cancer. *Urol Clin* 2016;43: 493-503.
11. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW. Female urethral carcinoma: an analysis of treatment outcome and a plea for a standardized management strategy. *Br J Urol* 1998;82: 835-41.

12. Milosevic MF, Warde PR, Banerjee D, Gospodarowicz MK, McLean M, Catton PA, et al. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;56:29-35.
13. Son CH, Liauw SL, Hasan Y, Solanki AA. Optimizing the role of surgery and radiation therapy in urethral cancer based on histology and disease extent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:304-13.
14. Flaig TW, Spiess PE, Aber M, Agarwal N, Bangs R, Boorjian S, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology-bladder cancer (version 1.2022). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?categoryZ1&idZ1417>.
15. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-61.
16. Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, Munsell MF, Sircar K, Pagliaro LC. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol* 2013;31:1171-7.
17. Peyton CC, Azizi M, Chipollini J, Ercole C, Fishman M, Gilbert SM, et al. Survival outcomes associated with female primary urethral carcinoma: review of a single institutional experience. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e1003-13.
18. Kent M, Zinman L, Girshovich L, Sands J, Vanni A. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. *J Urol* 2015;193:532-7.
19. Kitamura Y, Horiguchi A, Ojima K, Kawamura K, Shinchi M, Asano T, et al. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma followed by buccal mucosa urethroplasty. *IJU Case Rep* 2019;27:198-201.
20. Smith Y, Hadway P, Ahmed S, Perry MJ, Corbishley CM, Watkin NA. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. *BJU Int* 2007;100:82-7.
21. Mano R, Vertosick EA, Sarcona J, Sjoberg DD, Benfante NE, Donahue TF, et al. Primary urethral cancer treatment patterns and associated outcomes. *BJU Int* 2020;126:359-66.
22. Eng TY, Chen TW, Patel AJ, Vincent JN, Ha CS. Treatment and outcomes of primary urethra cancer. *Am J Clin Oncol* 2018;41:905-8.
23. Gakis G, Schubert T, Morgan TM, Daneshmand S, Keegan KA, Mischinger J, et al. The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36:10.7-14.
24. Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer* 2011;117:2426-34.
25. Aleksic I, Rais-Bahrani S, Daugherty M, Agarwal PK, Vourganti S, Bratslavsky G. Primary urethral carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results data analysis identifying predictors of cancer-specific survival. *Urol Ann* 2018;10:170-4.
26. Sui W, RoyChoudhury A, Wenske S, Decastro GJ, McKiernan JM, Anderson CB. Outcomes and prognostic factors of primary urethral cancer. *Urology* 2017;100:180-6.
27. Gakis G, Bruins HM, Cathomas R, Comperat EM, Cowan NC, van der Heijden AG, et al. EAU guidelines on primary urethral carcinoma. <https://uroweb.org/guidelines/primary-urethralcarcinoma>.
28. Derksen JW, Visser O, de la Riviere GB, Meuleman EJ, Heldeveg EA, Lagerveld BW. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. *World J Urol* 2013;31:147-53.
29. Wu J, Wang YC, Luo WJ, Bo-Dai, Ye DW, Zhu YP. Primary tumor surgery improves survival in non-metastatic primary urethral carcinoma patients: a large population-based investigation. *BMC Cancer* 2021;21:857.
30. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2020;18:329-54.
31. Castiglione F, Alnajjar HM, Christodoulidou M, Albersen M, Parnham A, Freeman A, et al. Primary squamous cell carcinoma of the male proximal urethra: outcomes from a single centre. *Eur Urol Focus* 2021;7:163-9.
32. Gakis G, Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, DeSantis M, Leberet T, et al. EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol* 2013;64:823-30.
33. Anderson CB, McKiernan JM. Tumors of the urethra. In: Partin A, Peters C, Kavoussi L, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1776-89.
34. Werntz RP, Riedinger CB, Fantus RJ, Smith ZL, Packiam VT, Adamsky MA, et al. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36:526.1-6.
35. Rose KM, Abdul-Muhsin H, Wilson J, Dybal EJ, Janosek K. Primary urethral carcinoma with nodal metastasis. *Fed Pract* 2019;36(Suppl 1):27-9.
36. Kokorovic A, Westerman ME, Krause K, Hernandez M, Brooks N, Dinney CPN, et al. Revisiting an old conundrum: a systematic review and meta-analysis of intravesical therapy for treatment of urothelial carcinoma of the prostate. *Bladder Cancer* 2021;7:243-52.
37. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Shapiro A. Prostatic urothelial carcinoma: is transurethral prostatectomy necessary before bacillus Calmette-Guérin immunotherapy? *BJU Int* 2009;103:905-8.
38. Palou Redorta J, Schatteman P, Hugué Pe' rez J, Segarra Toma's J, Rosales Bordes A, Algaba F, et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guérin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol* 2006;49: 834-8.
39. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 2006;37:726-34.
40. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005;173:1163-8.
41. Wenzel M, Deuker M, Nocera L, Ruvolo CC, Tian Z, Shariat SF, et al. Comparison between urothelial and non-urothelial urethral cancer. *Front Oncol* 2021;10:629692.
42. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18: 1483-92.
43. Pedrosa JA, Amstutz SP, Bihrlé R, Mellon MJ. Distal urethrectomy for localized penile squamous carcinoma in situ extending into the urethra: an updated series. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1551-5.
44. Gakis G, Efsthathiou JA, Daneshmand S, Keegan KA, Clayman RH, Hrbacek J, et al. Oncological outcomes of patients with concomitant bladder and urethral carcinoma. *Urol Int* 2016;97:134-41.
45. Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JA, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002; 167:502-5.
46. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, Webb MJ, Bass SE, Slezak JM, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22:404-9.
47. Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S, Keegan KA, Todenhofer T, Mischinger J, et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:1754-9.

48. Mano R, Vertosick EA, Sarcona J, Sjoberg DD, Benfante NE, Donahue TF. Primary urethral cancer: treatment patterns and associated outcomes. *BJU Int* 2020;126:359-66.
49. Antonov P, Raycheva G. A rare case of a patient with primary urothelial carcinoma of the prostate urethradmultidisciplinary approach. *Urol Case Rep* 2021;38:1016-43.
50. Donat SM, Wei DC, McGuire MS, Herr HW. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. *J Urol* 2001;165: 1580-4.
51. von Rundstedt FC, Lerner SP, Godoy G. Usefulness of transurethral biopsy for staging the prostatic urethra before radical cystectomy. *J Urol* 2015;193:58-63.
52. Walsh E, Kelly N, Daly P, Shah N, Cullen I. Urethral cancer managed with phallus preserving surgery: a case report. *J Med Case Rep* 2021;15:91.
53. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, NolteErnsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008;18:4-17.
54. Gourtsoyianni S, Hudolin T, Sala E, Goldman D, Bochner BH, Hricak H. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. *Clin Radiol* 2011;66:1072-8.
55. Gakis G, Morgan TM, Efstathiou JA, Keegan KA, Mischinger J, Todenhoefer T, et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. *World J Urol* 2016;34:97-103.

## KISIM 9

# ADRENAL HASTALIKLAR





# Adrenal Fizyoloji /Artmış ve Azalmış Adrenal Fonksiyon

Ali TUNÇ, Pınar KADIOĞLU

## EMBRİYOLOJİ

Adrenal bezlerin gelişimi, bezin katmanlarının çeşitli endokrin fonksiyonları arasındaki fizyolojik farklılıkları açıklamaktadır. Adrenal korteks ve medullanın farklı embriyolojik öncüleri vardır. Adrenal korteks mezoderm kaynaklıdır, fetal dönem ve doğum sonrası erken yaşamda fetal zon ve definitif zondan oluşmaktadır. Definitif zon doğumda zona glomerulosa ve zona fasikülataya dönüşürken, zona retikularis yaşamın ilk yılında gelişir.

Adrenal medulla nöral krest hücrelerinden gelişir. Bu hücreler gebeliğin 6. haftasında merkezi ven boyunca spinal ganglionlardan adrenal kortekse göç ederek burada adrenal medullayı oluşturur. Adrenal bez gelişimine steroidojenik faktör 1(SF-1) aracılık eder.

## ANATOMİ

Adrenal bezler 4-5 gr ağırlığında olan ve böbreklerin üst kutuplarının üzerinde yerleşmiş retroperitoneal organlardır. Pararenal yağ dokusu ve gerota fasyası ile komşu yapılardan ayrılır. Dışta korteks içte medulladan oluşmaktadır. Adrenal korteks bez hacminin %80-90'ını adrenal medulla ise %10-20'sini oluşturur. Adrenal korteks arteryel beslenmeyi başlıca inferior frenik arter, renal arter ve aortadan alır. Arterler korteksi beslemek üzere adrenal kapsül içinde bir pleksus oluşturacak şekilde dallanır, bu dalların az bir kısmı korteksi geçerek medullaya girer. Medulla, santral ven ve santral venin etrafındaki kortikal doku bandını destekleyen arterlerin dallarından da beslenir. Korteksin kapsül altı pleksusundan geçen kapiller luplar da santral vene akarken kan desteği sağlar. Medulla hücrelerinin kanlanması çoğunun kortekste ki kapillerlerden kaynaklanan bir portal vasküler sistem yoluyla olduğu

düşünülmektedir. Sağ adrenal glandın santral veni kısırdır ve doğrudan vena cava inferiora direne olur. Sol adrenal glandın veni daha uzundur ve sol renal vene direne olur.

## MİKROSKOPİK ANATOMİ

Histolojik olarak adrenal korteks 3 zondan oluşur. Dıştan içe doğru sırasıyla zona glomerulosa, fasikülat ve retikularis tabakalarından oluşmaktadır. Zona glomerulosa korteksin %15'ini oluşturur, adrenal kapsülün altındaki küçük lipidden fakir hücrelerden oluşmaktadır ve aldosteron üretiminden sorumludur. Zona fasikülat korteksin en kalın tabakası olup korteksin %75'ini oluşturmaktadır, kortizol ve androjen üretmektedir. Zona fasikülatanın hücreleri daha büyüktür ve daha fazla lipid içerir, bu nedenle "clear hücreler" olarak adlandırılmaktadır. Zona retikularis korteksin %10'unu oluşturur, adrenal medullayı çevreler ve esas olarak androjen üretiminden sorumludur. Bu zondaki hücreler lipid içeriğinden belirgin olarak yoksundur ancak lipofuksin granülleri içerirler. Zona fasikülat ve zona retikularis, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) kontrolü altındadır.

Adrenal medulla kromaffin hücrelerden oluşur. Bu hücreler katekolaminlerin (epinefrin ve norepinefrin) üretiminden sorumludur. Korteksten kanı boşaltan venöz sinüzoidlerden oluşan bir ağ etrafında kordonlar halinde düzenlenmiştir.

## FİZYOLOJİ

Adrenal korteks steroidogenezde rol alarak glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjen öncüllerini üretir. Bu hormonlar çok sayıda adım içeren karmaşık biyokimyasal yollar ile kolesterolden sen-

tezlenir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) adrenal beze sağlanan kolesterolün ana kaynağıdır. Adrenal kortekste her katman öncü kolesterolden steroid hormonları üretir ancak üretilen spesifik steroid hormonu bölgeye özgü enzimler nedeniyle her katmanda farklılık gösterir.

Zona glomerulosa, renin-anjiyotensin sisteminin kontrolü altındadır ve aldosteron üretir. Zona fasikülata ve retikularis, ACTH düzenlenmesi altında sırasıyla kortizol ve adrenal androjenler üretir. Zona glomerulozada 17 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi bulunmadığından, adrenal androjenlerin öncüsü olan 17-hidroksiprogesteron ve kortizolün öncüsü olan 17-hidroksiprogesteron üretilmez. Zona fasikülata ve retikularis 17 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesine sahiptir. Bu nedenle kortizol ve adrenal androjenler yalnızca zona fasikülata ve retikularis tarafından üretilir. Zona glomerulosa aldosteron üretiminde önemli bir adım olan 18-hidroksikortikosteron aktivitesine sahip adrenal korteksin tek kısmıdır.

Adrenal medulla ve çevresindeki paraganglia, sempatik veya otonom sinir sisteminin bir parçasıdır. Sempatik preganglionik sinirler, merkezi sinir sisteminde torasik ve lomber spinal sinirlerden çıkar, preganglionik ve paravertebral sinir ganglionlarında sonlanır. Buradan postganglionik lifler adrenal medullanın feokromositlerini oluşturur. Adrenal medulla, hormonları doğrudan dolaşıma saldığı için sempatik bir ganglion olarak değerlendirilir.

## HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSI

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı, zona fasikülata ve retikularisten glukokortikoidlerin ve adrenal androjenlerin üretiminde rol oynar. Sirkadiyen ritme veya stres faktörlerine yanıt olarak, hipotalamustaki paraventriküler nöronlar (PVN), kortikotropin serbestleştirici hormonu (CRH) üretir ve salgılar. CRH ön hipofiz bezindeki reseptörlere bağlanır ve preproopiomelanokortinden (pre-POMC) ACTH'ın sentezine yol açar. Ön hipofizden gelen ACTH dolaşıma salınır ve glukokortikoidlerin sentezini indüklemek için adrenal korteksin zona fasikülatasındaki melanokortin tip 2 reseptörlerine (MC2-R) bağlanır. Dolaşımdaki glukokortikoidler CRH ve ACTH salınımını baskılayarak hipotalamus ve ön hipofiz üzerinde negatif geribildirim sağlar. Bu durum glukokortikoid seviyelerinin sürekli yükselmesini önler. Hem ACTH hem de kortizol seviyeleri sabahları (06:00 - 08:00) zirveye ulaşır ve gün boyunca düşerek gece yarısı civarında en düşük seviyelerine ulaşır.

## RENİN-ANJİOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ

Zona glomerulosa mineralokortikoidleri üretir. Hipofizden salınan ACTH, adrenal korteksten glukokortikoid ve androjen sentezini düzenlerken, mineralokortikoid sentezinin birincil düzenleyicisi değildir. Aldosteronun 2 ana düzenleyicisi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve serum potasyum düzeyidir. Böbrek jukstaglomerüler aparat tarafından algılanan azalmış renal perfüzyona yanıt olarak renin salgılar. Renin anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e (AT-I) dönüştürür ve AT-I daha sonra akciğerdeki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yoluyla anjiyotensin II'ye (AT-II) dönüştürülür. AT-II, aldosteron sentazı aktive ederek zona glomerulozada aldosteron sentezini uyarır.

## ADRENAL MEDULLA VE SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Adrenal medulla ve paraganglionlar otonom/sempatik sinir sisteminin parçalarıdır. Sempatik sinir sistemi adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salgılanmasını düzenler.

## ADRENAL İNSİDENTALOMA

Adrenal insidentaloma, adrenal hastalık şüphesi dışındaki nedenlerle yapılan görüntüleme saptanan, çapı 1 cm'den büyük, klinik olarak belirgin olmayan adrenal kitle olarak tanımlanır. Son yıllarda artan tanınal görüntülemeler, görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik ilerlemeler, koruyucu bakım konusunda farkındalığın artması, tanınal görüntüleme merkezlerinin sayısının artması, yaşlanma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle adrenal insidentaloma sıklığı dramatik şekilde arttı. Adrenal insidentaloma prevalansı otopsi serilerine göre %1,05 ile %8,7 arasında değişmekte, ileri yaştaki popülasyonda %10'a ulaşmaktadır. İnsidental olarak saptanan adrenal lezyonların büyük çoğunluğu benign, non-fonksiyone adenomlardır. Rastlantısal olarak saptanan bu lezyonlar malignite ve hormon aktiflik açısından değerlendirilmelidir.

## MALİGNİTE POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Malignite bilinen kanser tanısı olmayan hastalarda adrenal insidentalomanın nadir bir nedenidir. Adrenal insidentalomada primer adrenal karsinom sıklığı yaklaşık olarak %2'dir. Adrenal insidentalomaya özgü,

malign adrenal kitle tanısına katkıda bulunan fizik muayene bulgusu yoktur. Kitlenin boyutu ve görüntüleme özellikleri malignite potansiyeli açısından yol göstericidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme, lezyonun yağ içeriğine duyarlı görüntüleme yöntemleridir. Adrenal adenomların yaklaşık olarak %70'inin yağ içeriği yüksektir. Malign adrenal lezyonlarınsa neredeyse tamamında yağ içeriği gözlenmez. Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde BT atenuasyon derecesi olarak adlandırılan ve Hounsfield Ünitesi (HU) olarak birimlendirilen ölçüm metodu ayırıcı tanı için önemlidir. Kontrastsız görüntülemelerde HU  $\leq 10$  olarak saptanması lezyonun benign olma olasılığını oldukça arttırmaktadır. Adrenal adenomların %30'unda ve malign lezyonlarda yağ içeriği düşük olduğu için HU  $> 10$ 'dur. Bu durumda ileri görüntüleme testlerinin uygulanması gerekebilir. Kontrastlı BT görüntülemelerinde kontrast sonrası 10–15. dk. görüntülerde hızlı kontrast kaybı (washout), benign lezyonların saptanması için önemli bir göstergedir, rölatif washout oranının (RPW)  $>40$  saptanması yağ içeriği az olan adenomların ayırt edilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Manyetik rezonans inceleme adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar etkindir ve görüntüleme sırasında elde edilen 'chemical shift' adenomların ayırt edilebilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sahiptir. Bilgisayarlı tomografi ve MR sonrasında adrenal lezyonların natürü hakkında kuşku devam ediyor ve tümör boyutu veya hormonal aktivite bakımından cerrahi endikasyon yok ise 18F-Florodeoksiglukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile görüntüleme yapılması güncel yaklaşımda yerini almıştır.

Adrenal lezyonların değerlendirilmesinde rutin yaklaşımda biyopsinin yeri yoktur. Radyolojik değerlendirmeler ile benzer özgüllük ve duyarlılık oranları, literatürde biyopsi ilişkili komplikasyonlar ile ilgili yeterli veri bulunmaması, komplikasyon riski, adrenokortikal karsinom durumunda kanser hücrelerinin ekilme riski, feokromositoma durumunda mortaliteye neden olabilecek katekolamin deşarjı uygulanmasını kısıtlamaktadır.

## HORMONAL DEĞERLENDİRME

Adrenal insidentaloma nedeni ile tetkik edilen hastalar hormon aktiflik açısından değerlendirilmelidir. Hastanın hipertansiyonu olmasa da feokromositoma açısından taranmalıdır. En uygun tarama testi 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin ölçülmesidir. Adrenal insidentalomayla başvuran hastalarda en sık rastlanan

hormonal bozukluk ise subklinik Cushing Sendromudur. Adrenokortikal lezyonu olan bir hastada Cushing Sendromu ile ilişkili klasik belirti ve bulguların silik olarak izlenmesi ve laboratuvar testleri ile adrenal bez kaynaklı ılımlı hiperkortizolemi bulgularının saptanmasını ifade eden klinik tanıdır. Endojen hiperkortizolemi değerlendirilmesi deksametazon supresyon testi (DST) ile başlanmalıdır. Önerilen yaklaşım ilk test olarak 1 mg DST'nin yapılması yönündedir. İdrar serbest kortizol, gece serum kortizolü ve gece tükrük kortizolü taramada kullanılan diğer testlerdir. Adrenal insidentaloma ile başvuran hastalarda hipertansiyon veya hipokalemi varlığında hastalar primer hiperaldosteronizm açısından taranmalıdır. Tarama testi plazma aldosteron konsantrasyonu (ng/dl)/plazma renin aktivitesinin (ng/ml) hesaplanmasıdır. Bu oran 20'nin üstünde ise doğrulama testleri gerekmektedir.

## İZLEM VE CERRAHİ

Nonfonksiyone adenomlarda izlemede görüntüleme ile değerlendirme ilk olarak 3-6.ayda ve ardından 12-24 aylık aralıklar ile yapılmalı, 5 yıl sonrasında rutin takip gerekliliği hasta bazı değerlendirilmelidir. Hormonal değerlendirme tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmeler her hastada ayrı ele alınmalıdır. Tarama amaçlı 1 mg dst yapılması uygun bir yaklaşımdır. Adrenal insidentalomalarda cerrahi endikasyon nedenleri; Malignite kuşkusu, aşık hormon hipersekresyonu, izlemede 10 mm'den fazla boyut artışı, komorbiditelerin etkin tedavi edilemediği subklinik cushing sendromu, lezyon boyutu  $> 60$  mm veya lezyon 40-60 mm ise ilave kanıt varlığıdır.

## CUSHİNG SENDROMU

Cushing sendromu çeşitli nedenlere bağlı kronik glukokortikoid fazlalığıdır. Santral obezite, pletore, aydede yüzü, hirsutizm, stria, menstrüel siklus bozuklukları, depresyon, psikoz, hipertansiyon, osteoporoz, glukoz intoleransı gibi pek çok belirti ve bulgudan oluşur (şekil 1-2). Cushing sendromu çoğunlukla glukokortikoid tedavisi sonucu iatrojeniktir. Endojen Cushing sendromu, hipofizer (Cushing hastalığı), adrenal bozukluk ya da hipofiz dışı tümörlerden (ektopik) ACTH veya CRH salgılanması sonucu meydana gelir. Cushing sendromu ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olarak sınıflanabilir. Ektopik ACTH sendromu ve Cushing hastalığı ACTH bağımlı iken adrenal bez kaynaklı Cushing sendromu ACTH bağımsızdır.



**Şekil 1-2.** Santral obezite ve striası olan hasta

Adrenal bez kökenli Cushing sendromu, olguların yaklaşık %20'sini oluşturur. Cushing sendromuna neden olan primer adrenal hastalıklar; adrenokortikal tümörler (adenom, karsinom), mikronodüler adrenal hiperplazi ve makronodüler adrenal hiperplazidir. Adrenal bez kökenli Cushing sendromlu olguların önemli bir bölümü adenom kaynaklıdır. Adrenal karsinom nadirdir ve klinik bulgular 3-6 ay gibi oldukça kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Bu vakalarda sıklıkla artmış androjen salgısı da görülmektedir. Bu durum kadınlarda hirsutizm, akne, menstrüel siklus düzensizliklerine neden olurken erkeklerde hiperandrojenemiye ait klinik bulgular daha siliktir. Cushing sendromuna neden olan bir diğer adrenal hastalık bilateral mikronodüler adrenal hiperplazidir. Adrenal bezde 1 cm'den küçük nodüller bulunur, primer pigmente nodüler hastalık (PPNAD) olarak da bilinir. Bilateral makronodüler adrenal hiperplazide ise 1 cm'den büyük pigmente olmayan çok sayıda nodül bulunmaktadır.

## TANI

Cushing sendromuna ait klinik bulguları olan hastalar biyokimyasal testlerle taranmalıdır. Hastalar testleri etkileyebilecek hastalıklar, alkol kullanımı, ilaçlar ve psikiyatrik sorunlar açısından değerlendirilmelidir. Hiperkortizolizm şüpheli hastalarda DST yararlı bir

tarama testidir. Normal bireylerde serum kortizol düzeyi 1 mg DST sonrası 1,8 µg/dl'den düşüktür. Bir diğer tarama testi 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümüdür. Kullanılan ilaçlar ve medikasyonlardan etkilenmeyen bu testin hafif ve orta hiperkortizolemide duyarlılığı <%75'tir. Gece serum ve tükürük kortizolü Cushing sendromu tanısında kullanılan diğer tarama testleri olup bozulmuş diüurnal ritmin göstergesidir. Tarama testleri Cushing sendromu ile uyumlu olan hastalarda serum ACTH düzeyi ölçülmelidir. Adrenal kaynaklı Cushing sendromunda artan kortizol ACTH'ı baskıladığı için ACTH düzeyi düşüktür. Farklı zamanlardaki ölçümlerde (en az iki) ACTH düzeyi <5pg/mL olarak bulunmuş ise ACTH bağımsız Cushing sendromu söz konusudur, adrenal beze yönelik görüntüleme yapılmalıdır.

## TEDAVİ

Kortizol salgılayan adenom varlığında tek taraflı adrenalectomi uygun olan yöntemdir. Diğer adrenal bez supresyon altında olduğundan dolayı operasyon sırasında ve sonrasında kortikosteroid replasmanı yapılmalıdır. Adrenal karsinom varlığında prognoz kötüdür, metastaz olsa bile tümörün çıkarılabildiği kadarı ile çıkarılması önemlidir. Bilateral miknodüler adrenal hiperplazide ailesel veya sporadik olsa da seçilecek teda-

vi bilateral adrenalektomidir. Bilateral makronodüler adrenal hiperplazide bilateral adrenelektomi küratiftir ancak bilateral adrenelektomi yapılması sonucunda ortaya çıkan adrenal yetmezlik ve bunun doğuracağı morbiditeye karşı karar tartılmalıdır. En büyük adrenal bezin tek taraflı olarak çıkarılması çoğu merkez tarafından tercih edilen yöntemdir.

## PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

Primer hiperaldosteronizm hipertansiyonun önemli bir nedenidir. Hipertansif hastaların yaklaşık olarak %10'unda altta yatan hiperaldosteronizm olabileceğinden gerçek prevalansı tartışma konusudur. Primer hiperaldosteronizm, aldosteron salgılayan adenom, iki taraflı adrenal hiperplazi, nadiren adrenal karsinom veya genetik nedenlere bağlıdır. Hipertansiyonu olup hipokalemi olan hastalar, dirençli hipertansiyonu olanlar, adrenal insidentaloma saptanan hipertansif hastalar, 30 yaş altı hipertansiyon tanısı alanlar, sistolik kan basıncı  $\geq 160$  diastolik kan basıncı  $\geq 100$  olan hastalar primer hiperaldosteronizm açısından taranmalıdır.

Plazma aldosteron konsantrasyonunun (PAK) plazma renin aktivitesine (PRA) oranı tarama amaçlı tercih edilen yöntemdir, PAK'nun (ng/dl) PRA'ne (ng/ml/saat) oranı  $\geq 20/1$ , PRA  $< 1$  ng/ml durumunda doğrulama testleri yapılmalıdır. Doğrulama testleri öncesi renin ve aldosteron sekresyonunu değiştiren ilaçlar ( ACEI, Beta blokörler, spironolaktone ve eplerenone) kullanılmamalıdır. Hipokalemi aldosteron sekresyonunu inhibe eder bu nedenle düzeltilmelidir. Doğrulama testleri olarak oral sodyum yükleme testi ve intravenöz salin infüzyon testi yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Hiperaldosteronizm tanısı konulduktan sonra hiperaldosteronizmin etiyojisini belirlemek için MR veya BT ile tarama, adrenal venöz örnekleme gibi ileri testler yapılmalıdır. Bulgulara ve lezyonun lateralizasyonuna göre hastaya cerrahi veya medikal tedavi önerilebilir. Spironolakton medikal tedavide tercih edilmektedir. Laparoskopik adrenalektomi, adrenal tümörlerin cerrahi olarak çıkarılmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

## FEOKROMOSİTOMA

Feokromositoma ve paraganglioma, katekolamin üreten nadir tümörlerdir. Yaşamın dördüncü ve beşinci dekarlarında en sık ortaya çıkarlar. Sporadik veya ailevi olarak gelişebilirler. Hipertansif hastalarda görülme sıklığı %0,2 – 0,4'tür. Feokromositoma adrenal medüllerinin, paraganglioma ise adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür.

Tümörlerin yaklaşık %95'i karın içindedir, %85–90'ı adrenal bez, %10–15'i adrenal dışı yerleşimlidir (paraganglioma). Parasempatik paragangliomalar sıklıkla baş boyun, sempatik paragangliomalar ise göğüs, karın ve pelvis yerleşimlidir. Feokromositomaların yaklaşık %10'u bilateraldir ve %10-15'i maligndir. Histopatolojik yöntemlerle benign tümörleri malign tümörlerden ayırmak çoğu durumda imkansızdır. Malignite için en güvenilir kriter uzak metastazların varlığıdır.

Tipik semptomlar aşırı katekolamin salınımına bağlı olarak gelişir. Feokromositomalar norepinefrin veya epinefrin salgılayabilirler ancak genellikle norepinefrin ağırlıklı olarak her ikisini de salgırlar. Nadiren dopa ve/veya dopamin de salgılayabilirler. Ataklar baş ağrısı (%50), terleme (%50) ve çarpıntı (%50-60) ile karakterizedir, birkaç dakika ile birkaç saat kadar sürebilir. Genellikle ani başlar, gün içinde birkaç kez olabileceği gibi aylarca görülmeyebilir. Hastaların yaklaşık yarısında kalıcı diğer yarısında ise paroksizmal hipertansiyon görülmektedir. Normotansif seyir baş ve boyun paragangliomaları için tipiktir ve ailesel feokromositomalarda daha sık görülür. Hipertiroidizm, panik atak, alkol yoksunluk ve hipoglisemi semptomları feokromositomayı taklit edebilir, ayrııcı tanıda bu hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Feokromositomanın tanınması önemlidir çünkü ölümcül hipertansif krize yol açabilir ve tanıyla birlikte tümörün cerrahi rezeksiyonu kür sağlayabilir. Adrenal feokromositoma ile ilişkili olarak Multipl endokrin neoplazi Tip 2, Von Hippel-Lindau Hastalığı, Nörofibromatozis tip 1 sendromu ve süksinat dehidrogenaz (SDH) mutasyonları sonucu ortaya çıkan familial paraganglioma sendromları tanımlanmıştır.

## TANI

Feokromositoma tanısı öncelikle katekolaminlerin veya metabolitlerinin üretimine ilişkin biyokimyasal testlerle konulur. Norepinefrin ve epinefrin, hücre içi katekolamin-O-metil transferaz tarafından normetanefrin ve metanefrine metabolize edilir. En sık kullanılan tarama yöntemi 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin ölçümüdür, sıklıkla başlangıç testi olarak kullanılır. En yüksek duyarlılık (%97 – 99) plazmada serbest metanefrinlerin ölçümüdür (%82 özgüllük). Feokromositoma tanısı biyokimyasal olarak netleştikten sonra görüntüleme yapılmalıdır. Bu amaçla en sık BT ve MR kullanılmaktadır, BT başlangıç görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Kontrastsız BT'de dansite  $>10$  HU'dur. Kontrastlı BT'de tümör çoğunlukla vaskülerdir ve kontrast sonrası 10. Dk'da yıkınma %50'nin altındadır. Hemorajik, kistik veya nekrotik

komponentleri olan heterojen görüntüye sahip olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme T2 ağırlıklı serilerde hiperintens görüntü verir. Bilgisayarlı Tomografi ve MR ile lezyon saptanamayan hastalarda fonksiyonel görüntüleme yapılmalıdır. Bu amaçla metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafileri ve PET yöntemleri en çok tercih edilen yöntemlerdir, MIBG görüntüleme negatif ise PET yöntemleri tercih edilir. 18F-FDA (F-fluorodopamine), 18F-FDOPA (F-fluorodihydroxyphenylalanine), Ga 68 DOTA PET, Ga 68 DOTATE PET tercih edilen yöntemlerdir.

## TEDAVİ

Feokromositomada tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur. Ameliyat öncesi hipertansif krizi önlemek ve kan basıncı kontrolünü sağlamak amacıyla alfa bloker tedavisi (7-14 gün) başlanmalıdır. Tercih edilen medikal ajan nonselektif alfa bloker olan fenoksibenzamindir. Selektif alfa1 blokaj yapan prazosin veya doksazosin de tercih edilebilecek ilaçlardır. Ameliyat öncesi veya sırasında gelişecek olan hipertansif krizde ise fentolamin tercih edilen nonselektif alfa blokerdir.

## PRİMER ADRENAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI)

Addison Hastalığı yaşamı tehdit eden krizler ile ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksi, hipotansiyon, açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk, hiperpigmentasyon, hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi gibi pek çok klinik ve laboratuvar bulguları gözlenmektedir. Önceki yıllarda Addison hastalığının en sık nedeni tüberküloz iken günümüzde vakaların çoğu otoimmün hastalığa bağlı olarak gelişmektedir. Otoimmün poliglandüler sendrom, adrenolökodistrofi, adrenal kanama, metastazlar, enfeksiyonlar ve amiloidozlar adrenal bezin yıkımına yol açarak adrenal yetmezliğe neden olabilir.

## TANI

Sabah serum kortizol düzeyinin 18 µg/dL'den yüksek olması adrenal yetmezliği dışlamakta, 3 µg/dL'den düşük olması ise adrenal yetmezliği düşündürmektedir ancak tek başına tanı koydurucu değildir. Adrenal yetmezlik tanısı veya dışlanması amacıyla hastalara synacthen testi (sentetik ACTH analogu) yapılmaktadır. Bu test 250 µg synacthenin intramuskuler veya intravenöz uygulanması sonrası 0-30-60.dk serum kortizol düzeylerinin ölçülmesini içermektedir, 30 veya 60.

dakika serum kortizol seviyesinin 18 µg/dL'den yüksek olması normal bir yanıt olarak kabul edilmektedir. Yetersiz yanıt durumunda serum ACTH düzeyi istenmelidir, artmış ACTH düzeyi Addison hastalığı tanısını doğrulamaktadır.

## TEDAVİ

Addison hastalığında glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı hayati önem taşımaktadır. Glukokortikoid tedavisinde kısa etkili hidrokortizon tercih edilmektedir. Hidrokortizon için önerilen günlük ortalama doz 10-12 mg/m<sup>2</sup>'dir. Uzun etkili steroid tercihinde ise 2,5-5 mg/gün prednizolon kullanılmaktadır. Cushingoid yan etkiler ve doz titrasyon güclüğü nedeniyle dekzametazon gibi uzun etkili steroidler önerilmemektedir. Adrenal yetmezliği olan hastalarda araya giren enfeksiyon ve diğer hastalık durumlarında glukokortikoid dozu 2-3 katına çıkarılmalıdır. Oral alımın azaldığı veya genel durum bozukluğunun eşlik ettiği hastalık durumlarında parenteral steroid tedavisi önerilmektedir. Mineralokortikoid replasmanında genellikle sentetik bir ajan olan fludrikortizon tercih edilmektedir ve günlük doz 0,05-0,2 mg'dır.

## KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenez yolundaki enzim eksikliklerine bağlı olarak gelişen ve kortizol sentezinin bozulmasına yol açan bir grup otozomal resesif bozukluktur. Enzim eksikliğinin tipi ve ciddiyetine bağlı olarak hastalarda glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidi üretiminde hormon replasman tedavisi gerektirebilecek değişiklikler olabilir. Vakaların %95'inden fazlası 21 hidrosilaz enzim eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Hastalığa neden olan diğer enzim eksiklikleri ise 11 beta hidrosilaz, yan zincir klivaj (P450scc) enzim eksikliği, 17 alfa hidrosilaz ve 3 beta hidrosisteroid dehidrogenaz enzim eksikliğidir.

Konjenital adrenal hiperplazinin klasik ve klasik olmayan (geç başlangıçlı) formları tanımlanmıştır. Klasik tipte vakalar enzimatik aktivitenin olmadığı tuz kaybettiren form ve %1-2 aktivitenin olduğu basit virilizan form olmak üzere iki gruba ayrılır. Tuz kaybettiren formda hastalar yenidoğan döneminde tanı alırlar. Hipotansiyon, hiponatremi, bulantı, kusma, dehidratasyon, genel durum bozukluğu ve dış genitalyada virilizasyon izlenmektedir. Klasik olmayan KAH'da hastalar menstrüel siklus bozuklukları ve hirsutizm ile başvururlar. Bu grup hastalarda enzim aktivitesi %30-

50 oranında korunmuştur, bu nedenle glukokortikoid veya mineralokortikoid eksikliği görülmez.

## TANI

21 hidrosilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan KAH'da tanı için menstruel siklusun foliküler fazında serum 17 hidrosiprogesteron düzeyine bakılmaktadır. Bu değerin < 2 ng/ml olması KAH'ı büyük oranda dışlar, >10 ng/ml olması (bazal veya acth testi sonrası) enzim eksikliği açısından tanı koydurucudur. Tanı genetik test ile konfirme edilmelidir. 11 beta hidrosilaz eksikliği tanısında ise bazal veya acth stimülasyon sonrası 11 deoksikortizol düzeyinin 12 ng/ml'nin üzerinde olması tanı koydurucudur.

## TEDAVİ

Klasik olmayan KAH'da menstrüel siklus bozukluğu ve hirsutizm tedavisinde oral kontraseptifler veya anti-androjenler tercih edilebilir. İnfertilite durumunda ise ACTH ve ona bağlı olarak artmış adrenal androjenler ve progesteronu kontrol altına alma amacıyla deksametazon kullanılabilir. Klasik olmayan KAH tanılı erkeklerde ise adrenal rest tümör veya oligospermi varlığında steroid tedavisi gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Niewoehner CB. Endocrine pathophysiology. 2nd ed. pathophysiology series. Raleigh: Hayes Barton. xi; 2004. p. 414.
2. Boggione L, et al. The development of the suprarenal gland: surgical and anatomical considerations. *Panminerva Med.* 2001;43(1):33-7.
3. Shoback D. Greenspan's basic and clinical endocrinology. New York: McGraw-HillMedical; 2011. p. 1. (online resource (p. 880))
4. Moore KL, Persaud TVN. Before we are born: essentials of embryology and birthdefects. 6th ed. Philadelphia: Saunders. xv; 2003. p. 448.
5. Boggione L, et al. The development of the suprarenal gland: surgical and anatomical considerations. *Panminerva Med.* 2001;43(1):33-7.
6. Sherlock, Mark, et al. "Adrenal incidentaloma." *Endocrine reviews* 41.6 (2020): 775-820.
7. Thompson, Geoffrey B., and William F. Young Jr. "Adrenal incidentaloma." *Current opinion in oncology* 15.1 (2003): 84-90.
8. Boscaro, Marco, et al. "Cushing's syndrome." *The Lancet* 357.9258 (2001): 783-791.
9. Lacroix, André, et al. "Cushing's syndrome." *The lancet* 386.9996 (2015): 913-927.
10. Nadar, Sunil, Gregory YH Lip, and D. Gareth Beevers. "Primary hyperaldosteronism." *Annals of clinical biochemistry* 40.5 (2003): 439-452.
11. Lee, Frances T., and Dina Elaraj. "Evaluation and management of primary hyperaldosteronism." *Surgical Clinics* 99.4 (2019): 731-745.
12. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427 - 1434.
13. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: No longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 2005; 89:193 - 201.
14. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366:665-675.
15. Reisch, Nicole, et al. "Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment." *Journal of hypertension* 24.12 (2006): 2331-2339.
16. Willis, Andrew C., and Frank P. Vince. "The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK." *Postgraduate medical journal* 73.859 (1997): 286-288.
17. Ten, Svetlana, Maria New, and Noel Maclaren. "Addison's disease 2001." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86.7 (2001): 2909-2922.
18. Lamberts, Steven WJ, Hajo A. Bruining, and Frank H. De Jong. "Corticosteroid therapy in severe illness." *New England Journal of Medicine* 337.18 (1997): 1285-1292.
19. Chakera, Ali J., and Bijay Vaidya. "Addison disease in adults: diagnosis and management." *The American journal of medicine* 123.5 (2010): 409-413.
20. El-Maouche, Diala, Wiebke Arlt, and Deborah P. Merke. "Congenital adrenal hyperplasia." *The Lancet* 390.10108 (2017): 2194-2210.
21. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133-60.





# Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi

Ali YILDIZ, Murat ARSLAN, Uğur BALCI

## GİRİŞ

Adrenal lezyonlar genellikle rastlantısal olarak tespit edilirler. İnsidental adrenal lezyonlar oldukça sık görülüp, geniş otopsi serilerinde populasyonun %6'sında, abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinin ise yaklaşık %4'ünde insidentaloma görülmektedir (1, 2). İnsidentalomaların insidansı 20'li yaşlarda %1> iken, 70 yaş ve üzeri kişilerde %7'e kadar çıkmaktadır (3, 4). Rastlantısal olarak saptanan adrenal lezyonların büyük çoğunluğu benignidir (5). Ancak buradaki sorun; rastlantısal olarak tespit edilen adrenal kitlelerde cerrahiye gerek duyulmayan lezyonlar (nonfonksiyone kitleler, miyelolipom, hemoraji, kist) ve klinik olarak önemli neoplazmların (adrenokortikal karsinom, feokromositoma, metastaz) ayırımını yapabilmektir. Bir cm'den büyük veya aşırı hormon salımını düşündürecek klinik bulguları olan adrenal lezyonların ileri değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır (6).

Bu bölümde adrenal lezyonların değerlendirilmesi hakkında güncel literatür eşliğinde bilgiler verilecektir.

### 1. Adrenal lezyonların görüntülenmesi

Malign ve benign adrenal tümörleri ayırt etmek için, günümüzde kullanılan üç ana görüntüleme tekniği vardır: BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-2-deoksi-d-glukozlu pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET/CT). BT ve MRG temel olarak iyi huylu lezyonları tanımlamayı amaçlayan tekniklerdir, bu nedenle daha çok adrenal maligniteyi dışlamak için kullanılırlar (7, 8). Ancak, FDG-PET/CT daha çok malign hastalığı göstermek için kullanılmaktadır (9).

### a. Bilgisayarlı Tomografi

BT, dokuların X-ışını absorpsiyonunu ölçerek doku yoğunluğunun değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bu, Hounsfield ünitesi (HU) olarak ölçülen doku doku yoğunluğunun hesaplanmasını sağlar ve dokuların X-ışını absorpsiyonunu geleneksel olarak '0' olarak kabul edilen edilen suyla karşılaştırır. Kontrastsız BT için,  $\leq 10$ 'luk HU değerler; hücre içi lipidden zengin, iyi huylu bir adrenal adenomu bize göstermesi açısından anlamlıdır (10). Bununla birlikte, kontrastsız BT'de, benign adenomların yaklaşık %30'unun  $>10$ HU'luk bir atenüasyon değeri vardır ve bu atipik adenomlar lipidden fakir olup, malign lezyonlar veya feokromositomaların görüntüleme bulgularıyla örtüşmektedir (11).

Kontrastlı BT, adenomların benzersiz perfüzyon modelini kullanarak tanı koymamıza yardımcı olur. Adenomlar intravenöz BT kontrastını hızlı bir şekilde alır, ancak aynı zamanda hızlı bir kontrast kaybına da sahiptir - bu, "yıkama tekniği" olarak adlandırılan bir fenomendir. Malign adrenal lezyonlar genellikle hızlı kontrastlanır, ancak kontrast maddeyi daha yavaş yıkarlar. Görüntüleri değerlendirirken belirli zaman aralıklarındaki lezyon yoğunluk değerlerini ölçerek elde edilen 'kontrast yıkama değerleri' kullanılır. Kontrast madde öncesindeki yoğunluk değeri ile kontrast madde uygulandıktan 15 dakika sonrasındaki yoğunluk karşılaştırıldığında (kesin yıkama yüzdesi), yıkama %60'tan büyük ise veya arteriyel fazdaki yoğunluk ile kontrast sonrası 15.dakikadaki yoğunluk karşılaştırıldığında (göreceli yıkama yüzdesi), yıkama yüzdesi %40'tan büyük ise adenomu gösterir (12, 13).

### b. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRI, vücut güçlü bir manyetik alana yerleştirildiğinde ve radyo frekansı darbeleri uygulandığında dokular ta-

rafından yayılan zayıf radyo dalgası sinyallerini kullanan, iyonize olmayan radyasyona dayalı bir görüntüleme yöntemidir. MRG'nin BT'ye göre avantajları hastayı radyasyona maruz kalmaması, iyot bazlı kontrast madde kullanılmaması ve üstün doku kontrast çözünürlüğüdür. Malign ve benign adrenal kitlelerin MRG'de ayırt edilmesi için en yaygın olarak kimyasal kayma tekniği kullanılır (14, 15). Kimyasal kayma tekniği, manyetik alanlar içinde sudaki protonların lipiddeki protonlardan daha farklı bir frekansta titreştiği gerçeğine dayanır. Yüksek hücre içi lipid içeriğine sahip adrenal adenomlar, faz içi görüntülere kıyasla faz dışı görüntülerde genellikle sinyal yoğunluğunu kaybederken, hücre içi lipid içermeyen malign lezyonlar ve feokromositomlar (aynı zamanda lipidden fakir adrenal adenomlar) değişmeden kalır (16). Ancak kimyasal kayma MRG'nin kontrastlı BT ile karşılaştırıldığında daha bir görüntüleme yöntemi olduğu unutulmamalıdır.

### c. FDG-PET-BT

F-FDG-PET, 2-deoksi-d-glukozu oluşturan floro-deoksiglukozu etiketlemek için kullanılan bir beta-radyasyon yayan radyo-izleyicinin (18-Flor) intravenöz enjeksiyonundan sonra kantitatif tomografik görüntüler sağlayan bir nükleer tıp yöntemidir. Hem glikoz hem de deoksiglukoz hücrelere hücre glikoz taşıyıcıları yoluyla girer ve fosforilasyona uğrar, ancak glikoz daha fazla enzimatik yıkıma maruz kalırken, deoksiglukoz hücre içinde tutulur. Kanser hücrelerinin glikoz için artan bir gereksinimi vardır ve bu nedenle normal hücrelerden daha fazla glikoz ve deoksiglukoz alırlar. PET-BT adrenokortikal kanser veya metastatik lezyonların gösterilmesinde %93-100 duyarlılığa ve %80-%100 özgüllüğe sahiptir (17). FDG-PET/BT, olası metastatik hastalık düşünüldüğünde, malignite öyküsü olan hastalarda belirsiz büyük (> 4 cm) veya büyüyen adrenal kitleleri değerlendirmek için tercih edilen modalitedir (18). Son güncel gelişmeler ışığında; artık 11C-metomidat gibi radyonüklitler kullanılarak yapılan PET-BT'lerde adrenal kortikal ve adrenal olmayan kortikal lezyonlar arasında ayırım yapmak da mümkün hale gelmiştir (19).

## 2. Adrenal lezyonların özellikleri ve boyutu

Santral nekroz, heterojen yoğunluk, düzensiz ve infiltratif sınırlar gibi adrenal görüntüleme bulguları malignite için önemli risk faktörleridir. Morfolojinin yanı sıra, daha büyük kitlelerin şüpheli olma olasılığı daha yüksek olduğundan ve ileri araştırma gerektirdiğinden, boyut diğer önemli bir husustur (20). Bilinen başka malignitesi olmayan hastalarda 4 cm'den büyük izole adrenal kitlelerde adrenokortikal kanser düşünülmeli-

dir. Rastlantısal olarak tespit edilen bir adrenal kitlenin benign görüntüleme özellikleri yoksa ve hastanın bilinen malignitesi yoksa, hastanın yaşı, yaşam beklentisi ve komorbiditelerine bağlı olarak hem biyokimyasal testler yapılmalı hem de cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Adrenokortikal kanser düşünülen hastalarda, biyopsi yapılmadan, rezeksiyon birincil tedavi yöntemi olarak uygulanmalıdır (21).

Rastlantısal olarak saptanan <4 cm adrenal kitlelerin yönetimi için çelişkili öneriler vardır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrin Cerrahlar Birliği benign özelliklere sahip olanlar da dahil olmak üzere <4 cm tüm kitleler için, ilk tanıdan 3-6 ay sonra ve 1-2 yıl boyunca yılda bir görüntüleme değerlendirmesini önerir (22).

## 3. Hormonal değerlendirme

Bir adrenal kitlenin benign veya malign olup olmadığını belirlemede yararlı olan görüntüleme testlerine ek olarak, kitlenin hiperfonksiyonel olup olmadığını belirlemek için biyokimyasal tarama gereklidir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrin Cerrahlar Birliği günümüzde tüm adrenal kitlelerin kortizol, katekolamin ve aldosteron salınımı açısından değerlendirilmesini önermektedir (22).

### a. Kortizol aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal insidenatomaların %5-8'i aşırı glukortikoid salınımı gösterirler. Bu nedenle tüm adrenal lezyonlar aşırı glukortikoid salınımı açısından değerlendirilmelidir (23). Kortizol fazlalığını değerlendirmek için düşük doz deksametazon baskılama testi güvenilir bir başlangıç noktasıdır. Gece 23.00'ten önce 1mg deksametazon alınır ve ertesi sabah 8.00'de açlık kan örneği alınır. Hiç baskılamayan kortizol düzeyleri (kortizol düzeyleri >5.0 mg/dL veya >138 nmol/L) ve düşük adrenokortikotropik hormon değerleri hastada Cushing sendromu varlığını açık olarak göstermektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda (subklinik Cushing sendromu) (1.9 ila 5 mg/dL veya 51-138 nmol/L arasında değişen kortizol seviyeleri) kortizol seviyeleri tamamen baskılamıyor gibi görünecektir. Bu hastalara, 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü veya gece yarısı tükürük kortizol ölçümleri ile daha ileri araştırmalar uygulanmalıdır (6).

### b. Aldosteron aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal lezyon ile birlikte hipertansiyonu olan hastalarda aşırı aldosteron salınımının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme, plazma aldosteron ve

plazma renin seviyesi ölçümünü içerir. Potasyum seviyeleri de kontrol edilebilir; ancak, primer hiperaldosteronizmi olan tüm hastalarda hipokalemi olmaz. Aldosteron ve renin seviyelerine bakıldıktan sonra, plazma aldosteron konsantrasyonunun (PAC) plazma renin aktivitesine (PRA) oranı belirlenmelidir. Primer hiperaldosteronizmi olan hastalarda, PRA genellikle düşüktür (saatte <1 ng/mL) ve PAC yüksektir (>15 ng/dL). Yüksek bir PAC, düşük bir PRA ve >20 olan bir PAC-PRA oranı, primer hiperaldosteronizm tanısı ile tutarlıdır (24).

### c. Katekolamin aşırı salımının değerlendirilmesi

Adrenal lezyonu olan tüm hastalar feokromositoma açısından değerlendirilmelidir. Plazma fraksiyone metanefrinler veya 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler ölçülmelidir. Plazma ölçümleri hasta için daha uygun olsa da bu testlerde duyarlılığın yüksek olmasına (%96-100) rağmen özgüllüğün zayıf olduğu (%85-90) unutulmamalıdır. Plazma-fraksiyone metanefrinler yüksekse, çok daha yüksek özgüllüğü nedeniyle doğrulayıcı bir test olarak 24 saatlik idrar testi kullanılmalıdır. Normal referans aralığının iki katından fazla olan seviyeler feokromositoma için tanısız olarak kabul edilir (25, 26).

### d. Adrenal seks steroidlerinin aşırı salımının değerlendirilmesi

Adrenokortikal karsinoma şüphesi olan veya bilinen hirsutizm veya virilizasyon belirti ve semptomları olan hastalarda seks steroidlerinin aşırı salımını değerlendirmek için ek testler yapılmalıdır. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) en yaygın olanıdır; ancak androstenedion, testosteron, 17-OH-progesteron ve 17-B-estradiol de ölçülebilir (27).

## SONUÇ

Adrenal insidentalomalara sıklıkla hormon aktif olabileceği ve bir kısmında malignite de görülebileceği unutulmalıdır. Bu sebeple, insidentaloması olan hastalar klinik, radyolojik ve hormonal bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356(6):601-10.
2. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(6):1206-17.
3. Grossman A, Koren R, Tirosh A, Michowiz R, Shohat Z, Rahamimov R, et al. Prevalence and clinical characteristics of ad-

- renal incidentalomas in potential kidney donors. *Endocr Res.* 2016;41(2):98-102.
4. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology.* 2008;249(3):756-75.
5. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1163-8.
6. Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I., Dralle, H., Newell-Price, J., Sahdev, A., Tabarin, A., Terzolo, M., Tsagarakis, S., & Dekkers, O. M.. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, *European Journal of Endocrinology.* 2016;175(2), G1-G34.
7. Peppercorn PD, Grossman AB & Reznick RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clinical Endocrinology.* 1998;48 379-388.
8. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR & Raghupathi KI. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology.* 2002;222 629-633.
9. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, Worden FP, Gauger PG, Mody RJ, Connolly LP, Kunter G, Rodriguez-Galindo C & Wallis JW et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91 2665-2671.
10. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM & Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *American Journal of Roentgenology.* 1998;171 201-204.
11. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH & Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *American Journal of Roentgenology* 2000 175 1411-1415.
12. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ & Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000 217 798-802.
13. Dunnick NR & Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *American Journal of Roentgenology* 2002 179 559-568.
14. Young WF Jr. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Hormones and Cancer* 2011 2 341-347.
15. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW & Mueller PR. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *American Journal of Roentgenology* 1995 165 1453-1459.
16. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K & Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 2004 231 711-716.
17. Becherer A, Vierhapper H, Potzi C, Karanikas G, Kurtaran A, Schmaljohann J, Staudenherz A, Dudczak R & Kletter K. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2001 16 289-295.
18. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(8):1038-44.
19. Hahner S, Sundin A. Metomidate-based imaging of adrenal masses. *Horm Cancer.* 2011;2(6):348-53.
20. Song JH, Grand DJ, Boland MD, Chang KJ, Machan JT, Mayo-Smith WW. Morphologic features of 211 adrenal masses at initial contrast-enhanced CT: can we differentiate benign from malignant lesions using imaging features alone? *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(6):1248-53.

21. Ozsari L, Kutahyalioğlu M, Elsayes KM, Vicens RA, Sircar K, Jazaerly T, et al. Preexisting adrenal masses in patients with adrenocortical carcinoma: clinical and radiological factors contributing to delayed diagnosis. *Endocrine*. 2016;51(2):351-9.
22. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract*. 2009;15 Suppl 1:1-20.
23. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1553-62.
24. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889-916.
25. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):553-8.
26. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287(11):1427-34.
27. Jason DS, Oltmann SC. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):721-729.

# Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

Mehmet Çağatay ÇİÇEK, İsmet YAVAŞCAOĞLU

## GİRİŞ

Adrenal kitleler özellikle son iki dekad içerisinde görümlenme yöntemlerinin gelişmesi ve klinik kullanımlarının artması nedeniyle daha fazla tanı konur hale gelmiştir. Bu şekilde başka nedenlerle araştırılırken saptanan adrenal kitlelere insidentaloma denir ve adrenal kitlelerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Herhangi bir natüre sahip adrenal kitlenin semptom verip hastayı hekime getirmesi için iki yol olabilir. Bunlardan ilki kitlenin hormon aktif olması ve hormon profilinin bozulması sonucu klinik semptomların gelişmesi, ikincisi ise kitlenin boyutunun çok fazla artarak kitle basısına sekonder semptomlar ortaya çıkarmasıdır. Bu iki durumdan birincisi sık görülmekle birlikte ikinci neden çok daha nadir görülmektedir. Genel olarak hormonal hipersekresyon; alderosteron ise Conn sendromu, kortizol ise Cushing sendromu, androjen ise Androgenital sendrom, adrenalın veya nor-adrenalın ise Feokromasitoma meydana gelir. Adrenal kitlelere genel yaklaşımı özetlersek, 1 cm altında olan lezyonlar hormon aktif değil ise klinik takip uygulanır. Eğer lezyon 1 cm üzerinde ise, ek tanısal testler yapılarak medikal tedavi veya cerrahi girişim ihtiyacı açısından hastalar multidisipliner olarak değerlendirilerek ileriki tedaviler planlanır. Bu bölümde benign ve malign adrenal kitlelerin sadece cerrahi tedavileri üzerinde durulacaktır. Yine genel bir bakış açısı belirlemek gerekir ise adrenal kitlelere tedavi planlarken kitlenin malign olup olmadığı ve hormon aktif bir kitle olup olmadığı birincil olarak ortaya koyularak tedavi planlaması yapılmalıdır. Adrenal bez kitlelerinde sık olarak görülen bir durum da herhangi bir malignitenin sürrenal beze metastazı sonucu oluşan adrenal kitlelerdir. Bu kitlelerin tedavi planlaması yapılırken multidisipliner olarak değerlendirilmesi gereken durumlar ise cerrahi girişimin metastaz tedavisi

olup olamayacağı ve gerekliliğidir. İlginç olarak bazı durumlarda ise sürrenal metastazı olan ve herhangi bir organda mevcut olan tümöral lezyona anatomik ulaşım zorluğu (örnek: santral yerleşimli akciğer kitleleri) gibi durumlarda adrenalectomi materyalinin patolojik değerlendirilmesi sayesinde primer tümörün histolojik tanısının konulması ve metastazın tedavisi yapılmakla birlikte ve primer organdaki tümöre yönelik tedavi planlanmasının yapılabilmesine olanak sağlamasıdır.

## BENİGN ADRENAL KİTLELER:

Yapılan otopsi serilerini değerlendiren çalışmalarda göre adrenal kitleler %1 ila %9 arasında, özellikle obez, diyabetik ve hipertansif hastalarda daha sık izlenmiş, buna yakın olarak canlı bireyler üzerinde BT tarama ile yapılan bir çalışmada da adrenal kitle sıklığı %4,4 olarak saptanmıştır ve sıklığın yaşla arttığı gösterilmiştir. Boyut, adrenal kitlelerin benign veya malign değerlendirmesinde önemli kriterlerden biridir. Yapılan bir çalışmada malign adrenal kitlelerin %90' ının çapının 4 cm' den büyük olduğu bildirilmiş, bir meta analizde ise 4 cm' den küçük adrenal lezyonların sadece %2' sinde adrenokortikal karsinom saptandığı bildirilmiştir. Benign adrenal kitlelerin değerlendirildiği çalışmalarda kitlelerin %25' inde 1 cm' ye varan kitle boyutunda artışlar da olabileceğinin belirtilmesi dolayısı ile benign/ malign ayrımında sadece kitle boyutu değerlendirilmemelidir. Kitlenin şekil ve sınırlarının düzgünlüğü, kitlenin görünümünün homojen olması, santral nekrozu olmaması ve çevre dokulara invazyonu olmaması gibi kriterler de adrenal kitlelerin benign olduğunu düşündürmektedir. Benign adrenal kitlelere yaklaşım anahatları ile şu şekilde özetlenebilir:

- 4 cm altında benign adrenal lezyonlar hormon aktif ise adrenalectomi yapılır. Hormon aktif

değiller ise radyolojik görüntülemeler ve hormon aktivitesi takibi yapılır.

- Takiplerde 4 cm'den küçük adrenal insidentalomları ve benign adenom ile uyumlu radyolojik özellikleri olan hastaların 3 ila 6 ayda ve ardından 2 yıl boyunca yılda bir radyolojik takip yapılır. Hormonal takip ise yılda bir olacak şekilde 5 yıla kadar sürdürülür.
- Takiplerde kitle 1 cm' den fazla boyut artışı olursa veya hormon aktif hale gelirse yine adrenalectomi önerilir.
- Adrenal kitle 4 cm' den büyükse veya malignite bulguları varsa, hormon değerlendirmesi yapıldıktan sonra adrenalectomi önerilir.

**Cushing sendromu** olan hastalarda laparoskopik adrenalectomi hem tek taraflı kitlesi hem de bilateral kitlesi olan hastalarda efektif bir yöntem olmakla birlikte bilateral kitlesi olanlarda, sürrenal yetmezlik riskinden dolayı laparoskopik parsiyel adrenalectomi de uygulanabilir. İster açık cerrahi, ister laparoskopik cerrahi uygulanan hastaların hem ameliyat öncesi dönemde, hem de postoperatif dönemde endokrinoloji konsültasyonları ile tedavilerinin düzenlenmesi gerekmektedir. Subklinik Cushing tablosunda ise hem cerrahi, hem de medikal tedavinin yeri olmakla birlikte hastanın kliniğine göre hasta bazlı karar vermek gerekmektedir. Klinik progresyonu olanlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

**Feokromasitoma**, adrenal bez medullasından kaynaklanan ve aberan katekolamin sentezi ve sekresyonu ile karakterize kitlelerdir. Feokromasitoma tanısı hastanın klinik bulguları, kan ve idrar testlerinde katekolamin metabolitlerinin araştırılması ile konulmakla birlikte iğne biyopsisi kontr-endikedir. Feokromasitoma tedavisi cerrahidir. Feokromasitoma hastalarının tedavisinde endokrinoloji konsültasyonlarına ek olarak anesteziyoloji tarafından da hastaların multidisipliner olarak değerlendirilmesi ve peroperatif yönetimi önem arz etmektedir. Laparoskopik adrenalectomi kararı verilen hastalara operasyon tarihinden iki hafta önce alfa bloker (Fenoksibenzamin) tedavisi başlanmalıdır. Son zamanlarda yan etkilerinden dolayı uzun etkili alfa blokerler yerine kısa etkili alfa bloker (Doksazosin) tedavileri kullanılmaktadır. Gerekli olan hastalarda tedaviye beta bloker ve tirozin hidroksilaz inhibitör (metirozin) tedavisi de eklenebilir. Cerrahi teknik olarak önceleri pnömoperitonyuma, adrenal bezin manüplasyonuna ve diseksiyona bağlı adrenal bezin hormonal sekresyonu kaynaklı hemodinamik instabilite yaratabileceği için laparoskopik adrenalectomi hakkında endişeler mevcuttu. Daha sonra yapılan çalışmalarda laparoskopik yaklaşımın feokromasitoma tedavisinde etkili ve güven-

nilir bir yöntem olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, diğer adrenal patolojilerle karşılaştırıldığında, deneyimli cerrahlar için bile feokromositoma tedavisinde minimal invaziv adrenalectomi, daha uzun ameliyat süreleri, daha fazla kan kaybı, artan komplikasyonlar ve daha uzun hastanede yatışı ile ilişkilendirilebilir.

**Primer Aldosteronizm**, adrenal bezden aldosteron salınımıyla karakterize olan bir hastalıktır. Unilateral olgularda laparoskopik adrenalectomi tercih edilebilir. Patolojik incelemelerde dominant nodülün yanında ek nodül olabilmesi ve büyük olan nodülün dominant olmayabilmesi nedeniyle parsiyel adrenalectomi sadece seçilmiş vakalarda tercih edilebilir.

## MALİGN ADRENAL KİTLELER:

### - Adrenokortikal Karsinom:

Adrenal malign tümörler (Adrenal Nöroblastom dışındaki tümörler) tüm adrenal adenomların sadece % 0,5 ila % 2' lik çok az bir kısmını oluşturmaktadır ve yıllık milyonda 1-2 civarında görülmektedirler. Nadir tümörler olmakla birlikte tüm kanser kaynaklı mortalitenin binde 2' sini oluşturmaktadır ve bu tümörler hormonal sekresyona sahip olabilen (% 75) veya olmayan (% 25) şekillerde tezahür edebilmekte, pediyatrik popülasyonda hormonal aktivite oranı görülme oranı % 95' lere kadar çıkabilmektedir. (Adrenal Tumors, kendisi) Bununla birlikte sıklıkla yüksek dereceli malign ve kötü prognoza sahip tümörlerdir. Adrenokortikal karsinomlar (AKK) özellikle yaşamın birinci dekadında ve dördüncü ve beşinci dekadlarında daha sık görülmekte ve kadınlarda az bir farkla (4:3) daha fazla görülmektedir. Pediyatrik popülasyonda malignite açısından tümörün klinik davranışı histopatolojik belirteçlerden daha önemli bir rol almaktadır. Adrenal malignitelerin etyolojisi net olarak ortaya konmamışsa da bazı genetik anomaliler bu tümörlerin oluşumunda suçlanmaktadır. Adrenal karsinom tek başına olabileceği gibi Beckwith- Wiedemann sendromu, Li-Fraumeni sendromu gibi hastalıklarla da birlikte görülebilir.

Adrenal karsinom sıklıkla klinik olarak iki şekilde prezente olur. Birincisi tümörün veya metaztazlarının kitle etkisine bağlı, ikincisi ise tümörün hormonal sekresyonu varsa Cushing sendromu gibi bu hormonlara bağlı gelişen semptomlar şeklinde klinik prezentasyon görülür.

Adrenal karsinom tanısında, hormonal aktif tümörlerde hormonal profilin değerlendirilmesi, bunun yanında; hormonal aktif veya hormonal aktif olmayan karsinomların her ikisi için kesitsel görüntülemelerin tanı koydurucu değeri yüksektir. Kesitsel görüntülemelerde (Bilgisayarlı Tomografi (BT)/ Manyetik Rezo-

nans Görüntüleme(MRG)) tipik olarak adrenal dokuda düzensiz sınırlı, heterojen, tümör içinde kanama ve nekroz alanları olan, kontrast tutan lezyonlar şeklinde izlenir. Genel olarak tanı anında kitle boyutu 10 cm üzerindedir. Tanı anında lenf nodu metastazı veya uzak metastaz mevcut olabilir bu metatazlar sıklıkla, karaciğer, akciğer ve kemik dokusuna olur.

Adrenokortikal karsinom tedavisinde cerrahi tedavi, non-spesifik kemoterapi rejimleri veya radyoterapi seçenekleri mevcut olmakla birlikte en sık cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Cerrahide en önemli nokta tümörün perfore edilmeden ve rezidüel kitle bırakılmadan komplet rezeksiyondur (R0 Rezeksiyon) ve rezeksiyon durumu prognozda en önemli parametredir. Buna ek olarak tümör boyutu, mitotik aktivite, Ki-67 proliferasyon indeksi ve glukokortikoid salınımı diğer prognostik faktörler içerisinde sayılmaktadırlar.

Cerrahi tedavide operasyon tekniğinin seçiminde ele alınması gereken önemli faktörlerden bir tanesi cerrahinin uygulandığı merkezin ve cerrahın tecrübesidir. Cerrahi, laparoskopik veya açık cerrahi şeklinde uygulanabilmekle birlikte açık veya laparoskopik yöntemlerden hangisinin uygulanması gerektiği konusunda literatürde fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar adrenal karsinomlarda açık teknik uygulanması gerektiğini savunurken, bazı yazarlar ise onkolojik açıdan laparoskopik tekniğin açık ile benzer sonuçları olduğunu savunmaktadır.

Uludağ Üroloji kliniği olarak, hastaların operasyon kararlarını ve operasyon sonrası takiplerini multidisipliner bir şekilde Endokrinoloji, Onkoloji, Patoloji ve Radyoloji klinikleri ile yapmaktayız. Ayrıca yaklaşık dörtüyük vakalık laparoskopik adrenaektomi tecrübe-miz olmasına rağmen AKK vakalarında açık tekniğin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Komplet rezeksiyon sonrası dahi metastaz ve nüks hastaların yaklaşık % 85' inde görülebildiğinden bu hastaların tedavi sonrası takipleri de çok önem arz etmektedir. (Adrenal Tumors, kendisi) Bu sebeple takipte ilk iki yıl, yılda dört kez olacak şekilde hastalar; fizik muayene, BT, PA akciğer grafisi ile takip edilmelidirler. Takipler 2 yıldan sonra yılda iki kez olacak şekilde devam ettirilmelidir.

Adrenokortikal karsinom ile ilgili Avrupa Endokrinoloji Birliği önerileri özetlemek gerekirse:

- AKK düşünülen her hasta multidisipliner (cerrahi, endokrinoloji, onkoloji, radyoloji, patoloji) olarak değerlendirilmeli.
- BT, kontrastsız HU değeri 11 ile 20 arasında ve tümör boyutu < 4 cm olan homojen bir adrenal kitle gösteriyorsa ve hormonal çalışma sonuçları doğal sınırlarda ise 12 ayda 1 kez görüntüleme ile takip önerilir.

- Adrenal kitle  $\geq 4$  cm ve heterojense veya kontrastsız HU değeri > 20 ise, bu lezyonun kötü huylu olma riski vardır. Bu nedenle, bu tür vakaları multidisipliner bir ekip toplantısında tartışılması önerilir. Çoğu vakada, cerrahi müdahale tercih edilen tedavi yöntemi olacaktır.
- AKK düşünülen her hasta hormonal aktivite açısından ayrıntılı değerlendirmeye tabi tutulmalı, ayrıca Feokromasitoma tanısı da dışlanmalıdır.
- Kontrastsız HU 11-20 ile tümör boyutu  $\geq 4$  cm; veya kontrastsız HU > 20 ile tümör boyutu < 4 cm; veya heterojen görünümlü tümör boyutu < 4 cm), multidisipliner bir ekip toplantısında tartışılarak bireyselleştirilmiş bir yaklaşım önerilir.
- AKK düşünülen her hasta hormonal aktivite açısından ayrıntılı değerlendirmeye tabi tutulmalı, ayrıca Feokromasitoma tanısı da dışlanmalıdır.
- AKK düşünülen tüm hastalar için adrenele yönelik kesitsel (abdomen BT ve MRG, toraks BT) görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Ayrıca metastaz şüphesi olan hastalarda ise bunlara ek olarak kemik sintigrafisi ve kranyal görüntülemeler yapılmalıdır.
- Onkolojik tedaviyi düzenlemek için histopatolojik kanıt gerekmedikçe ve cerrahiye engelleyen metastatik hastalık kanıtı olmadıkça, AKK şüphesi olan hastaların tanısal incelemesinde adrenal biyopsi yapılmamalıdır.
- AKK tanısı olan hastalar için cerrahinin sadece adrenal ve onkolojik cerrahide deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.
- Peritümöral/ periadrenal retroperitoneal yağ dahil olmak üzere en blok rezeksiyon yapılmalı, tümör enükleasyonu ve kısmi adrenal rezeksiyon yapılmamalıdır. Komşu organ ve dokulara invazyon düşünülüyor ise, rezeksiyona bu dokuların da eklenmesini önerilmekte, bununla birlikte, doğrudan renal invazyon yok ise ipsilateral nefrektomi yapılmamalıdır.
- Açık cerrahi, AKK için standart cerrahi yaklaşımdır. Bu nedenle radyolojik bulguları malignite şüphesi olan ve lokal invazyon kanıtı olan tüm tümörler için açık cerrahi öneriyoruz. Ancak, lokal invazyon kanıtı olmayan <6 cm tümörler (Avrupa Medikal Onkoloji Derneği klavuzlarına göre <8 cm) için laparoskopik adrenaektomi onkolojik kurallara riayet edilerek bu konuda deneyimli cerrahlar tarafından uygulanabilir.
- Bölgesel lenfadenektomi, periadrenal ve renal hilum lenf nodlarını içermeli ve adrenaektomi ile birlikte yapılmalıdır. Preoperatif görüntüleme veya intraoperatif olarak tespit edilen tüm şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır.



- Büyük damarlara yayılım gösteren tümör olgularında multidisipliner cerrahi ile ekiple hastaya özgü tedavi planlanmalı. Bu tür tümörler için 'rezeke edilemez' kararı sadece konuda yüksek deneyimli merkezler tarafından verilmelidir.
- İlk cerrahi suboptimal ve makroskopik olarak yetersiz olmuş ise (R2 rezeksiyon), multidisipliner bir yaklaşım ile tekrar cerrahi yapılması değerlendirilmelidir.
- AKK nedeniyle opere edilen hiperkortizolizmi olan tüm hastalarda, perioperatif hidrokortizon replasmanı yapılmalıdır.
- Ameliyattan sonra makroskopik rezidüel tümörü olmayan ancak yüksek nüks riski düşünülen hastalarda adjuvan mitotan tedavisini önerilmektedir. Bununla birlikte, düşük/orta nüks riski olan hastalarda (evre I-II, R0 rezeksiyon ve Ki67 ≤%10) adjuvan tedavi lehinde veya aleyhinde öneride bulunulmamakta ve adjuvan tedavi kararı hasta özgü olarak verilmelidir.

### -Nöroblastom:

Embriyolojik olarak nöral krest hücrelerinde köken alan ve etyolojisi net olarak aydınlatılmamış olan Nöroblastomlar sıklıkla santral sinir sisteminde ganglionlardan ve adrenal bez medullasından kaynaklanan tümörlerdir. Çocukluk çağında en sık görülen malignitelerden bir tanesi olmakla birlikte vakaların çok büyük kısmı 10 yaşından önce tanı almakla birlikte kromozom defektlerine bağlı ailesel nöroblastomlu vakalarda ortalama tanı yaşının dokuz ay olduğu, bilateral adrenal bezlerde tutulum veya multifokal tümörler olabileceği belirtilmektedir. Nöroblastomu olan hastaların fizik muayenesinde, inspeksiyonda dahi görülen abdominal kitle olabilmekle birlikte Horner sendromu, proptozis gibi kitleye sekonder gelişebilecek bulgulara dikkat etmek gerekmektedir. Ne yazık ki tanı anında vakaların yaklaşık dörtte üçünde lenfatik veya uzak metastaz mevcuttur.

Tanıda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra metastaz, evreleme ve tedavinin değerlendirilmesi açısından sintigrafiler kullanılmakta ayrıca kemik iliği örneklemesi de kemik iliği tutulumunu değerlendirmekte kullanılmaktadır. Tanı anında sıklıkla büyük kitleler olmasından dolayı sıklıkla transperitoneal açık cerrahi teknik uygulanmaktadır.

Tedavide, düşük riskli hastalarda ilk seçenek cerrahi olmakla birlikte orta ve yüksek riskli hastalarda cerrahi ardından adjuvan kemoterapi, tümör rüptür riski fazla olabilecek hastalarda ise biyopsi sonrası neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi uygulanabilmektedir.

### - Malign Feokromasitoma:

Malign feokromasitoma tanısı koymak için net radyolojik ve histolojik kriterler olmamakla birlikte tanı kitlede ekstraksüler invazyon olması veya metastaz olması durumunda konulur. Bazı endokrinoloji klavuzlarında >6 cm olan veya invaziv feokromasitomada tümör rüptürünü önlemek ve tam tümör kontrolünün sağlanması için açık cerrahi önerilmekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda ise >6 cm feokromasitomalarda laparoskopik yaklaşımın güvenli olduğu belirtilmektedir. Metastatik hastalıkta ise en sık, bir norepinefrin analogu olan <sup>131</sup>I-MIBG (Metaiyodobenzilguanidin) tedavisi uygulanmaktadır.

### - Adrenal Metastatik Tümörler:

Adrenal bez malign neoplazmları arasında en sık görülen kitleler adrenele metastaz yapan tümörlerdir, bunlar içinde de en sık görülen küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarıdır. Malign melanom, böbrek kanseri, meme kanseri ve lenfoma da adrenal bezlere metastaz yapan tümörlerdir. Adrenal bezin metastatik kitlelerin tedavisinde, AKK' den farklı olarak laparoskopik cerrahi tercih edilebilir ve laparoskopik yaklaşımın fonksiyonel sonuçları açık cerrahiye göre daha üstündür.

## CERRAHİ TEKNİKLER

### - Açık Cerrahi:

Açık cerrahide temel olarak yaklaşımlar trasperitoneal veya retroperitoneal şekilde olabilir. Transperitoneal yaklaşım ile daha geniş bir çalışma alanı sağlanarak daha büyük kitlelere müdahale edilebilirken barsak yaralanması gibi komşu organlara ait komplikasyonlar daha fazla görülebilir. Retroperitoneal yaklaşımda ise görece küçük çalışma alanı elde edilir ve peritoneal organlar çalışma sahasında olmadığından ileus gibi durumlar daha az sıklıkta görülür.

a) **Transabdominal yaklaşımda** subkostal, torakoabdominal, Chevron, medyan insizyon gibi çeşitli insizyonlar ile çalışılabilir. Ürologlar daha sık olarak subkostal ve Chevron insizyonu kullanmaktadır. Sağ taraf için, batına girildikten sonra hepatik fleksura açılarak inferiora çekilir. Duedonum Koher manevrası ile düşüldükten sonra Vena Cava Inferior bulunarak kranyale, gonadal venin vena cava inferiora açıldığı yere doğru izlenir. Gonadal ven bulunarak bağlanıp kesilir. Vena cava ile sürrenal dokusu arasındaki bağlantılar ligate edilerek kesilir. Böbrek ile sürrenal arasındaki dokular diseke edilerek adrenal dokusu çıkartılır. Sol taraf için batına girildikten sonra inen kolon Toldt hattından insize edilir ve sple-

no-kolik ligaman kesilerek medyalize edilir. Dalak ve pankreas medyale ekarte edilir. Gerota fasyası renal ven seviyesinde açılır. Renal vene girdiği noktada Gonadal ven bulunarak bağlanır ve kesilir. Aorta ile adrenal dokusu arasındaki bağlantılar ligate edilir. Adrenal dokusu böbrek üst polünden diseke edilerek adrenal bez eksize edilir.

- b) **Torako-abdominal yaklaşım** daha büyük adrenal kitleler ve özellikle AKK için ve genelde sağ taraf lokalizasyonlu adrenal tümörlerde kullanılmaktadır. Posterior aksiller hat üzerinde 9 veya 10. İnterkostal hattan umblikus süperioruna uzanan büyük bir kesi yapılarak plevra açılır, frenik sinir korunarak diafram periferden açılarak batına ulaşılır. Transperitoneal adrenalectomi ile benzer adımlar uygulanarak adrenal bez eksize edilir.
- c) **Retroperitoneal yaklaşım** flank veya posterior lumbodorsal kesi kullanılarak yapılır. Flank kesi Ürologların böbrek cerrahisinden aşına olduğu bir kesi olması dolayısı ile büyük olmayan kitlelerin cerrahisinde sıklıkla tercih edilir. Böbreğe göre daha kranial lokalizasyonda çalışılacağından kesi 11. kot üzerinden yapılır. Gerekli olan vakalarda kot eksizyonu da uygulanabilir. Periton anteriora doğru mobilize edilerek periton ile Gerota arasına girilir. Diafram ile retroperiton arasındaki alan diseke edilerek majör vasküler yapılara ulaşılır. Adrenal ven diseke edilerek bağlanıp kesilir. Daha sonra transperitoneal yaklaşımdaki gibi adrenal gland etraf dokulardan diseke

edilerek eksize edilir. Posterior lumbodorsal kesi ise kot eksizyonu gerektirebilmesi ve dar çalışma alanı sağlaması dezavantajlı noktası olmakla birlikte bilateral kitlelere müdahale şansı vermesi ve vasküler yapılara hızlı akses sağlaması avantajlı noktalarıdır

### -Minimal İnvaziv Teknikler:

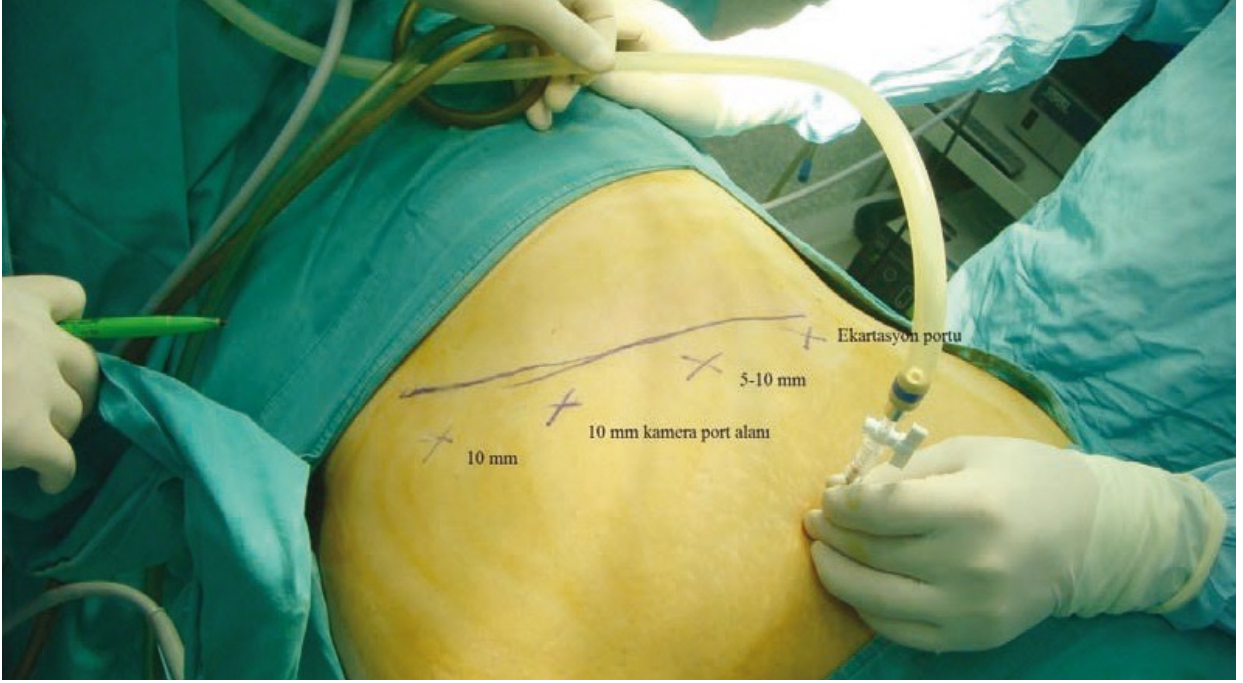
#### - Laparoskopik Adrenalectomi

Sadece laparoskopik adrenalectomi değil tüm laparoskopik vakalardan önce laparoskopik el aletlerinin, trokarların ve görüntüleme sistemlerinin kontrolünün sağlanması operasyonun güvenli şekilde seyri için çok önemlidir. Hastaya entübasyonlu genel anestezi uygulandıktan sonra pulmoner emboli profilaksisi için bacaklar elastik bandaj ile sarılır veya varis çorabı giydirilir. Üriner dekompresyon ve diürez takibi için foley kateter takılır. Gastrointestinal sistem dekompresyonu için nazogastrik veya orogastrik kateter yerleştirilir. Enfeksiyon hastalıklarının ek önerisi yok ise sefazolin 1 gr iv uygulanır. Hormon aktif olan iyi huylu adrenal kitle (MAKS dahil) için cerrahi müdahale gerekiyorsa, minimal invaziv yaklaşımın kullanılmasını 2022 Avrupa endokrinoloji kılavuzunda da önerilmektedir. Mayo Adhesive Probability Score'u laparoskopik adrenalectomide kullanımını araştıran çalışmalar vaka süresini öngörmek için kullanışlı olabilir.

- a) **Sol laparoskopik adrenalectomi:** Hasta Resim 1'deki gibi sağ lateral dekübit pozisyonunda ame-



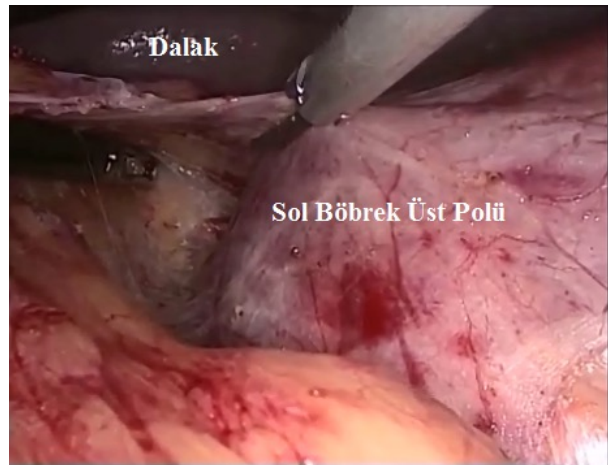
Resim 1. Lateral dekübit pozisyonu



**Resim 2.** Trokar lokalizasyonları

liyat masasında pozisyon verilerek masaya sabitlendikten sonra bacak arasına aksiller bölgeye veya bayaşa maruz kalabilecek yerlere silikon yastıklar yerleştirilir. Saha arıtımı ve örtümünü takiben umblikus ile spina ilyaka anterior süperior arası mesafenin 1/3 lateralinden Veress iğnesi ile batına girilir. Veress bu aşamada önce eksternal oblik fasyayı sonra transvers fasya ve peritonu geçerek batına girer. Veresin doğru yerde olup olmadığını test etmek için önce enjektör ile veres aspire edilir. Gelen yoksa Veress' den verilen sıvının rahat gittiği gözlemlenir, sonra 15-20 mmHg basınç ile pnömoperitonyum oluşturulur. Pnömoperitonyumda önce basınçların 5-6 mmHg civarında olması sonra kademeli yükselmesi Veress iğnesinin doğru konumda olduğunu teyit eder. Bu aşamada şüphe varsa Veress iğnesinin çıkılıp tekrar girilmesi gerekir. Pnömoperitonyumu oluşturduktan sonra midklaviküler hattın 12. Kot inferioru ile kesiştiği noktadan 10 mm kamera trokarı girilir. Daha sonra direk görüş altında Resim 2' de görüldüğü gibi kot altında yay formasyonu oluşturacak şekilde çalışma (2 adet 10mm veya 1 adet 10mm, 1 adet 5 mm) ve ekartasyon (5 mm) trokarları girilir. Gaz basıncı 12 mmHg' ye düşürüldükten sonra Toldt hattı, splenokolik ve splenorenal ligamanlar düşülerek inen kolon medyalize edilir. Dalak ve pankreas ile böbrek arasına girilerek diseksiyon yapılır (Resim 3). Renal ven seviyesinde Gerota fasyası açılarak renal ven ve sürrenal ven

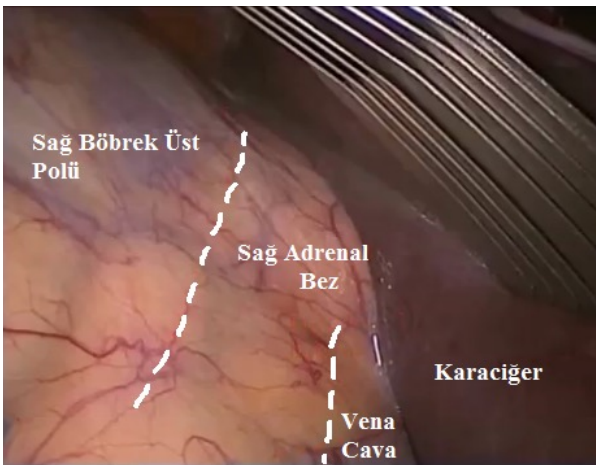
görülür. Sürrenal ven etrafı diseke edildikten sonra right-angle ile dönülerek posterioru boşaltılır. Sürrenal ven önce adrenal tarafı sonra renal ven tarafı kliplerle kapatılarak kesilir. Renal venin kranyal sınırından diseksiyon ile psoas kasına ulaşılır. Bu aşamadan sonra sürrenal yukarı kaldırılarak aorta ile arasındaki yapılar ultrasonik mühürleyiciler ile veya gerekli görülen yerlerde klipler ile kapatılarak diseksiyon kranyale yani diyaframa doğru ilerletilir. Bu alan serbestlendikten sonra adrenal ile böbrek üst polü arası diseke edilir, bu aşamada adrenele gidebilecek veya böbrek üst polüne gidebilecek arterler olabileceği akılda bulundurulur dikkatli



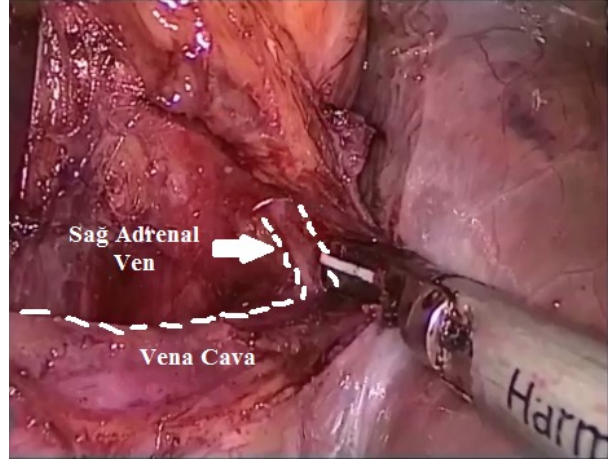
**Resim 3.** Sol böbrek ile dalak arasına girilmesi

diseksiyon yapılmalıdır. Adrenal dokusu böbrek üst polünden tamamen ayrılarak serbestlenir ve endobag (laparoskopik spesimen torbası) içine alınır. Gaz basıncı 5-6 mmHg' ya düşürülerek kanama kontrolü yapılır. Daha sonra loja bir adet aktif dren yerleştirilerek endobag genellikle sağ çalışma portu insizyonu genişletilerek dışarı alınır.

- b) Sağ laparoskopik adrenaletomi:** Hasta sol lateral dekübit pozisyonuna alınır, gerekli saha arıtımı ve örtümünü takiben Veress iğnesi sol LA' daki gibi girilir. Pnömoretomyum oluşturulduktan sonra kamera portu ön aksiller hattın 12. Kot ile kesişim hizası seviyesinden yerleştirilir. Diğer portlar direk görüş altında girilir. Sağ çalışma portu midklaviküler hattın 12. Kot ile keşiştiği nokta hizasından, sol çalışma portu ise orta aksiller hattın 12. Kot ile keşiştiği seviyeden girilir. Ekartasyon için sol LA' dan farklı olarak linea alba üzerinden ksifoid ile umblikus arası mesafeden 5 mm' lik bir trokar girilebilir. Burdan girilen clinch veya grasper gibi bir alet ile trianguler ligaman karaciğerin altından tutularak karaciğer için pasif ekartasyon yapılabilir veya sol LA' daki gibi bir ekartasyon trokarı (10 mm) girilerek karaciğer fan ekartör ile kaldırılabilir (Resim 4). Port girişleri tamamladıktan sonra gaz basıncı 12 mmHg' ya düşürülür. Hepatik fleksura mobilize edilerek inferiora alınır. Duedonum Kocher manevrası ile düşülerek posteriorunda vena cava inferior görülür. Sağ renal ven görüldükten sonra renal ven kranyal sınırından diseksiyon ile posteriora, psoas kasına ulaşılır. Adrenal dokusu yukarı kaldırılarak vena cava üzerinden diseksiyon kranyale doğru ilerletilerek sürrenal vene (Resim 5) ulaşılır. Sürrenal ven right-angle ile dönülerek kliplenerek kesilir. Bundan sonraki aşamalar sol LA ile aynıdır.



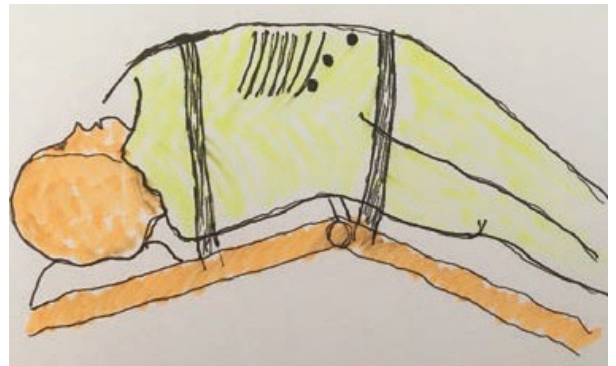
**Resim 4.** Fan ekartör ile karaciğer ekartasyonu



**Resim 5.** Sağ sürrenal ven

LA ve robotik adrenaletomi için öğrenme eğrisinin 20 ila 40 vaka arasında olduğu belirtilmektedir.

**-Retroperitonoskopik Adrenaletomi:** Hastaya lateral dekübit pozisyonu verilir. Transperitoneal LA' dan farklı olarak hastanın sırtı cerraha dönüktür. Gerekli saha arıtımı ve örtümünü takiben 12. Kot ile ilyak kanat arası mesafenin kosta yakın kısmına 1,5-2 cm' lik insizyon yapılır. Kaslar disektör gibi bir aletle aralanarak işaret parmağı ile peritonun posteriorundan psoas kasına ulaşılır. Parmak diseksiyonu ile periton anteriora mobilize edilir. Parmak diseksiyonu ile oluşturulan boşluğa retroperitoneal balon dilatator yerleştirilerek yaklaşık 600 ml şişirilir. Balon çıkıldıktan sonra kamera portu yerleştirilerek pnömoretromyom oluşturulur. Gaz kaçağını önleme için kamera portu insizyonu suture edilerek trokar sabitlenir. Daha sonra direk görüş altında 12. Kotun altında sakrospinal lateralinde birinci trokarın 4-5 cm posteriorunda olacak şekilde 10 mm olan ikinci trokar yerleştirilir. İlk trokarın 4-5 cm anterioruna ön aksiller hatta ilk iki trokarın hizasına denk gelecek şekilde 10mm' lik üçüncü trokar yerleştirilir (Resim 6). Sol



**Resim 6.** Laparoskopik retroperitonoskopik adrenaletomi port lokalizasyonları



**Resim 7.** Tek port laparoskopik adrenalektomi port lokalizasyonları

taraf için psoas takip edilerek renal arter ve inferomedialinde renal ven bulunur. Sürrenal ven, renal vene girdiği yerden right-angle ile dönülür ve kliplerle kapatılıp kesilir. Adrenal dokusu etraf dokulardan ve böbrek üst polünden transperitoneal yaklaşımdaki gibi diseksiyonla eksize edilir. Sağ taraf için psoas üzerinden periton kaldırılarak vena cava görülür. Daha sonra diseksiyon renal vene ve daha kranyalde sürrenal vene ilerletilir. Sürrenal ven kısa olduğundan traksiyon sırasında fazla gerilmemesine dikkat edilmelidir. Sürrenal ven, vena cavaya açıldığı yerden right-angle ile dönülerek kliplenip kesilir. Sürrenal bezin diseksiyonu LA' daki gibi tamamlanarak eksize edilir.

- **Tek Port (LESS) Adrenalektomi:** Temel prensipler olarak transperitoneal adrenalektomiye benzemekle birlikte kullanılan port girişi ve fleksibl endoskopik aletler nedeni ile farklılık göstermektedir. Veress iğnesi girişi uygulanmaz. Hasson tekniği ile umbilikus hizası 3 cm lateralinden giriş uygulanır. Pnömooperitonyum sonrası işleme başlanır. Cerrahinin tüm basamakları transperitoneal yöntem ile aynıdır. Cerrahide kullanılan aletlerin fleksibl olması dışında cerrahi prensip ve safhaları açısından transperitonoskopik adrenalektomi ile benzerdir. Son yıllarda özellikle ileri düzey laparoskopik deneyimine sahip merkezlerde uygulanmakta olup

kozmetik açıdan daha iyi bir görünümüne sahip olması dışında perioperatif ve postoperatif sonuçlar transperitoneal yöntem ile aynıdır (Resim 7).

- **Parsiyel adrenalektomi:** Kortikal koruyucu adrenalektominin ilk klinik kullanımı, 1985'te bilateral herediter feokromositomaların tedavisi için van Heerden tarafından tanımlanmıştır. Hastaları ömür boyu steroid bağımlılığından kurtarmak amacıyla, son 3 dekada laparoskopik parsiyel adrenalektomiler, kalıtsal feokromositomalar için bilateral adrenalektomilerin yerini almıştır. Son zamanlarda, tek taraflı fonksiyonel tümörler için de kortikal koruyucu operasyonlar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda parsiyel adrenalektomi (PA) peroperatif sonuçlarının total adrenalektomi vakalarıyla benzer olduğunu göstermiştir. PA sonrası uzun dönem sonuçları bildiren çalışmalarda, hastaların yaklaşık %91'inde, Conn sendromunda ise yaklaşık %97 oranında steroid ihtiyacı kalmadığını göstermiştir.

Literatürde, tümörün bez içindeki lokalizasyonu, cerrahinin zorluğunu belirleyen ana faktör olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Bezin anteriorunda ve kenarındaki tümörler, genellikle posteriodakilere göre parsiyel rezeksiyona daha uygundur. Literatürde, adrenal fonksiyonu korumak için gereken adrenal kortikal doku miktarı, bir bezin 1/3'ü veya toplam adrenal kortikal dokunun %15'idir.

Retroperitoneum kan akışını korumak için ve tümörler 0,5-1 cm'lik normal adrenal doku sınırı ile rezeke edilmelidir. Adrenal venin korunması gerekli değildir. Kitlenin normal adrenal dokusundan net bir şekilde ayrılabilmesi açısından laparoskopik ultrason kullanılmalıdır. PA sonrası rekürrens oranı %8 olarak bildirilmektedir.

- **Robot Yardımlı Laparoskopik Adrenalektomi:** Horgan ve arkadaşları tarafından ilk robotik adrenalektomi (RYLA) 2001'de yapılmıştır. Literatürde RYLA'nın özellikle yüksek vücut indeksi (>30-35 kg/m<sup>2</sup>) ve büyük tümörleri (>5.5 cm) olan hastalarda yararlı olabileceği belirtilmiştir. Robotik tekniğin savunucuları, üç boyutlu derinlik algısının avantajlarını, robotik aletlerin "bilek" hareketi ile ek bir el becerisi unsurunu ve cerrah için üstün ergonomik koşulları sağladığını belirtmektedir. RYLA'nın ana dezavantajları maliyet ve tüm cerrahi ekibin öğrenme eğrisidir. Teknik olarak ise LA ile aynı şekilde uygulanır, asistan cerrahın rolü ise aletlerin değişimini sağlamak ve gerektiğinde asistan portundan aspirasyon için yardım etmektir.

## KAYNAKLAR

- Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2017;32(2):200-18.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34.
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-70.
- Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298-302.
- Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res*. 1997;47(4-6):279-83.
- Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract*. 2010;16(4):577-87.
- Zeger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract*. 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1:1-20
- Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023 Jul 20;189(1):G1-G42.
- Young WF Jr. Clinical practice: the incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356:601-610.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4069-79. Review
- Mobius E, Nies C, Rothmund M. Surgical treatment of pheochromocytomas: laparoscopic or conventional? *Surg Endosc*. 1999;13:35-39
- Fernandez-Cruz L, Taura P, Saenz A, Benarroch G, Sabater L. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: hemodynamic changes and catecholamine secretion. *World J Surg*. 1996;20:762-768
- Cheah WK, Clark OH, Horn JK, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg*. 2002;26:1048-1051
- Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? *Surgery*. 1996;120:1076-1079
- Win AJ. Pathophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. In: Kavoussi LR, Partin AW, Craig A, eds. *Campbell-Walsh urology*. 11th ed. Elsevier; 2016. p.1566-76
- Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. *Cancer*. 1993;72:3145-55
- Sakoda A, Mushtaq I, Levitt G, Sebire NJ. Clinical and histopathological features of adrenocortical neoplasms in children: retrospective review from a single specialist center. *J Pediatr Surg*. 2014;49(3):410-5.
- Kjellman M, Roshani L, Teh BT, Kallioniemi OP, Höög A, Gray S, et al. Genotyping of adrenocortical tumors: very frequent deletions of the MEN1 locus in 11q13 and of a 1-centimorgan region in 2p16. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):730-5.
- Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2650-5
- Alemanno G, Bergamini C, Prosperi P, Valeri A. Adrenalectomy: indications and options for treatment. *Updates Surg*. 2017; 69(2):119-25.
- Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Penteroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii 131-8.
- Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2002;37(11):1574-8.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1915-42
- Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, Damon L, Linker C, Sznawajs A, Shiboski S, Fitzgerald P. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4162-8
- Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clinical Endocrinology*. 2002;56:95-101
- Adler JT, Mack E, Chen H. Equal oncologic results for laparoscopic and open resection of adrenal metastases *J Surg Res*. 2007;140(2):159-64
- Lim SK, Rha KH. *Surgery of the Adrenal Glands*. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition, Editor: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier, 2016; 1577- 1595
- Kira S, Sawada N, Nakagomi H, Ihara T, Furuya R, Takeda M, Mitsui T. Mayo Adhesive Probability Score Is Associated with the Operative Time in Laparoscopic Adrenalectomy. *J Laparosc Adv Surg Tech A*. 2022 Jun;32(6):595-599.
- Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg*. 1997;226:238-246; discussion 246-237
- Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, Lubrano D, Gramatica L. Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutive procedures. *World J Surg*. 2000;24:1342-1346
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommmer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy—results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006;140:943-948
- Brunaud L, Ayav A, Zarnegar R, Rouers A, Klein M, Boissel P, Bresler L. Prospective evaluation of 100 robotic-assisted unilateral adrenalectomies. *Surgery*. 2008;144:995-1001
- Goitein D, Mintz Y, Gross D, Reissman P. Laparoscopic adrenalectomy: ascending the learning curve. *Surg Endosc*. 2004;8:771-773
- Barczynski M, Konturek A, Golkowski F, Cichon S, Huszno B, Peitgen K, Walz MK. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: a comparison between the initial experience in the invention phase and introductory phase of the new surgical technique. *World J Surg*. 2007;31:65-71
- van Heerden JA, Sizemore GW, Carney JA, Brennan MD, Sheps SG. Bilateral subtotal adrenal resection for bilateral pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia, type IIa: a case report. *Surgery*. 1985;98:363-366
- Fu B, Zhang X, Wang GX, Lang B, Ma X, Li HZ, Wang BJ, Shi TP, Ai X, Zhou HX, Zheng T. Long-term results of a prospective,

- randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol.* 2011;185:1578-1582
37. Sasagawa I, Suzuki Y, Itoh K, Izumi T, Miura M, Suzuki H, Tomita Y. Posterior retroperitoneoscopic partial adrenalectomy: clinical experience in 47 procedures. *Eur Urol.* 2003;43:381-385
  38. Walz MK, Gwosdz R, Levin SL, Alesina PF, Suttorp AC, Metz KA, Wenger FA, Petersenn S, Mann K, Schmid KW. Retroperitoneoscopic adrenalectomy in Conn's syndrome caused by adrenal adenomas or nodular hyperplasia. *World J Surg.* 2008;32:847-853
  39. Nagaraja V, Eslick GD, Edirimanne S. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015 (Pt A):7-13
  40. Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, Schmid KW, Neumann HP, Walz MK. Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397: 233-238
  41. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, Bar A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bonsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery.* 2003;134:1020-1027
  42. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T, Metz KA, Mann K, Schmid KW, Neumann HP. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg.* 2004;28:1323-1329
  43. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC (1996) Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery.* 1996;120:1064-1070

KISIM **10**

**ANDROLOJİ/İNFERTİLİTE**





Erhan ATEŞ, Bilal GÜMÜŞ

## 1. GİRİŞ

Erkek cinsel fonksiyonlarının fizyolojisini bilmek ve anlamak, hem bireylerin hem de sağlık profesyonellerinin cinsel sağlık konularında daha etkili çözümler bulmasını sağlar. Bu bölümde ereksiyon ve ejakülasyon fizyolojisini ele almak amaçlanmıştır.

## 2. PENİL EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Erkek ereksiyonu, önemli bir psikososyal etkiye sahip, nörovasküler aktivitenin karmaşık bir etkileşiminin sonucudur. Basitçe ereksiyon, penise giren kan akışı, penisten çıkan kan akışını aştığında meydana gelir ve venöz çıkış engellendiğinde ereksiyon devam eder.

### 2.1. Anatomi

Penis, sinüzoidleri barındıran, trabeküler düz kasları içeren 2 adet korpus kavernoza ve üretrayı çevreleyen ve glans penis olarak sonlanan korpus spongiosumdan oluşur. Korpus kavernoza kılıf benzeri bir yapı olan tunika albuginea içerisinde yer alır ve orta hatta bir septumla ayrılırlar. Penisin ana arteriyel beslenmesi giden ana atardamar her iki tarafta kavernoza ve dorsal arterlere ayrılan pudental arterden gelir. 2 kavernoza atardamardan arterden helisen arterler dallanarak korpus kavernoza içindeki sinüzoidlere akar, bu sinüzoidler ereksiyon sırasında kanla dolar ve genişler. Penisin venöz drenajı, sinüzoidal boşlukları boşaltan ve tunika'yı delerek sirkumfleks venlere boşalan ve daha sonra penisin derin dorsal venine katılan emissary venlerden oluşur. Dorsal nörovasküler demet (2 dorsal arter, derin dorsal ven ve dorsal sinirlerden oluşur) penisin dorsal yüzeyinde yer alır ve glans penisini besler<sup>1</sup>.

### 2.2. Nöroanatomi

Penisin hem somatik hem de otonomik (sempatik ve parasempatik) innervasyonu vardır. Genel olarak, sempatik sistem ereksiyonları engeller ve parasempatik sistem ereksiyon tepkisini uyarır. Pudental sinir, penisin duyusunu ve bulbospongioz ve iskiokavernöz kasların kasılmasını sağlayan somatik innervasyonu sağlar. Glans penis, korona ve penis derisi çok sayıda serbest sinir ucu içerir ve bu sinir uçlarının lifleri proksimalde birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Penisin dorsal siniri, S2'den S4'e kadar olan ventral boynuzdan kaynaklanan pudental sinirin distal dalıdır. Bu sinirler dokunma, sıcaklık ve ağrı sinyallerini almakla sorumludur. Somatomotor penis sinirleri Onuf çekirdeğindeki S2 ila S4 omurilik segmentlerinden kaynaklanır. Bu sinirler sakral ve pudental sinirlerden geçerek iskiokavernöz ve bulbospongioz kaslarını innerve eder. Somatomotor penis sinirleri sert ereksiyon fazı ve ejakülasyon sırasında bu kasların kasılmasından sorumludur.

T11'den L2'ye kadar olan zincir ganglionları, penisin vasküler düz kas kasılmasından sorumlu olan sempatik innervasyonu sağlar. Sempatik lifler omurilikten geçer ve superior hipogastrik pleksus olarak çıkar. Bu sinirler, pelvik pleksusta ve kavernoza sinirleri olarak son bulur. Sempatik innervasyon, helisen arterlerinin ve trabeküler düz kasın bazal tonik kasılmasından sorumludur ve gevşek bir durumu korur; S2'nin intermediolateral çekirdekleri S4 sakral spinal kord segmentlerine parasempatik innervasyon sağlar. Parasempatik lifler pro-ereksiyoneldir ve penisin vasküler düz kas gevşemesinden sorumludur. Omuriliğin parasempatik çekirdekleri tarafından sağlanan preganglionik lifler pelvik sinirlerden geçer ve pelvik pleksus ve kavernoza sinirlerde superior hipogastrik pleksustan gelen sempatik sinirlere katılır. Otonom sinirlerin seyri ve aort, prostat, mesane ve rektuma yakınlığı, bunları

prosedürler sırasında hasara karşı savunmasız hale getirir. Yaralanma, boşalma sırasında seminal emisyonun bozulmasına ve iatrojenik erektil disfonksiyona neden olabilir<sup>2</sup>.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) teknikleri kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda ereksiyon mekanizmaları için santral sinir sisteminde (SSS) görevli önemli merkezler arasında; hipokampus, hipotalamik paraventrüküler nukleus (HPVN), medial preoptik alan (MPOA) ve lateral preoptik alan (LPOA) sayılabilir<sup>3</sup>. Bunların yanında beyin kökü ve medüller bölgedeki başka merkezler de cinsel işlevlerde görev alır. A-5 katekolamin hücre grubu ve lokus seruleus bölgelerinin de; hipotalamus, talamus, limbik sistem, neokorteks ve spinal korda adrenerjik ileti gönderdiği bilinmektedir. Yine bu bölgede, serotoninergik inhibitör uyarı sağlayıcısı olan nukleus paragigantoseleüler bölgeden projeksiyonlar tespit edilmiştir<sup>3</sup>. Başka bir çalışmada; görsel erotik uyarı karşısında inferior frontal lob, singulat gyrus, insular gyrus, korpus kallozum, talamus, kaudat nukleus, globus pallidus ve inferior temporal loblarda aktivite artışı tespit edilmiştir<sup>4</sup>. Daha önceki PET çalışmalarına ek olarak; Arnov ve ark. ları, sağ subinsular/insular bölgede, klaustrum da dahil olmak üzere ciddi derecede artmış aktivite rapor etmişlerdir<sup>5</sup>.

Eldeki bilgiler ışığında, ereksiyonun santral mekanizmasının işleyişi ile ilgili bir model üretilmiştir. Buna göre; görsel uyarı ile indüklenen cinsel yanıtın nöroanatomik olarak 3 komponenti vardır: i) bilateral inferior temporal kortekslerde bulunan ve görsel uyarıyı cinsel olarak algılamaya yarayan bölge, ii) sağ insula, sağ inferior frontal korteks ve sol singulat kortekste (paralimbik bölgeler) bulunan ve algılanan bilgiyi motivasyonun da etkisiyle işleyen emosyonel/motivasyonel komponent, iii) sol anterior singulat kortekste bulunan ve endokrin ve otonomik fonksiyonları koordine eden fizyolojik komponent<sup>3</sup>.

### 2.3. Vasküler mekanizma

Penise kan akımı, 2 korpus kavernoza besleyen kavernoza arterler tarafından sağlanır. Kavernoza arterlerden kan, kanla dolu sinüzoidleri besleyen helisen arterlere akar. Kan, emisser venlerden sirkumfleks venlere ve daha sonra derin dorsal venden penise geri akar<sup>6,7</sup>. Yeterli cinsel fonksiyon için ereksiyonun sağlanması kadar sürdürülmesi de önemlidir ve peniste kanın geçici olarak tutulmasını sağlayan bir veno-oklüzif mekanizma vardır. Trabeküler düz kas gevşedikçe, ereksiyon sırasında corpora cavernosa'ya kan akışı artar, corpora cavernosa genişler ve emissary venler ve subtunical

venüller baskı altına girer. Emissary venler genişlemiş corpora cavernosa tarafından sıkıştırıldıkça, penisten kanı boşaltma kapasiteleri azalır, kanı geçici olarak peniste "hapseder" ve ereksiyon devam eder. Bu süreç veno-oklüzyon olarak bilinir. Penisin kanla dolması ve cinsel ilişki için sertleşmesi sürecini oluşturan hemodinamik mekanizma 5 evreye ayrılmıştır<sup>8</sup>.

#### 2.3.1. Latent faz

Ereksiyonun ilk evresi, arteryel ve kavernoza düz kasların gevşemesiyle latent evre olarak bilinir. Vasküler direnç büyük ölçüde azalır ve kan, corpora cavernosa'nın sinüzoidlerine hızla akar. Başlangıçta, intrakorporeal basınçta bir artış olmaz, sadece penisin uzunluğunda ve sertliğinde hafif bir artış olur.

#### 2.3.2. Tümesans

Tümesans fazında, penis tam boyutuna ulaştığında, devam eden yüksek kan akışı seviyeleri corpora cavernosa içinde yüksek basınca neden olur. Basınç diyastolik basıncı aşmaya başladığında, sistol sırasında penise kan akışında bir nabız atışı olur.

#### 2.3.3. Tam ereksiyon fazı

Penise kan akışı devam eder ve sinüzoidleri doldurur. Esnek olmayan tunika albuginea tarafından kısıtlanana kadar genişlerler. Bu sırada, emisser venler aracılığıyla dışarı akış kısıtlanır ve intrakavernoza basınç artar. Bu basınç ortalama sistolik kan basıncıyla aynı olduğunda tam ereksiyon meydana gelir. Bu aşamada kanın içeri ve dışarı akışı yaklaşık olarak eşittir ve intrakavernoza basınç sabit kalır.

#### 2.3.4. Rijit ereksiyon fazı

İskiokavernoza kasların kasılması penis sertliğine neden olur ve intrakavernoza basınç sistolik kan basıncının üzerine çıkarır. Kavernoza arterde veya venöz kanallarda çok az akış vardır ve birkaç dakika boyunca penis içinde çok az kan akışı olur. Kas yorgunluğu bu adımı sınırlar ve doku iskemisi riskini ortadan kaldırır.

#### 2.3.5. Detümesans

İskiokavernoza kasların gevşemesi bu fazı başlatır, ancak sempatik uyarı altında kavernoza düz kas da gevşer. Kasılma, sinüzoidal boşluklardan kanı uzaklaştırır. Aynı zamanda, arteriyel vazokonstriksiyon meydana gelir. Penis küçülür, kısılar ve gevşek durumuna geri döner.

## 2.4. Nöral mekanizma

Penise kan akışının nöral kontrolü, kavernoöz arterleri ve trabeküler kasları innerve eden kavernoöz sinir de dahil olmak üzere hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemlerini kontrol eden otonom ereksiyon merkezlerinden gelir. Bu sinirler, düz kasların gevşemesine yol açan yüksek lokal nitrik oksit konsantrasyonlarının uyarır. Sağlıklı ereksiyonun psikojenik kısmı, ses, koku, görme ve dokunma yoluyla duyuşsal aktivasyonun medulla spinalisteki ereksiyon merkezlerini (T11-L2 ve S2-S4) uyarılmasıyla meydana gelir. Bu, MPOA'dan dopamin salınımının uyarılması ve ereksiyonun başlamasıyla sonuçlanır<sup>6,9</sup>. Ayrıca, çok az merkezi katılımı olan refleksijenik bir bileşen de vardır. Doğrudan genital uyarım sırasında, nöronal mesajlar parasempatik otonom sinir sistemi aracılığıyla santral ereksiyon merkezlerine gönderilir<sup>6,9</sup>.

Gece ereksiyonları psikojenik ereksiyon aktivitesinin üçüncü ana bileşenidir ve merkezi sinir sisteminin periferik uyarılar olmadan da ereksiyon oluşturabileceğinin bir göstergesidir. Örneğin uyku sırasındaki ereksiyonlar pontin retiküler formasyon ve amigdala-dan kaynaklanan merkezi kökenlidir. Hızlı göz hareketi (REM) uykusu sırasında ortaya çıkarlar ve sempatik inhibisyonun azalması ve pro-ereksiyon merkezlerinin duyarlılığının artması sonucu oluşurlar.

Androjenler gece ereksiyon aktivitesi üzerinde etkilidir. Testosteron cinsel ilgiyi artırır ve cinsel eylemlerin ve gece ereksiyonlarının sıklığını artırır. Adrenerjik aktivasyon düz kas kasılması ve detumesans ile penisin normal gevşek durumunda rol oynar, buna karşın kolinerjik sinirler adrenerjik etkiyi inhibe eder ve ayrıca endotel nitrik oksit salınımı yoluyla ereksiyonun başlatılması üzerinde daha doğrudan bir etkiye sahiptir.

## 2.5. Penis Düz Kas Tonusunun Fizyolojik Düzenlenmesi

Penis arteriyel ve trabeküler düz kas tonusu penis gevşekliliğini koruyan veya ereksiyonu sağlayan hemodinamik olayları belirler. Gevşek peniste düz kas tonusu artar. Öte yandan penis ereksiyonunda penis düz kasının tonusunda azalma gerekir. Arteriyel ve trabeküler kasılma aktivitesi birkaç faktör tarafından düzenlenir: yeterli düzeyde agonist (nörotransmitterler, hormonlar ve endotel kaynaklı maddeler), yeterli reseptör ekspresyonu, transdüksiyon mekanizmalarının bütünlüğü, kalsiyum homeostazı, kasılma proteinleri arasındaki etkileşim ve düz kas hücreleri arasındaki etkili hücreler arası iletişim (gap-junction)<sup>10</sup>. Gevşetici ve kasıcı faktörleri arasındaki denge ve etkileşim, penis düz kas

tonusunun nihai sonucunu belirler.

Düz kasın kasılması, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun nispeten hızlı bir şekilde artmasına ve kasılma mekanizmasının kalsiyuma duyarlılığına bağlıdır. Kalsiyum duyarlılaştırma mekanizmalarının kasılma ve gevşetici faktörlere net tepkisi, düz kasın tonunu belirler.

## 2.6. Hücresel ve biyokimyasal mekanizma

Ereksiyona yol açan temel biyokimyasal olay, nitrik oksit uyarımı altında öncülü guanozin trifosfattan gelen "ikinci haberci" sıklık guanozin monofosfatın (cGMP) seviyelerinde meydana gelen artıştır. Bu durum, sonuçta düz kas hücre membran geçirgenliğinde bir değişikliğe, düz kasların gevşemesine, bölgesel kan akımının artmasına ve ereksiyona neden olur. cGMP'nin spesifik etkileri, spesifik proteinleri ve iyon kanallarını fosforile eden spesifik bir protein kinazı aktive etmektir. Potasyum kanalları açılır ve kas hücre membranı hiperpolarize olur. Endoplazmik retikulum hücre içi kalsiyumu tutar ve kalsiyum kanalları inhibe olur ve kalsiyum akışı durur. Sitosolik kalsiyum seviyeleri düştükçe düz kas gevşer.

### 2.6.1. Nitrik Oksitin rolü

Eretil fizyolojinin anlaşılmasında etkili yeni tedavilerin yolunu açan en önemli gelişmelerden biri, nitrik oksidin gaz halindeki bir haberci molekül olarak rolünün tanınmasıyla geldi. Nitrik oksit, endojen nitrovazodilatatördür. Vasküler sistemde, endotel doku tarafından salınır ve asetilkolin ve bradikinin gibi vazodilatörler tarafından indüklenen gevşemeyi sağlar<sup>11</sup>. Eretil fizyolojideki temel rolü, hücre içinde cGMP üretimini uyarmaktır. cGMP, vücuttaki çevresel fizyolojik değişikliklere yanıt veren bir mekanizma olarak işlev gören yaygın bir "ikinci haberci"dir. Cinsel aktiviteyle uyarılan kavernoöz sinir sinapslarında nitrik oksit üretildikten sonra hücreye yayılır ve guanilat siklaza bağlanarak onu aktive eder. Bu enzim öncül guanozin trifosfattan cGMP üretimini katalize eder. cGMP etkisini bir dizi hücre içi protein kinaz üzerindeki etkileriyle gösterir<sup>12</sup>. Nitrik oksit, endotel hücrelerinde ve nöronlarda yaygın olarak bulunan bir nitrik oksit sentaz (NOS) ailesinden biri tarafından sentezlenir. NOS, oksijen varlığında ve düşük seviyelerde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat varlığında aktif hale gelir. Buna karşılık, arjinin amino asit varlığı NOS'u inhibe eder. NOS üzerindeki önemli etkiler kalsiyum ve kalsiyum bağlayıcı protein kalmodulindir. Hücre içindeki kalsiyum seviyeleri arttığında, kalsiyum kalmodulin'e

bağlanır ve bu kompleks NOS'a bağlanır ve onu aktive eder. Nitrik oksit daha sonra sentezlenir ve hücre içindeki kalsiyum seviyeleri düşene kadar salınır, bu sırada nitrik oksit üretimi azalır<sup>12</sup>.

### 2.6.2. Fosfodiesteraz enzimi

Bir dizi fosfodiesteraz enzimi cGMP yolunu düzenler. Özellikle, fosfodiesterazlar cGMP'yi (düz kas gevşemesini ve ereksiyon fonksiyonunu uyaran) 5'-GMP'ye (düz kas gevşemesini uyarmayan) metabolize etmek için hareket eder. Fosfodiesteraz tip 5, corpora cavernosa'daki bu enzimlerin en önemlisidir<sup>13</sup>. Fosfodiesteraz-5'in etkisi düz kas kasılması ve ereksiyon fonksiyonunun kaybıdır<sup>7</sup>.

### 2.7. Ejakülasyon sonrası fizyoloji

Ejakülasyon sonrası penis, parasempatik aktivitenin daha düşük seviyede olması ve bazal sempatik tonusun korunmasıyla birlikte yavaş yavaş ereksiyonunu kaybeder. Penis flask olduğunda (normal durum), kavernoza düz kas semikontraktedir<sup>3</sup>. Penisin normal flask durumu 3 faktörle ilişkilidir: intrinsek miyojenik aktivite (küçük arter ve arteriol düz kasların damar lümeninin ani genişlemesine verdiği kasılma tepkisi), adrenerjik nörotransmisyon ve prostaglandin E<sub>2</sub>-alfa ve endotelinler gibi endotelden türetilen kasılma faktörleri<sup>3</sup>.

## 3. EJAKÜLASYON FİZYOLOJİSİ

Ejakülasyon, cinsel doruk noktasına (seksüel climax) ve orgazma eşlik eden üretra meatusundan seminal sıvının zorla atılmasını içerir. Ancak ejakülasyon, orgazm ile karıştırılmamalıdır. Orgazm, bir merkezi sinir sistemi fenomenidir ve cinsel uyarılmanın zirvesinde yaşanan duyumlarla karakterize edilen ejakülasyondan farklı bir durumdur.

Ejakülasyon, ağırlıklı olarak otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen fizyolojik bir süreçtir. İki ana aşamadan oluşur: emisyon ve ekspülsiyon. Ejakülasyonda rol oynayan ana organlar distal epididim, vas deferens, seminal vezikül, prostat, prostatik üretra ve mesane boynudur<sup>14</sup>.

### 3.1. Emisyon fazı

Emisyon fazındaki ilk adım, seminal sıvının mesaneye retrograd geçişini önlemek için mesane boynunun kapatılmasıdır. Bunu, asit fosfataz, sitrik asit ve çinko içeren prostat salgılarının (semen hacminin %10'u) vas deferens'ten gelen (hacmin %10'u) spermatozoa ile

karıştırılarak prostatik üretraya atılması izler. Daha sonra, fruktoz içeren seminal vezikül sıvısı bu karışımı alkalileştirir. Seminal vezikül sıvısı semen hacminin %75-80'ini oluşturur. Seminal sıvının az bir kısmını Cowper bezleri ve periüretral bezler üretir<sup>15,16</sup>. Ejakülasyon sürecinde yer alan organlar, pelvik pleksustan hem sempatik hem de parasempatik yoğun otonomik sinir uyarısı alır. Pelvik pleksus, rektumun her iki tarafında retroperitoneal olarak, seminal vezikülün lateralinde ve posteriorunda yer alır<sup>17</sup>. Hipogastrik ve pelvik sinirlerin yanı sıra kaudal paravertebral sempatik zincirden de nöronal girdi alır<sup>18</sup>. Sempatik nöronlar ejakülasyon sürecinde baskın rol oynar. Sinir terminalleri öncelikli olarak norepinefrin salgılar, ancak asetilkolin ve nonadrenerjik/nonkolinerjik gibi diğer nörotransmitterler de önemli roller oynar<sup>19</sup>. Hipogastrik pleksusun emisyonundaki rolü en iyi klinik olarak, testis kanseri için sinir koruyucu olmayan para-aortik lenf nodu diseksiyonundan sonra emisyon kaybı ve paraplejik erkeklerde superior hipogastrik pleksusun elektriksel stimülasyonu yoluyla emisyonun indüklenmesiyle gösterilmiştir<sup>20</sup>. Genital uyarımdan gelen girdi, emisyon üretmek için nöral sakral spinal seviyede entegre edilir<sup>21</sup>. Boşalmanın emisyon aşaması da önemli ölçüde beyin kontrolü altındadır ve fiziksel veya görsel erotik uyarımla başlatılabilir<sup>22</sup>.

### 3.2. Ekspülsiyon fazı

Ekspülsiyon, ejakülasyon süreci doruk noktasına ulaştığında, emisyonu takiben, semenin bulbospongiosus ve ischiocavernosus kaslarına ek olarak pelvik çizgili kasların ritmik kasılmaları yoluyla üretra meatusundan dışarı atılmasını ifade eder<sup>23</sup>. Anterograd semen atılımını sağlamak için mesane boynu kapalı kalırken, eksternal üretral sfinkter açıktır. Eksternal sfinkter ve pelvik kas sistemi somatik kontrol altındadır; ancak, istemli kontrolün atılım sürecinde rol oynadığına dair bir kanıt yoktur<sup>14</sup>. Ekspülsiyonu neyin tetiklediği kesin olarak bilinmemektedir. Seminal sıvının prostatik üretraya atılması sırasında bir spinal merkezin tetiklendiği öne sürülmüştür<sup>24</sup>. Ancak, klinik ve deneysel çalışmalarla bu görüşü çürüten kanıtlar vardır. Örneğin, radikal prostatektomili hastalarda "kuru ejakülasyon" görülmesine rağmen orgazm sırasında ritmik kasılmalar yaşayabilirler<sup>23,25,26</sup>. Bu, sıçanlarda spinal ejakülasyon merkezi olarak bilinen "spinal generator ejaculatio-n (SGE)" bölgesinin tanımlanmasına ek olarak, belirli bir omurilik aktivasyon eşiğine ulaşıldıktan sonra, emisyon yoluyla başlatılan sürecin bir devamı olduğu varsayımına yol açtı<sup>14,27</sup>.

### 3.3. Ejakülasyonun nöral kontrolü

#### 3.3.1. Periferik sinir sistemi

##### 3.3.1.1. Duysal Afferentler

Penisten gelen ana duysal girdi, penisin dorsal sinirinden (pudental sinir duysal dalı) gelir ve bu sinir glans, prepişium ve penis şaftından gelen duyuları iletir. Spinal kordun alt lomber ve üst sakral (L5-S1) segmentine sinyaller iletir<sup>28</sup>. Glans, Krause Finger cisimcikleri adı verilen kapsüllenmiş sinir uçlarını içerirken, kalan penis şaftı serbest sinir uçlarını içerir. Bu cisimciklerin, perine, testisler ve penis şaftı gibi diğer genital bölgelerden gelen uyarımla güçlendirilmesi, ejakülasyon sürecinde önemli bir rol oynar<sup>29</sup>. İkincil afferent yol, hipogastrik sinirden gelir ve paravertebral sempatik zincirden geçerek torakolomber dorsal kökler (Spinal kordun T12-L2 segmenti) aracılığıyla omuriliğe girer<sup>30</sup>. Duysal afferentler, omuriliğin medial dorsal boynuzunda ve dorsal gri komissüründe sonlanır<sup>31</sup>.

##### 3.3.1.2. Efferentler

Efferent periferik sinir sistemi sempatik, parasempatik ve motor sinir bileşenlerinden oluşur<sup>32</sup>. Ejakülasyona katılan preganglionik sempatik hücre gövdelerinin soması, intermediolateral hücre sütununda ve torakolomber segmentlerin (T12-L1) merkezi otonomik bölgesinde yer almaktadır<sup>33</sup>. Preganglionik sempatik lifler spinal kordun ventral köklerinden çıkar ve paravertebral sempatik zincir boyunca ilerleyerek ya doğrudan splanknik sinir aracılığıyla ya da önce çölyak süperior mezenterik ganglionlarda ve sonra intermezenterik sinir aracılığıyla inferior mezenterik ganglionlara iletilir<sup>34</sup>. Hipogastrik sinir daha sonra inferior mezenterik ganglionlardan çıkarak parasempatik pelvik sinire katılır ve pelvik pleksusu oluşturur, bu da lifleri boşalma yapılarına gönderir<sup>35</sup>. Preganglionik parasempatik hücre gövdeleri sakral parasempatik çekirdekte bulunur. Sakral parasempatik çekirdek nöronları daha sonra pelvik sinir yoluyla pelvik pleksusta bulunan postganglionik parasempatik hücrelere gider. Ejakülasyonda rol alan motor nöronlar sakral spinal korddaki Onuf çekirdeğinde bulunur ve pudental sinirin motor bileşeninden lifler alarak bulbospongiosus, ischiokavernosus ve eksternal üretral sfinkter de dahil olmak üzere pelvik kaslara ulaşır<sup>36</sup>.

#### 3.3.2. Santral sinir sistemi

##### 3.3.2.1. Spinal ağ

Torakolomber sempatik, sakral parasempatik (esas olarak sakral parasempatik çekirdek) ve sakral somatik

Onuf çekirdeği ejakülasyon spinal çekirdekleri, periferik ve serebral girdinin bütünleştirilmesinde ve ejakülasyona katılan pelvipiperineal yapılara çıktının koordin edilmesinde önemli bir rol oynar<sup>32</sup>. Diğer bir spinal merkez ise L3-L4 spinal segmentlerinin lamina X ve VII'sinde yer alan SGE'dir<sup>37</sup>. Spinal generator ejakulasyon, pelvisi innerve eden preganglionik sempatik ve parasempatik nöronların yanı sıra talamusun parvosellüler subparafasiküler çekirdeğine lifler yansıtan lomber spinotalamik hücreler adı verilen spinal internöronları içerir<sup>27</sup>. Anestezi altındaki sıçanlarda SGE uyarımı, hareketli spermatozoa toplanmasıyla sonuçlanan tam bir ejakülasyon tepkisini ortaya çıkarır<sup>38</sup>.

##### 3.3.2.2. Serebral ağ

Ejakülasyonda beyindeki duysal ve motor bölgeler önemli rol oynar ve bu işlem son derece koordineli ve entegre bir merkezi işlem gerektirir. Holstege ve ark.'nın<sup>39</sup> pozitron emisyon tomografisi kullanarak yaptığı çalışma, beyindeki belirli bölgelerin orgazm ve ejakülasyon sürecinde aktive olduğunu göstermiştir. Ayrıca, beyindeki belirli bölgelerin ejakülasyon sürecinde oynadığı rol, hayvan immünohistokimyasal çalışmalarında Fos protein ekspresyonu gösterilmesiyle<sup>40-43</sup> ve ratlarda serotonin 1A alt tipi reseptör agonisti olan bir preejakülatuvar farmakolojik ajan kullanılarak doğrulanmıştır<sup>44</sup>. Bunlar, stria terminalisin posteromedial yatak çekirdeği, subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmı, posterodorsal preoptik çekirdek ve posterodorsal medial amigdaloid çekirdek içindeki ayrı alanlardır. Anatomik ve fonksiyonel çalışmalarla gösterildiği üzere, cinsel davranışı kontrol etmede köklü bir role sahip olan hipotalamusun MPOA'sına bu bölgeleri bağlayan karşılıklı bağlantılar vardır<sup>41,42,45</sup>. Medial preoptik alanın elektriksel veya kimyasal uyarımı ejakülasyonu tetiklerken<sup>46-48</sup>, bir MPOA lezyonunun ejakülasyonun her iki fazını da ortadan kaldırdığı gösterilmiştir<sup>49</sup>. Nöroanatomik çalışmalarda MPOA'nın ejakülasyon için spinal merkezlere doğrudan bağlantıları bulunmamıştır; ancak, MPOA'nın ejakülasyonda rol oynayan beyindeki diğer bölgelere, örneğin paraventriküler çekirdek (PVN), periaqueductal gri cevher ve paragigantosellüler çekirdek (nPGi)'ye projeksiyonları vardır<sup>50-52</sup>.

Ratlarda PVN, lumbosakral spinal korddaki otonomik preganglionik nöronlara ek olarak L5-L6 spinal segmentinde bulunan pudental motor nöronlara projeksiyon yapar<sup>53,54</sup>. Ayrıca beyin sapındaki nPGi'ye de projeksiyon yapar<sup>55</sup>. N-metil-D-aspartat (NMDA) ile PVN'nin bilateral lezyonları ejakülat ağırlığında üçte bir oranında azalmaya neden olur<sup>56</sup>. Subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmının, stria terminalisin ya-

tak çekirdeğine, medial amigdala (MeA) ve MPOA'ya projeksiyonlar gönderdiği<sup>53,57</sup> ve lomber spinotalamik hücrelerden<sup>37</sup> girdi aldığı bulunmuştur. Bu bölgelerin kesin rolü hala belirsizdir ancak muhtemelen genital sinyallerin MPOA'ya iletilmesinde rol oynamaktadırlar<sup>40,42</sup>. Beyin sapı bölgeleri (nPGi ve periaqueductal gri cevher) son zamanlarda giderek artan bir ilgi görmektedir. nPGi çekirdeğinin ejakülasyonda muhtemelen inhibitör bir rol oynadığı, ejakülasyonun ekspülsiyon fazı için oluşturulan bir rat modeli olan üretrogenital refleks deneysel modelinde agösterilmiştir<sup>58,59</sup>. Aynı model kullanılarak, periaqueductal gri cevherin ejakülasyon süreci için önemli olduğu, muhtemelen MPOA ve nPGi arasında bir röle görevi gördüğü bulunmuştur<sup>60</sup>.

### 3.3.3. Ejakülasyonun nörokimyasal regülasyonu

#### 3.3.3.1. Dopaminerjik Kontrol

İki dopamin reseptörü ailesi vardır, D1 benzeri (D1 ve D5 reseptörleri) ve D2 benzeri (D2, D3 ve D4 reseptörleri)<sup>32</sup>. Ratlarda, D2 benzeri reseptörlerin ejakülasyonu uyardığı<sup>61,62</sup> ve anestezi altındaki ratlarda bile ejakülasyonu tetiklediği bilinmektedir<sup>63,64</sup>. D3 reseptör agonisti 7-OH-DPAT'ın sistemik enjeksiyonunun uyarılmayı etkilemeden sıçanlarda ejakülasyonu tetiklediği gösterilmiştir<sup>65,66</sup>. Ayrıca, doğrudan serebral ventriküllere veya MPOA'ya enjekte edildiğinde anestezi altındaki ratlarda ejakülasyonu tetikler ve etki D2 antagonisti tarafından değil, D3 tarafından özel olarak tersine çevrilir<sup>67,68</sup>. D3 reseptör blokajının ratlarda ejakülasyonun ekspülsiyon fazını engellediği ve ejakülasyonun latans süresini uzattığı gösterilmiştir<sup>69</sup>.

#### 3.3.3.2. Seratonerjik kontrol

Kanıtlar, serotoninin (5HT) ejakülasyonu inhibe ettiğini göstermektedir<sup>70</sup>. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), 5HT tonusunu artırarak ejakülasyonun bozulmasına neden olur ve bu da prematür ejakülasyonun klinik kullanımını sağlar. Bu inhibitör etkinin beyinde meydana gelmesi muhtemeldir<sup>71</sup>, çünkü medulla spinaliste 5HT'nin ejakülasyon üzerine etkisi muhtemelen stimülasyondur<sup>72</sup>. Amfetamin türevi p-kloroamfetamin, sinaptik aralıkta aniden 5HT salınımına yol açarak, tam medulla spinalis lezyonu olan anestezi uygulanmış ratlarda ejakülasyonu tetikler<sup>72</sup>. İntratekal serotonin veya SSRİ enjeksiyonu, ekspülsiyon fazının uzamasına yol açar<sup>71</sup>. 5HT için 14 reseptör alt tipi vardır ve ejakülasyonda rol oynayanlar 1A, 1B ve 2C'dir<sup>73</sup>. Her reseptör alt tipi için tek bir etki belirlemek zordur, çünkü her reseptör merkezi sinir sistemi için

deki konumuna bağlı olarak ejakülasyonu stimüle veya inhibe edebilir (46).

#### 3.3.3.3. Nitrik Oksit

Nitrik oksit, boşalma sürecinde inhibitör bir role sahiptir<sup>15</sup>. Merkezi olarak, intratekal sildenafil, MPOA'da NO ve siklik guanozin monofosfat seviyelerinin yükselmesine neden olarak periferik sempatik tonusun azalmasına ve ejakülasyonun inhibisyonuna neden olur<sup>74</sup>. Bir NO sentaz inhibitörü olan N-Nitro-L-arginin metil-ester enjeksiyonunun, ratlarda seminal emisyon sayısını artırdığı ve ilk seminal emisyon kadar olan latansı azalttığı gösterilmiştir<sup>75</sup>. Periferik olarak, seminal vezikül, vas deferens, prostat ve üretrada nitronerjik innervasyon ve NO sentaz bulunmuştur<sup>76-78</sup>. Bu nedenle, PDE5 inhibitörleri veya NO donörleri gibi ilaçlar, seminal vezikül kasılmasının azalmasıyla ilişkilidir ve seminal emisyonu engeller<sup>75</sup>. L-nitroarginin-metilester gibi NO inhibitörlerinin uygulanması, insan seminal vezikül kasılmasını azaltır<sup>79</sup>, gine domuzlarında vazal kasılmayı engeller<sup>80</sup> ve ratlarda ejakülasyon latansini azaltır<sup>81</sup>.

### 3.3.4. Ejakülasyonun hormonal regülasyonu

#### 3.3.4.1. Oksitosin

Oksitosin, hipotalamusun supraoptik ve PVN'sinde sentezlenen ve posterior hipofiz bezinden salgılanan bir oligopeptittir. Oksitosin serum seviyesi, ejakülasyondan sonra normal seviyelerin %20-%360'ı arasındaki seviyelere yükselir ve ejakülasyondan 10 dakika sonra bazal seviyeye ulaşır<sup>82</sup>. İnsanlarda ve hayvanlarda farmakolojik oksitosin uygulaması, ejakülattaki spermatozoa artışına neden olur<sup>83</sup>, bu da oksitosinin erkek genital yol hareketliliğinde bir rolü olduğunu doğrular. Özellikle güçlü epididim kasılmalarını ve sperm hareketliliğini artırdığı bulunmuştur<sup>84</sup>. Periferik oksitosin reseptörlerinin epididim ve tunika albuginea (epitel hücrelerden daha çok düz kaslarda) ve daha az oranda vas deferens ve seminal vezikülde yüksek oranda eksprese edildiği bulundu<sup>84</sup>. Oksitosin, endotelin-1 ile birlikte epididim üzerinde sinerjik etkiye sahiptir ve burada epididimal kasılmayı artırır ve spermatozoayı ileri doğru iter<sup>82,85</sup>. Erkek sıçanlarda serebral ventriküllere oksitosin enjeksiyonunun, ejakülasyon latansini ve postejakülatuvar refrakter periyodu kısaltarak ejakülasyonu kolaylaştırdığı<sup>86</sup>, oysa bu etkilerin serebral ventriküllere enjekte edilen oksitosin reseptör antagonisti (d(CH2)5-Tyr(Me)-[Orn8]vazotosin) ile engellendiği gösterilmiştir<sup>87</sup>.

### 3.3.4.2. Prolaktin

Hiperprolaktineminin erkek cinsel isteği üzerinde belirgin bir inhibitör etkisi vardır<sup>88</sup>. Erkeklerde orgazmdan sonra serum PRL seviyelerinde (15–20 ng/mL) mütevazı bir artış tespit edilmiştir ve bu, orgazm sonrası refrakter döneme katkıda bulunabilir<sup>89</sup>. Bazı araştırmacılar, düşük PRL seviyesinin prematür ejakülasyonun bir nedeni olduğunu, PRL seviyelerinin de yaşam boyu veya edinilmiş prematür ejakülasyon olan erkeklerde benzer şekilde düşük olduğunu öne sürmüşlerdir<sup>90</sup>.

### 3.3.4.3. Tiroid hormonları

Ratlarda, L-tiroksin uygulamasının bulbospongiosus kontraktıl aktivitesini ve seminal vezikül kontraksiyon sıklığını artırdığı gösterilmiştir<sup>91</sup>. Klinik olarak, hipertiroidizmin bir belirtici olan baskılanmış TSH prevalansının, normal boşalma zamanlaması bildiren hastalara göre prematür ejakülasyonu olan hastalarda iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>92</sup>. Prospektif bir çalışmada, hipertiroidizmde prematür ejakülasyon prevalansının %72 olduğunu ve bunun tedaviden sonra azaldığı gösterilmiştir<sup>93</sup>. Corona ve ark.<sup>82</sup> tarafından yapılan bir meta-analiz, prematür ejakülasyonu olan hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında hipertiroidizmin üç kat arttığını gösterdi; bu bulgu, yaşam boyu prematür ejakülasyonu olan hastalardan ziyade edinilmiş tipte daha belirgindi. Ayrıca, hipertiroidizmin tedavisi üzerine intravajinal ejakülasyon latens süresinde bir artış gösterdiler. Bu bulgular, tiroid hormonlarının ejakülasyon refleksini etkilediğini ve ejakülasyon disfonksiyonu olan hastaların tiroid hormonu anormallikleri açısından taranmasının haklı olduğunu göstermektedir<sup>82</sup>.

### 3.3.4.4. Östrojenler

Estradiol, epididimal kontraktılite, lüminal sıvı reabsorpsiyonu ve sperm konsantrasyonunun düzenlenmesi yoluyla ejakülasyonun emisyon fazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar<sup>94,95</sup>. Epididimdeki bu rol, Dünya Sağlık Örgütü tarafından idiyopatik oligospermi için birinci basamak tedavi olarak Tamoksifen'in önerilmesinin nedenidir<sup>96</sup>.

### 3.3.4.5. Androjenler

Testosteron (T), merkezi ve periferik androjen reseptörleri aracılığıyla, özellikle libido üzerinde olmak üzere erkek cinsel işlevi üzerinde iyi bilinen bir role sahiptir<sup>97</sup>. Düşük T seviyeleri gecikmiş ejakülasyon ile ilişkilendirilirken, yüksek seviyeler prematür ejakülasyon ile iliş-

kilendirilmiştir<sup>82</sup>. Bunun nedeni muhtemelen emisyon fazının T'den etkilenen NO-PDE5 sistemine dayanmasıdır<sup>97,98</sup>. Testosteron, MPOA'daki ve merkezi sinir sistemindeki diğer alanlardaki androjen reseptörleri aracılığıyla ejakülasyon refleksinin kontrolünü kolaylaştırır<sup>99</sup>. Ayrıca ejakülasyonda rol oynayan pelvik taban kasları androjene bağımlıdır<sup>100</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Ralph DJ. Normal erectile function. *Clin Cornerstone*. 2005;7(1):13-18. doi:10.1016/s1098-3597(05)80044-4
2. Panchatsharam PK, Durland J, Zito PM. *Physiology, Erection*. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513278/>.
3. Lue TF. *Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction*. Campbell's Urology, 10th Ed. Editors: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012;688-720.
4. Park K, Seo JJ, Kang HK, Ryu SB, Kim HJ, Jeong GW. A new potential of blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI for evaluating cerebral centers of penile erection. *Int J Impot Res*. 2001;13(2):73-81. doi:10.1038/sj.ijir.3900649
5. Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, et al. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain*. 2002;125(Pt 5):1014-1023. doi:10.1093/brain/awf108
6. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can*. 2004;170(9):1429-1437. doi:10.1503/cmaj.1020049
7. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1802-1813. doi:10.1056/NEJM200006153422407
8. M-nhasS, Ralph DJ, Pryor JR *Male Sexual Function*. In: Mundy AR, F-tzpatrickJM, Neal DE, George NJR, Editors. *Scientific Basis of Urology*. London: Taylor & Francis; 2004. p. 321-41.
9. Goldstein I. The Central Mechanism of Sexual Function. Available from: URL: <http://www.bumc.bu.edu/dept/content.aspx?DepartmentID=371&pageID=7018>.
10. Christ GJ. The penis as a vascular organ. The importance of corporal smooth muscle tone in the control of erection. *Urol Clin North Am*. 1995;22(4):727-745.
11. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 1988;12(4):365-372. doi:10.1161/01.hyp.12.4.365
12. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol*. 1997;157(1):320-324.
13. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1996;8(2):47-52.
14. Giuliano F, Clément P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol*. 2005;48(3):408-417. doi:10.1016/j.eururo.2005.05.017
15. Sheu, G.; Revenig, LM.; Hsiao, W. Physiology of ejaculation. In: Mulhall, JP.; Hsiao, W., editors. *Men's sexual health and fertility*. Springer Science; New York: 2014. p. 13-29.
16. Master VA, Turek PJ. Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2001;28(2):363-375, x. doi:10.1016/s0094-0143(05)70145-2
17. Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol*. 1987;138(6):1402-1406. doi:10.1016/s0022-5347(17)43655-x
18. Keast, JR. Pelvic ganglia. In: McLahlan, EM., editor. *Autonomic ganglia*. Harwood Academic; Luxemburg: 1995. p. 445-79.



19. Dail WG, Moll MA, Weber K. Localization of vasoactive intestinal polypeptide in penile erectile tissue and in the major pelvic ganglion of the rat. *Neuroscience*. 1983;10(4):1379-1386. doi:10.1016/0306-4522(83)90119-7
20. Brindley GS, Sauerwein D, Hendry WF. Hypogastric plexus stimulators for obtaining semen from paraplegic men. *Br J Urol*. 1989;64(1):72-77. doi:10.1111/j.1464-410x.1989.tb05526.x
21. Ver Voort SM. Ejaculatory stimulation in spinal-cord injured men. *Urology*. 1987;29(3):282-289. doi:10.1016/0090-4295(87)90072-0
22. Comarr AE. Sexual function among patients with spinal cord injury. *Urol Int*. 1970;25(2):134-168. doi:10.1159/000279669
23. Gerstenberg TC, Levin RJ, Wagner G. Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. *Br J Urol*. 1990;65(4):395-402. doi:10.1111/j.1464-410x.1990.tb14764.x
24. McKenna KE, Chung SK, McVary KT. A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *Am J Physiol*. 1991;261(5 Pt 2):R1276-85. doi:10.1152/ajpregu.1991.261.5.R1276
25. Bergman B, Nilsson S, Petersén I. The effect on erection and orgasm of cystectomy, prostatectomy and vesiculectomy for cancer of the bladder: a clinical and electromyographic study. *Br J Urol*. 1979;51(2):114-120. doi:10.1111/j.1464-410x.1979.tb02843.x
26. Holmes GM, Sachs BD. The ejaculatory reflex in copulating rats: normal bulbospongiosus activity without apparent urethral stimulation. *Neurosci Lett*. 1991;125(2):195-197. doi:10.1016/0304-3940(91)90026-p
27. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*. 2002;297(5586):1566-1569. doi:10.1126/science.1073885
28. Núñez R, Gross GH, Sachs BD. Origin and central projections of rat dorsal penile nerve: possible direct projection to autonomic and somatic neurons by primary afferents of nonmuscle origin. *J Comp Neurol*. 1986;247(4):417-429. doi:10.1002/cne.902470402
29. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the prostatic sensibility of the human glans penis. *Brain Res*. 1986;371(2):205-230. doi:10.1016/0006-8993(86)90357-4
30. Baron R, Jänig W. Afferent and sympathetic neurons projecting into lumbar visceral nerves of the male rat. *J Comp Neurol*. 1991;314(3):429-436. doi:10.1002/cne.903140302
31. McKenna KE, Nadelhaft I. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol*. 1986;248(4):532-549. doi:10.1002/cne.902480406
32. Clement, P.; Giuliano, F. Physiology of ejaculation. In: Mulhall, JP; Incrocci, L.; Goldstein, I., editors. Cancer and sexual health. Springer Science; New York: 2011. p. 77-89.
33. Morgan C, deGroat WC, Nadelhaft I. The spinal distribution of sympathetic preganglionic and visceral primary afferent neurons that send axons into the hypogastric nerves of the cat. *J Comp Neurol*. 1986;243(1):23-40. doi:10.1002/cne.902430104
34. Owman, C.; Stjernquist, M. The peripheral nervous system. In: Bjorklund, A.; Hokfelt, T.; Owman, C., editors. Handbook of chemical neuroanatomy. Elsevier Science; Amsterdam, The Netherlands: 1988. p. 445-544.
35. Nadelhaft I, Booth AM. The location and morphology of preganglionic neurons and the distribution of visceral afferents from the rat pelvic nerve: a horseradish peroxidase study. *J Comp Neurol*. 1984;226(2):238-245. doi:10.1002/cne.902260207
36. Schröder HD. Anatomical and pathoanatomical studies on the spinal efferent systems innervating pelvic structures. 1. Organization of spinal nuclei in animals. 2. The nucleus X-pelvic motor system in man. *J Auton Nerv Syst*. 1985;14(1):23-48. doi:10.1016/0165-1838(85)90123-7
37. Coolen LM, Veening JG, Wells AB, Shipley MT. Afferent connections of the parvocellular subparafascicular thalamic nucleus in the rat: evidence for functional subdivisions. *J Comp Neurol*. 2003;463(2):132-156. doi:10.1002/cne.10739
38. Borgdorff AJ, Bernabé J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol*. 2008;54(2):449-456. doi:10.1016/j.euro.2008.03.043
39. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AMJ, Meiners LC, van der Graaf FHCE, Reinders AATS. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003;23(27):9185-9193. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-27-09185.2003
40. Hamson DK, Watson N V. Regional brainstem expression of Fos associated with sexual behavior in male rats. *Brain Res*. 2004;1006(2):233-240. doi:10.1016/j.brainres.2004.01.072
41. Heeb MM, Yahr P. Anatomical and functional connections among cell groups in the gerbil brain that are activated with ejaculation. *J Comp Neurol*. 2001;439(2):248-258. doi:10.1002/cne.1346
42. Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: a combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol*. 1998;397(3):421-435. doi:10.1002/(sici)1096-9861(19980803)397:3<421::aid-cne8>3.0.co;2-4
43. Kollack-Walker S, Newman SW. Mating-induced expression of c-fos in the male Syrian hamster brain: role of experience, pheromones, and ejaculations. *J Neurobiol*. 1997;32(5):481-501. doi:10.1002/(sici)1097-4695(199705)32:5<481::aid-neu4>3.0.co;2-1
44. Coolen LM, Olivier B, Peters HJ, Veening JG. Demonstration of ejaculation-induced neural activity in the male rat brain using 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT. *Physiol Behav*. 1997;62(4):881-891. doi:10.1016/s0031-9384(97)00258-8
45. Meisel, R.; Sachs, B. The physiology of male sexual behavior. In: Knobil, E.; Neill, J., editors. The physiology of reproduction. Raven; New York: 1994. p. 3-105.
46. Pehek EA, Thompson JT, Hull EM. The effects of intracranial administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and seminal emission in the rat. *Brain Res*. 1989;500(1-2):325-332. doi:10.1016/0006-8993(89)90328-4
47. Marson L, McKenna KE. Stimulation of the hypothalamus initiates the urethrogonal reflex in male rats. *Brain Res*. 1994;638(1-2):103-108. doi:10.1016/0006-8993(94)90638-6
48. Larsson K, van Dis H. Seminal discharge following intracranial electrical stimulation. *Brain Res*. 1970;23(3):381-386. doi:10.1016/0006-8993(70)90064-8
49. Arendash GW, Gorski RA. Effects of discrete lesions of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area or other medial preoptic regions on the sexual behavior of male rats. *Brain Res Bull*. 1983;10(1):147-154. doi:10.1016/0361-9230(83)90086-2
50. Simerly RB, Swanson LW. Projections of the medial preoptic nucleus: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. *J Comp Neurol*. 1988;270(2):209-242. doi:10.1002/cne.902700205
51. Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. Reciprocal connections between the medial preoptic area and the midbrain periaqueductal gray in rat: a WGA-HRP and PHA-L study. *J Comp Neurol*. 1992;315(1):1-15. doi:10.1002/cne.903150102
52. Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. The organization of preoptic-medullary circuits in the male rat: evidence for interconnectivity of neural structures involved in reproductive behavior, antinociception and cardiovascular regulation. *Neuroscience*. 1999;91(3):1103-1116. doi:10.1016/s0306-4522(98)00677-0
53. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res*. 1976;117(2):305-312. doi:10.1016/0006-8993(76)90738-1

54. Luiten PG, ter Horst GJ, Karst H, Steffens AB. The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. *Brain Res.* 1985;329(1-2):374-378. doi:10.1016/0006-8993(85)90554-2
55. Bancila M, Vergé D, Rampin O, et al. 5-Hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors on spinal neurons controlling penile erection in the rat. *Neuroscience.* 1999;92(4):1523-1537. doi:10.1016/s0306-4522(99)00082-2
56. Ackerman AE, Lange GM, Clemens LG. Effects of paraventricular lesions on sex behavior and seminal emission in male rats. *Physiol Behav.* 1997;63(1):49-53. doi:10.1016/s0031-9384(97)00386-7
57. Canteras NS, Simerly RB, Swanson LW. Organization of projections from the medial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. *J Comp Neurol.* 1995;360(2):213-245. doi:10.1002/cne.903600203
58. Marson L, McKenna KE. The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain Res.* 1990;515(1-2):303-308. doi:10.1016/0006-8993(90)90611-e
59. Marson L, McKenna KE. A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Exp Brain Res.* 1992;88(2):313-320. doi:10.1007/BF02259106
60. Marson L. Lesions of the periaqueductal gray block the medial preoptic area-induced activation of the urethro-genital reflex in male rats. *Neurosci Lett.* 2004;367(3):278-282. doi:10.1016/j.neulet.2004.06.026
61. Ferrari F, Giuliani D. The selective D<sub>2</sub> dopamine receptor antagonist eticlopride counteracts the ejaculatory pre-erectile induced by the selective D<sub>2</sub> dopamine agonist SND 919 in the rat. *Life Sci.* 1994;55(14):1155-1162. doi:10.1016/0024-3205(94)00244-4
62. Ferrari F, Giuliani D. Sexual attraction and copulation in male rats: effects of the dopamine agonist SND 919. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995;50(1):29-34. doi:10.1016/0091-3057(94)00226-9
63. Clément P, Bernabé J, Kia HK, Alexandre L, Giuliano F. D<sub>2</sub>-like receptors mediate the expulsion phase of ejaculation elicited by 8-hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetralin in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316(2):830-834. doi:10.1124/jpet.105.092411
64. Stafford SA, Coote JH. Activation of D<sub>2</sub>-like receptors induces sympathetic climactic-like responses in male and female anaesthetized rats. *Br J Pharmacol.* 2006;148(4):510-516. doi:10.1038/sj.bjp.0706763
65. Ferrari F, Giuliani D. Behavioral effects induced by the dopamine D<sub>3</sub> agonist 7-OH-DPAT in sexually-active and -inactive male rats. *Neuropharmacology.* 1996;35(3):279-284. doi:10.1016/0028-3908(95)00183-2
66. Ahlenius S, Larsson K. Effects of the dopamine D<sub>3</sub> receptor ligand 7-OH-DPAT on male rat ejaculatory behavior. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995;51(2-3):545-547. doi:10.1016/0091-3057(94)00390-5
67. Clément P, Bernabé J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation induced by i.c.v. injection of the preferential dopamine D<sub>3</sub> receptor agonist 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetralin in anesthetized rats. *Neuroscience.* 2007;145(2):605-610. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.12.003
68. Kitrey ND, Clément P, Bernabé J, Alexandre L, Giuliano F. Microinjection of the preferential dopamine receptor D<sub>3</sub> agonist 7-hydroxy-N, N-di-n-propylaminotetralin hydrobromide into the hypothalamic medial preoptic area induced ejaculation in anesthetized rats. *Neuroscience.* 2007;149(3):636-641. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.06.051
69. Clément P, Pozzato C, Heidbreder C, Alexandre L, Giuliano F, Melotto S. Delay of ejaculation induced by SB-277011, a selective dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist, in the rat. *J Sex Med.* 2009;6(4):980-988. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01173.x
70. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci.* 2007;30(2):79-84. doi:10.1016/j.tins.2006.12.002
71. Clément P, Bernabé J, Gengo P, et al. Supraspinal site of action for the inhibition of ejaculatory reflex by dapoxetine. *Eur Urol.* 2007;51(3):825-832. doi:10.1016/j.eururo.2006.10.011
72. Stafford SA, Bowery NG, Tang K, Coote JH. Activation by p-chloroamphetamine of the spinal ejaculatory pattern generator in anaesthetized male rats. *Neuroscience.* 2006;140(3):1031-1040. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.02.039
73. Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol.* 2006;50(3):454-466. doi:10.1016/j.eururo.2006.05.055
74. Ratliff TL. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response. *J Urol.* 2002;168(2):883-884.
75. Hull EM, Lumley LA, Matuszewich L, Dominguez J, Moses J, Lorrain DS. The roles of nitric oxide in sexual function of male rats. *Neuropharmacology.* 1994;33(11):1499-1504. doi:10.1016/0028-3908(94)90054-x
76. Hedlund P, Ekström P, Larsson B, Alm P, Andersson KE. Heme oxygenase and NO-synthase in the human prostate--relation to adrenergic, cholinergic and peptide-containing nerves. *J Auton Nerv Syst.* 1997;63(3):115-126. doi:10.1016/s0165-1838(96)00139-7
77. Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Co-localization of nitric oxide synthase, neuropeptides and tyrosine hydroxylase in nerves supplying the human post-natal vas deferens and seminal vesicle. *Br J Urol.* 1997;80(2):291-299. doi:10.1046/j.1464-410x.1997.00219.x
78. Uckert S, Bazzafshan S, Scheller F, Mayer ME, Jonas U, Stief CG. Functional responses of isolated human seminal vesicle tissue to selective phosphodiesterase inhibitors. *Urology.* 2007;70(1):185-189. doi:10.1016/j.urology.2007.02.049
79. Bültmann R, Klebroff W, Starke K. Nucleotide-evoked relaxation of rat vas deferens: possible mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2002;436(1-2):135-143. doi:10.1016/s0014-2999(01)01620-x
80. Kato K, Furuya K, Tsutsui I, Ozaki T, Yamagishi S. Cyclic AMP-mediated inhibition of noradrenaline-induced contraction and Ca<sup>2+</sup> influx in guinea-pig vas deferens. *Exp Physiol.* 2000;85(4):387-398.
81. Bialy M, Beck J, Abramczyk P, Trzebski A, Przybylski J. Sexual behavior in male rats after nitric oxide synthesis inhibition. *Physiol Behav.* 1996;60(1):139-143. doi:10.1016/0031-9384(95)02272-4
82. Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2012;9(9):508-519. doi:10.1038/nrurol.2012.147
83. Maggi M, Kassis S, Malozowski S, Guardabasso V, Rodbard D. Identification and characterization of a vasopressin isoreceptor in porcine seminal vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(23):8824-8828. doi:10.1073/pnas.83.23.8824
84. Filippi S, Vannelli GB, Granchi S, et al. Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;193(1-2):89-100. doi:10.1016/s0303-7207(02)00101-6
85. Einspanier A, Ivell R. Oxytocin and oxytocin receptor expression in reproductive tissues of the male marmoset monkey. *Biol Reprod.* 1997;56(2):416-422. doi:10.1095/biolreprod56.2.416
86. Arletti R, Bazzani C, Castelli M, Bertolini A. Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Horm Behav.* 1985;19(1):14-20. doi:10.1016/0018-506x(85)90002-9
87. Argiolas A, Collu M, D'Aquila P, Gessa GL, Melis MR, Serra G. Apomorphine stimulation of male copulatory behavior is prevented by the oxytocin antagonist d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> Tyr(Me)-Orn<sub>8</sub>-vasotocin in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989;33(1):81-83. doi:10.1016/0091-3057(89)90433-4
88. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res.* 2003;15(5):373-377. doi:10.1038/sj.ijir.3901043

89. Exton MS, Krüger TH, Koch M, et al. Coitus-induced orgasm stimulates prolactin secretion in healthy subjects. *Psycho-neuroendocrinology*. 2001;26(3):287-294. doi:10.1016/s0306-4530(00)00053-6
90. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6(5):1457-1466. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x
91. Cahangirov A, Cihan A, Murat N, et al. Investigation of the neural target level of hyperthyroidism in premature ejaculation in a rat model of pharmacologically induced ejaculation. *J Sex Med*. 2011;8(1):90-96. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.02042.x
92. Corona G, Ricca V, Bandini E, et al. SIEDY scale 3, a new instrument to detect psychological component in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012;9(8):2017-2026. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02762.x
93. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *J Urol*. 2009;181(3):1273-1280. doi:10.1016/j.juro.2008.10.150
94. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, et al. Regulation of epididymal contractility during semen emission, the first part of the ejaculatory process: a role for estrogen. *J Sex Med*. 2008;5(9):2010-2016; quiz 2017. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00914.x
95. Hess RA. Estrogen in the adult male reproductive tract: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:52. doi:10.1186/1477-7827-1-52
96. Rowe, P.; Comhaire, F. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press; Cambridge: 2000.
97. Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol*. 2010;7(1):46-56. doi:10.1038/nrurol.2009.235
98. Morelli A, Filippi S, Mancina R, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology*. 2004;145(5):2253-2263. doi:10.1210/en.2003-1699
99. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21:431-44. [.
100. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 2008;154(3):502-521. doi:10.1038/bjp.2008.165

# Eretil Disfonksiyon: Tanım, Sınıflandırma ve Patofizyoloji

Adem SANCI, Murat ÇAKAN

## EREKTİL DİSFONKSİYON PATOFİZYOLOJİSİ

Eretil disfonksiyon (ED) patofizyolojisi temel olarak psikojenik, organik ve miks kökenli etkenler başlığı altında incelenebilir. Bu sınıflamanın yanı sıra, etiyojik kökene veya nörovasküler mekanizmaya dayalı olan nörojenik (başlatamama), arteriyel (dolduramama) ve venöz (depolama başarısızlığı) başlıkları altında sınıflandırılabilirdiği gibi fonksiyonel sınıflamalar da dahil olmak üzere çeşitli sınıflamalar vardır (1). Bu bölümde, ED patofizyolojisi psikojenik, vaskülojenik, nörojenik, endokrinolojik, ilaçlar, iatrojenik nedenler ve özel durumlar başlığı altında değerlendirildi ve EAU 2024 kılavuzlarına göre Tablo 1’de özetlendi (Tablo 1).

### I- PSİKOJENİK ED

ED’li erkeklerin %90’ının patofizyolojisinde psikojenik nedenlerin olduğunu kabul eden genel düşünce, bu hastaların çoğunun miks bir patolojiye sahip olduğunun ortaya konması ile değişikliğe uğramıştır. ED’nin psikojenik nedenlerini hazırlayıcı, hızlandırıcı ve devam ettirici nedenler olarak 3 grupta inceleyebiliriz (2). *Hazırlayıcı nedenler* arasında yetersiz cinsel bilgi, travmatik cinsel deneyimler, baskıcı aile ortamı ve bozulmuş aile ilişkileri sayılabilir. *Hızlandırıcı nedenler* arasında psikofizyolojik mekanizmalar, aldatma, yaşlanma, stres artırıcı yaşamsal olaylar ve partnerdeki performans kayıpları yer alır. *Devam ettirici nedenler* arasında ise özellikle sertleşme problemi başladıktan sonra ortaya çıkan performans anksiyetesi, ilişki fobisi, arzu kaybı, depresyon ve kişilik bozuklukları bulunur. Cinsel davranış ve penil ereksiyon hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteks tarafından kontrol edilir. Psikojenik nedenli ED’yi moleküler temelde açıklamak için 2 olası mekanizma mevcuttur:

1. suprasakral inhibisyon veya aşırı sempatik çıkışa yanıt olarak spinal ereksiyon merkezinin inhibisyonu;
2. artmış periferik katekolamin seviyelerinin kavernoal düz kas (KDK) tonusunu artırması (3).

Hayvan çalışmalarında sempatik sinirlerin uyarılmasının veya epinefrinin sistemik infüzyonunun erekte penisin detümesansına neden olduğu gösterilmiştir (4). Tüm bu nedenlere ek olarak, son dönemlerde psikojenik eretil disfonksiyon ile ilişkili olabilecek başka faktörlerde araştırılmıştır. Örneğin, pornografi kullanım sıklığının psikojenik eretil disfonksiyon gelişmesi üzerinde anlamlı negatif etkisi bulunmuştur (5). Pornografi kullanım sıklığının değiştirilebilir bir faktör olabilmesi nedeniyle bu çalışma önem arz etmektedir.

### II-VASKÜLOJENİK ED

#### A) Arteriyojenik ED

ED ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Arteriyojenik ED’si olan hastaların çoğunda bozulmuş penil perfüzyon genel aterosklerotik sürecin bir parçasıdır. Her iki patoloji de hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve sigara gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler (6). Diğer risk faktörleri ise künt perineal/pelvik travma ve pelvik radyasyondur. Hipogastrik-kavernöz arter yatağının aterosklerotik veya travmatik tıkaçıcı hastalığı, perfüzyon basıncını ve laküner boşluklara kan akışını azaltarak ereksiyonu bozar. Sonuç olarak, hipoksiye bağlı bozulmuş vasküler endotelial fonksiyon ve azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı mevcuttur (7). Bu hastalarda korpus kavernozum (KK) oksijen basıncı, psikojenik ED olan hastalara göre belirgin olarak daha azdır.

**Tablo 1.** Eretil disfonksiyon (ED) patofizyolojisi ile ilişkili durumlar

<b>VASKÜLOJENİK</b>
Sigara içmek
Düzenli fiziksel aktivite yetersizliği
Obezite
Kardiyovasküler hastalıklar (Hipertansiyon, koroner arter hastalığı)
Tip 1 ve 2 D.M, Metabolik sendrom, Hiperlipidemi
Pelvik cerrahi (Radikal prostatektomi) ve radyoterapi (pelvis veya retroperiton)
<b>NÖROJENİK</b>
<b>Merkezi nedenler:</b> Dejeneratif bozukluklar (multipl skleroz, Parkinson hastalığı, vb.), omurilik travması veya hastalıkları, inme, merkezi sinir sistemi tümörleri
<b>Periferik nedenler:</b> Diyabet mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, polinöropati, pelvik veya retroperitoneal bölgede cerrahi veya radyoterapi, üretra cerrahisi
<b>ANATOMİK VEYA YAPISAL NEDENLER</b>
Hipospadias, epispadias
Mikropenis
Fimozis
Peyronie hastalığı
Penis kanseri veya dış genital organların diğer tümörleri
<b>HORMONAL NEDENLER</b>
Diyabet mellitus
Metabolik sendrom
Hipogonadizm
Hipertiroidizm
Hiper- ve hipokortizolizm (örneğin, Cushing hastalığı)
Panhipopitüitarizm ve çoklu endokrin bozukluklar
<b>MİKST PATOFİZYOLOJİK NEDENLER</b>
Kronik sistemik hastalıklar (örneğin, diyabet mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalıkları, vb.)
Psoriasis, gut artriti, inflamatuvar barsak hastalığı gibi çeşitli kronik durumlar
<b>İATROJENİK NEDENLER:</b>
TRUS-ile rehberli prostat biyopsisi
İlaç kaynaklı: Antihipertansifler, antidepresanlar, antipsikotikler, antiandrojenler, rekreasyonel ilaçlar, aşırı alkol tüketimi gibi çeşitli ilaçlar
<b>Psikojenik Nedenler:</b>
Genelleşmiş tip (uyarı eksikliği ve cinsel intimitenin bozuklukları)
Durumsal tip (partnerle ilgili, performansla ilgili sorunlar veya sıkıntı kaynaklı)
Travma:
Penis kırığı
Pelvik kırık

Arteriyojenik ED gelişiminin önemli mekanizmalarından biri de KDK kasılmasının şiddetlenmesi ve vazokonstriksiyondur. Hayvan modellerinde, KDK'ın artan kontraktilesine yol açan RhoA/Rho-kinaz aktivitesinin DM, hiperkolesterolemi, HT ve yaşlanma gibi arteriyojenik ED gelişimi için risk faktörü olan durumlarda arttığı gösterilmiştir (8). Arteriyojenik ED'li erkeklerde maxi-K<sup>+</sup>kanal defektleri KDK'da hiperpolarizasyonu ve kalsiyum homeostazını etkilemektedir

(9). Bu hastalarda, KDK hücreleri arası iletişim kanallarında bozulmalar meydana gelir. Arteriyel hasara bağlı olarak gelişen kronik hipoksi sonucunda KDK içeriği azalır; TGF-β1 miktarının artması sonucu tip I ve III kollajen üretimi artar (10). Bu etkilerin bir kısmı hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α'nın (HIF-1α) ekspresyonu aracılığıyla. Hayvan modellerinde endotel bağımlı gevşemenin bozulduğu ve bundan anjiyotensin II, tromboksan, süperoksit molekülleri ve artan vasküler

basıncın direkt etkisinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (11). Yapılan bir klinik çalışmada brakiyal arterin endotel bağımlı dilatasyonundaki bozulmanın derecesi ile ED şiddeti arasında bir paralellik olduğu bildirilmiştir (12). Mevcut bulgular ve koroner hastalık ile ED'nin başlama yaşı ve insidansının benzerliği ED'nin vasküler hastalığın bir belirtisi olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, Montorsi ve ark. ED şiddetinin koroner arter tıkaçıcı hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (13). Bu nedenle ED sistemik endotelial disfonksiyonun erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Deneysel hayvan modellerinde, azalmış arteriyel akıma, KDK'ların gevşeme özelliğinin azalması sonucu gelişen veno-oklüzif disfonksiyon (VOD) da eşlik ettiği gösterilmiştir (14).

Hiperlipidemide KK sinüzoidlerinde erken başlayan bir aterosklerotik süreç vardır. Yüksek seviyelerde oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler, endotel bağımlı NO aracılıklı gevşemeyi inhibe ederler (15). Hiperlipidemide NO/cGMP yolağındaki bozulma oksidatif stres, NG-monometil-L-arginin monoasetat ve asimetric dimetilarginin gibi endojen NOS inhibitörlerin etkisi, artan arjinaz aktivitesi ile NO üretimi için gerekli arginin'in tükenmesi ve tromboksan gibi prokontraktıl faktörlerin üretimi ile ilişkilendirilmiştir (16). Hayvan deneylerinde VEGF'in down regülasyonu da endotel bağımlı gevşemenin bozulma mekanizmasında bir etken olduğu rapor edilmiştir (17).

Diabet hastalarında ED prevalansı 3 kat fazladır (18). Diabetes mellitus, merkezi sinir sistemi işlevişi, androjen salgısı, periferik sinir aktivitesi, endotel hücre işlevini ve düz kas kasılmasını etkileyen bir dizi patofizyolojik değişiklik yoluyla ED gelişmesine neden olabilir. İnsülinin, L-arginin'in hücre içine taşınmasını artırarak ve daha büyük miktarlarda NADPH sağlayarak NOS aktivitesini arttırdığı düşünülmektedir (19). Bu etkiler, DM'ta izlenen insülin eksikliği veya insülin direncine bağılı olarak tersine döner. Arjinaz enziminin indüklenebilir formu olan arjinaz II, diyabetik hastaların KK'da fazla miktarda eksprese edilir ve NOS aktivitesini inhibe ederek ED gelişmesine neden olur (20). Diyabette redüktaz kofaktörleri olan NADH/NAD+ oranı artar (21). Bu, NOS için temel bir kofaktör olan NADPH seviyelerini azaltır ve diaçilgliserol ile protein kinaz C gibi kalsiyumu yükselten ikinci habercilerin seviyelerini artırarak KDK kontraktilesini artırır. İnsan penil arterlerinde endotelden üretilen hiperpolarize edici faktör (EDHF) endotel bağımlı gevşemede önemli bir rol oynar. DM'lu hastalarda EDHF'ye bağılı yanıtın bozulmuş olduğu ve penil arterlerde EDHF aracılı endotel bağımlı gevşemenin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (22). Diyabette, çeşitli mekanizmalara

bağılı olarak yükselen serbest oksijen radikalleri (SOR) NO salınım mekanizmasına etki ile vazodilatatör yanıtı bozmaktadır. Bu noktada SOR için en önemli kaynak glikozun, proteinlerin amino gruplarıyla (lizin, arginin veya N-terminali) enzimatik olamayan reaksiyona girerek glikozilasyon yoluyla ürettiği son ürünlerdir (23). Diyabetik erkeklerin penis dokusunda artan glikozilasyon ürünlerinin varlığı gösterilmiştir (24).

Hipertansiyona bağılı olarak arterlerde artan duvar/lümen oranı periferik vasküler direnci artırır. Aynı etki penil vasküler yapılarda da izlenir. Hayvan HT modellerinde KDK ve endotel hücrelerindeki mitokondriyal hasar, sinir dejenerasyonu, oksidatif stres, adrenerjik stimülasyona yanıt olarak artan kontraktile ve NOS ekspresyonunda azalma rapor edilmiştir (25). Bu yapısal değişikliklere kısmen RAS yolu aracılık eder. Aktive olan RAS yolu, NAD fosfat oksidazın azalmasına ve oksidatif stres artışına katkıda bulunabilir. Rho-kinaz inhibisyonu sonucunda HT'un penis hemodinamisi üzerindeki etkilerinin iyileşmesi, HT ile ilişkili ED'nin patogeneğinde Rho-kinaz yolağın etkisini açıkça göstermektedir (26).

Sigara kullanımı vazokonstriksiyona, endotel hasarına ve penil kan akımının azalmasına neden olur. Sigara venöz okluzyon mekanizmasını bozar; nöronal NOS aktivitesini ve KK'da serbest NO düzeyini azaltır (27). Ayrıca, elastik liflerin kalsifikasyonunu indükleyerek damarlara zarar verir ve böylece vazodilatasyonu engeller.

Serum folik asit seviyesi ED'li hastalarda penil arter peak sistolik velosite (PSV) ile pozitif korelasyona sahiptir ve folik asit eksikliğinin arteriyojenik ED için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (28).

Yine güncel çalışmalarda çeşitli proteinlerin ED ile ilişkileri araştırılmaktadır. Galectin-3 (Gal-3), kardiyovasküler sistemdeki fibrozis ve inflamasyonla bağlantılı olan çok işlevli bir proteindir. Yapılan bir çalışmada Gal-3'ü inhibe etmenin, TLR4/MyD88/NF-κB yoluyla penil korpus kavernozumdaki inflamasyonu, endotel hasarını ve fibrozu azaltarak arteriyojenik ED'yi iyileştirebileceği, bu nedenle de potansiyel terapötik hedef olabileceğini vurgulamaktadır (29).

## B) Venojenik (Kavernosal) ED

Vaskülojenik ED'nin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu patolojinin nedenleri:

- 1- Kavernosal cismi drene eden büyük venöz kanalların varlığı veya gelişimi.
- 2- Dejeneratif değişiklikler (Peyronie hastalığı, yaşlılık ve DM) veya tunika albuginea trav-

matik yaralanma (penil fraktür) sonucu subtnikal ve emisser venlerin yetersiz kompresyonu.

- 3- Trabekül, KDK ve endotel'in fibroelastik bileşenlerindeki yapısal değişiklikler sonucu KDK'nın iyi gevşememesi (KDK ereksiyona yol açan hemodinamik süreçleri kontrol etmede anahtar faktör olduğundan hasarı kavernal ED'ye yol açar. Bu durum kollajen birikimi ve elastik liflerin azalması ile ilişkili penil sinüzoidlerin fonksiyon kaybı DM, hiperkolesterolemi, vasküler hastalık, penis yaralanması veya yaşlılıkta görülebilir).
- 4- Kazanılmış venöz şantlar: Priapizmin ameliyatla düzeltilmesinin sonucu kalıcı glans/kavernozum veya kavernalozum/spongiozum şantları gelişebilir (30).

Tüm dünyada etkili olan COVID-19 pandemisinde ED ile ilişkili çok sayıda çalışma ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların birinde COVID-19 virüsünün sadece psikojenik ve hormonal faktörler yoluyla değil, aynı zamanda kavernalozal düz kas hasarı yoluyla da venöjenik ED ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (31).

### III- NÖROJENİK ED

ED vakalarının %10-19'u nörojenik kökenlidir (32). Santral veya periferik sinirlerde meydana gelen herhangi bir yaralanma ED'ye sebep olabilir.

#### A) Periferik ED

Refleks ereksiyonun afferent koluna katkıda bulunan duysal sinirlerin veya KDK'ların gevşemesini veya vazodilatasyonu sağlayan otonom sinirlerin zarar görmesi sonucu gelişebilir (33). Özellikle yaşlı popülasyonda, sık olarak bozulmuş duysal sinir iletimi ve penil dokunma hissi hassasiyetinde azalma görülür. Bu tip ED'de dorsal sinir uyarım bozukluğuna bağlı refleksojenik ereksiyon kaybı da mevcuttur (33). Psikojenik ereksiyon yaşla birlikte azalma eğiliminde olduğundan refleksojenik ereksiyon daha fazla önem kazanır. Belirgin nörolojik bozukluğu olmasa da yaşlı ED hastalarının değerlendirilmesinde duysal sinir kontrol çalışmaları önemlidir. Posterior üretral bütünlüğün bozulduğu pelvik kemik kırıklarında da üretra komşuluğunda saat 3 ile 9 pozisyonu boyunca seyreden kavernaloz sinirlerde hasar oluşur ise nörojenik ED görülebilir.

Radikal prostatektomi sonrası nörojenik erektile disfonksiyon gelişmesi ihtimali nedeniyle son dönemlerde bu konuda güncel çalışmalarda devam etmektedir.

Nöroprotektif bir ajan olan Riluzolun, ratlarda yapılan bir çalışmada bilateral kavernaloz sinir yaralanmasından sonra erektile fonksiyonu koruduğu ve potansiyel bir tedavi edici ajan olabileceği gösterilmiştir (34).

#### B) Spinal Kord Yaralanmasında ED

Travma ED'ye yol açan omurilik hastalığının en yaygın nedenidir. Bununla beraber, spina bifida, siringomyeli, tümör, disk hernisi, transvers miyelit ve multipl skleroz gibi durumlar da nörojenik ED gelişebilir. Omurilik yaralanması olan erkeklerdeki erektile fonksiyon omurilik lezyonunun şiddetine, konumuna ve boyutuna bağlıdır. Bu lezyonlarda ED'ye ek olarak, boşalma ve orgazm bozukluğu da gelişebilir. Tam üst kord lezyonları olan erkeklerin %95'inde refleksojenik ereksiyon korunur iken, tam alt kord lezyonu olanlarda bu oran sadece %25'tir (35). Suprasakral omurilik yaralanmasında ereksiyonlar kısmen korunmakla birlikte genellikle kısa ömürlüdür. Bu ereksiyonlarda suprasakral ereksiyon merkezlerinin kontrol eksikliğinden dolayı rijidite olmaz. Minimal taktile uyarılar ereksiyonu başlatılmakla beraber, ereksiyonun sağlanması için devamlı uyarım gerekir.

#### C) Merkezi sinir sistemi kökenli ED

MPOA, paraventriküler çekirdek ve hipokampus cinsel dürtü ve ereksiyon için önemli merkezleridir. Motor parasempatik sakral sinirleri veya penise giden periferik efferent otonom lifleri etkileyen tümör, demans, Alzheimer hastalığı, Shy- Drager sendromu, travma, parkinsonizm, inme, ensefalit ve temporal lob pilepsisi gibi lezyonlar kısmi veya tam ED gelişmesine neden olur (36).

### IV- HORMONAL ED

ED'la ilişkili temel endokrinolojik bozukluklar hipogonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm ve hiperprolaktinemidir. Androjenlerin libido artışı ve cinsel davranış üzerine olan etkileri bilinmektedir. Testosteron, gece ereksiyonlarının sıklığını arttırmakla beraber fantezi kaynaklı veya görsel olarak tetiklenen ereksiyonlar üzerine etkisi çok azdır veya yoktur. Granata ve ark. normal gece ereksiyonları için eşik testosteron seviyesinin yaklaşık 200 ng/ml olduğunu bildirmiştir (37). Ancak, testosteron düzeyleri alt sınırdaki olan ED'li erkeklerde eksojen testosteron tedavisinin potens üzerinde etkisi azdır (38). Testosteron yetmezliği nadiren tek başına ED sebebi olsa da hayvan deneylerinde kastrasyon sonucunda KK'da

apopitoz, KDK'da  $\alpha$ -adrenerjik yanıt artışı, KDK içeriğinde azalma ve subtunikal yağ dokusu birikimi olduğu; arteriyel kan akımının azaldığı, venöz kaçağın indüklediği ve kavernoöz sinirin uyarılmasına verilen erektil yanıtın azaldığı bildirilmiştir (39,40). Klinik olarak uzun süreli androjen ablasyon tedavisi gören birçok hastada libidonun azaldığı ve ED geliştiği rapor edilmiştir (41). Testosteron serum değerleri, hiperprolaktinemi, hipertiroidi ve hipotiroidi gibi durumlara ikincil olarak etkilenecek de ED gelişmesine katkıda bulunabilmektedir.

## V- İATROJENİK ED

Penisin nörovasküler beslenmesini etkileyen herhangi bir travma veya cerrahi işlem ED ile sonuçlanabilir. ED'un en sık iatrojenik nedeni radikal pelvik cerrahilerdir. Bu cerrahiler sırasında meydana gelen hasar genellikle kavernoöz sinir yaralanmasına bağlıdır.

Ancak, bazı hastalarda aksesuar pudendal arter yaralanması da görülebilir. Pelvik ve kavernoöz sinirlerin nöroanatomisinin daha iyi anlaşılması; rektum, mesane ve prostat kanseri için modifiye sinir koruyucu cerrahilerin geliştirilmesi ile ED insidansı % 90-100'den %30-50'ye inmiştir (42).

Radikal prostatektomi (RP) sırasında, kavernoöz sinirlerin prostat kapsülü ve lateral pelvik fasiya arasında dikkatli bir diseksiyon ile korunması mümkündür. Üretra duvarı boyunca saat 3 ve 9 konumlarında ilerleyen bu sinirlerin özenli diseksiyonu ve dorsal venöz kompleksin dikkatli hemostazı önemlidir. Seminal veziküllerin izolasyonu ve prostatın lateral pediküllerinin titiz bir şekilde bağlanması da erektil fonksiyon kaybını en aza indirecektir. Ancak, bu işlemler her zaman tek başına yeterli olmayabilir. Zira, RP sonrası gelişen ED'de vaskülojenik faktörler de önemlidir (43). Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu veya aorto-iliyak rekonstrüksiyon gibi omuriliğe yakın cerrahi prosedürler sonrasında da ED gelişebilir. Transüretal cerrahi sırasında kapsül perforasyonu veya yoğun koterizasyona bağlı olarak kavernoöz sinirler hasara uğrayabilmektedir. ED'nin bir diğer iatrojenik nedeni de radyoterapidir.

## VI- İLAÇLARA VE MADDE KULLANIMINA BAĞLI ED

İlaçlara bağlı olarak gelişen seksüel disfonksiyon genellikle ED'nin yanı sıra arzu, uyarılma ve orgazmda bozulmaları da içerir.

## Anipsikotikler, antidepresanlar

Depresyon tedavisinde en yaygın ilaç olarak kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri hastaların %50'sinde ED yapmaktadır (44). Temel mekanizma seksüel inhibisyon etkisi olan 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerin stimülasyonudur. Antipsikotikler ise hipofiz ve hipotalamusta dopamin reseptör antagonizmi ile hiperprolaktinemiye sekonder olarak libidoyu azaltır (45). Ayrıca, kuvvetli antikolinergik ve  $\alpha$ -adrenerjik aktivite göstermesi nedeniyle ED ile birlikte ejakülasyon bozukluğuna da sebep olabilirler.

## Antihipertansifler

Hemen hemen tüm antihipertansif ilaçlar, potansiyel yan etki olarak ED'ye neden olabilmektedir. Bazı antihipertansif ilaçlar diğerlerinden daha fazla ED riski taşır iken; bazılarının ereksiyon için faydalı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Penis dokusundaki adre-noseptörlerin sadece %10'unun  $\beta$  tipinde olduğunu ve bunların uyarılmasının düz kas gevşemesine aracılık ettiği gösterilmiştir (46). Propranolol gibi non-selektif  $\beta$ -bloker'ler peniste  $\alpha$ 1-adrenerjik aktiviteyi güçlendirerek ED'ye neden olabilmektedir(47). Asebutolol gibi yüksek selektif  $\beta$ 1-bloker ile bildirilen ED oranı ise plasebo gruplarına benzerdir. Bununla birlikte, kaverno- zal yapıya doğrudan propranolol enjeksiyonun erektil fonksiyona herhangi bir etkisi izlenmemiştir (48). Bu nedenle,  $\beta$ -antagonistlerin, aynı zamanda, merkezi sinir sisteminde seks hormonu seviyelerinde azalmaya yol açan inhibitör bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Tiyazid grubu diüretikler ED insidansını 2 kat arttırmaktadır (49). Bir aldosteron antagonisti olan spironolakton ED'ye ilaveten libido azalması, jinekomasti ve mastodiniye de neden olabilmektedir (50).

Diğer yandan,  $\alpha$ 1-antagonistlerinin direkt kaverno- zal enjeksiyonu sonucunda hem deney hayvanlarında hem de insanlarda ereksiyona katkıda buldukları gösterilmiştir (46). Alt üriner sistem semptomlarını tedavi etmek için kullanılan ve aynı zamanda bir antihipertansif olan doksazosin kullanımında plasebo grubundan daha düşük oranlarda ED izlenmiştir (51). Yine, anjiotensin-1 reseptör antagonistlerinin intraserebroventriküler uygulaması, sodyum nitroprussid ile indüklenen ereksiyonların artmasına ve NMDA reseptörünün uyarılmasına sebep olmuştur (52). Kalsiyum kanal antagonistleri ve ACE inhibitörlerinin de uzun süreli kullanımda ereksiyona olumsuz bir etkisi bulunmamıştır.

Antihipertansif bir ilaç olan nebivolol, erkeklerde erektil disfonksiyon üzerinde faydalı etkilere sahiptir.



Bunun nedeninin, nebirololün ereksiyonları iyileştirmeye yardımcı olabilen nitrik oksit üretmek penis kan akışını iyileştirmesi olduğuna inanılmaktadır (53). Güncel bir çalışma da, ambrisentan (selektif tip a endotelin reseptör blokleri), ratlarda diyabetik ED'yi önleme ve iyileştirmede tadalafil benzer önemli bir terapötik potansiyel göstermiştir (54).

### Antiandrojenler

Esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunan androjen reseptörleri yoluyla androjen sentezini bloke ederler. Bir 5- $\alpha$ -redüktaz inhibitörü olan ve BPH tedavisinde kullanılan finasterid ile %5 oranında ED geliştiği rapor edilmiştir (55). Bunların dışında östrojen, digoksin, ketokonazol, LHRH agonistleri, non-steroidal (bikalutamid) ve steroidal (siproteron asetat) anti-androjenler de libido kaybı ve ED'a sebep olabilmektedir.

### H<sub>2</sub> reseptör blokerleri

H<sub>2</sub> reseptör stimülasyonu endotelial NO salınımı üzerinden kavernoza relaksasyona sebep olur. H<sub>2</sub> reseptör blokerleri libidoyu azaltırlar ve hiperprolaktinemi nedeniyle ED gelişmesine neden olabilirler.

### ED İLE İLİŞKİLİ ÖZEL DURUMLAR:

#### Primer erektil disfonksiyon

Primer ED'nin sebebi psikolojik kökenli olabilirken, fiziksel nedenleri kavernoza doku yokluğu, fibröz dokunun kavernoza yapı ile yer değiştirmesi, korpusun kötü gelişimi ve fetal/ çocukluk döneminde gelişen vasküler veya nörolojik hasar olabilir.

#### Kronik böbrek yetmezliği

Renal transplantasyon gerektiren kronik böbrek yetmezliği olan erkeklerde ED prevalansı yüksektir (%20-50). ED'den sorumlu mekanizmalar arasında vasküler (ateroskleroz ve VOD), nörolojik (periferik nöropati), hormonal, psikolojik (stres ve depresyon) etkenler ve kullanılan ilaçlar (antihipertansifler gibi) sayılabilir. Hastaların %80'inde arteriyel yetmezliğe VOD eşlik eder (56).

#### Peyronie hastalığı

Peyronie hastalığı olan erkeklerde görülen ED'nin en sık etiyolojik nedeni, genel popülasyona benzer şekilde, vasküler yetmezliktir. Bunun nedenleri arasında penis-te elastin kaybı ve artan kollajen oluşumuna bağlı ola-

rak gelişen VOD, penil ağrı, anormal penis şeklinin penetrasiyona engel olması ve peyronie cerrahisi sırasında meydana gelen hasar yer almaktadır (57).

### Covid 19

Coronavirus hastalığı (COVID-19) ilk olarak Aralık 2019'da Çin'de gözlemlenen ve tüm dünya ülkelerini etkileyen küresel bir salgındır. Çalışmalar COVID-19'un hücrelere girme yeteneğinin büyük ölçüde anjiyotensin-2 dönüştürücü enzimin (ACE-2) varlığına bağlı olduğunu göstermiştir (58). Virüs proteinleri ACE-2 reseptörlerine bağlanabilmek için hücresel proteazlar, özellikle transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS-2), tarafından işleme tabi tutulmalıdır (58). Bu nedenle, COVID-19'un ACE-2 ve TMPRSS-2'yi birlikte eksprese eden hücreleri etkilediği görülmektedir. Bunlardan biri de endotelial hücrelerdir ve bu durum COVID-19 enfeksiyonunun neden yaygın endotel hasarı yaptığını göstermektedir. Zengin endotelial dokuya sahip penis COVID-19 enfeksiyonunun potansiyel olarak hedefi bir organdır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda COVID-19 (+) erkeklerin KK'larında eNOS ekspresyonunun COVID-19(-) erkeklere göre azaldığı gösterilmiştir (59). Başka bir çalışmada, endotelial inflamasyonla birlikte venöz ve arteriyel tromboembolik komplikasyonlar görüldüğü bildirilmiştir (60). Erişkin Leydig hücreleri ACE-2 enzimini eksprese eder (61) Bu durum Covid-19 enfeksiyonunu takiben testis hasarının meydana gelebileceğini düşündürmektedir Covid-19'lu hastalarda kanıtlanmış olan azalmış testosteron/LH oranı testis hasarını gösterir. Testosteron, endotel fonksiyonu için bir modülatör görevi görür ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini artırır iken, TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini azaltarak inflamasyonu baskılar (62). Androjenler, TMPRSS2 geninin transkripsiyonunu teşvik ederek Covid-19'da çok önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (59). Bu nedenle, erkekler ve kadınlar arasındaki mortalite ve hastaneye yatış oranı açısından büyük farkın ve yaşlı erkeklerde enfeksiyonun daha şiddetli seyretmesinin testosteron düzeylerinin baskılanması ile ilgili olabileceği varsayılabilir. Hastalanma kaygısı, izolasyon, sosyal mesafe, sosyal ortamların kaybı, ilaç yan etkileri, karantinanın ekonomik sonuçları gibi psikolojik faktörlerin de seksüel disfonksiyona katkıda bulunacağı açıktır.

### KAYNAKLAR

1. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: Report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. Int J Impot Res. 1999;11:141.

2. Melnik T, Abdo CG. Psychogenic erectile dysfunction. Comparative study of three therapeutic approaches. *J Sex Marital Ther.* 2005; 31:243–255.
3. Steers WD: Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications, *Neurosci Biobehav Rev.* 2000; 24 (5): 507– 516.
4. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, et al. Sympathetic inhibition of papaverine induced erection. *J Urol.* 1991;146:195.
5. Kazan Kizilkurt, O., Kazan, O., Efiloglu, O. *et al.* Effect of internet pornography use frequency on psychogenic erectile dysfunction severity in young Turkish men: the mediating role of dyadic adjustment. *Int J Impot Res.*2023.
6. Kupelian V, Araujo AB, Chiu GR, Rosen RC, McKinlay JB. Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev Med.* 2010; 50 (1-2):19-25.
7. C. Gratzke, J. Angulo, K. Chitaley et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine.* 2010; 7 (1/2):445–475.
8. Fibbi B, Morelli A, Marini M, et al. Atorvastatin but not elocalcitol increases sildenafil responsiveness in spontaneously hypertensive rats by regulating the RhoA/ROCK pathway, *J Androl.* 2008; 29 (1):70–84.
9. Fan SF, Brink PR, Melman A, et al: An analysis of the Maxi-K+ (KCa) channel in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol.* 1995; 153 (3 Pt 1): 818–825.
10. Nehra A, Gettman MT, Nugent M, et al: Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. *J Urol.* 1999; 162(3 Pt 1):910– 915.
11. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al: Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/ NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996; 97(8):1916–1923.
12. Kovacs I, Csaszar A, Toth J, et al. Correlation between flow mediated dilation and erectile dysfunction, *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008; 51(2):148–153.
13. Montorsi F, Salonia A, Montorsi P et al. May erectile dysfunction predict ischemic heart disease? *J Urol.* 2002; (4): 107: 591a,
14. Nehra A, Azadzi KM, Moreland RB, et al. Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol.* 1998; 159 (6):2229– 2236.
15. Fraga-Silva RA, Costa-Fraga FP, Faye Y, et al: An increased arginase activity is associated with corpus cavernosum impairment induced by hypercholesterolemia. *J Sex Med.* 2014; 11 (5):1173– 1181.
16. Maas R, Wenske S, Zabel M, et al: Elevation of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary artery disease in men with erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2005; 48(6):1004–1011, discussion 1011–1012.
17. Ryu JK, Shin HY, Song SU, et al: Downregulation of angiogenic factors and their downstream target molecules affects the deterioration of erectile function in a rat model of hypercholesterolemia. *Urology.* 2006; 67(6):1329–1334.
18. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates. Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994; 151: 54– 61
19. Pieper GM, Dondlinger LA. Plasma and vascular tissue arginine are decreased in diabetes: Acute arginine supplementation restores endothelium- dependent relaxation by augmenting cGMP production. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 ; 283: 684–91.
20. Bivalacqua TJ, Hellstrom WJG, Kadowitz PJ, Champion HC. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum: In diabetic- associated erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 283: 923–927.
21. Ganz MB, Seftel A. Glucose-induced changes in protein kinase C and nitric oxide are prevented by vitamin E. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: 146–52.
22. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, et al. Diabetes impairs endothelium dependent relaxation of human penile vascular tissues mediated by NO and EDHF. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 312: 1202–1208.
23. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;173: 932–939.
24. Seftel AD, Vazin ND, Ni Z, et al. Advanced glycation end products in human penis: Elevation in diabetic tissue, site of deposition and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology.* 1997; 50 :1016–1026.
25. Mazza ON, Angerosa M, Becher E, et al. Differences between Candesartan and Hydralazine in the protection of penile structures in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med.* 2006; 3 (4):604–611.
26. Zhu X, Lin H, Jiang R, et al: Improving erectile function of spontaneously hypertensive rats by silencing ROCK2. *Urology.* 2014;84 (4): 11-8
27. Orosz Z, Csaszar A, Labinskyy N, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NADPH oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292 (1): 130–139.
28. Feng X, Mei Y, Xie P, et al. Serum folic acid: an effective indicator for arteriogenic erectile dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1080188.
29. Wang G, Li R, Feng C, et al. Galectin-3 is involved in inflammation and fibrosis in arteriogenic erectile dysfunction via the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway. *Cell Death Discov.* 2024 Feb 20;10(1):92
30. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005; 32(4): 379-395.
31. Unal S, Uzundal H, Soydas T, Kutluhan MA, Ozayar A, Okulu E, Kayigil O. A possible mechanism of erectile dysfunction in coronavirus disease-19: Cavernosal smooth muscle damage: A pilot study. *Rev Int Androl.* 2023 Oct-Dec;21(4):100366.
32. Abicht JH. In: Jonas U, Thon WF, Stief CG, editors. Testing the autonomic system. *Erectile dysfunction.* 1991: p187– 194.
33. Bemelmans BL, Meuleman EJ, Anten BW et al. Penile sensory disorders in ED: Results of comprehensive neurourophysiological diagnostic evaluation in 123 patients. *J Urol.* 1991; 146: 777–782.
34. Barut EN, Engin S, Yasar YK, et al. Riluzole, a neuroprotective agent, preserves erectile function following bilateral cavernous nerve injury in male rats. *Int J Impot Res.* 2024 May;36(3):275-282.
35. Comarr AE. Sexual function among patients with spinal cord injury. *Urol Int.* 1970;(25):134-168.
36. Campbell Walsh Wein Urology. 12th Edition. 3-Volume Set. *Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction:* p.1500-1512.
37. Granata AR, Rochira V, Lerchl A, et al. Relationship between sleep related erections and testosterone levels in men. *J Androl.* 1997;18: 522.
38. Graham C, Regan J. Blinded clinical trial of testosterone enanthate in impotent men with low or low- normal serum testosterone levels. *Int J Impot Res.*1992; P144
39. Penson DF, Ng C, Cai L, et al. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod.* 1996 ;55: 567.
40. Reilly CM, Lewis RW, Stopper VS, et al. Androgen maintenance of the rat erectile response via a non-nitric-oxide-dependent pathway. *J Androl.* 1997;18: 588.

41. Benedict C, Traeger L, Dahn JR, et al: Sexual bother in men with advanced prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *J Sex Med.* 2014; 11(10):2571–2580.
42. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. *J Urol.* 1990; 143:538–543.
43. Martin JH, Carbone DJ, Hall C. Potency following nerve-sparing radical prostatectomy. More than nerve preservation. *J Urol.* 2002; 167: 588a.
44. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction, *Perspect Psychiatr Care.* 2002; 38 (3):111–116.
45. Zarrindast MR, Farahvash H: Effects of GABA-ergic drugs on penile erection induced by apomorphine in rats. *Psychopharmacology.* 1994; 115(1–2): 249–253.
46. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995; 75(1):191– 236.
47. Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med.* 1986; 314 (26):1657–1664.
48. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, Saruta T. Effects of first line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens Suppl.* 1988 ;(6): 649–651.
49. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Hypertension.* 1997; 29: 8–14.
50. Muguruma H, Kawanishi Y, Sugiyama H, et al. Effect of aldosterone on isolated human penile corpus cavernosum tissue. *BJU Int.* 2008; 102(4): 500–503.
51. Flack JM. The effect of doxazosin on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia, hypertension, or both. *Int J Clin Pract.* 2002; 56: 527–30.
52. Zheng H, Liu X, Patel KP: Centrally mediated erectile dysfunction in rats with type 1 diabetes: role of angiotensin II and superoxide. *J Sex Med.* 2013; 10 (9):2165–2176.
53. Lou IX, Chen J, Ali K, et al. Relationship Between Hypertension, Antihypertensive Drugs and Sexual Dysfunction in Men and Women: A Literature Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2023 Nov 3;19:691-705.
54. Azmy Nabeh O, Ahmed El-Batrawy F, Anwar Khorshid O, et al. The potential effect of ambrisentan as monotherapy and combined with tadalafil on diabetic erectile dysfunction in rats. *Urologia.* 2024 Feb;91(1):159-169
55. Gormley GJ, Stoner E, Bruskevitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med.* 1992; 327 (17):1185–1191.
56. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP, Fitch WP, Goldstein I. Impotence and chronic renal failure: A study of the hemodynamic pathophysiology. *J Urol.* 1994; 151: 612–618.
57. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie’s disease. *J Urol.* 1991; 146: 849–851.
58. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181: 271–280.
59. E Kresch, J Achua, R Saltzman, et.al. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. *World J Mens Health.* 2021; 39 (3): 466-469.
60. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191:9–14.
61. Douglas GC, O’Byrne MK, Hedger MP, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology.* 2004; 145(10): 4703–4711.
62. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019; 22 (2):129–140.

# Erektıl Disfonksiyon: Tanısal Değerlendirme

Ahmet Emre CİNİSLİOĞLU, Metin İshak ÖZTÜRK

Erektıl disfonksiyon (ED), tatmin edici cinsel performans için yeterli ereksiyon sağlama veya sürdürme yeteneğinin sürekli olarak bozulması olarak tanımlanan yaygın bir erkek cinsel işlev bozukluğudur. ED, psikososyal sağlığı etkileyebilir ve hastaların ve partnerlerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. ED'nin insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve literatürde toplumlara göre değişen oranlarda görülmektedir. Yapılan araştırmalarda, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 40 ila 70 yaş arasındaki erkeklerin %52'sinin ED'ye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ABD'de en az 30 ila 50 milyon erkeğin ve dünya çapında en az 150 milyon erkeğin ED'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir.

ED prevalansı, yaşla ve diyabet, hipogonadizm ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer eşlik eden hastalıkların varlığıyla yakından ilişkilidir. Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışmasından elde edilen verilerde genel prevalansın %52 oranında olduğu ve insidansın yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. 2017 yılında Çayan ve ark.'nın ülkemizde yaptıkları bir çalışmada ise Türkiye'de 40 yaş üzerindeki ED prevalansının %33 oranında olduğu tespit edilmiştir. Tahminler, erektil disfonksiyonun 2025 yılına kadar dünya çapında 322 milyon erkeği etkileyeceğini öne sürmektedir.

ED, teorik olarak etyolojiye göre organik, psikojenik ve karışık olmak üzere 3 grupta sınıflandırılabilir. Çoğu hasta karışık grupta olduğundan, diğerleri için primer organik ve primer psikojenik terimleri kullanılması önerilmektedir.

ED, altta yatan çeşitli patolojilerin bir belirtisi olabilir. Bunun yanı sıra ED önemli ancak yeterince kullanılmayan bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Penil arterleri ve sinirleri, hormon düzeylerini, düz kas dokusunu, korporal endoteli veya tunika albugineayı etkileyen herhangi bir hastalık süreci ED'ye neden olabilir. Bu durum, diğer bozuklukların yanı sıra kardiyovas-

küler hastalık, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile de yakından ilişkilidir. ED'li hastaların büyük çoğunluğunda organik hastalık bulunurken, özellikle genç erkekler olmak üzere bazılarının birincil psikolojik sorunu olabilir. Altta yatan neden organik olsa bile ED'nin neredeyse her zaman diğerlerinin yanı sıra evlilik ve ilişki sorunları, kültürel normlar ve beklentiler, özgüven kaybı, utanç, kaygı ve depresyonla ilgili psikolojik sonuçları vardır. ED ile bağlantılı ürolojik patolojilere bakıldığında ise alt üriner sistem semptomları, Benign Prostat Hiperplazisi ve bu nedenle uygulanan cerrahi işlemler, kronik prostatit / kronik pelvik ağrı sendromu, radikal prostatektomi, mesane ağrı sendromu / interstisyel sistit, prematür ejakülasyon ve posterior üretra için yapılan üretroplasti sayılabilir.

Günümüzde ED şikayeti olan hastaların değerlendirilmesinde bilimsel görüş birliği, hedefe yönelik bir yaklaşımın benimsenmesi yönünde olmuştur. ED değerlendirmesinin ana hedefleri, bozukluğun gerçekten erektil disfonksiyon olup olmadığını tespit etmek, bozukluğun nedenini belirlemek ve erektil disfonksiyonla ilişkili risk faktörlerini ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komorbid bozuklukları tespit etmektir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzuna göre, ED'nin tanısı ve yönetimi dikkatli bir tıbbi ve cinsel öykü, fizik muayene, ereksiyon fonksiyonlarını sorgulayan standardize formlar, laboratuvar tetkikler, spesifik tanı testlerini içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Şekil 1'de ED şikayeti ile başvuran hastada temel değerlendirme algoritması gösterilmiştir.

## CİNSEL, TIBBİ VE PSİKOSOSYAL ÖYKÜ

### Cinsel öykü

ED'yi değerlendirmenin ilk adımı her zaman hastaların ve mümkünse partnerlerinin ayrıntılı tıbbi ve cinsel

öyküsüdür. Cinsel öykü, klinik öykünün ana komponenti olup hastanın ED ile ilgili olan cinsel disfonksiyon yakınmasının doğrulanmasını sağlamaktadır. Cinsel ilişki sırasında uyarılmalar, sabah ereksiyonları ve kendi kendine uyarılma gibi durumlar başarılı ereksiyon olarak kabul edilen durumlardır. Cinsel öykü, ED'nin başlangıcını, süresini ve şiddetini içermelidir. Bunun yanı sıra partnerin sağlık durumu, libidosu, ED'nin başlangıç zamanıyla ilişkilendirilebilecek olayların sorgulanması da önem arz etmektedir.

### Tıbbi Öykü

Tıbbi öykü ile ED'nin habercilerinin ve risk faktörlerini belirlemesi ve değerlendirilmesi amaçlanır. Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi, nörolojik hastalıklar, hipogonadizm, tiroid hastalıkları gibi kronik hastalıklar ve genital ve pelvik bölgedeki spinal kord yaralanması, pelvik genital yaralanmalar gibi travma çeşitleri de ED ile ilişkili sağlık durumlarıdır.

### Psikososyal Öykü

Psikososyal öykünün alınması klinik öykünün bir diğer gerekli parçasıdır. Hem geçmişteki hem de mevcut ruhsal sağlık sorunları, duygusal stres ve kişiler arası ilişki sorunlarının varlığı ve etkileşimi saptanmalıdır. Depresyon, anksiyete, stres ve ilişki sorunları gibi faktörler ED'ye katkıda bulunabilir. Psikolojik değerlendirme, hasta ile yapılan detaylı görüşmeler ve gerektiğinde psikometrik testler kullanılarak (Beck Depresyon Envanteri, Beck Anksiyete Envanteri gibi) yapılabilir.

### SORGULAMA FORMLARI

ED'nin değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli sorgulama formları, hastaların durumunu daha objektif bir şekilde ortaya koymak ve tedavi sürecini yönlendirmek için önemli araçlardır. Uluslararası Erektıl Fonksiyon İndeksi (IIEF), Cinsel Sağlık Anketi (CSDF) gibi formlar, ED'nin ciddiyetini belirlemek ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılmaktadır. Bu formların doğru ve etkin bir şekilde kullanılması, ED'nin yönetiminde başarıyı artırabilmektedir.

### ULUSLARARASI EREKTİL FONKSİYON İNDEKSİ (IIEF)

IIEF, ED'nin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen bir sorgulama formudur. 1997 yılında Rosen ve ark. tarafından geliştirilmiş olup, hastanın

erektıl fonksiyonunu, orgazm fonksiyonunu, cinsel istek, cinsel tatmin ve genel tatmin düzeylerini değerlendirir. Toplamda 15 sorudan oluşur ve her bir soruya 0'dan 5'e kadar puan verilir. ED'nin ciddiyetini değerlendirmek için toplam puan üzerinden derecelendirme yapılır.

### CİNSEL SAĞLIK DEĞERLENDİRME FORMU (CSDF)

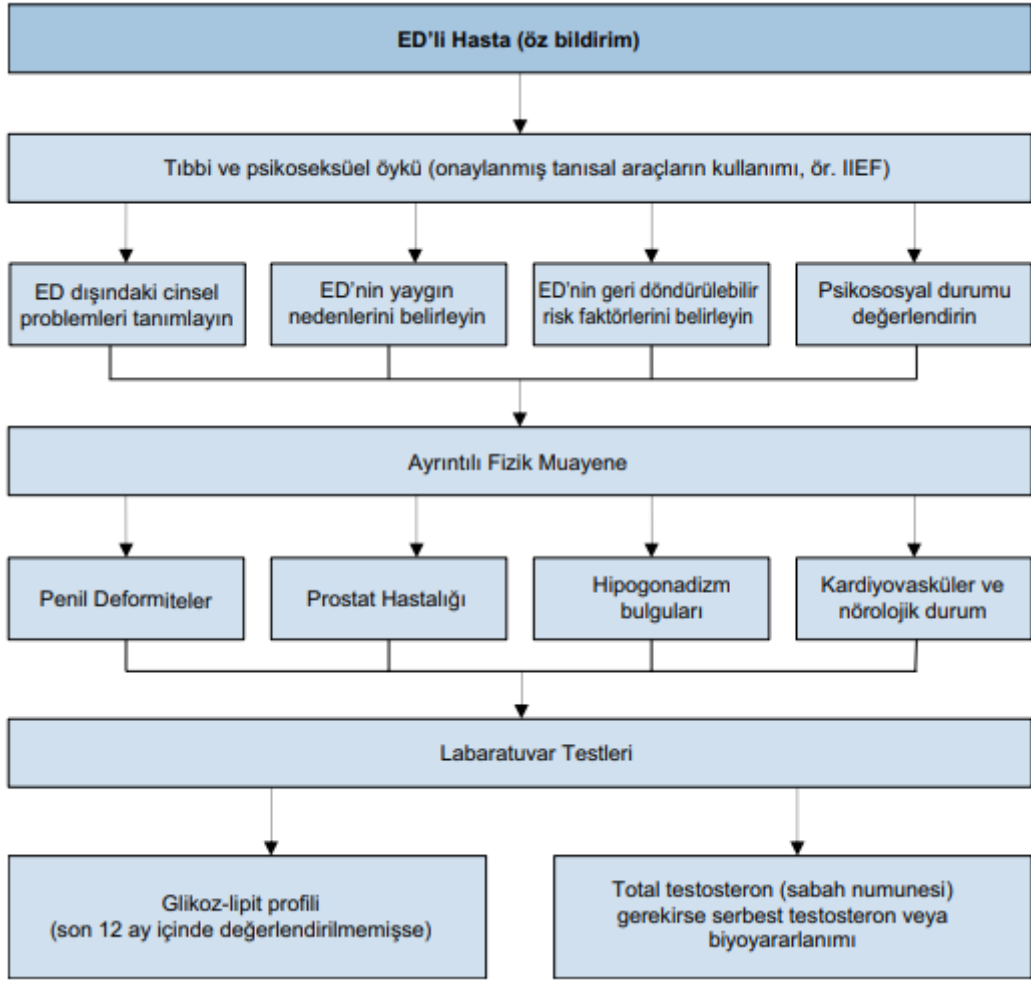
IIEF'nin kısa versiyonu olan ve yaygın olarak kullanılan CSDF, ED'nin değerlendirilmesinde pratik bir araçtır. Beş sorudan oluşur ve hızlı bir şekilde uygulanabilir. CSDF skoru, ED'nin ciddiyetini belirlemek için kullanılır ve tedavi sürecinde hastanın yanıtını izlemek için tekrar edilebilir.

### FİZİK MUAYENE

Her hastaya genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistemlere odaklanan bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene, Peyronie hastalığı, premalign veya malign genital lezyonlar, prostat büyümesi veya hipogonadizmi düşündürülen belirti ve semptomlar gibi şüphelenmeyen tanılarını ortaya çıkarabilir. Önceki üç ila altı ay içinde değerlendirilmemişse, kan basıncı ve kalp atış hızı ölçülmelidir. Benzer şekilde, hastaları komorbid durumlar (örn. Metabolik Sendrom) açısından değerlendirmek için vücut kitle indeksi (BMI) hesaplanması veya bel çevresi ölçümü yapılmalıdır.

### LABORATUVAR TESTLERİ

Uygun ve yerinde yapılan laboratuvar testleri ED ile başvuran bireyler için sistematik bir klinik değerlendirmenin bir parçası olarak kabul edilebilir. Laboratuvar testleri ED gelişimine katkıda bulunan daha önceden tespit edilmemiş hastalıkları veya tedavi edilebilir durumların tanımlanmasına yardımcı olabilir. Hastalara, önceki on iki ay içinde değerlendirilmemişse, açlık kan şekeri veya hemoglobin A1c ve lipid profili ölçümü yapılmalıdır. Hormonal testler, açlık durumunda sabahın erken saatlerinde total testosteronu içermelidir. Total testosteron ölçümlerini doğrulamak için bazen biyolojik olarak mevcut veya hesaplanan serbest testosteron (fT) değerlerine ihtiyaç duyulabilir. Spesifik belirtileri ve ilişkili semptomları olan seçilmiş hastalarda ek laboratuvar testleri (PSA, LH, FSH, tiroid hormonları, açlık kan şekeri) istenebilir. Her ne kadar ED'li erkeklerin çoğunun fizik muayenesi ve laboratuvar değerlendirmesi kesin tanıyı ortaya koyamasa da, klinik ve biyokimyasal



**Şekil 1.** ED'li hastalarda minimal tanısal değerlendirme (temel inceleme) ED: Erektile Disfonksiyon; IIEF: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi.

değerlendirme komorbid durumların belirlenmesi için bir fırsat sunmaktadır.

## KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE CİNSEL AKTİVİTE: RİSK ALTINDAKİ HASTA

### Kardiyovasküler Sistem ve Erektile Disfonksiyon

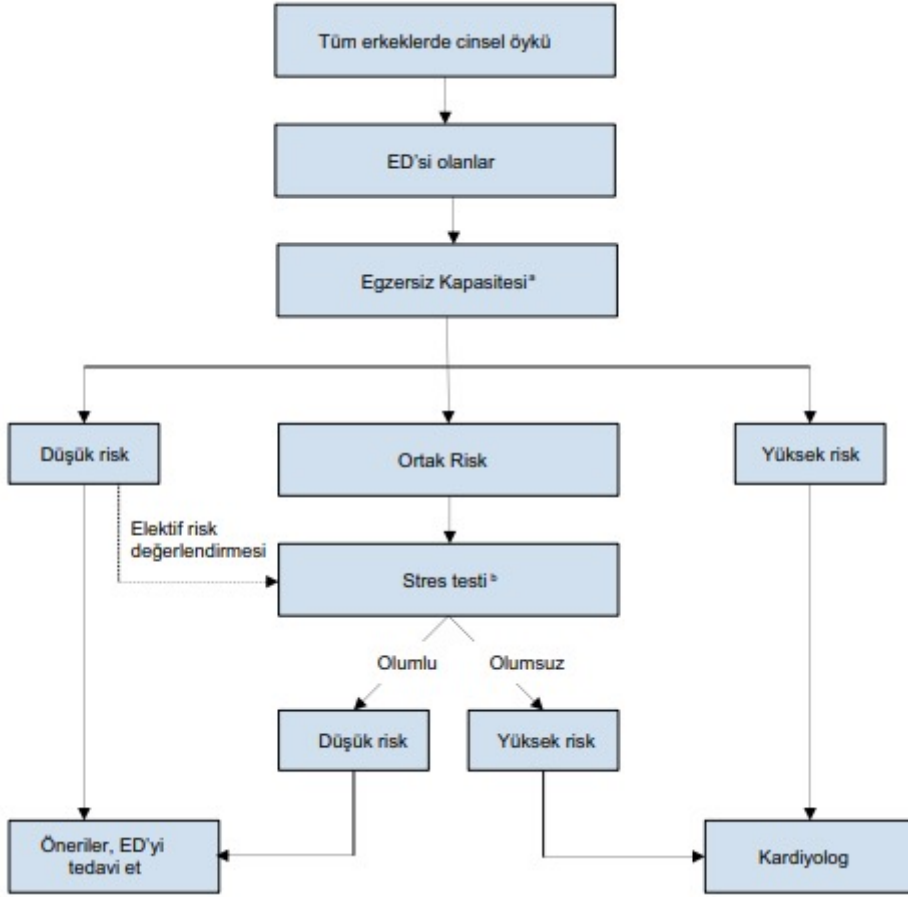
ED, vaskülojenik nedenlerle ortaya çıktığında, genellikle arteriyel yeterlilik ve endotel fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu, penil arterlerde kan akışını bozarak ereksiyonun sağlanmasını engellemekte aynı zamanda, koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri de ED'nin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Çalışmalarda, ED'nin, kardiyovasküler hastalıkların erken bir belirtisi olabileceğini ve ED'li erkeklerin daha yüksek kardiyovasküler risk taşıdığını gösterilmiştir.

### Cinsel Aktivite ve Kardiyovasküler Risk

Cinsel aktivite, fiziksel efor gerektiren bir aktivite olup, kalp hızında ve kan basıncında artışa neden olabilir. Bu durum, özellikle kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar için risk oluşturabilir. Cinsel aktivitenin kardiyovasküler etkilerini inceleyen çalışmalarda, cinsel ilişkinin orta düzeyde bir efor gerektirdiği ve kalp atış hızının yaklaşık 130 bpm'ye, sistolik kan basıncının ise 170 mmHg'ye kadar çıkabileceği belirtilmiştir.

### Risk Altındaki Hastaların Değerlendirilmesi

ED'li hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesi, cinsel aktiviteye bağlı olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. ED'li erkeklerin tanı ve tedavisine ilişkin mevcut EAU Kılavuzları, 2012'de yayınlanan cinsel işlev bozukluğu ve kardiyak risk hakkındaki Princeton Consensus konferanslarındaki önerilerden uyarlanmıştır. Buna göre, ED'li hastalar üç kardiyovas-



**Şekil 2.** ED'deki kardiyak riske göre cinsel aktivite düzeyini belirlemek için tedavi algoritması (3. Princeton Konsensusuna Göre)

\* Cinsel aktivite, ev içerisinde 20 dakikada 1 mil yürümek veya 10 saniyede iki kat merdiveni hızlı bir şekilde çıkmaya eşdeğerdir

<sup>b</sup> Cinsel aktivite Bruce koşu bandı protokolünün 4 dakikasına eşdeğerdir

küler risk kategorisine ayrılmıştır. Bu kategorizasyon cinsel aktiviteyi başlatmak veya sürdürmek için bir tedavi algoritması için temel olarak kullanılabilir (Şekil 2).

Düşük riskli hastalarda cinsel aktivitede bir engel yoktur ve ED'si mevcutsa direk tedavi başlanabilir. Orta

riskli hastalara stres testi yapılmalıdır. Stres testini geçen hastalar düşük riskli gibi değerlendirilebilir. Stres testini geçemeyen hastalar yüksek risk kategorisine alınmalıdır. Yüksek riskli hasta grubunda cinsel aktivitenin kardiyak tehlikesi bulunmaktadır. Kardiyoloji konsültasyonu ile değerlendirilmelidir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kardiyak Risk Sınıflaması (2. ve 3. Princeton Konsensusuna Göre)

Düşük Risk Kategorisi	Orta Risk Kategorisi	Yüksek Risk Kategorisi
Asemptomatik, KAH için <3 risk faktörü (cinsiyet hariç)	KAH için ≥ 3 risk faktörü (cinsiyet hariç)	Yüksek riskli aritmiler
Hafif, stabil angina (değerlendirilmiş ve / veya tedavi edilmekte)	Orta, stabil angina	Unstabil veya tedaviye inatçı angina
Komplike olmayan eski MI	Yeni MI (> 2, <6 hafta)	Yeni MI (<2 hafta)
SIVD / KKY (NYHA sınıf I veya II)	SIVD / KKY (NYHA sınıf III)	SIVD / KKY (NYHA sınıf IV)
Başarılı koroner revaskülarizasyon sonrası	Aterosklerotik hastalığın kardiyak olmayan sekeli (örneğin inme, periferik vasküler hastalık)	Hipertrofik obstrüktif ve diğer kardiyomiyopatiler
Kontrollü hipertansiyon		KontROLSÜZ hipertansiyon
Hafif kapak hastalığı		Orta-şiddetli kapak hastalığı

KAH = koroner arter hastalığı; KKY= konjestif kalp yetmezliği; SIVD = sol ventrikül disfonksiyonu; MI = miyokard enfarktüsü; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

## İleri Değerlendirme ve Testler

ED'li hastaların çoğu tıbbi ve cinsel geçmişlerine göre tedavi edilebilse de bazı durumlarda spesifik tanısal testlere ihtiyaç olabilir. ED tanılı hastalarda tanıya yönelik spesifik testler için endikasyonlar Tablo 2'de ve bu spesifik testler Tablo 3'de özetlenmiştir.

### Noktürnal Penil Tümesans ve Rijidite

Noktürnal penil tümesans ve rijidite testi, ED'nin organik mi yoksa psikojenik mi olduğunu ayırt etmek için kullanılan bir testtir. Bu test, erkeklerde uyku sırasında doğal olarak meydana gelen penil ereksiyonların varlığını ve kalitesini ölçer. Sağlıklı erkeklerde REM uykusu sırasında gece ereksiyonları sıklıkla görülür ve bu fizyolojik bir süreçtir. Bu testi, erektil dönemlerin sayısını, tümesansını (gerinim ölçerlerle çevre değişikliği), maksimum penis sertliğini ve gece ereksiyonlarının süresini ölçen gece izleme cihazları uygular. Testin değerlendirilmesi en az iki ayrı gecede yapılmalıdır. Fonksiyonel bir erektil mekanizma, penisin ucunda kaydedilen ve  $\geq 10$  dakika süren en az %60 sertlikte bir ereksiyon durumu ile gösterilir. Organik ED'li hastalarda bu ereksiyonlar ya hiç gerçekleşmez ya da yetersiz kalır ancak psikojenik ED'de bu testin sonuçları genellikle normaldir. Yapılan çalışmalarda, bu testin ED'nin altta yatan nedenlerinin belirlenmesinde değerli bir araç olduğu gösterilse de durumsal bir takım faktörler bu testin tanı amaçlı rutin kullanımını sınırlamaktadır.

### Intrakavernozal Enjeksiyon Testi

ED tanısında kullanılan bu test, hastanın penisine doğrudan vazodilatatör bir ajan enjekte edilmesi ile gerçekleştirilir. Bu test, penil vasküler yapının ve düz kas fonksiyonunun değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Test sırasında hastada yeterli ereksiyon oluşup oluşmadığı gözlemlenir. Papaverin veya prostaglandin E1 gibi vazoaaktif bir ajanın intrakavernöz enjeksiyonunu takiben 10 dakika sonra ortaya çıkan ve 30 dakika süren sert bir ereksiyon pozitif bir testi gösterir. Genel olarak, test *başlı başına* bir tanı prosedürü olarak kesin sonuç sağlamaz. Klinik gerekliliği mevcutsa, bir dupleks doppler ultrasonografi ile birleştirilmesi gerekir.

### Dinamik Dupleks Ultrasonografi

ED'nin hemodinamik patofizyolojisini özel olarak inceleyen ikinci seviye bir tanı testi olan penisin dinamik dupleks ultrasonografi, bir vazodilatatör ajan (örneğin, prostaglandin E1) intrakavernöz olarak enjekte edildikten sonra yapılır. Dupleks ultrasonografi, penil arterlerin kan akış hızlarını ve direnç indekslerini ölçerek arteriyel yetmezlik veya venooklüziv disfonksiyon gibi vasküler nedenleri belirlemeye yardımcı olur. Bu test, ereksiyonun kalitesini objektif olarak değerlendirir ve ED'nin organik veya psikojenik kökenli olup olmadığını ayırt etmeye yardımcı olur. Pik sistolik kan akımı (PSV)  $> 30$  cm/s, diyastol sonu hız (EDV)  $< 3$  cm/s ve direnç indeksi (RI)  $> 0.8$  normal kabul edilir. Dinamik dupleks ultrasonografi incelemesi normale daha fazla

**Tablo 2.** ED'de spesifik tanısal test endikasyonları

Primer ED (organik hastalık veya psikojenik bozukluğun neden olmadığı)
Pelvik veya perineal travma öyküsü olan, potansiyel olarak küratif revaskülarizasyon ameliyatı veya anjiyoplastiden yarar sağlayabilecek genç hastalar.
Cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteleri olan hastalar (örn., Peyronie hastalığı, konjenital penil kurvatür).
Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozuklukları olan hastalar.
Kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar.
Hastanın veya partnerinin isteği üzerine spesifik testler yapılabilir.
Medikolegal nedenler (Örn. penis protez implantasyonu endikasyonu olarak son evredeki ED'nin belgelenmesi, cinsel istismar).

**Tablo 3.** ED'de spesifik tanısal testler

Rigiscan® kullanarak noktürnal penil tümesans ve rijidite değerlendirilmesi (NPTR)
Vasküler çalışmalar
- Intrakavernöz vazoaaktif ilaç enjeksiyonu
- Penil dinamik dupleks ultrasonografi
- Penil dinamik infüzyon kavernoziometri ve kavernoziyografisi
- İnternal pudental arteriyografi
Spesifik endokrinolojik çalışmalar
Uzmanlaşmış psikodiagnostik değerlendirme



vasküler araştırma gereksizdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, vaskülojenik ED'li erkeklerde düşük yoğunluklu şok dalgası tedavisi (Li-SWT) gibi ED için tedaviyi uyarlamada dupleks taramanın hemodinamik bir çalışma olarak daha iyi olabileceğini düşündürmektedir.

### Arteriografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernozağrafı veya Kavernozağmetri

ED tanısında kullanılan arteriografi ve dinamik infüzyon kavernozağmetrisi/kavernozağrafı yöntemleri, penil vasküler yapıların ve hemodinamik fonksiyonların detaylı değerlendirilmesine olanak sağlar.

Arteriografi, penil arterlerin anatomik yapısını ve olası arteriyel tıkanıklıkları tespit etmek için kullanılan invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu prosedür sırasında, kontrast madde enjeksiyonu ile penil arterler görüntülenir ve böylece arteriyel yetmezlik veya tıkanıklıkların varlığı belirlenir. Arteriografinin ED tanısında kullanımı, özellikle travmatik veya vasküler kökenli ED vakalarında önemli bir rol oynar. Dinamik infüzyon kavernozağmetrisi ise, penil düz kas ve vasküler yapının fonksiyonel değerlendirilmesi için kullanılan bir yöntemdir. Bu test sırasında, penil dokulara kontrollü bir şekilde sıvı infüze edilerek intrakavernöz basınç ölçülür. Kavernozağrafı, bu infüzyon sırasında kontrast madde kullanılarak penil venöz kaçakların ve diğer yapısal anormalliklerin görüntülenmesini sağlar. Dinamik infüzyon kavernozağmetrisi/kavernozağrafı, özellikle venookluziv disfonksiyonun (venöz kaçak) tespitinde kullanılan tanısal bir araçtır.

EAU 2024 Kılavuzu ED tanısında arteriyografi kullanımını yalnızca penis revaskülarizasyonu düşünülen hastalarda yapılmasını ve şu an için dinamik infüzyon kavernozağmetrisi veya kavernozağrafı yöntemlerinin, venojenik ED'yi değerlendirmek için tanı yöntemleri olarak nadiren kullanıldığını ve venojenik ED kavramı etrafında endişeler oluşturduğunu vurgulamaktadır.

### Psikolojik Değerlendirme

Psikolojik değerlendirmede, esasen erektil fonksiyonu etkileyen psikolojik ve kişiler/partnerler arası faktörler gibi klinik prezentasyonlardaki psikolojik katkılar araştırılır. Daha önceki geniş popülasyon çalışmalarında ED'nin anksiyete, depresyon, özgüven eksikliği, yaşama olumsuz bakma, duygusal stres ve cinsel zorlama öyküsü gibi durumlarla birliktelik gösterdiği saptandığı için ED tanısında psikolojik nedenler göz ardı edilmemelidir. Uzun süredir primer ED'si bulunan 40 yaş altı genç hastalarda tanısal testlerle ilerlemeden önce psikiyatrik değerlendirme yapılması yararlı olabilir. ED ta-

nılı hastalarda psikoseksüel değerlendirme, önceki tüm konuların dikkate alındığı bir klinik görüşmeyi içerir. Ayrıca, kişinin kendisi tarafından bildirilen ölçümler psikososyal bağlamda sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra giderek artan miktarda veri, erkeklerle seks yapan erkeklerin, anal sekse ilişkin ereksiyon yeteneği ile ilişkili spesifik psikolojik riskler sunduğunu göstermektedir. Bu nedenle klinisyenlerin değerlendirmelerini cinsel azınlıklar bağlamında da uyarlamaları gerekmektedir.

Özetle; psikolojik değerlendirme, ED'nin kapsamlı bir şekilde ele alınmasını sağlamakla kalmaz ED'nin tedavi sürecinin başarısını da artırmaktadır. Psikolojik ve psikososyal faktörlerin belirlenmesi, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

## SONUÇ

ED tanısı, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir ve tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve özel tanı testlerinin kombinasyonunu içerir. ED'nin altta yatan nedenini doğru bir şekilde belirlemek, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için kritiktir. Bu nedenle, klinisyenlerin ED tanı ve değerlendirmesinde kapsamlı ve sistematik bir yaklaşım benimsemeleri gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. *Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence.* Jama, 1993. 270(1): p. 83-90.
2. Salonia, A., et al., *Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain.* J Sex Med, 2012. 9(10): p. 2708-15.
3. Leslie, S.W. and T. Sooriyamoorthy, *Erectile Dysfunction*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Thushanth Sooriyamoorthy declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
4. Yafi, F.A., et al., *Erectile dysfunction.* Nat Rev Dis Primers, 2016. 2: p. 16003.
5. Çayan, S., et al., *Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group.* Turk J Urol, 2017. 43(2): p. 122-129.
6. Ayta, I.A., J.B. McKinlay, and R.J. Krane, *The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences.* BJU Int, 1999. 84(1): p. 50-6.
7. McDougal, W.S., et al., *Campbell-Walsh urology 11th edition review E-book.* 2015: Elsevier Health Sciences.
8. Orimoloye, O.A., D.I. Feldman, and M.J. Blaha, *Erectile dysfunction links to cardiovascular disease-defining the clinical value.* Trends Cardiovasc Med, 2019. 29(8): p. 458-465.
9. Corona, G., et al., *Erectile dysfunction and cardiovascular risk: a review of current findings.* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2020. 18(3): p. 155-164.

10. Matsui, H., et al., *Pathophysiology of erectile dysfunction*. Curr Drug Targets, 2015. **16**(5): p. 411-9.
11. Shamloul, R. and H. Ghanem, *Erectile dysfunction*. Lancet, 2013. **381**(9861): p. 153-65.
12. A. Salonia (Chair), C.B., P. Capogrosso, J. Carvalho, G.T.H. Jones, A. Kadioglu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas (Vice-chair), E.C. Serefoglu, P. Verze Guidelines Associates: L. Boeri, A. Cocci, M. Falcone, M. Gül, A. Kalkanli, L.A. Morgado, U. Milenkovic, G. Russo Guidelines Office: C. Beuzidenhout, E.J. Smith, *Sexual and Reproductive Health*. EAU Guidelines, 2024: p. 33-43.
13. Hatzichristou, D., et al., *Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires*. J Sex Med, 2016. **13**(8): p. 1166-82.
14. Mulhall, J.P., et al., *Validation of the erection hardness score*. J Sex Med, 2007. **4**(6): p. 1626-34.
15. Rosen, R.C., et al., *The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction*. Urology, 1997. **49**(6): p. 822-30.
16. Rosen, R.C., et al., *Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 1999. **11**(6): p. 319-26.
17. Davis-Joseph, B., L. Tiefer, and A. Melman, *Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction*. Urology, 1995. **45**(3): p. 498-502.
18. Ghanem, H.M., A. Salonia, and A. Martin-Morales, *SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction*. J Sex Med, 2013. **10**(1): p. 108-10.
19. Stein, R.A., *Cardiovascular response to sexual activity*. Am J Cardiol, 2000. **86**(2a): p. 27f-29f.
20. Nehra, A., et al., *The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease*. Mayo Clin Proc, 2012. **87**(8): p. 766-78.
21. Zou, Z., et al., *The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review*. Sex Med Rev, 2019. **7**(3): p. 442-454.
22. Qin, F., et al., *Advantages and limitations of sleep-related erection and rigidity monitoring: a review*. Int J Impot Res, 2018. **30**(4): p. 192-201.
23. Hatzichristou, D.G., et al., *Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test*. Eur Urol, 1999. **36**(1): p. 60-7.
24. Sikka, S.C., et al., *Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound*. J Sex Med, 2013. **10**(1): p. 120-9.
25. Pathak, R.A., et al., *Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease*. J Urol, 2016. **196**(4): p. 1223-7.
26. Capogrosso, P., et al., *Low-Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine-Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM)*. J Sex Med, 2019. **16**(10): p. 1490-1505.
27. Glina, S. and H. Ghanem, *SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry)*. J Sex Med, 2013. **10**(1): p. 111-4.
28. Althof, S.E., et al., *EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction*. Urology, 1999. **53**(4): p. 793-9.
29. Brotto, L., et al., *Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction*. J Sex Med, 2016. **13**(4): p. 538-71.
30. Parent, M.C. and L. Wille, *Heterosexual Self-Presentation, Identity Management, and Sexual Functioning Among Men Who Have Sex with Men*. Arch Sex Behav, 2021. **50**(7): p. 3155-3162.



# Erektile Disfonksiyonun Medikal Tedavisi

İrfan ORHAN, Aliseydi BOZKURT

Ereksiyon organik (nöral, vasküler, humoral) ve psikojenik pek çok faktörün etkin olduğu fizyolojik bir fonksiyondur. Etyo-patofizyolojik olarak, genel sağlıklı olmanın bir ölçütü olarak kabul edilen ereksiyonda olası disfonksiyon, genel itibarıyla bir hastalık değil çeşitli organ sistem patolojilerinin bir semptomu olarak değerlendirilmektedir(1). Bu yönüyle erektil disfonksiyon tedavisi, genel olarak küratif değil semptomatik tedavi olarak kabul edilmektedir. Penil protez dışında küratif tedavi; genç vasküler travma sonrası gelişen damarsal patolojiler, hipogonadizme bağlı ve psikojenik erektil disfonksiyon gibi sayılı etyolojik faktörlerde söz konusudur.

Vasküler, nöral, humoral ve psikojenik pek çok etyolojik faktörden etkilenen erektil disfonksiyonun medikal tedavisinde öncelikli olarak hasta ve partnerin, tedaviden beklentilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (1, 2). Ayrıca tedavi öncesi özellikle hastanın yaşam tarzı ve olası komorbid hastalıklarının dikkate alınması önem arz etmektedir. Diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalıkların, metabolik sendrom, obezite gibi yaşam tarzı ile ilişkili klinik tabloların, tedavi öncesi değerlendirilmesi, tedavi gerekliliğini azaltmakla birlikte tedavi etkinliğini de arttırmaktadır (3, 4).

Konvansiyonel olarak erektil disfonksiyon tedavisi, invaziv olma özelliği dikkate alınarak üç basamak şeklinde uygulanmıştır(1). Ancak son dönemlerde tedavi modellerinin invaziv özelliklerine göre değil, hasta tabanlı olarak etkinlik, uygulanabilirlik gibi parametreler dikkate alınarak yeni algoritmik yaklaşım tarzı geliştirilmiştir (Tablo 1)(1).

## ORAL FARMAKOTERAPİ

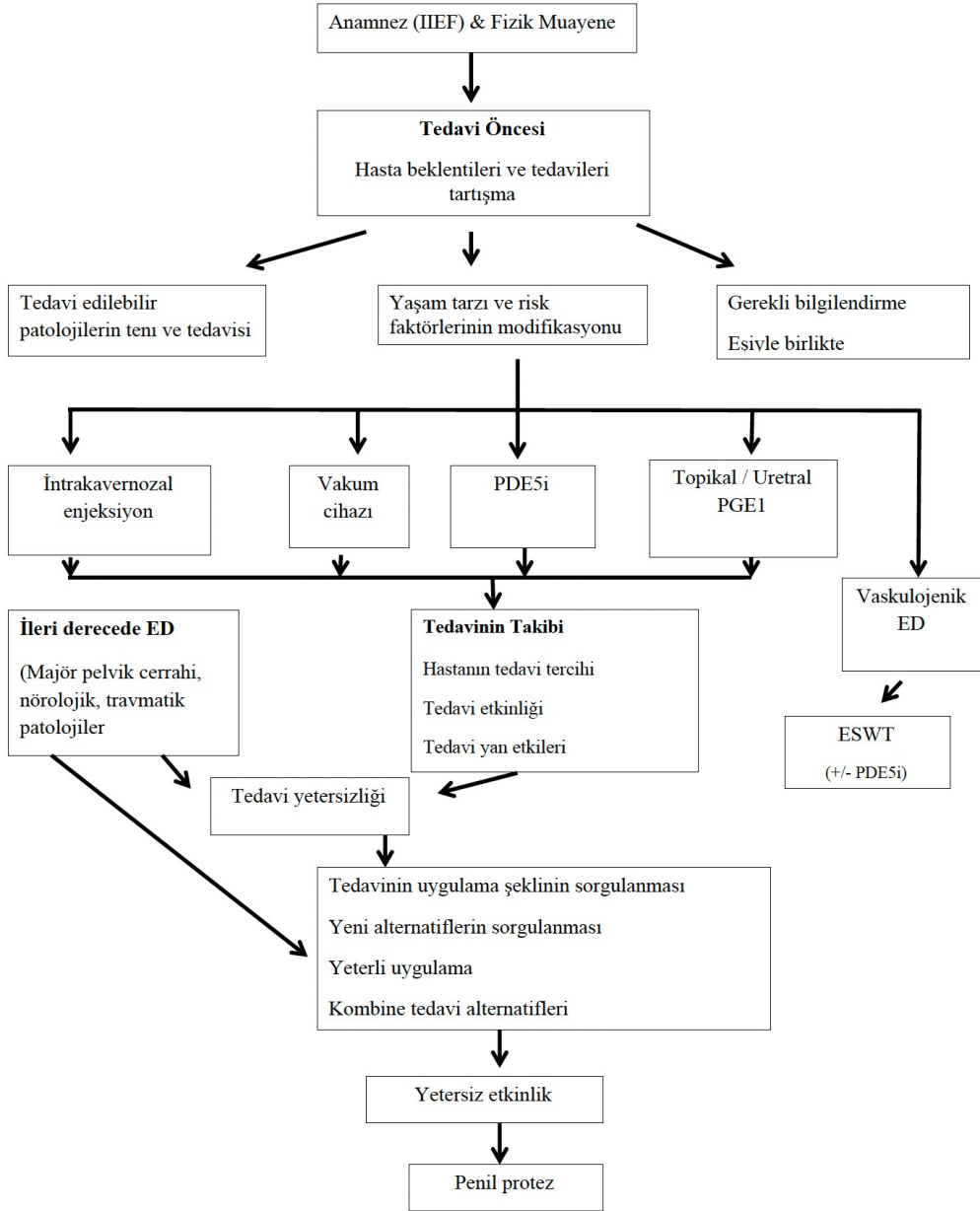
Ereksiyon fizyolojisinde rol oynayan ana fizyolojik yolak NO- cGMP yolağı olup, cGMP' yı yıkan PDE5 enzim inhibitörleri, erektil disfonksiyon oral farmakote-

rapisinde dönüm noktası olmuştur(5, 6). Bazı münferit ülkelerdeki izole kullanımları haricinde, Avrupa İlaç Ajansı tarafından ruhsatlandırılmış dört adet PDE5i yaygın olarak kullanılmaktadır(7). İlk olarak 1998 yılında kullanıma başlanan sildenafilden sonra, 2003 yılında tadalafil, vardenafil, 2007 yılında günlük tadalafil 5 mg, 2013 yılında avanafil erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır(8, 9, 10, 11). PDE5i'lerin, etkinliği tablo 2, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri tablo 3'de, yan etki profilleri tablo 4'te özetlenmiştir(1).

Erektile disfonksiyon oral medikal tedavisinde PDE5i' lerinin kullanılması, bazı komorbid hastalıklar ve hastanın eş zamanlı olarak kullandığı diğer tedavileri ile etkileşime ihtimali açısından önem arz etmektedir; son 6 ay içinde enfarktüs, inme, ciddi aritmi, unstable anjina, koit sırasında anjina anamnezi olan, kontrolsüz hiper/ hipotansiyon varlığında, konjestif kalp yetmezliği (New York Heart Association Class 2 ve üstü) olan hastalarda, PDE5i kullanımı kontraendikasyon açısından dikkate alınmalıdır (1, 2).

Nitrat, NO donörleri ve nikorandil gibi K kanal açıcı ilaçlarla PDE-5i kullanımı kontrendikedir (1,12). PDE5i alan hastalarda nitrat kullanımı söz konusu olacaksa; sildenafil ve vardenafil ile 24 saat, tadalafil ile 48 saat, avanafil ile 12 saatlik bir pencere süresi beklenmesi önerilmektedir (13, 14, 15, 16). Ayrıca çoklu antihipertansif kullanımında da olası hipotansif etki açısından dikkat edilmelidir (17).

BPH tedavisinde kullanılan alfa blokerlerle PDE5i eş zaman kullanımı da farklı klinik özellikler göstermektedir. Doksazosin ve terazosinle eş zamanlı PDE5i kullanımı önerilmemektedir (1). Sildenafil ile alfa-bloker alımı arasında 4 saatlik pencere süresi olması ve başlangıç dozunun 25 mg olması, tadalafil ile beraber tamsulosinin kullanılabilceği bildirilmiştir (9, 18,19).

**Tablo 1.** Eretil disfonksiyon tedavi algoritmi (1)

Sitokrom P450 (CYP3A4) enzim inhibitör (Amiodarone, metronidazole, mibefradil vb.) ve aktivatörleri (Fenobarbital, primidone, rifampin vb.) ile PDE5i kullanımında doz ayarlaması yapılmalıdır (1).

PDE5i, erektil disfonksiyon tedavisinde etkin olarak kullanılan oral tedavi modelleridir. Ancak hastaların yaklaşık üçte birinde yeterli etkinlik saptanamamaktadır. Bu durumlarda ilacın etkin olmaması yanında, farmakolojik özellikler ve uygun kullanılmama da etkili olmaktadır (2). İlaç etkinliğine karar verebilmek için hastaların ilacı en az 6-8 doz kullanması önerilmektedir (1). Ayrıca PDE5i'lerinin afrodizyak olmayıp, ereksiyonun fizyolojik olarak başlaması sonrası etki

edeceği konusunda hastanın bilgilendirilmesi önem arz etmektedir. Etki başlama süresi ve etkinlik süresinin de ilaç kullanımında dikkate alınması, tedavi etkinliğini belirlemede önemlidir. Hipogonadizm gibi ek komorbiditelerde, tedavi etkinliğinde belirli oranlarda rol oynamaktadır (1).

Tadalafil 5 mg günlük kullanım haricindeki diğer PDE5i'lerin isteğe bağlı kullanım modelleri mevcuttur. Tedavi etkinliğinin arttırmak için, uzun (günlük 5 mg tadalafil) ve kısa (sildenafil) etkili PDE5i kombinasyonları münferit olarak uygulanmışsa da, bunu kombinasyonların sadece ağır erektil disfonksiyon olgularında anlamlı etki edebileceği vurgulanmıştır(20).

**Tablo 2.** PDE5i tedai etkinliği. (\* Kullanımda olan doz formları)

Sildenafil (100 mg)	Vardenafil (20 mg)	Tadalafil (20 mg)	Avanafil (200 mg)
84	80	81	71
25-50-100 mg*	5-10-20 mg*	10- 20 mg &Günlük 5 mg*	50-100-200mg*

**Tablo 3.** PDE5i'lerinin farmakolojik özellikleri

	Avanafil	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Tmax (dk.)	30- 45	60	60	120
Etki başlama	15	30-60	15-30	15- 45
T1/2(saat)	3- 5	4	4- 5	17,5
Etki süresi (saat)	6	12	12	36
Metabolizma	Hepatik(CYP3A4)	Hepatik(CYP3A4)	Hepatik(CYP3A4)	Hepatik(CYP3A4)
Atılım (%Feçes/İdrar)	62/21	80/13	91/6	61/36

**Tablo 4.** PDE5i'lerinin yan etki dağılımı

Yan etki	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Avanafil
Baş ağrısı	%12,8	%16	%14,5	%9,3
Yüz kızarması	%10,4	%12	%4,1	%3,7
Dispepsi	%4,6	%4	%12,3	-
Rinit	%1,1	%10	%4,3	%1,9
Sırt ağrısı	%0	%0	%6,5	<%2
Görme bozukluğu	%1,9	%2	%0	-

## İNTRAKAVERNOZAL ENJEKSİYONLAR

İntrakavernozal vazoaaktif ajan uygulaması, erektil disfonksiyon medikal tedavisinde ilk uygulanan tedavi modelidir (21). Oral medikal tedavi alternatiflerine göre daha invaziv bir yöntem olmasına rağmen, %85 oranlarında tedavi başarı etkinliği bildirilmiştir (22). Papaverin (Nonselektif PDE5i, 20- 80 mg), fentolamin (Selektif alfa-2 reseptör blokleri, 0.25- 1,5 mg) gibi preparatlar intrakavernozal enjeksiyon tedavisinde kullanılıyor olmasına rağmen bu konuda ruhsatlandırılmış tek ilaç PGE1'dir (Alprostadil, 5- 40 µg) (21, 23).

Alprostadil; oral farmakoterapi başarısızlığı, kontrendikasyonu veya intoleransı olan vakalarda, spinal kord yaralanması olan vakalarda ve post radikal prostatektomi erektil disfonksiyon vakalarında tercih edilen tedavi modalitesidir (1). Bununla birlikte, Amerika Üroloji Birliği (AUA); ED'li erkeklerde, yararları ve riskleri tartışılmak koşuluyla intrakavernozal enjeksiyonların ilk tedavi seçeneği olarak da kullanılabilenini bildirmektedirler (2).

İntrakavernöz uygulamalar, 27 ila 30 gauge 1/2 inçlik iğne ucu kullanılarak doğrudan penise enjeksiyonu içerir. İlk uygulamanın ürolog tarafından yapılması önerilmektedir. Daha sonraki uygulamalar, kendi kendine enjeksiyon şeklinde yapılabilmektedir. Enjeksiyon bölgesinin sterilize edilmesinden sonra, enjeksiyon, görünür damarlardan kaçınarak yapılmalıdır. Tekrarlanan uygulamalar penisin alternatif taraflarına olmalıdır. Varsa kanamayı durdurmak için enjeksiyon bölgesine basınç uygulanmalıdır. Enjeksiyonlar günde bir defa ve haftada en fazla 2-3 kez yapılabilmektedir (24).

Penil ağrı, uzamış ereksiyon, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, ekimoz, ödem, eritem, enflamasyon, penil fibrozis, üretral hemoraji intrakavernozal enjeksiyon tedavisinin olası lokal yan etkileridir. Bu ajanların kullanım sırasında en sık rastlanan yan etki penil ağrıdır. Kullanım süresi arttıkça doğru doz ayarlaması da yapılsa penil ağrı azalmaktadır. Priapizm %1, fibrozis %2 ve hematoma da %1 oranında görülmektedir. Kavernozal fibrozis (küçük bir hematomdan kaynaklı) genellikle enjeksiyon programının geçici olarak kesilmesinden

sonraki birkaç ay içinde kaybolmaktadır.. Bununla birlikte, tunikal fibrozis, Peyronie hastalığının erken başlangıçlı olduğunu gösterir ve intrakavernöz enjeksiyonları durdurmayı gerektirmektedir (1). İntrakavernozal tedavilerde, sistemik yan etki olarak baş dönmesi, pelvik ağrı, hipotansiyon, vazovagal reaksiyon da nadiren saptanabilmektedir (1, 24).

Bu tedavi modeli, priapizme yatkınlığı olan hastalığı olanlarda (orak hücre anemisi, multipl miyelom vb.); cinsel aktivitesi olmayan ya da kontrendike olan erkeklerde ve kanama bozukluğu olanlarda kontrendikedir (1,2, 24).

PGE1, diğer ilaçlar ile birlikte kombine kullanılabilmektedir. “Bimix” [papaverin (7,5- 45mg), fenitolamin(0.25- 1,5 mg)] ve “ Trimix” [papaverin (8- 16mg), fenitolamin(0.2- 0,4 mg) alprostadil(10- 20 µg)] kombinasyonları etkinliğin artırılması ve yan etkinin azaltılması açısından önerilen kombinasyonlardır (1).

Etkin bir tedavi modeli olan intrakavernozal enjeksiyonlara % 5- 10 oranında yetersiz cevap alınabilmektedir(1). Bu durumda intrakavernozal enjeksiyonların PDE5i'ler ile kombinasyonunun ile % 33 oranında yan etki saptanmasına rağmen, %31 oranında da tedaviye yanıt alındığı bildirilmektedir(25).

## ŞOK DALGA TEDAVİSİ

Son yıllarda, özellikle vaskülojenik erektil disfonksiyon tedavisinde, düşük yoğunlukta şok dalga tedavisi(LI-EWT) popüleritesi artan bir tedavi modeli olarak öne çıkmaktadır (1). Hafif vaskülojenik erektil disfonksiyon tedavisinde etkin olarak kullanılabileceği bildirilen LI-SWT'de, hangi şok dalga jeneratörünün( elektrohidrolik, pnömotik, elektromanyetik, piyezoelektril ), nasıl ( fokal, lineer vb.), hangi doz ve yoğunlukta uygulanacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Ancak EAU kılavuzlarında LI-SWT, özellikle hafif vaskülojenik erektil disfonksiyon tedavisinde ve ağır erektil disfonksiyonlarda tedavi ihtiyacını azaltmak için önerilen bir tedavi modelidir (1).

## TOPIKAL/ URETRAL UYGULAMALAR

Vazoaktif ajan olarak PGE1, uretral olarak iki şekilde uygulanabilmektedir; topikal krem ( Vitaros, 200- 300 µg) ve supozituar ( MUSE, 125- 1000 µg). Genellikle % 30- 70 oranında tedavi etkinliği bildirilen bu uygulamalarda, % 29- 41 lokal ağrı, %5 uretral kanama, % 0,2 üriner infeksiyon gibi yan etkiler saptanabilmektedir(1).

## VAKUM CİHAZI

Korpus kavernozumlara negatif basınç uygulayarak pasif bir engorjman sağlayan bu tedavi modeli, penis üzerine geçirilen bir silindir şeklinde tüp ve halka aparatından oluşmaktadır. Negatif basınçla penisin kanla dolmasını sonucu etkinlik sağlanması amaçlanmaktadır. Oral medikal tedavi ve intrakavernozal enjeksiyon kullanamayacak hastalarda uygulanabilecek bir tedavi modelidir(1). Negatif basınç uygulama süresinin en fazla 30 dakika olması ve kanama diatezi ve antikoagülan tedavilerinde bu tedavi modelinin kontrendike olduğunun bilinmesi gerekmektedir.

## PRP - PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA (PLATELET-RICH PLASMA)

Trombositten zengin plazma, hastanın otolog kanının santrifüjlenmesi ile elde edilen ve tam kana kıyasla trombosit konsantrasyonunun fazla olduğu bir kan ürünüdür.

PRP; VEGF, EGF, IGF-1, PDGF ve FGF açısından zengindir ve bu faktörler aracılığıyla inflamatuvar ve immün yanıtların modülasyonunda anahtar bir rol oynar(26). Bu faktörler, anjiyogenez stimülasyonundan, epitelial endotelial ve düz kas hücre proliferasyonundan, ekstrasellüler matris stabilizasyonundan sorumlu olabilir(30). Ek olarak deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar PRP'nin yaralanmalardan sonra kavernoöz sinir gibi periferik sinirlerin onarımına da öncülük edeceğini, nöronal rejenerasyonu teşvik edebileceğini endotel nitrik oksit sentezini artırabileceği ve hücre apoptotik belirteçleri ve doku fibrözisini azaltabileceğini ve sonuç olarak erektil fonksiyonu kolaylaştıracağını göstermektedir.

Klinikte PRP kullanımı; ortopedi, plastik cerrahi ve dermatoloji alanında mevcuttur. Üroloji alanında ise Peyroni hastalığı, kronik prostatit, interstisyel sistit ve stres üriner inkontinans tedavisinde PRP denenmekte olup ED tedavisinde PRP'nin spesifik rolü hala araştırılmaktadır.(28)

PRP hazırlanışı; genellikle otolog bir venöz kan alındıktan sonra, bir veya iki aşamalı santrifüj işlemiyle, plazmanın lökositlerden ve kırmızı kan hücrelerinden ayrıştırılması şeklindedir.(27)

Bir randomize plasebo kontrollü çalışmada, hafif/ orta derecede vaskülojenik ED'si olan 60 hastanın bir, üç ve altı aylık takiplerinde; IIEF-EF skorunda minimal klinik olarak önemli farklılık (MCID) iyileşmesi, tedavi grubunda daha yüksek bulunmuş ve altıncı ayda plasebo grubundaki hastaların %27'si PRP sonrası hastaların %69'u minimal klinik olarak önemli farklılıklara ulaş-

miştir.45-65 yaş aralığında 109 hasta üzerinden yapılan prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada PRP enjeksiyonlarından bir üç ve altı ay sonra IIEF-EF, SEP-2 ve SEP-3 skorlarında plaseboya göre anlamlı iyileşme görüldü(29). Sonuç olarak PRP'nin hem etkinlik hem de güvenliği açısından elde edilmiş umut verici sonuçlara rağmen ED tedavisinde PRP'nin klinik uygulamasına yönelik öneri sağlamak için mevcut kanıtlar hala yetersizdir.

## KAYNAKLAR

1. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. 2021.
2. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 ;200(3):633-641.
3. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopeccky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011;171(20):1797-1803
4. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. *Urol Clin North Am*. 2004 May;31(2):259-273
5. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, et al. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2017 ;14(3):297-315.
6. Salonia A, Rigatti P, Montorsi F. Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(4):241- 262
7. Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2013 ;63(5):902-912.
8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*.1998;338(20):1397-1404.
9. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs*. 2003;63(20):2203-2212.
10. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*. 2003;63(23):2673-2703.
11. Wang R, Burnett AL, Heller WH, et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med*. 2012;9(8):2122-2129.
12. Satake N, Zhou Q, Morikawa M, Inoue M, Shibata S. Potentiating effect of nicorandil, an antianginal agent, on relaxation induced by isoproterenol in isolated rat aorta: involvement of cyclic GMP-inhibitable cyclic AMP phosphodiesterase. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995 ; 25(3):489-494.
13. Swearingen D, Nehra A, Morelos S, Peterson CA. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. *Drugs Context*. 2013 ;2013:212- 248.
14. Gur S, Kadowitz PJ, Gokce A, Sikka SC, Lokman U, Hellstrom WJ. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Curr Drug Metab*. 2013;14(2):265-269.
15. Corona G, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest*. 2008 ;31(9):799-808.
16. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol*. 2004;27:120- 125.
17. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2012 ;87(8):766-778.
18. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract*. 2010 ;64(2):240-255.
19. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol*. 2004 ;172:1935-1940.
20. Pattanaik S, Kaundal P, Mavuduru RS, Singh SK, Mandal AK. Endothelial Dysfunction in Patients With Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized-Control Trial Using Tadalafil. *Sex Med*. 2019 ;7(1):41-47.
21. Porst H, Burnett A, Brock G, et al. ISSM Standards Committee for Sexual Medicine. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013 ;10(1):130-171.
22. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology*. 2000 ;55(1):109-113.
23. Kattan S, Collins JP, Mohr D. Double-blind, cross-over study comparing prostaglandin E1 and papaverine in patients with vasculogenic impotence. *Urology*. 1991 ;37(6):516-518.
24. Dursun M, Kadioğlu A. Sorularla erektil disfonksiyon tanı ve tedavisinde intrakavernozal prostaglandin E1 uygulamasını değerlendirilmesi. İstanbul: Türk Üroloji Derneği Yayınları, 2020.
25. McMahan CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol*. 1999 ;162(6):1992-1997.
26. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;10:225-8
27. Daif ET. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. *Dent Traumatol*. 2013;29:399-403
28. Epifanova MV, Gvasalia BR, Durashov MA, Artemenko SA. Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: myth or reality? *Sex Med Rev*. 2020;8:106-13
29. Poulos, E., et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*, 2021. 18: 926468
30. Panunzio, A., et al. Platelet-rich plasma intracavernosal injections for the treatment of primary organic erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of contemporary controlled studies. *Int J Impot Res*, 2023





# Erektile Disfonksiyonda Güncel Cerrahi Tedavi

Ateş KADIOĞLU, Murat DURSUN, Murat ŞAMBEL

Ereksiyon; arteriyel dilatasyon, sinüzoidal relaksasyon ve venöz konstriksiyon ile oluşan nöronal, hormonal, vasküler/endotelial bir fenomendir. Erektile disfonksiyon (ED) ise; tatmin edici bir cinsel performans için yeterli ereksiyona ulaşamama veya ereksiyonu sürdürmemeye olarak tanımlanır. Yaşlanma ile birlikte görülme sıklığı artmakta, hasta ve partneri için yaşam kalitesi üzerine olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Erektile disfonksiyon; vasküler (arterojenik ve venojenik), nörojenik, anatomik, hormonal, ilaç-kaynaklı ve/veya psikojenik nedenli olabilir.

Ereksiyon fizyolojisi ve erektil disfonksiyon üzerine yapılan çalışmalar sayesinde ereksiyon mekanizması daha iyi anlaşılmış ve ED tedavisinde etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Erektile disfonksiyon tedavisinde; altta yatan organik ve/veya psikolojik patolojilerin ortadan kaldırılması, yaşam tarzı değişiklikleri, medikal tedavide birinci basamakta PDE5-inhibitörlerinin kullanılması, başarısızlık durumunda intrakavernozal enjeksiyonlar, vakum ereksiyon cihazları ve intraüretral alprostadil tedavisi gibi ikinci basamak tedavi seçenekleri kullanılabilir. Medikal tedavilerin başarısız olduğu, görülen yan etkilere bağlı medikal tedavi verilemeyen veya medikal tedaviyi istemeyen hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri tercih edilebilir. Erektile disfonksiyon cerrahisinde tedavi seçenekleri; penil venöz cerrahi, arteriyel revaskülarizasyon teknikleri ve penil protez implantasyonları (PPI) başlıkları altında toplanabilir.

## PENİL VENÖZ CERRAHİ

Eski adı ile “venöz kaçak” günümüzdeki adıyla “kavernozal yetersizlik”in neden olduğu erektil disfonksiyon tedavisinde tarihsel süreçte çeşitli venöz ligasyon yöntemleri tanımlanmıştır (Tablo-1).

**Tablo 1.** Tanımlanan venöz ligasyon yöntemleri

KVOD cerrahisi ve yöntemleri
Yüzeysel dorsal ven ligasyonu
Derin dorsal ven ligasyonu/eksizyonu
Krural ven ligasyonu
Krural plikasyon
Derin dorsal ven arteriyalizasyonu
Kavernozal ven arteriyalizasyonu
Spongiyolizis
Perikavernozoplasti
Terapötik embolizasyon
Ekstraperitoneal laparoskopik penil ven ligasyonu

KVOD: Korporal veno-oklüzif disfonksiyon

Erektile disfonksiyonu tedavi etmek için kullanılan venöz operasyonların birçoğu kavernozal yetersizlik patofizyolojisinin anlaşılmasından önce tanımlanmıştır. Kavernozal yetersizliğin geçmiş yıllarda düşünüldüğü gibi “venlerden kaçak” sonucu değil, endotelial disfonksiyon ve penis düz kas hasarı nedeniyle meydana geldiği üzerine günümüzde fikir birliği sağlanmıştır. Güncel olarak bu patolojilerin, ekstrakorporal venlerin cerrahi olarak ligate edilmesi ile düzeltilemeyeceği bilinmektedir ve bu nedenle günümüzde penisin venöz çıkışını sınırlamak üzere uygulanan penil venöz rekonstrüktif teknikler önerilmemektedir.

## PENİL REVASKÜLARİZASYON

Penil revaskülarizasyon ilk olarak 1973 yılında Dr. Vaclav Michal tarafından tanımlanmıştır. O tarihten beri cerrahlar Michal’in tekniklerinde çeşitli modifikasyonlar tanımlamışlardır. Hepsinin ortak cerrahi hedefi, kavernozal arter perfüzyon basıncının azalmasına bağlı olarak meydana gelen arteriojenik erektil

disfonksiyonu olan erkeklerde korpora kavernoza'ya arteriyel kan akışını ve perfüzyon basıncını yeniden sağlamaktır. Tarihsel süreçte, penil revaskülarizasyon varyasyonları arasında inferior epigastrik arterden; (i) korpus kavernoza (orijinal Michal ameliyatı), (ii) dorsal vene ve/veya (iii) dorsal penil artere anastomoz tanımlanmıştır. Günümüzde korpora kavernoza'ya direkt yapılan anastomoz tekniği terk edilmiş olup, mikroskobik olarak inferior epigastrik arterden dorsal penil arterlere anastomoz önerilmektedir. Hasta gruplarının heterojen olması ve çalışmaların kanıt düzeyinin düşük olması nedeniyle penil revaskülarizasyon sonuçları tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda; özellikle künt perineal, penil veya pelvik travma geçiren ve distal internal pudental arter, ana penil arter ve/veya proksimal kavernoza arterde görüntüleme teknikleri ile arteriyel oklüzyon saptanan genç erkekler gibi seçilmiş hasta gruplarında erektil fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir.

## HASTA SEÇİMİ

Cerrahinin birçok alanında olduğu gibi, hasta seçimi klinik sonuçları optimize etmenin anahtarıdır. Mikrovasküler arteriyel bypass penil revaskülarizasyon cerrahisi için ideal hasta; fokal endotelial disfonksiyon öyküsü olan ve sistemik endotelial disfonksiyonu olmayan genç erkektir. Genellikle etyolojiden pudental arter hasarına neden olan künt pelvik/perineal travma öyküsü sorumludur. Distal internal pudental arter, ana penil arter ve proksimal kavernoza arter; Alcock kanalından geçerken ischio-pubik ramus ile yakın anatomik ilişkileri nedeniyle yaralanmaya özellikle duyarlıdır. Ameliyata hazırlık aşamasında; detaylı fizik muayene ve psikolojik değerlendirmeye ek olarak testosteron eksikliği, tiroid hastalığı, östrojen yüksekliği veya prolaktinomayı dışlamak amacıyla hormon kan testleri yapılır. Görüntüleme yöntemi olarak; renkli Doppler ultrasonografi, dinamik infüzyon farmakolojik kavernozaometri ve kavernozaografi, ayrıca selektif internal pudental arteriyografi veya dijital subtraksiyon anjiyografi yapılabilir. Hastada endotel disfonksiyonun klasik risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperkolesterolemi olmamalıdır. Ayrıca nörojenik ED, psikiyatrik hastalıklar, Peyronie hastalığı, prematür ejakülasyon ve kavernoza yetersizliği olan hastalar dışlanmalıdır.

## CERRAHİ TEKNİK

Cerrahinin amacı; tıkalı distal internal pudental/ana penil/proksimal kavernoza arterleri bypass etmek ve

donör inferior epigastrik arterden alıcı dorsal penil artere artmış sistolik perfüzyon basıncı ve kan akışı sağlamaktır. Teorik amaç; artan dorsal arter sistolik perfüzyon basıncı ve kan akışının, dorsal penil arter ile kavernoza arter arasındaki perforan dallar aracılığıyla kavernoza artere iletilmesidir. Anastomoz için en uygun donör inferior epigastrik arter ve en uygun alıcı dorsal penil arterdir. Günümüzde üç farklı teknik kullanılmaktadır:

- 1) İnför epigastrik arterin dorsal penil artere anastomozu (uç-uç ve uç-yan anastomoz)
- 2) İnför epigastrik arterin derin dorsal ven ve derin dorsal artere anastomozu (arteriovenöz şant)
- 3) Proksimal ve/veya distal ven ligasyonu ile birlikte inferior epigastrik arterin derin dorsal vene anastomozu

Operasyon temel olarak üç basamakta gerçekleştirilir; dorsal arter diseksiyonu, inferior epigastrik arterin harvest edilmesi ve mikrovasküler anastomoz.

## CERRAHİ SONUÇLAR

Yapılan çalışmalarda cerrahi sonuçları etkileyen bazı faktörlerden bahsedilmiş olup; donör arterin lüminal çapı ve uzunluğu, alıcı arterin lüminal çapı, alıcı arter ile donör arter arasındaki anastomozun lüminal çapı ve hasta yaşının 50'den az olması gibi faktörler klinik açıdan önemli bulunmuştur. Bazı otörler, ameliyat sonrası altı ay boyunca günlük düşük doz fosfodiesteraz-tip 5 inhibitörlerinin kullanılmasının postoperatif iyileşme sürecini hızlandırdığını savunmaktadır.

Revaskülarizasyon cerrahisi ile ilgili nispeten az sayıda çalışma olması, çalışmalar arasında dışlama kriterlerinin farklılık göstermesi, kısa takip süreleri, standardize edilmiş bir takip yöntemi olmaması gibi faktörler nedeniyle yapılan çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür. AUA; revaskülarizasyon cerrahisinin etkinlik ve sonuçlarının tartışmalı olduğu çünkü yapılan çalışmalarda hasta seçim kriterleri, cerrahi sonrası takip, mikrocerrahi teknik ve operasyon başarı kriterleri açısından çalışmalar arasında standardizasyon olmadığı görüşündedir. EAU ise, pelvik/perineal travmalı genç hastalarda penil revaskülarizasyon cerrahisinin %60-70 uzun dönem başarıya sahip olduğunu ancak obstrüksiyonun penil farmako-arteriyografi ile doğrulanması gerektiğini vurgulamaktadır. Korporal veno-oklüzif disfonksiyonun revaskülarizasyon cerrahisi için bir kontrendikasyon olduğu unutulmamalıdır.

## ALTERNATİF TEKNİKLER

Periferik arter hastalığına bağlı gelişen internal pudental arter darlığında; yapılan çalışmalarda düşük kanıt düzeyine rağmen balon dilatasyon yöntemi ile erektil fonksiyonda önemli düzelme olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pudental artere farklı boyutlarda ilaç kaplı stentler yerleştirilmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu yöntemlerin uygulanabilir olduğunu göstermek için daha geniş hasta serilerine ve kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KOMPLİKASYONLAR

Ameliyatı takip eden ilk birkaç hafta içinde anastomozun travmatik bir şekilde bozulması mümkündür. Bu nedenle hastalar ameliyat sonrası 6 hafta boyunca mastürbasyon da dahil olmak üzere herhangi bir cinsel aktivitede bulunmamaları konusunda bilgilendirilmiştir. Penil revaskülarizasyon sonrası hastalarda %25'e varan oranlarda komplikasyon görülebilmektedir. Hastalar olası komplikasyonlar açısından mutlaka aydınlatılmalıdır. Glans hiperemisi en sık komplikasyondur. Ayrıca postoperatif hematoma ve inguinal herni meydana gelebilir. Dorsal sinirlerin hasarına bağlı azalmış penis duyası, penil ağrı ve penis boyunda kısalma ise nadir olmakla birlikte diğer olası komplikasyonlardır.

## PENİL PROTEZ İMPLANTASYONU

Birinci ve ikinci basamak tedavilerden fayda görmeyen, yan etkiler nedeniyle medikal tedavi alamayan veya medikal tedaviyi istemeyen hastalarda penil protez implantasyonu, yüksek hasta ve partner memnuniyeti ile tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir. Penil protez cerrahisi; invaziv bir işlem olmasında ötürü hasta için bazı riskleri beraberinde getirirken, tedavi seçenekleri içerisindeki en yüksek hasta ve eş memnuniyeti oranına sahiptir.

## PENİL PROTEZ TARİHÇESİ VE PROTEZ TİPLERİ

Penil protezin tarihçesine baktığımızda; ilk kez 1936 yılında Bogoras, abdominal pedikül greftini tüp şeklinde kullanarak falloplasti yaptığı bir hastada yeni oluşturulan penisin sertliğini sağlamak için kaburga kırıkdağı kullanmıştır. Daha sonra farklı cerrahlar da aynı yöntemi kullanmışlar ancak bu yöntem; kırıkdağın erimesi, ekstrüde olması ve sık penil kurvatür görülmesi gibi nedenlerden dolayı rutin kullanıma girmemiştir.

1950 yılında ise Scardino penise sentetik bir materyal implante eden ilk cerrah olmuş ve Buck fasyasının hemen altına akrilik yapıda protez yerleştirmiştir. 1952 yılında ise Goodwin ve Scott adlı araştırmacılar dört vakalık serilerinde penise akrilik implant yerleştirdiklerini yayınlamışlardır. Akrilik implantlara bağlı ciddi komplikasyonlar gelişmesi üzerine bu yöntem de terk edilmiştir. Daha sonra biyouyumluluğu daha iyi olan maddelerin kullanıma girmesiyle penil protezlerin yerleştirilmesi ve komplikasyonların yönetilmesi daha kolay hale gelmiştir. Tarihte ilk şişirilebilir protez ise 1973 yılında Dr. F. Brantley Scott tarafından tanıtılmış ve protez cerrahisi açısından önemli bir adım olmuştur. Günümüzde şişirilebilir (ŞPP) ve bükülebilir (BPP) olmak üzere iki tip penis protezi kullanılmaktadır. Kullanım rahatlığı ve normal fizyolojiye daha yakın bir kullanım imkânı sunduğu için şişirilebilir olanlar daha fazla tercih edilmektedir.

İdeal bir penil protez; flask ve erekte halde iken normal penis görünüm ve işlevini sağlamalı, doku reaksiyonuna yol açmamalı, enfeksiyona yatkınlık oluşturmamalı, mekanik arıza yapmamalı ve ağrıya neden olmamalıdır. Teknolojideki ilerlemeye rağmen henüz tüm bu özellikleri karşılayan bir protez geliştirilememiştir. Ayrıca penil protez yerleştirilmesi ile kavernoza rijidite sağlanmasına rağmen hemen hiçbir zaman glans ereksiyonu sağlanamaz. Bu nedenle protez sayesinde elde edilen ereksiyon normalden biraz farklı, glans erekte olmadığından penis boyu doğal tam ereksiyondan biraz daha kısadır. Ancak bu durum genellikle hastanın seksüel hayatına olumsuz etki etmez. Yine de hastaların bu durum hakkında bilgilendirilmesi ve beklentilerin doğru yönlendirilmesi önemlidir.

## BÜKÜLEBİLİR PENİL PROTEZLER

BPP'ler genellikle silikon veya poliüretan bir kılıfla birlikte bir çift spiral tel çekirdekten oluşurlar. Tel yerine merkezi bir yayla bir arada tutulabilen eklemlili polietilen segmentleri olan AMS Spectra™ gibi modeller de kullanılmıştır. Spectra™; geçmişte American Medical Systems (AMS) şirketi tarafından üretilirken sonrasında Boston Scientific tarafından üretilmiştir. Sentetik materyal ile kaplı, silikon elastomer çubuklardan oluşan bükülebilir bir protezdir. Çapları 9.5 – 13 mm arasında, uzunlukları ise 12-14-16-18-20 cm arasındadır. Ayrıca 0.5, 1, 2 ve 3 cm'lik arka uç uzatmaları ile vaka esnasında küçük ayarlamalar yapılabilir. Günümüzde Spectra™ üretimi durdurulmuş olup yine Boston Scientific firması tarafından üretilen Tactra™ modeli kullanıma sunulmuştur. (Resim 1) Tactra™; nitinol çekirdek üzerine çift katmanlı silikon ile yapılandırılmış



**Resim 1.** Tactra™

bükülebilir bir penis protezidir. Tactra™; 9,5mm, 11mm ve 13mm olarak üç farklı çapta üretilmekte ve uzunluğu ise 14-23cm, 16-25cm ve 18-27cm arasında olup vaka esnasında hastaya göre boyutları kesilerek ayarlamaya imkân sunmaktadır.

Genesis™ ise; Coloplast şirketi tarafından üretilen bükülebilir protezdir (Resim 2). Mekanik hasarı minimize indirmek için herhangi bir metal parça içermez ve yerleştirmeyi kolaylaştırmak için hidrofilik kaplıdır. İstenen boyutu sağlamak için kesilmeye uygun yapıdadır. Ayrıca 3 farklı boyda arka uç uzatmaları ile vaka esnasında uzunluk ayarlaması yapılabilir. Çap seçenekleri 9,5, 11 ve 13 mm, uzunluk seçenekleri ise 23, 25 ve 27 cm'dir. Dünya genelinde kullanılan başka semirijit protezler de mevcuttur. Örneğin; Surgiwear şirketi ta-



**Resim 2.** Genesis® bükülebilir protez

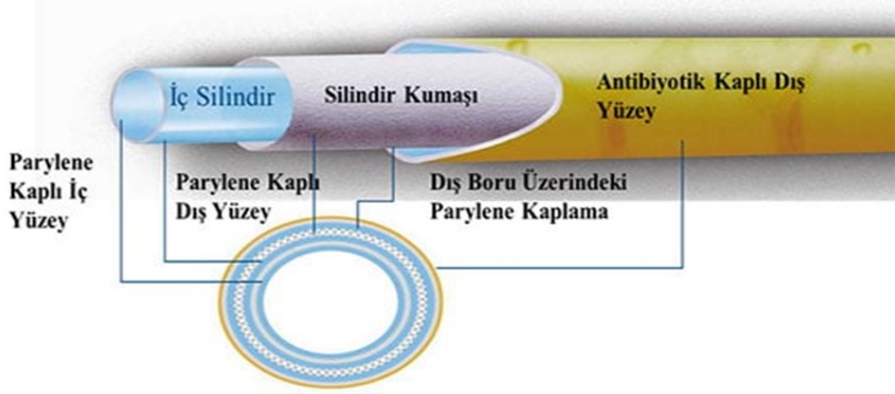
rafından üretilen "Shah", Promedon şirketinin ürettiği "Tube", Subrinil şirketi tarafından üretilen "Virilis II", Zephyr Surgical Implant tarafından üretilen "ZSI 100", yine aynı şirket tarafından üretilen ve transseksüel erkekler için özel tasarlanmış "ZSI 100 FTM" gibi bükülebilir penis protez modelleri de mevcuttur.

Bükülebilir protezler, şişirilebilir protezlere nazaran; daha ucuz olmaları, rezervuar yerleştirme işlemi gerekmediğinden daha kısa ve görece daha az riskli bir operasyon süreci, komplike bir yapıda olmadıklarından daha az mekanik arıza riski gibi avantajlara sahiptirler. Ancak sürekli rijidite sebebiyle kozmetik sorunlara neden olmaları ve ürolojik endoskopik (transüretral) girişim gerekliliğinde operasyonu zorlaştırmaları dezavantajlarıdır.

## ŞİŞİRİLEBİLİR PENİL PROTEZLER

Şişirilebilir penis protezler, doğal ereksiyonu taklit etmek üzere geliştirilen ve günümüzde en çok tercih edilen penis protezlerdir. Yakın zamandaki çoğu çalışma bu protezler üzerine yoğunlaşmıştır. Skrotuma yerleştirilen bir pompaya bağlanan, korpus kavernozauma yerleştirilen bir çift silindirden oluşurlar. Pompa birkaç kez sıkılıp serbest bırakıldığında, fizyolojik ereksiyon sırasında korpus kavernozauma kanın dolmasını taklit eder şekilde, silindirler steril salin ile dolar ve ilişki için gerekli rijidite sağlanmış olur. Şişirilebilir penis protezlerin; iki parçalı ve üç parçalı protezler olmak üzere iki tipi mevcuttur. Aralarındaki fark ise flask halde iken izotonik sıvısının depolandığı kompartmandır. İki parçalı şişirilebilir protezler; her bir silindirin sonunda veya pompaya eklenen küçük bir rezervuara sahiptir. Üç parçalı protezlerde ise, pompaya bağlanan ayrı ve daha büyük bir rezervuar mevcut olup bu rezervuar genellikle prevezikal boşluğa/Retzius boşluğuna yerleştirilir. Bu nedenle, üç parçalı penis protezlerle elde edilen rijidite, iki parçalılara nazaran daha iyi olmaktadır.

Dünyada en sık kullanılan iki ŞPP üreticisi vardır: Coloplast (Minneapolis, MN) ve American Medical Systems (AMS) (Boston Scientific) (Minnetonka, MN). Şişirilebilir iki parçalı protezlerin başında AMS Ambicor™ (Boston Scientific) gelmektedir. Bu protez, skrotuma yerleştirilen bir pompa ve korpus kavernozauma konan silindirlerden oluşmaktadır. Rezervuar silindirlerin proksimal parçası içerisinde bulunmakta olup; protez İzotonik ile doldurulmuş ve bağlantıları yapılmış olarak hazır bir şekilde gelir. Bu durum operasyon süresinin daha kısa olması avantajını sağlamaktadır. Pompa birkaç kez sıkılıp serbest bırakılarak ereksiyon, penis katlanarak flask durum oluşturulmaktadır. Hasta memnuniyeti açısından bükülebilir olanlardan daha iyi



**Resim 3.** AMS 700™ Serisi Silindir İç Yapısı

bir deneyim sağlarken, üç parçalı protezler kadar rijidite elde edilemez.

Boston Scientific tarafından üretilen üç parçalı ŞPP olan AMS 700™ serisinin; AMS 700™ CX, AMS 700™ CXR ve AMS 700™ LGX olmak üzere üç farklı modeli mevcuttur. Silindirlerin temel yapısı; içte elastik silikon, orta tabakada sentetik dokuma likra ve dış tabakada silikon olmak üzere üç tabakalı bir dizayna sahiptir. İç tabaka, rijiditeyi sağlamak üzere sıvıyla dolar, orta tabaka ise silindirlerin kontrollü genişlemesine izin verir ve dış tabaka protez etrafında kapsül oluşmasını sağlar. Silindirlerin iç ve dış yüzündeki silikon yüzeyler konformal polimer mikrofilm kaplama olan Parylen ile kaplanmıştır. Silindirlerin üzerindeki 1,5 mikron kalınlığında Parylen kaplama, malzeme aşınma direncini artırarak silikon aşınmasını azaltır ve silindirlerin dayanıklılığını dolayısı ile ömrünü uzatır (Resim 3).

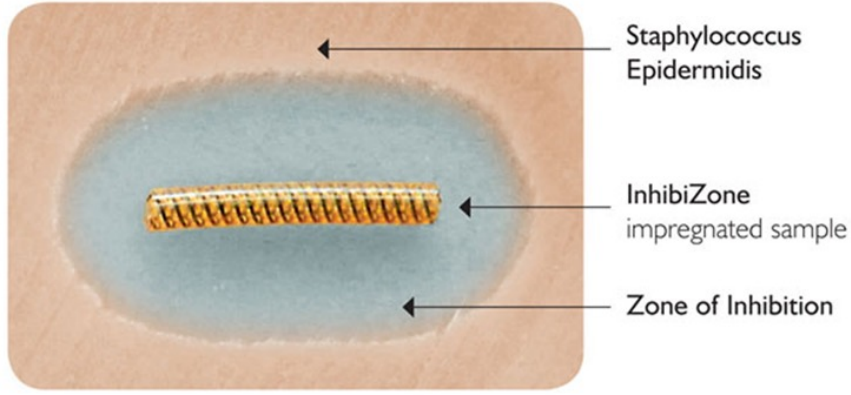
AMS 700™ CX; AMS 700™ serisinin temel modelidir. Silindirler sadece enine büyümektedir. Penis krotal ve infrapubik yaklaşım için iki ayrı tipi mevcuttur. Bunların da 12, 15, 18 ve 21 ve 24 cm uzunluğunda modelleri vardır. Vaka esnasında boyutunu hastaya göre ayarlamakta kullanılan arka uç uzatmaları mevcuttur. AMS 700™ CXR; özellikle daha dar korpus kavernozum çapına sahip veya korpus kavernozumda fibrozis, skar gelişimi gibi nedenlerle sınırlı dilatasyon yapılabilen hastalar için uygundur. Daha dar bir tabanı olması sayesinde; revizyon cerrahisi, ciddi peyronie hastalığı veya priapizm sonrası gelişen fibroziste, silindirlerin korpus kavernosuma yerleştirilmesinde avantaj sağlamaktadır. Halen kullanımda 10,12,14,16 ve 18 cm olan seçenekler mevcuttur ve bu protez de uzatıcılar kullanılarak istenen boya getirilebilir. Silindir çapı ise 9.5 mm'den başlamaktadır. AMS 700™ LGX modelinin ise serideki diğer modellerden en temel farkı, dakron-likra yapıdaki orta tabakasının iki yönlü bir dokumaya sahip olması

sayesinde hem enine hem de boyuna genişleyebilmesidir. Hastanın anatomik durumuna göre yaklaşık %15-20 oranında uzayabilmektedir. Özellikle uzunluk kaybı konusunda kaygılı olan hastalar için uygun bir seçenek olabilir. Halen 12, 15, 18 ve 21 cm uzunluğunda modelleri bulunmaktadır. Bu model de arka uç uzatıcılar kullanılarak hastaya uygun şekilde ayarlanabilir. Silindir çapı 12 mm'den başlamaktadır.

AMS 700™ serisi protezlerin tüm parçaları enfeksiyon oranını azaltmak amacıyla antibiyotik kaplıdır ve bu teknoloji "İnhibizone™" olarak adlandırılmaktadır (Resim 4). Piyasadaki antibiyotik kaplı tek ŞPP serisi AMS 700'dür. Bu cihazların yüzeyi, özellikle Stafilokokus epidermidis ve Stafilokokus aureus olmak üzere, cerrahi sonrası bakteriyel çoğalmayı engellemek için rifampisin ve minosiklin ile kaplı olarak gelir. AMS 700™ serisinin yeni modellerinde kullanılan "Momentary Squeeze (MS) teknolojisi" sayesinde pompanın tek basma ile protez sönmlemesini sağladığı ve kilitleme valfi ile protezlerde zaman zaman görülen istemsiz şişmeyi engellediği iddia edilmektedir. AMS 700™ serisinde kullanılabilecek 3 farklı rezervuar bulunmaktadır. Bunlar; küresel 65 ml, küresel 100 ml ve gizlenebilir (Conceal) 65-100 ml'dir. (Resim 5). Antibiyotik kaplı olan ve olmayan modelleri vardır. Rezervuarın, klasik yerine değil de özellikle alternatif bir bölgeye yerleştirilmek istendiği durumlarda gizlenebilir (Conceal) tip rezervuar tercih edilir. Bu rezervuar yayvan ve esnek yapısı ile 65-100 ml arasında bir hacimde sıvı depolayabilir.

Coloplast tarafından üretilen üç parçalı şişirilebilir penil protez olan Titan™ serisinin; Titan™, Titan OTR NB™ (One-Touch-Release Narrow Base) ve Titan Zero Degree olmak üzere üç versiyonu mevcuttur. Daha önce bahsedilen AMS 700 ile benzer tasarıma sahiptirler ancak bazı farklılıkları bulunmaktadır. Silikondan ve Bioflex™ adlı dayanıklı poliüretan polimerden imal edilmiş-

## Zone of Inhibition

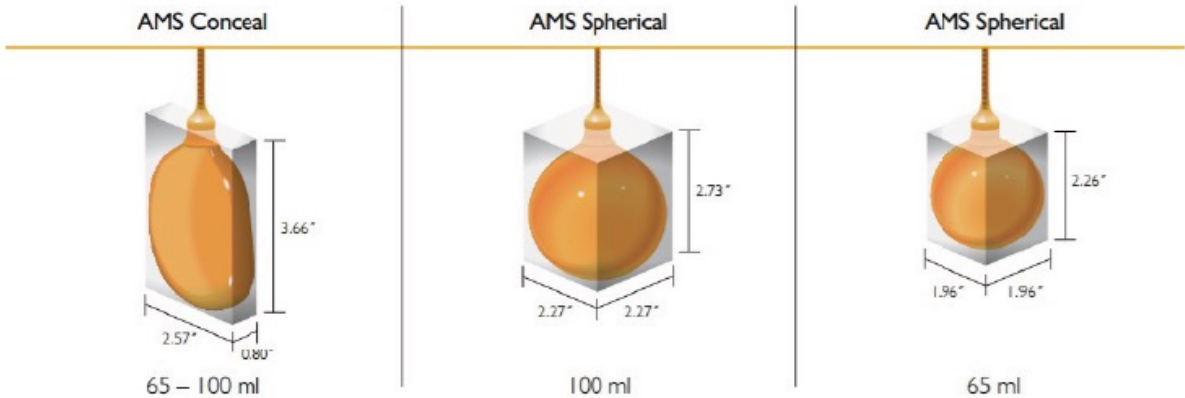


**Resim 4.** AMS 700™ Serisi "Inhibizone™" Teknolojisi

tir. Silindirlerin yerleştirilme aşamasını kolaylaştırmak için hidrofilik kaplıdır. Ayrıca hidrofilik kaplı olması hem bakteri kolonizasyonunu azaltır hem de seçilen antibiyotik solüsyonuna bandırıldığında antibiyotiği emerek enfeksiyon oranlarını düşürür. Kendiliğinden şişmeyi önlemek için özel bir mekanizma (Lock-out™) içerir ve hem infrapubik hem de penoskrotal yerleştirme için uygun modelleri vardır. Geniş bir skalada, 11 cm ile 28 cm arasında mevcut olan protez boyutları hastanın anatomisine göre tercih edilebilir. Titan™ standart modelidir. Titan OTR NB ise özellikle fibrotik korpus kavernozauma sahip hastalarda kullanıma uygundur ve cihaza tek el ile kolaylıkla gevşemeyi sağlayan bir mekanizma (OTR- One-Touch-Release) eklenmiştir. Titan Zero Degree'de ise giriş borusu silindirden sıfır derece açıyla çıkar ve pompaya önceden bağlanmış olan silindirler dar tabanlı bir yapıdadır. Böylece protez implantasyonu daha kolay gerçekleştirilir. Ayrıca Coloplast

Titan™ serisinin rezervuarı, önceki sferik versiyona nazaran yerleştirme kolaylığı sağlayan yonca yaprağı "Cloverleaf" konfigürasyonu şeklinde güncellenmiştir. Bu dizayn sayesinde aynı rezervuar, hem klasik lokasyon olan perivezikal alana hem de ihtiyaç duyulan durumlarda alternatif rezervuar alanlarına yerleştirilebilir.

Sonuç olarak, teknolojik ilerlemelerle birlikte penil protezler de gelişmeye devam etmektedir. Muhtemelen yakın gelecekte protezi oluşturan parçaların mekanik güvenliğinin artırılması, elektrik veya ısı ile çalışan sistemlerin proteze entegre edilmesi, üç boyutlu yazıcılar kullanılarak hastanın penis yapısına özel implantların üretilmesi gibi çeşitli geliştirmelerle günümüzdekinden daha da iyi protezler kullanıma sunulabilecektir. En sık kullanılan şişirilebilir üç parçalı protezler Resim-6'da gösterilmiştir. FDA onaylı tüm protezler ise Tablo-2 de verilmiştir.



**Resim 5.** AMS serisi Rezervuar Tipleri



Resim 6. Şişirilebilir Üç Parçalı Penil Protezler

Tablo 2. Kullanımdaki FDA tarafından onaylanmış penil protez modelleri

Semi-rigid protezler	Şişirilebilir protezler	
	2 parçalı	3 parçalı
AMS Tactra™ (Boston Scientific)	AMS Ambicor™ (Boston Scientific)	Titan™ (Coloplast)
Genesis™ (Coloplast)		Titan OTR NB™ (Coloplast)
Tube™ (Promedon)		Titan Zero Degree™ (Coloplast)
ZSI 100™ (Zephyr)		AMS 700™ Serisi (CX, LGX, CXR) (Boston Scientific)
Virilis II™ (Subrinil)		ZSI 475™ (Zephyr)

## HASTA YÖNETİMİ VE İMPLANT SEÇİMİ

Erektile disfonksiyon için diğer tedavi modalitelerinden sonuç alamayan veya kalıcı tedavi çözümü arayan hastalarda penil protez implantasyonu tercih edilebilir. Penil protez cerrahisine aday olan hastalar; tam bir sistemik muayene ve medikal, psikolojik, seksüel anemnezle detaylı olarak değerlendirilmelidir. Operasyon öncesi hastanın cerrahi işlemde beklentileri iyi analiz edilmeli, gerçek dışı beklentisi olan hastalara dikkatli yaklaşılmalıdır. Kendisi ve de mümkünse partneri, mevcut protez çeşitleri, yönetimleri ve maliyetleri; enfeksiyon ve erozyon ihtimali ve olası sonuçları, mekanik arıza ve gerekebilecek revizyon cerrahileri; penil kısalmaya da neden olabilecek flak ve erekte penisteki değişiklikler hakkında bilgilendirilmelidir.

Penis duyusu, cinsel istek ve ejakülasyon, prosedürden sonra genellikle fazla etkilenmezken; protez cerrahisi sonrası penis boyu (silindirler ile sağlanan rijiditenin glans ereksiyonuna etkisi olmadığından) fizyolojik ereksiyon durumuna göre biraz daha kısa olabilir. Özellikle üç parçalı protezlerde penis çapı, doğal ereksiyona göre daha fazla artabilir ve hastaya kadında cinsel tatmini sağlanmanın, uzunluktan ziyade çapla ilişkili olduğu anlatılmalıdır. Operasyon sonrası dönemde

hasta penis kısalığından yakınırorsa, protezin günlük şişirilmesinin korporal dilatasyon sağlayabileceği ve ilerleyen süreçte daha uzun silindirlerle cerrahi olarak değişim yapılabileceği anlatılabilir. Ayrıca postoperatif dönemde psikoseksüel danışmanlık ile hem hastaların hem de partnerlerinin cinsel refahı iyileştirilebilir.

Penil protez implantasyonu planlanan hasta, psikolojik açıdan stabil ve genel sağlık durumu iyi olmalıdır. Hastanın erektile disfonksiyon durumu; kombine intrakavernözal enjeksiyon ve stimülasyon (CIS) testi, intrakorporal farmakolojik ajan enjeksiyonuyla birlikte penil renkli Doppler sonografi, ED şiddetini ölçmek için uyarlanmış sorgulama formları ile değerlendirilebilir.

Penil protez operasyonu öncesi hastada; sistemik, kutanöz veya idrar yolu enfeksiyonu bulunmamalıdır. Tüm hastalarda preoperatif idrar kültürü yapılmalı ve üriner enfeksiyon, genital lokal enfeksiyon veya sistemik aktif enfeksiyon varlığında operasyon ertelenmelidir. Enfeksiyon varlığına rağmen operasyonda ısrarcı olunması; cihaz yüzeyine bakteri tutunması, implant ve çevre dokuların enfekte olması ve implantın çıkartılmasına kadar gidebilen sıkıntılı bir sürece yol açabilir.

Bilindiği üzere diyabet, protez enfeksiyonu açısından önemli bir risk faktörüdür ve operasyon öncesi özellikle kontrolsüz diyabet açısından dikkatli olun-



malıdır. Ne yazık ki, diyabetik hastalarda implant cerrahisi öncesinde kabul edilebilir ve/veya ideal glikolize hemoglobin eşliğini belirleyen randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmamaktadır. Preoperatif glikolize hemoglobin değerinin %11,5'in üzerinde olmasının, protez cerrahisinde enfeksiyon riskini ciddi derecede artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Birçok farklı çalışmada ideal HbA1c değeri için farklı eşik eğerler verilse de çalışmaların ortak vurguladığı nokta; HbA1c değeri arttıkça enfeksiyon riskinin de artmasıdır.

Hastanın penil protez cerrahisine uygun olup olmadığı değerlendirildikten sonra, hasta için en uygun cihazın hangisi olduğuna karar verilir. Bu aşamada hasta protez çeşitleri hakkında detaylıca bilgilendirilmelidir ve kararı genellikle klinisyen ile hasta birlikte alır. Cerrahin tecrübesi, hastanın vücut yapısı, ek hastalıkları (Peyronie hastalığı, spinal kord hasarı), geçirilmiş batın/pelvik cerrahi öyküsü, hastanın el becerisi ve toplam maliyet bu kararda rol oynar.

Bilindiği üzere, günümüzde şişirilebilir (iki ve üç parçalı) ve bükülebilir olmak üzere iki penil implant sınıfı mevcuttur. Birçok gelişmiş ülkede üç parçalı ŞPP'ler "altın standart" olarak kabul edilmekte ve örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm penil implantların %70 - 80'i ŞPP'lerden oluşmaktadır. Şu ana kadar, farklı üreticilerin implantlarını kafa kafaya karşılaştıran ve bir implant tipinin diğerine üstünlüğünü gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Hastalar, elde edilen daha doğala yakın ereksiyonlar nedeniyle üç parçalı şişirilebilir cihazları tercih edebilir, ancak hiçbir prospektif RKÇ, her iki implant tipiyle memnuniyet oranlarını karşılaştırmamıştır.

İki parçalı ŞPP; rezervuar yerleştirilmesinde komplikasyon riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalar (geçirilmiş batın cerrahisi, böbrek nakli öyküsü vs..) için uygun bir seçenek olabilir. Bu hastalarda üç parçalı ŞPP tercih edilecek ise rezervuar, retzius boşluğu yerine alternatif bir alana yerleştirilebilir. Yine günümüzde sıklığı giderek artan laparoskopik ve radikal prostatektomi cerrahilerinden sonra da meydana gelen anatomik değişiklikler, rezervuar yerleştirilmesini etkileyebilir ve rezervuar kaynaklı komplikasyonların artmasına neden olabilir. Bu nedenle gerekli görüldüğünde alternatif rezervuar lokalizasyonu kullanmaktan çekinilmemelidir. Alternatif rezervuar; submusküler alana (rektus kasının altı veya eksternal oblik ile internal oblik kas arası) veya obez hastalarda yeterli boyutta oluşturulan subkütan alana yerleştirilebilir.

Hastanın şişirilebilir cihazları kullanmasına engel olabilecek el becerisini etkileyen nörolojik, mental veya ortopedik bir problemi varsa veya hastanın partneri pompayı manipüle edemeyecekse, bükülebilir penil

protezler uygun bir seçenek olabilir. Paraplejik hastalarda ise, kutanöz hissiyat olmadığı için, bükülebilir penil protez kullanılması durumunda meydana gelebilecek olası erozyon ve ağrı hasta tarafından algılanmayacağı için dikkatli olunmalıdır. Bu hasta grubunda, sürekli rijit halde olmadığından şişirilebilir penil protez tercih edilerek erozyon riskini azaltılabilir.

Penil protez implantasyonu planlanan hastalar, operasyon öncesi mutlaka alt üriner semptomları yönünden de sorgulanmalıdır. Özellikle; prostat kanseri için uygulanan definitif tedavilerden (radikal prostatektomi, radyoterapi) sonra gelişebilecek mesane boynu darlıkları veya daha önce üretral darlık öyküsü olan hastalarda nüks darlıklar açısından dikkatli olunmalıdır. Protez cerrahisi sırasında sonda takılmaması gibi beklenmeyen bir durumla karşılaşmamak ve protez takıldıktan sonra bu tür sorunlarla uğraşmanın daha zorlu olabileceği göz önünde bulundurularak, hastaların mevcut patolojileri protez cerrahisi öncesinde tedavi edilmelidir.

Korpus kavernoza fibrotik olan hastalarda, üç parçalı protez seçimi yapılacaksa, AMS 700™ CXR veya dar tabanlı Titan OTR™ (narrow base) cihazları tercih edilmelidir. Peyronie hastalığı bulunanlarda, remodelling manevrası sırasında yeterli sertliği sağlamadığı için AMS 700™ LGX modeli tercih edilmemelidir. Bu hastalarda, kavernoza ciddi fibrozis yok ise AMS 700™ CX veya Coloplast Titan™ modelleri tercih edilebilir.

## PREOPERATİF VE PERİOPERATİF HAZIRLIK

Hastalara, cerrahiden birkaç gün öncesinden antibakteriyel sabunla duş almaları önerilir. Hastane kontaminasyonunu ve bakterilerle karşılaşma riskini minimize etmek için hastalar operasyondan önceki akşam veya operasyon sabahı hastaneye yatırılmalıdır. Operasyon öncesinde ideal olarak idrar sedimenti normal ve idrar kültürü negatif olmalıdır. Operasyon sahasının cerrahiden hemen önce tıraş edilmesi önerilir, çünkü erken yapıldığında ciltteki küçük kesiler enfekte olabilir. Ardından cilt, povidon-iyot veya klorheksidin preparatlarıyla (scrub yapılmalıdır) ovalanmalıdır. Scrub için klorheksidin kullanımının, povidon-iyota göre cilt florası eradikasyonu açısından daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bu çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür.

Nazal florası Staphylococcus aureus ile kolonize olmuş hastaların tanımlanıp, ameliyat öncesi mupirosin ve klorheksidin ile tedavi edilmesinin, ameliyat sonrası cerrahi alan enfeksiyonu insidansını %4,4'ten %0,9'a

düşürdüğünü gösteren bir randomize kontrollü çalışma mevcuttur.

Penil protez cerrahisi profilaksisinde tipik olarak cilt florasi ve direkt cerrahi alanını tehdit eden Gram-pozitif ve negatif bakterileri kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır. En sık izole edilen suşlar, stafilokok grubu ve enterik bakterilerdir. Cerrahi sırasında ideal serum antibiyotik konsantrasyonuna ulaşmak adına ilk antibiyotik dozu cilt insizyonundan bir ila iki saat önce verilmelidir ve genellikle parenteral antibiyoterpiye ilk 24 saat devam edilir. Hangi antibiyotik rejiminin kullanılacağı konusunda halen genel bir uzlaşma yoktur. Profilakside; aminoglikozid, sefalosporin, florokinolon ve vankomisin kombinasyonlarının kullanıldığı rejimler mevcuttur. Primer cerrahide genellikle vankomisin ve gentamisin kombinasyonu tercih edilir. Diabetik hastalarda bu kombinasyona, mantar enfeksiyonlarını da kapsaması açısından antifungal (ör: Flukonazol) eklenmesi önerilmektedir. Revizyon cerrahisinde ise profilaksi için tüm etkenleri kapsaması açısından vankomisin + piperasilin-tazobaktam ve flukonazol kombinasyonu kullanılabilir.

Profilaksiye ek olarak operasyon esnasında; ameliyat odası trafiğinin azaltılması, protez ve ek malzemelere sadece cerrahin dokunması, ameliyat sırasında belli aralıklar ile cerrahi alanın irrigasyonu gibi önlemler enfeksiyon riskini azaltmada faydalı olabilir. Ayrıca, “non-touch” tekniği adı verilen ve operasyon bölgesinin drapelerle kapatılması ile protez parçalarının hastanın cildiyle minimum düzeyde temas etmesi hedeflenen bu yaklaşımın, cerrahi alan enfeksiyonlarını azaltmada faydalı olabileceği bildirilmiştir.

## CERRAHİ TEKNİK

Penil protez cerrahisi; genel, spinal veya epidural anesteziyle gerçekleştirilir fakat, abdominal bir manipülasyon (ör, rezervuar yerleştirilmesi) gerektirmeyen BPP'ler için pudental blok veya penil blok kullanılarak yapılan lokal anestezi de yeterli olabilir. Preoperatif hazırlık sonrası, üç parçalı şişirilebilir penil protez implantasyon basamakları; insizyon, rezervuar alanının hazırlanması, korpus kavernozumların açılması ve dilate edilmesi, silindirler için ölçüm yapılması, silindirlerin yerleştirilmesinin ardından korpus kavernozumların kapatılması, rezervuarın yerleştirilmesi, pompanın yerleştirilmesi ve gerekli bağlantıların yapılması ile katların usulüne uygun olarak kapatılması şeklinde özetlenebilir. Penil protez implantasyonu; subkoronal, infrapubik veya penoskrotal bir insizyonla gerçekleştirilebilir. İnsizyon seçimi hastanın anatomisi, geçirilmiş cerrahi öyküsü ve cerrahin tecrübesine göre

yapılır. Penil protez implantasyonu için en sık kullanılan iki ana cerrahi yaklaşım; penoskrotal ve infrapubik yaklaşımlardır. Farklı cerrahi yaklaşımların hasta memnuniyeti, enfeksiyon ve komplikasyon oranlarını karşılaştıran sistematik bir derlemede; iki yaklaşımın birbirine önemli bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir. Ancak, aynı çalışmada; cerrahların her iki teknik hakkında bilgi sahibi olmaları gerektiği ve komplike vakalar için gerektiğinde insizyon stratejisini vakaya göre uyarlayabilmelerinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Kullanılan teknikten bağımsız olarak, penil protez implantasyonu, ED için uygulanan diğer tedavi seçenekleri arasında en yüksek memnuniyet oranlarına sahiptir (Hastalarda %92-100 ve partnerlerde %91-95). Yapılan çalışmalarda, penoskrotal yaklaşımın daha sık tercih edildiği gösterilmiştir. Penoskrotal yaklaşım, infrapubik yaklaşıma nazaran; 1 ila 2 cm daha fazla proksimal dilatasyon imkânı sağladığından daha uzun protez yerleştirmek mümkün olabilmektedir. Penoskrotal yaklaşımda (vertikal veya transvers bir kesi tercih edilebilir) iyi bir korporal ekspozur sağlanır. Ayrıca dorsal tarafta çalışılmadığı için dorsal sinirin yaralama riski neredeyse yoktur ancak ventral tarafta çalışıldığından, özellikle tespit sütürü konulurken veya korporotomi esnasında üretral yaralanma açısından dikkatli olunmalı gerekirse üretral kateter takılarak üretranın kolayca identifiye edilebileceği akılda bulundurulmalıdır. Penoskrotal yaklaşımda dikkatli olunması gereken diğer bir nokta ise; rezervuar retropubik boşluğa kısmen körlemesine yerleştirilir ve bu durum özellikle majör pelvik cerrahi öyküsü olan hastalarda riskli olabilir. Böyle durumlarda penoskrotal yaklaşımda, pubis üzerinde ayrı bir insizyon yapılarak rezervuar direkt bakı altında da yerleştirilebilir ancak operasyon öncesi hastaya bu çift kesi ve olası ek manipülasyonlar hakkında bilgi verilmelidir.

İnfrapubik yaklaşımda ise, rezervuarın aynı kesiden direkt görüş altında yerleştirilmesi avantaj sağlamakta ve tecrübeli ellerde operasyon süresi kısalmaktadır. Ayrıca penoskrotal yaklaşıma nazaran azalmış skrotal ödem ve bunu takiben daha erken pompa aktivasyonu gibi ek avantajlar da sağlamaktadır. Fakat pompanın skrotuma yerleştirilmesi daha zor olabilir ve limitli korporal ekspozur nedeniyle özellikle revizyon vakalarında dorsal sinir yaralanma riski daha yüksektir.

Penil protez cerrahisinde, rezervuarı yerleştirmeden önce mesanenin tamamen boş olduğundan emin olunmalıdır. Eğer mesane boş değilse vaka esnasında üretral kateter takılması ve mesanenin boşaltılması rezervuar yerleştirme esnasında mesane yaralanma riskini azaltacaktır. Ancak vaka esnasında kateter takılırken dikkatli olunmalı, özellikle fossa navikularisin steril bir alan olmadığı göz önünde bulundurulmalı ve üretral

kateterizasyon sonrası mümkünse yeni steril eldiven ile değişim yapılmalıdır.

## POSTOPERATİF YÖNETİM

Hastalar genellikle operasyonun ertesi günü taburcu edilir. Taburculuk öncesi mesane sondası ve eğer yerleştirildiyse diren çıkartılır. Hasta; skrotal bölgede hafif ödem, ekimoz ve ağrı meydana gelebileceği konusunda bilgilendirilir. Skrotal hematoma gelişmesi durumunda ise genellikle cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmaz ve spontan gerileme beklenir. Hastanın ilk kontrolü operasyondan 7-10 gün sonra gerçekleştirilir ve bu süre zarfında skrotal ödem ve ağrının azalmış olması beklenir. Şişirilebilir penil protezi olan hastalara, lokal ağrıları izin verir vermez, implantı aktive ve deaktive etmeleri önerilir. Hastaya bu konuda gerekli eğitim verilmelidir. İlk bir ay ağır kaldırma ve zorlayıcı fiziksel aktivitelerden uzak durulması; aksi takdirde rezervuarın inguinal kanala migrate olabileceği konusunda hasta bilgilendirilir. Penisin umblikusa doğru yatık tutulması önerilir, aşağıya doğru tutulursa ventral kurvatur gelişebilir. Bir ay boyunca silindirleri şişirme ve indirme, skrotal pompayı distale doğru sağma egzersizleri önerilir. Silindirler etrafında zamanla bir psödokapsül oluşur ve başlangıçta şişirme ve indirme güç gerektirirken sonrasında bu işlem kolaylaşır. Hasta, operasyon sonrası altı hafta boyunca cinsel ilişkiye girmemelidir. Postoperatif sonuçları objektif olarak değerlendirmek için, IIEF ve EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction) gibi valide edilmiş formlar kullanılabilir.

## OLASI KOMPLİKASYONLAR

Tüm cerrahi girişimlerde olabileceği gibi, penil protez implantasyon cerrahisi sırasında ve sonrasında komplikasyonlar gelişebilir. PPI komplikasyonları; intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında özetlenebilir.

İntraoperatif komplikasyonlar; distal/proksimal perforasyon, korporal çaprazlanma (crossover), üretral yaralanma ve damar/organ yaralanmasıdır. Tunika albuginea perforasyonu; korpus kavernozumların dilatasyon sırasında, sıklıkla distalde veya proksimalde görülmektedir. Genellikle, dilatasyon işlemi sırasında ince buji kullanılırken aşırı kuvvet uygulanması sonucu veya dilatasyonu zor olan vakalarda doku makası ile fibrotik kavernoözal dokuda yol açmaya çalışılırken meydana gelir. Ufak defektler primer olarak onarılarak operasyona devam edilir. Daha büyük defektlerde sentetik materyaller ile yama yapılarak operasyona devam edilebilir.

Korporal çaprazlama; büyük oranda dilatasyon sırasında veya daha az sıklıkla silindir yerleştirilmesi esnasında korpuslar arası septumun perfore edilerek bir korpustan diğerine geçiş olması ve her iki dilatatör bujinin veya silindirlerin aynı korpusa yönleneceği şeklinde tarif edilebilir. Bu durum, intraoperatif iyi yönetildiğinde postoperatif dönemde komplikasyona yol açmaz. Hem distal hem de proksimal korporalarda olabilmekte birlikte, sıklıkla distal bölgede görülür. Komplikasyon yönetiminde yapılması gereken; sağlam taraftaki korpus kavernozumda dilatatör buji içeride iken, perfore edilen taraftan anatomiye uygun şekilde yeni yolu bularak dilatasyon işleminin tamamlanmasıdır.

Üretral perforasyon ise; bujinin üretral meatustan görülmesi, verilen yıkama sıvısının meatustan gelmesi veya şüphe halinde üretroskopi ile anlaşılabilir. Proksimal üretral perforasyonlar daha nadirdir ancak üretra primer olarak onarıldıktan sonra implantasyon işlemine devam edilebilir. İmplantasyon cerrahisindeki üretral yaralanmaların çoğu, distal dilatasyon esnasında meydana gelmektedir. Birçok yazar distal üretral perforasyon gelişmesi halinde vakanın sonlandırılması konusunda hemfikirdir. Çünkü bu durum sıklıkla ciddi protez enfeksiyonu ile sonuçlanabilmektedir. Distal üretral perforasyon, ilk korpusun dilatasyonu sırasında geliştirse ameliyatı sonlandırıp ertelemek iyi bir tercihtir. İlk korpus düzgün bir şekilde dilate edildikten sonra diğer taraftan perforasyon gelişti ise perfore taraf tamir edildikten sonra sağlam tarafa tek silindir yerleştirilip varsa tüp sistemi bloke edilebilir veya tek taraflı bükülebilir protez bırakılabilir. İyileşme sonrası isteğe bağlı olarak diğer tarafa da protez takılabilir. Üretra tamiri, emilebilen 4-5/0 materyaller ile çift kat yapılmalıdır.

Damar ve organ yaralanması gibi komplikasyonlar daha çok Retzius boşluğuna rezervuar yerleştirilmesi esnasında meydana gelir. Mesane yaralanmasından kaçınmak için mesane boş olarak çalışılmalıdır. Damar yaralanmalarından kaçınmak için ise rezervuar yerleştirme işlemi esnasında majör damarlara yaklaşmamak açısından medialde kalınmalı ve laterale yönlendirilmelidir. Önceden pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda (Radikal sistektomi, robot yardımlı radikal retropubik prostatektomi veya buna benzer büyük pelvik cerrahi girişim) rezervuarı Retzius boşluğuna koymak mesane, barsak ve majör damar yaralanması riski artırabilir. Bu nedenle böyle hastalarda rezervuarı alternatif lokalizasyona (Submüküler alan gibi) koymak daha güvenli olacaktır.

Postoperatif dönemdeki iki ana komplikasyon; enfeksiyon ve mekanik arızadır. Bu komplikasyonlar dışında; distal erozyon-ekstrüzyon (%1-6), glans iskem-nekrozu (<%1,5), "S-şekilli" penis deformitesi ve

süpersonik uçak (Concord) deformitesi gibi komplikasyonlar görülebilir. Geçmişte ŞPP'ler için yüksek oranda mekanik arıza oranları bildirilmiş olsa da protez üretim teknolojisindeki gelişmeler ve mekanik iyileştirmeler sayesinde günümüzde bu oranlar beş yıl için %5'in altına inmiştir.

Penil protez cerrahisiyle ilgili en önemli ve en çok yeniden operasyon gerektiren postoperatif komplikasyon, periprostetik enfeksiyondur. Protez etrafındaki enfeksiyon hastalarda nadiren ciddi sistemik enfeksiyona neden olur, fakat enfeksiyonun eradike edilmesi için genellikle cihazın tamamen çıkarılması gerekir. Düşük riskli hastaların primer cerrahisinde; dikkatli cerrahi teknik ile birlikte gram-pozitif ve negatif bakterileri kapsayan uygun antibiyotik profilaksisi kullanmak, enfeksiyon oranını %2-3'lere düşürmektedir. Ayrıca günümüzde, antibiyotik emdirilmiş (AMS Inhibizone™) veya hidrofilik kaplı protez (Coloplast Titan™) kullanımı ile enfeksiyon oranlarının %1'in altına düştüğünü gösteren birçok çalışma mevcuttur. Enfeksiyon riski açısından semirijit veya şişirilebilir protez kullanımının birbirlerine üstünlüğü yoktur. Yapılan çalışmalarda, BPP ve ŞPP protez enfeksiyon oranları ve buna bağlı re-operasyon oranları benzer bulunmuştur.

Protez enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri; revizyon cerrahisi, konak savunmasında bozulma (diyabet, spinal kord hasarı, immünsüpresyon) ve penil korporal fibrozistir. Enfeksiyona bağlı protezin çıkarılmasından sonra, ciddi korporal fibrozis ve penis boyunda kılma gibi komplikasyonlar sonraki revizyon cerrahilerini oldukça zorlaştırabilir. Dilatasyon zorlaştığı için revizyon cerrahilerinde; ek cerrahi girişimler, özel teknikler ve fibrotik korpuslar için özel tasarlanmış aletler kullanmak gerekebilir. Ciddi protez enfeksiyonu sonrası revizyon cerrahisi için uzun süre beklemek (literatürde enfeksiyonun tamamen gerilemesi ve yeni protezin implantasyonu için genellikle en az 3-6 ay beklenmesi önerilmektedir) yukarıda bahsedilen sorunlara yol açmasının yanında hastanın bu süreçte psikolojik sorunlar yaşamasına da sebep olabilir. Tüm bu sorunları minimize indirmek adına bazı kurtarma (Salvage) protokolleri tanımlanmıştır. Literatürde kurtarma prosedürleri: i) Enfekte protezin çıkarılıp aynı seansta yeni protez implantasyonu ve ii) Gecikmiş kurtarma protez implantasyonu olmak üzere iki başlıkta özetlenebilir. İlk kez 1996 yılında Mulcahy tarafından tarif edilen teknikte; enfekte implantın tümü çıkartılır, implant boşlukları basınçlı antiseptik solüsyonlarla yıkama protokolü doğrultusunda yıkanır ve aynı seansta yeni bir protez yerleştirilir. Bu prosedürle, güncel serilerde %80'in üzerinde başarı oranları bildirilmiştir. Diğer yöntem ise gecikmiş kurtarma prosedürü olup

enfekte protez çıkarıldıktan 72 saat sonra yeni protezin takılması işlemidir ve her 8 saatte bir dren konulan yerden antibiyotikli irrigasyon yapılır. Kurtarma prosedürü uygulamadan önce hastanın klinik durumu dikkatlice değerlendirilmeli ve hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Klinik tablosu sepsise doğru kayan, yara yerinde yoğun kokulu pürülan akıntısı mevcut olan bir hastaya aynı seansta protez takılması işlemi uygun olmayacaktır. Geç dönemde yeni bir protezin yerleştirildiği hastalarda, ikinci ve tekrarlayan cerrahi girişimlerde protez enfeksiyonu; ilk kez protez yerleştirilen olgulara kıyasla yaklaşık 5-10 kat daha yüksek oranlarda görülebilmektedir. Bu nedenle, hastalar revizyon cerrahileri öncesinde artan enfeksiyon riski hakkında kapsamlı bir şekilde bilgilendirilmelidir.

## PENİL PROTEZ CERRAHİSİ SONUÇLARI

Endikasyondan bağımsız olarak, penil protez implantasyonu, uygun cinsel danışmanlık ile ED için güncel tedavi seçenekleri arasında en yüksek memnuniyet oranlarından birine sahiptir (hastalarda %92-100 ve partnerlerde %91-95). Hızlı ereksiyon sağlama kabiliyeti ve rijiditenin rahatça sürdürülebilmesi, bu yüksek tatmin oranına katkı sağlayan iki ana etmenddir. Mulhall ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, ŞPP implantasyonu sonrasında hastalarda 3 aylık aralıklarla IIEF ve EDITS skorlarına bakmışlar ve skorlarda cerrahi sonrasında devamlı bir artış ve 9-12 ay sonrasında stabilizasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Postoperatif dönemde; ereksiyon, ejakülasyon, orgazm ve genel cinsel tatmini de içeren tüm değişkenlerin bazal değerlere göre iyileştiği gösterilmiştir. Hastalar, cerrahiden sonraki süreçte memnuniyetlerinin giderek artacağı ve 9-12 aylarda en yüksek memnuniyete ulaşacakları konusunda bilgilendirilmelidir.

Hasta memnuniyeti ile ilişkili faktörler; preoperatif beklentinin gerçekçi ve makul olması, kadın partnerin cinsel fonksiyonunun iyi olması, vücut kitle indeksinin 30'un altında olması, Peyronie hastalığının olmaması ve daha önce prostatektomi geçirmemiş olmak şeklinde özetlenebilir. Memnuniyetsizlik nedenleri ise; penis uzunluğunda azalma (gerçek kılma veya algılanan kılma), glansın erekte olmaması, ejakülasyon hissinde bozulma, ağrı, kötü kozmetik sonuçlar, partner memnuniyetsizliği, doğal olmayan ereksiyon hissi ve komplikasyonlardır. Ayrıca; gerçek dışı beklentilere sahip, revizyon cerrahisi geçiren, önceki cinsel fonksiyonlarını ve medikal durumlarını göz ardı eden ve psikiyatrik bozukluğu bulunan hastalarda memnuniyetsizlik oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010 Jan;7(1 Pt 2):445-75.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA.* 1993;270(1):83-90.
- Montorsi F, Adaikan G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010;7(11):3572-88.
- Mulhall JP, Bella AJ, Brigant A, McCullough A, Brock G. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med.* 2010; 7(4 Pt 2): 1687-98
- Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med.* 2013; 10(1): 172-9.
- Fournier Jr G, Juenemann K, Lue TE, Tanagho E. Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration. *J Urol.* 1987; 137(1): 163-7.
- Rebonato A, Auci A, Sanguinetti F, et al. Embolization of the periprostatic venous plexus for erectile dysfunction resulting from venous leakage. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25(6): 866-72.
- Chung E, Brock GB. Emerging and novel therapeutic approaches in the treatment of male erectile dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2011; 12(6): 432-43
- Míchal V, Kramar R, Pospíchal J, Hejhal L. Direct arterial anastomosis on corpora cavernosa penis in the therapy of erectile impotence. *Rozhledy v chirurgii: měsíčník Československé chirurgické společnosti.* 1973; 52(9): 587-90.
- Rogers JH, Karim H, Kao J, et al. Internal pudendal artery stenoses and erectile dysfunction: correlation with angiographic coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 76(6): 882-7.
- Lizza E, Zorogniotti A. Experience with the long-term effect of microsurgical penile revascularization. *Int J Impot Res.* 1994; 6(3): 145-52.
- Hauri D. Penile revascularization surgery in erectile dysfunction. *Urol Int.* 2003;70(2):132-40.
- Dicks B, Bastuba M, Goldstein I. Penile revascularization--contemporary update. *Asian J Androl.* 2013 Jan;15(1):5-9.
- Dabaja AA, Teloken P, Mulhall JP. A critical analysis of candidacy for penile revascularization. *J Sex Med.* 2014; 11(9): 2327-32.
- Munarriz R. Penile microvascular arterial bypass surgery: indications, outcomes, and complications. *ScientificWorldJournal.* 2010 Aug 17;10:1556-65.
- Kawanish Y, Kimura K, Nakanishi R, Kojima K, Numata A. Penile revascularization surgery for arteriogenic erectile dysfunction: the long-term efficacy rate calculated by survival analysis. *BJU Int.* 2004; 94(3): 361-8.
- Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010; 7(1 Pt 2): 501-23.
- Manning M, Junemann K-P, Scheepe JR, Braun P, Krautschick A, Alken P. Long-term follow-up and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. *J Urol.* 1998; 160(5): 1680-4.
- Montorsi F, Dehò F, Salonia A, et al. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. *BJU Int.* 2004; 94(5): 745-51.
- Bertero EB, Antunes DL. Surgical Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2015 Oct;3(4):316-327.
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997; 49(6): 822-30.
- Esen B, Kahvecioglu S, Atay AE, et al. Evaluation of relationship between sexual functions, depression, and quality of life in patients with chronic kidney disease at predialysis stage. *Ren Fail.* 2015; 37(2): 262-7.
- Bogoras N. Über die volle plastische wiederherstellung eines zum Koitus fähigen Penis (peniplastica totalis) *Zentralbl Chir.* 1936;63:1271.
- Goodwin, Willard & Scott, William. (1953). Phalloplasty. *The Journal of Urology.* 68. 903-8.
- Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Management of erectile impotence. Use of implantable inflatable prosthesis. *Urology.* 1973 Jul;2(1):80-2.
- Rodriguez KM, Pastuszak AW. A history of penile implants. *Transl Androl Urol.* 2017 Nov;6(Suppl 5):S851-S857.
- Mulcahy JJ. The Development of Modern Penile Implants. *Sex Med Rev.* 2016 Apr;4(2):177-89.
- Jara J, Lledó E. Historical approach to the surgical treatment of erectile dysfunction. *Actas Urol Esp.* 2013 Jul-Aug;37(7):445-50.
- Gee WF. A history of surgical treatment of impotence. *Urology.* 1975 Mar;05(3):401-5.
- Le B, Burnett AL. Evolution of penile prosthetic devices. *Korean J Urol.* 2015 Mar;56(3):179-86
- Oberlin DT, Matulewicz RS, Bachrach L, Hofer MD, Brannigan RE, Flury SC. National practice patterns of treatment of erectile dysfunction with penile prosthesis implantation. *J Urol.* 2015; 193(6): 2040-4
- Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004; 1(1): 98
- Mobley DF. Early history of inflatable penile prosthesis surgery: a view from someone who was there. *Asian J Androl.* 2015 Mar-Apr; 17 (2): 225-229.
- Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A, Levine LA. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol* 2007;177:262-266.
- Levine LA, Hoeh MP. Review of penile prosthetic reservoir: complications and presentation of a modified reservoir placement technique. *J Sex Med* 2012;9:2759-2769.
- Wilson SK, Delk JR II. Inflatable penile implant infection: predisposing factors and treatment suggestions. *J Urol* 1995;153:659-661.
- Trost LW, Boonjindasup AG, Hellstrom WJ. Comparison of infrapubic versus transscrotal approaches for inflatable penile prosthesis placement: a multi-institution report. *Int J Impot Res* 2015;27:86-89.
- Perito PE. Minimally invasive infrapubic inflatable penile implant. *J Sex Med* 2008;5:27-30.
- Montague DK, Angermeier KW. Surgical approaches for penile prosthesis implantation: penoscrotal vs infrapubic. *Int J Impot Res* 2003;15 (Suppl. 5):S134-S135.
- Palmisano F, Boeri L, Cristini C, et al. Comparison of Infrapubic vs Penoscrotal Approaches for 3-Piece Inflatable Penile Prosthesis Placement: Do We Have a Winner? *Sex Med Rev.* 2018 Oct;6(4):631-639.
- Lowrance WT, EasthamJA, Savage C, et al. Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice patterns among urologists in the United States. *J Urol* 2012;187:2087-2092.
- Perito PE. Ectopic reservoir placement—no longer in the space of Retzius. *J Sex Med* 2011;8:2395-2398.
- Perito PE, Wilson SK. Traditional (retroperitoneal) and abdominal wall (ectopic) reservoir placement. *J Sex Med* 2011;8:656-659.
- Dhabuwala C, Sheth S, Zamzow B. Infection rates of rifampin/gentamicin-coated Titan Coloplast penile implants: comparison with Inhibizone-impregnated AMS penile implants. *J Sex Med.* 2011 Jan; 8(1): 315-20
- Mandava SH, Serefoglu EC, Freier MT, Wilson SK, Hellstrom WJ. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012 Nov;188(5):1855-60.

46. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):261-72.
47. Atri E, Wong V, Barengo NC, Nieder AM, Polackwich AS. A Comparison Between AMS 700 and Coloplast Titan: A Systematic Literature Review. *Cureus.* 2020 Nov 5;12(11):e11350.
48. Rossier AB, Fam BA. Indication and results of semirigid penile prostheses in spinal cord injury patients: long-term follow-up. *J Urol.* 1984; 131(1): 59-62.
49. Dos Reis J, Glina S, Da Silva M, Furlan V. Penile prosthesis surgery with the patient under local regional anesthesia. *J Urol.* 1993; 150(4): 1179-81.
50. Katz DJ, Stember DS, Nelson CJ, Mulhall JP. Perioperative prevention of penile prosthesis infection: practice patterns among surgeons of SMSNA and ISSM. *J Sex Med.* 2012; 9(6): 1705-14.
51. Zibari B, Gadallah MF, Landreneau M, et al. Preoperative vancomycin prophylaxis decreases incidence of postoperative hemodialysis vascular access infections. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30(3): 343-8.
52. Wosnitzer MS, Greenfield JM. Antibiotic patterns with inflatable penile prosthesis insertion. *J Sex Med.* 2011; 8(5): 1521-8.
53. Pineda M, Burnett AL. Penile Prosthesis Infections-A Review of Risk Factors, Prevention, and Treatment. *Sex Med Rev.* 2016 Oct;4(4):389-398.
54. Hebert KJ, Kohler TS. Penile Prosthesis Infection: Myths and Realities. *World J Mens Health.* 2019 Sep;37(3):276-287.
55. Menshchikov K, Menshchikov M, Yurasov D, Artamonov A. Risk factors for penile prosthesis infection: An umbrella review and meta-analysis. *Arab J Urol.* 2023;22(2):96-101.
56. Carvajal A, Henry GD. Prevention of Penile Prosthesis Infection. *Curr Urol Rep.* 2022;23(5):75-81.
57. Dropkin BM, Kaufman MR. Antibiotics and Inflatable Penile Prosthesis Insertion: A Literature Review. *Sex Med Rev.* 2021 Jan;9(1):174-180.
58. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010 Jan 7;362(1):9-17.
59. Kaufman J. Penile prosthetic surgery under local anesthesia. *J Urol.* 1982; 128(6): 1190-1.
60. Eid JF, Wilson SK, Cleves M, Salem EA. Coated implants and "no touch" surgical technique decreases risk of infection in inflatable penile prosthesis implantation to 0.46%. *Urology.* 2012; 79(6): 1310-6.
61. Martínez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, Carballido J, Mulhall JP. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med.* 2011 Jul;8(7):1880-9.
62. Pisano F, Falcone M, Abbona A, et al. The importance of psychosexual counselling in the re-establishment of organic and erotic functions after penile prosthesis implantation. *Int J Impot Res.* 2015 Sep-Oct;27(5):197-200.
63. Henry GD, Brinkman MJ, Mead SF, et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med.* 2012 Jun;9(6):1715-21.
64. Kim DS, Yang KM, Chung HJ, Choi HM, Choi YD, Choi HK. AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at long-term follow-up. *J Sex Med.* 2010 Jul;7(7):2602-7.
65. Natali A, Olianias R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med.* 2008 Jun;5(6):1503-12.
66. Chierigo F, Capogrosso P, Dehò F, et al. Long-Term Follow-Up After Penile Prosthesis Implantation-Survival and Quality of Life Outcomes. *J Sex Med.* 2019 Nov;16(11):1827-1833.
67. Lipsky MJ, Onyeji I, Golan R, et al. Diabetes Is a Risk Factor for Inflatable Penile Prosthesis Infection: Analysis of a Large State-wide Database. *Sex Med.* 2019 Mar;7(1):35-40.
68. Canguven O, Talib R, El Ansari W, Khalafalla K, Al Ansari A. Is Hba1c level of diabetic patients associated with penile prosthesis implantation infections? *Aging Male.* 2018 Mar 9:1-6.
69. Towe M, Huynh LM, Osman MM, et al. Impact of Antimicrobial Dipping Solutions on Postoperative Infection Rates in Patients With Diabetes Undergoing Primary Insertion of a Coloplast Titan Inflatable Penile Prosthesis. *J Sex Med.* 2020 Oct;17(10):2077-2083.
70. Scherzer ND, Dick B, Gabrielson AT, Alzweri LM, Hellstrom WJG. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. *Sex Med Rev.* 2019 Apr;7(2):349-359.
71. Hebert K, Kohler TS. Acute Post-Inflatable Penile Prosthesis Glans Ischemia: Review of Incidence, Pathophysiology, and Management Recommendations. *J Sex Med.* 2019 Jan;16(1):1-4.
72. Trost LW, McCaslin R, Linder B, Hellstrom WJ. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2013 May;10(3):353-66.
73. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):481-2.
74. Henry GD, Donatucci CF, Connors W, et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. *J Sex Med.* 2012 Jan;9(1):309-15.
75. Gross MS, Phillips EA, Balen A, et al. The Malleable Implant Salvage Technique: Infection Outcomes after Mulcahy Salvage Procedure and Replacement of Infected Inflatable Penile Prosthesis with Malleable Prosthesis. *J Urol.* 2016 Mar;195(3):694-7.
76. Serefoglu EC, Mandava SH, Gokce A, Chouhan JD, Wilson SK, Hellstrom WJ. Long term revision rate due to infection in hydrophilic coated inflatable penile prostheses: 11 year follow up. *J Sex Med.* 2012; 9(8): 2182-6.
77. Grewal S, Vetter J, Brandes SB, Stroppe SA. A population-based analysis of contemporary rates of reoperation for penile prosthesis procedures. *Urology.* 2014; 84(1): 112-6.
78. Wilson SK. Reimplantation of inflatable penile prostheses into scarred corporeal bodies. *Int J Impot Res.* 2003; 15 Suppl 5: S125-8.
79. Bettocchi C, Palumbo F, Spilotros M, et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med.* 2010 Jan;7(1 Pt 1):304-9.
80. Caraceni E, Utizi L. A Questionnaire for the Evaluation of Quality of Life After Penile Prosthesis Implant: Quality of Life and Sexuality with Penile Prosthesis (QoLSPP). *J Sex Med.* 2014; 11(4): 1005-12.
81. Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, Parker M. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. *J Urol.* 2003; 169(4): 1429-33.
82. Trost LW, Baum N, Hellstrom WJ. Managing the difficult penile prosthesis patient. *J Sex Med.* 2013; 10(4): 893-907.
83. Chung E, Van CT, Wilson I, Cartmill RA. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. *World J Urol.* 2013 Jun;31(3):591-5.



# Erektıl Disfonksiyonda Diğer Tedavi Seçenekleri

Emin Taha KESKİN, İlham AHMEDOV, Halil Lutfi CANAT

## 1. GİRİŞ

Tatmin edici bir cinsel performans için yeterli penil ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi erektil disfonksiyon (ED) olarak tanımlanmaktadır. Psikolojik, nörolojik ve hormonal etkenler ED'ye yol açmakta ve yaşlılıkla birlikte 70 yaş üstü hastaların en az yarısında ciddi seviyelerde ereksiyon güçlüğü saptanabilmektedir.

İleri yaşın yanı sıra kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, obezite, dislipidemi, sedanter yaşam tarzı, depresyon ve sigara ED'nin başlıca risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Tedavide farmakolojik ve cerrahi tedaviler ön planda olsa da yaşam tarzı değişiklikleri ile bu risk faktörlerinin ED üzerine olan etkilerini en aza indirmek tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri sonrasında fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5i), intrakavernözal enjeksiyon ve penil protez implantasyonu(PPI) günlük pratikte kullanılan en sık tedavi yöntemleridir. Bu bölümde ise bu yöntemlerin dışında kalan düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi (low intensity shockwave therapy, LI-ESWT), kök hücre tedavisi ve platelet-rich plasma (PRP) gibi rejeneratif tekniklerin, vakum ereksiyon cihazlarının (VED), nadiren kullanılan vasküler cerrahi tekniklerin, Botulinum nörotoksin A ve fitöterapotik ajanların ED tedavisindeki yerinden bahsedilecektir.

## 2. EREKTİL DİSFONKSİYONDA DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### a. Düşük Yoğunluklu Şok Dalga Tedavisi (LI-ESWT)

Düşük enerji yoğunluklu şok dalga tedavisinin yumuşak dokuda güvenli olarak kullanılabileceğinin göste-

rilmesi sonrasında özellikle kas-iskelet sistemi, kronik yara iyileşmesi ve iskemik miyokardiyal rahatsızlıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. LI-ESWT dokuda mekanik gerilim stresine yol açarak mikrotravmayı indüklediği böylece tedavi edilmek istenen doku üzerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu arttırarak neovaskülarizasyonu indüklediği ve lokal kan akışını arttırdığı kabul edilmektedir. LI-ESWT tedavisinin başarıyla uygulandığı bu hastalıkların tümünde doku hipoksisinin ön planda olduğu ve LI-ESWT'nin doku kanlanmasını arttırıcı etkisinden faydalandığı bilinmektedir. Bu etkilerinden yararlanmak amacıyla LI-ESWT peyronie hastalığı, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu gibi çeşitli ürolojik patolojilerde de güvenle kullanılmaktadır. Özellikle Peyronie hastalığında lokal kan akımını attırıcı etkisiyle beraber şok dalgalarının indüklediği inflamasyon ile artan makrofaj aktivitesi sayesinde plak lizisine de yardımcı olabileceği gösterilmiştir.

Erektıl disfonksiyon tedavisinde LI-ESWT kullanımı ile penis dokusunda ise benzer şekilde mikrotravmanın indüklenmesi ile endotelial projenitör hücrelerin aktive olduğu, hücre çoğalmasının ve farklılaşmasının arttığı, oluşturduğu inflamasyon alanına kök hücre migrasyonunu arttırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca prelinik çalışmalar ile eNOS ve nNOS aktivasyonu ve upregülasyonu sağlayarak nitrik oksit (NO) üzerinden vazodilatasyon sağlayarak tedavinin erken dönemi olan ilk birkaç gün içerisinde sabah ereksiyonları ve ilişki esnasındaki ereksiyonda iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. LI-ESWT'nin ED tedavisindeki orta ve uzun dönem etkileri ise neoanjiogenez, nöral iyileşme ve rejenerasyon olarak kabul edilmektedir. VEGF ve eNOS gibi anjiogenez uyarıcı faktörlerin arttığı, nNOS sinir liflerinin restorasyona uğradığı ve nöronal rejenerasyona katkıda bulunan progenitör hücre



göçünün arttığı neredeyse tüm deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca diğer in vivo hayvan çalışmalarında ise kavernoza sinir hasarı olan ED durumunda da bu şok dalgalarının nöronal iyileşmeye de katkı sağladığının bir göstergesi olarak Schwann hücrelerini de uyurabildiği gösterilmiştir. Doku fibrozisinde önemli bir rol oynayan TGF-β1 yolağında da down-regulation gerçekleşmekte ve tüm bu mekanizmalar ile kavernoza dokudaki düz kas - kollojen oranında ve elastin liflerde uzun vadede artış saptanmaktadır.

Tüm bu etkileri nedeniyle LI-ESWT erektil disfonksiyon tedavisinde kullanımına ilk defa 2010 yılında başlanmış ve son yıllarda ED'nin tedavisinde lokal kanlanmayı artırıcı etkisiyle ve meta-analizlerde IIEF-EF skorunda ortalama 2 (0.99 – 3) puanlık bir artış sağlanmasıyla küratif bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilmektedir. Küratif bir tedavi seçeneği olmasının yanında ayrıca PDE5i yanıtız hastaların PDE5i'ne yanıtında da bir artış sağlamaktadır ve böylece kombinasyon tedavilerine de uygun olduğu görülmektedir.

Erektile disfonksiyon çeşitleri içerisinde Li-ESWT özellikle vaskülojenik tip ED tedavisinde tercih edilmektedir ve tedavi ile hastaların yaklaşık yarısında penetrasyon için yeterli bir ereksiyon elde edilebilmektedir. Bu hasta grubunda Kalyvianakis ve ark. yaptığı çalışmaya göre Li-ESWT ortalama pik sistolik akımda yaklaşık 4.5 cm/sn artışa neden olmakta ve penis hemodinamisi üzerindeki bu olumlu etkisi ise yaklaşık 12 ay kadar devam edebilmektedir. Bu nedenle en iyi yanıt alınan grup olduğu için güncel Avrupa üroloji derneği kılavuzunda hafif vaskülojenik ED'de, oral vazoaktif tedavi kullanmak istemeyen ve PDE5i'ne yetersiz yanıt veren vaskülojenik ED hastalarında Li-ESWT tedavisi önerilmektedir.

Diyabet nedenli ED tedavisinde ise Li-ESWT kullanımını umut vermektedir. ED tedavisinin zor bir grubu olan bu diyabetik hastalarda IIEF skorunda anlamlı artış sağlamanın yanında Spivak ve ark. yaptığı çalışmaya göre PDE5i'ne olan yanıtı %55 arttırmaktadır. Li-ESWT'nin tip 2 diyabetik hastalarda tadalafil ile kombinasyonu tek başına tadalafil kullanımından daha üstündür. Ancak diyabet kaynaklı ED hastalarında diyabetik olmayanlara göre Li-ESWT etkinliğinin daha düşük olduğu unutulmamalı ve özellikle diyabet ilişkili şiddetli ED hasta grubunda ise Li-ESWT'nin hiçbir etkisinin olmayabileceği de literatürde ayrıca gösterilmiştir.

Cerrahi sonrası penil rehabilitasyon amacıyla da Li-ESWT kullanımı tercih edilmektedir. Frey ve ark.'nın çalışmasına göre Bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılan hastalarda gelişen ED tedavisinde Li-ESWT 1. ayda IIEF-EF değerinde 3.5 puanlık, 1.

yılında 1 puanlık artış sağlamaktadır. Başka bir çalışmada Li-ESWT monoterapisi ve Li-ESWT ile birlikte 5 mg tadalafil kombinasyonu karşılaştırıldığında IIEF-5 skorlarında artış saptanmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir artış farkı izlenmemiştir. Zevin ve ark. yaptığı çalışmada sinir koruyucu radikal sistoprotektomi yapılan hastaların 9 aylık takiplerinde erektil fonksiyonlarındaki iyileşme oranı değerlendirildiğinde ise PDE5i kullanılan grupta %79.1, Li-ESWT grubunda %76.2 ve kontrol grubunda ise bu oran %60.5 bulunmuş ve monoterapide Li-ESWT kullanımının çok da başarılı olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar nedeniyle radikal pelvik cerrahiler sonrasında gelişen ED tedavisinde Li-ESWT'nin yeri halen tartışmalıdır.

Standart uygulama protokolünün olmaması nedeniyle Li-ESWT'nin tedavi başarısı hastanın tedaviye başlangıcındaki ED şiddeti, uygulanan enerji miktarına, şok dalga sayısına, tedavi süresine, tedavinin uygulandığı lokalizasyonlara göre değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır. Basit olması, invazif olmaması, efektif olması, etkisinin kalıcı veya uzun süreli olması nedeniyle artık ED tedavisinde artan sıklıkla kullanılmaktadır.

## **b. Plateletten Zengin Plazma (Platelet – Rich Plasma) (PRP)**

Plateletten zengin plazma (PRP) tedavisi, platelet yönünden zenginleştirilmiş plazma uygulamasına verilen yöntemin kısaltılmış ismidir. Ototolog olarak hastadan alınan venöz kanın aşamalı santrifüj ile lökosit ve eritrosterlerden ayrıştırılmış plazma sıvısı aktive edilerek kullanılmaktadır. Çeşitli hedef dokularda büyümeyi ve onarımı uyaran trombositleri, çeşitli proteinleri ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) yüksek konsantrasyonda içeren bu plazma sıvısı ile uygulanan dokuda kök hücre migrasyonu, anjiyogenez ve yara iyileşmesi sağlanmaktadır. Her ne kadar ilk tıbbi uygulanması hematoloji alanında olsa da günümüzde dermatoloji ve romatoloji gibi alanlarda sıklıkla tercih edilmektedir. Ürolojik hastalıklarda ise Peyronie hastalığı ve üriner inkontinas tedavisinin yanında kavernoza dokuya enjeksiyon yapılarak ED tedavisinde de kullanılmaktadır. İçerdiği bu aktif büyüme faktörlerinin (VEGF, EGF, IGF-1, PDGF ve FGF) anjiyogenez, endotelial düz kas ve mezenkimal hücre proliferasyonunu indüklemesi, nöronal rejenerasyon ile kavernoza dokuda nNOS artışı sağlayarak PRP'nin erektil fonksiyonların iyileşmesini sağladığı düşünülmektedir. İki kez 10 ml intrakavernoza PRP enjeksiyonu ile ilk ay IIEF-EF skorunda 2.7, altıncı ayda 3.9 artış sağlamaktadır. Ancak tüm çalışmalardaki doz, zamanlama, hasta seçimi gibi

heterojenlikler nedeniyle PRP'nin ED üzerine etkisi net olarak bilinmemekte ve güncel kılavuzlarda sadece klinik çalışmalarda uygulanması önerilmektedir.

### c. Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre tedavisi (KHT), çeşitli doku kaynaklarından mezenkimal kök hücrelerin veya stromal vasküler fraksiyonların enjekte edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Kemik iliği, yağ dokusu ve umbilikal kort gibi dokulardan elde edilen mezenşimal kök hücreler multipotent olup yenilenme ve diferansiye olma yeteneğine sahiptirler. Bu özellikleri sayesinde kalp krizi sonrası kardiyomyosit rejenerasyonunda, Parkinson ve demans gibi nörolojik, tendon ve kıkırdak rejenerasyonu amacıyla ise ortopedik hastalıklarda KHT kullanılmaktadır.

Ürolojik hastalıklardan biri olan ED için ise KHT ile ilişkili sınırlı sayıda insan klinik çalışma mevcuttur. Travma, sigara kullanımı ve diyabet gibi kavernozaal hasarın görüldüğü organik kaynaklı ED hastalarında kavernozaal sinir onarımında ve kavernozaal sinirin yerine geçerek ayrıca KHT'nin parakrin etki ile antiapoptoz ve proanjiogenezi uyarak ED tedavisinde KHT'nin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Kök hücrelerin korpus kavernozaal dokusuna enjeksiyonu ile kavernozaal sinirin tamirini sağlayarak ratlarda erektil fonksiyonların geri dönebileceği gösterilmiştir. Oksidatif stres ve sigara ilişkili kavernozaal vasküler hasarın olduğu bir diğer rat çalışmasında ise KHT uygulanan grupta daha düşük oksidatif stres seviyesi, daha yüksek intrakavernozaal basınç ve daha yüksek serum NO seviyeleri saptanmıştır. Hasarlı penil nörovasküler ve endotelial dokular üzerindeki bu rejeneratif yeteneği nedeniyle son zamanlarda özellikle DM ilişkili ED hastalarında KHT ilişkili çalışmalar umut vaat edici sonuçları nedeniyle popüler hale gelmiştir.

Mezenşimal kök hücrelerin tümör promotör'ü olarak görev yaparak maligniteyi de arttırabilme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle insanlar üzerinde yapılan KHT ile ilgili çalışma sayısı ve hasta sayısı oldukça azdır ayrıca insanlar üzerinde yapılan bu çalışmalarının büyük bir kısmı sadece faz 1 çalışmalarıdır. Yapılan bu az sayıdaki çalışmaların neredeyse tamamında KHT'nin IIEF-15 skorunda ve penil vasküler kan akımında iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca tüm bu çalışmalarda ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Literatürdeki nadir güncel faz 2 çalışmalardan biri olan 2024 yılında yayınlanan Al Demour ve ark.'nın çalışmasında intrakavernozaal kemik iliği kökenli mezenşimal kök hücre enjeksiyonu sonrası diyabet ilişkili ED hastalarının 24 aylık takiplerinde IIEF-5 skorunda 1., 3., 6. ve 12. ay sonunda bazal de-

ğerlere göre anlamlı artış olduğu, ancak 24. ayda bazal değerlere geri döndüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında enjeksiyon sonrası 3.aydaki 20. dakika pik sistolik akım değerinde anlamlı artış saptanmıştır (25.3 vs. 31.4, p=0.005). Buradan da anlaşılacağı üzere DM ilişkili ED tedavisinde kullanılacak KHT kalıcı bir çözüm olmayıp tekrarlayan enjeksiyon ihtiyacı olan bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmaktadır.

Sonuç olarak halen literatürde kök hücre çalışmalarıyla ilgili yeterince veri yoktur. Bu nedenle Amerikan Gıda ve İlaç idaresi (FDA) sadece ED için değil tüm nedenler için KHT uygulamalarına onay vermemiş olup potansiyel riskleri nedeniyle çeşitli uyarılar yayınlamıştır. Avrupa üroloji derneği kılavuzlarında ise KHT ED'nin onarıcı tedavi seçeneklerinden biri olabileceğini belirtmiş ancak mevcut veriler ışığında klinik öneri verilebilecek seviyede literatürde yeterli bilgi birikiminin olmadığını da vurgulamaktadır.

### d. Botulinum Nörotoksin A (BoNT-A)

Anaerobik gram pozitif bir bakteri olan Clostridium botulinumdan elde edilen ve presinaptik membrandan asetilkolin salınımını engelleyerek kas hücrelerinde flask paraliziye yol açan Botulinum Nörotoksin – A sıklıkla medikal estetik amacıyla kullanılsa da potansiyel bir ED tedavi ajanı olarak da araştırılmaktadır. Ereksiyon mekanizmasının da kavernozaal düz kasların relaksasyonu ile gerçekleşmesi BoNT-A'nın tedaviye yanıtız ED hastalarında uygulanabilecek bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesine yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda PDE5i yanıtız ED hastalarında intrakavernozaal 100 UI BoNT-A enjeksiyonu ile 6 hafta sonunda %53 oranında vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise hastaların %40ı tedavi sonrası tatminkar bir seksüel aktiviteye sahip olmuş olup maksimum yanıt ise tedavi sonrası 3. ayda alınmıştır. Hiçbir hastada sistemik bir yan etki izlenmemiş olup sadece hafif lokal yan etkiler gözlenmiştir. Ancak mevcut bu verilerin yetersizliği ve ED tedavisinde BoNT-A ile ilgili bilgi birikimi azlığı nedeniyle günümüzde BoNT-A'nın ED tedavisinde klinik kullanımı ile ilgili hiçbir kılavuz önerisi yoktur.

### e. Takviye Ürünler ve Fitoterapotik Ajanlar

Fitoterapotik ajanlar ED şikayeti olan hastaların ereksiyon ve cinsel işlev bozukluğu tedavisinde tercih ettikleri diğer medikal tedavilere kıyasla (PDE5i gibi) kolay erişilebilir ve düşük maliyetli tedavi alternatifleridir. Bu amaçla en sık L-arginin, ginseng, tongka ali, Ginkgo

biloba, epimedium (Horny Goat Weed, HGW), tribulus, maca, muira puama ve saw palmetto gibi ajanlar tercih edilmektedir. Bahsi geçen ajanların ED üzerine etki mekanizması olarak çeşitli yollar tanımlanmıştır. Bu ajanların çoğu birden fazla etki yolağını kullanabilmektedir ve en sık nitrik oksit sentaz (NOS), siklik guanozin monofosfat (cGMP), siklik adenosin monofosfat (cAMP) yolları üzerinden etki ettikleri gösterilmiştir. Ayrıca serum testostereon seviyesi artırarak veya oksidatif stresi azaltarak da erektil fonksiyonların iyileşmesine etki ettiği düşünülmektedir.

L-arginin nitrik oksit (NO) öncüsü olup NO sentezini artırarak ereksiyona katkı sağlamaktadır. Günlük L-arginin takviyesinin cinsel işlevlerde %31'lik artış sağlamanın yanında deneysel çalışmalarda maksimal intrakavernozal basınçta yaklaşık %17'lik bir artış sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle ereksiyona yardımcı takviye ürünlerin birçoğunun bileşiminde L-arginin molekülünün kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca PDE5i ile günlük L-arginin kombinasyonunun cinsel işlevlerde iyileşmeye katkısının olduğu gösterilmiştir.

Erektil fonksiyonların iyileştirilmesinde sıklıkla tercih edilen bir diğer molekül ise Ginseng'tir. Ginsenozid ve saponin glikozid ginseng'in aktif birleşenleridir. Etki mekanizması hala net olarak bilinmemese de hayvan çalışmalarında kavernozaal düz kaslarda NO seviyesini artırarak etki sağladığı gösterilmiştir. Ancak ginseng'in ED üzerine etkisi literatürde çelişkili olup erektil fonksiyonlarda iyileşmeye yol açtığını gösteren net bir bilgi yoktur. Borelli ve ark. 2018 yılındaki derlemlerinde Ginseng'in IIEF-5 skorunda plaseboya göre anlamlı artışa yol açtığı gösterilse de Lee ve ark. tarafından 2022 yılında yayınlanan sistematik derlemede anlamlı bir yan etkiye sahip olmayan ginseng'in erektil fonksiyon veya cinsel ilişkiden duyulan memnuniyet üzerinde plaseboya kıyasla yalnızca önemsiz etkilerinin olduğu, ancak erkeklerin cinsel ilişki kurma yeteneğini geliştirebileceği bildirilmesine rağmen PDE5i gibi ED tedavisinde başarısı kanıtlanmış ajanlarla karşılaştırıldığı hiçbir çalışma yoktur.

Ginkgo biloba vazorelaksasyon etkisi nedeniyle kronik vasküler yetmezlik, demans ve Alzheimer gibi hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan antioksidan, antiplatelet özellikleri olan bir diğer ajandır. Bu etkileri nedeniyle kavernozaal doku üzerinde de koruyucu bir etkisi olabileceği ve erektil fonksiyonları düzeltilebileceği hipoteziyle ED tedavisindeki yeri araştırılmaktadır. Wu ve ark. yaptığı sıçan çalışmasında Ginkgo biloba kullanılan grupta kavernozaal basıncın daha yüksek olduğu, doku bazında ise NO miktarının ve düz kas oranının yüksek olduğu saptanmıştır.

Epimedium seksüel disfonksiyon tedavisinde kullanılan bir diğer ajandır. Epimedium ekstresinin önemli bileşenlerini flavonol glikozitler (icariin, epimidin A,B,C) oluşturmaktadır. Anjiogenezi VEGF'den bağımsız olarak doz bağımlı indükleyerek ayrıca icariin'in ise kavernozaal dokuda NO miktarını artırarak ED tedavisinde etki sağlamaktadır. Liu ve ark.'nın diyabetik fareler üzerindeki çalışmasında icariin'in erektil fonksiyonlarında anlamlı düzelleme sağladığı gösterilmiştir ancak Epimediumun klinikte kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmadığından ED tedavisinde yeri ve etkinliği halen net değildir.

Lepimedium meyenii (Maca) etki mekanizması tam olarak bilinmeyen ancak erkek cinsel sağlığı ve fertilitate üzerine olumlu etkileri nedeniyle uzun yıllardır geleneksel tıp tedavilerinde sıklıkla kullanılan bir diğer ajandır. IIEF skorunda plaseboya göre anlamlı artış sağladığını gösteren çalışmalar olsa da Maca'nın ED üzerine etkisi tam olarak bilinmemekte olup literatürde çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Tribulus terrestris (TT) uzun zamandır afrodizyak etkisi nedeni ile kullanılan bir diğer alternatif tedavi şeklidir. Etki mekanizması halen net olarak bilinmemekle beraber insan çalışmalarında testostereon artırıcı etkisi gösterilememiş olsa da bazı hayvan çalışmalarında testostereon seviyesini artırarak erektil kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir. Sansalone ve ark. yaptığı çalışmada hafif ve orta şiddetli ED'si olan ve TT kullanan hastalarda IIEF-15 skorlarında istatistiksel artış saptanmış ancak serum testostereon seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır. Aynı çalışmada ağır arteriyel yetmezliği olan hastalarda ise TT'nin faydası gösterilememiştir. Bu çalışma sonucunda TT ereksiyon ve serum testostereon seviyesi üzerinde direkt etkisi olmasa da bilinmeyen mekanizma ile seksüel fonksiyonlar üzerine olumlu etkisinin olabileceği gösterilmiştir.

L-arginin ve ginseng de dahil olmak üzere bahsi geçen tüm fitoterapotik ajanların ED üzerine etkin ideal dozajı, kullanım sıklığı, etkinlik ve yan etki profilleri, kombinasyon tedavilerinde etkinlik değişiminin olup olmadığı halen net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle güncel kılavuzlarda fitoterapotik kullanımı ile ilgili net bir öneri mevcut değildir.

## f. Vakum Ereksiyon Cihazları

Geddings Osbon tarafından 1982 yılında FDA onaylı üretilen ilk vakum ereksiyon cihazı (VEC) Erec-Aid isimli cihaz olsa da ED tedavisinde vakum cihazları 1874 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Bu cihazlar manuel olarak veya pil ile çalışan bir mekanizma sayesinde vakum yapabilen bir silindir ve pe-

nis kökünü sıkıştırmaya yarayan silikon bir halkadan oluşmaktadır. Bu cihazlar ile penisin silindirin içerisine yerleştirilmesi sonrasında vakum ile negatif basınç oluşturularak penise venöz kanın birikmesi sağlanmakta ve sonrasında ise venöz dönüşün engellenmesi amacıyla penis köküne silikon halkanın yerleştirilerek rijit bir ereksiyon elde edilmektedir.

Bu vakum cihazlarının neredeyse tüm ED tiplerinin tedavisinde başarıyla uygulanabilmesi en önemli avantajı olarak kabul edilmektedir. VEC ile penil kan dolaşımı engellendiği için soğuk bir penis shaftı oluşmakta ve penis siyanotik bir renk almaktadır. Bu etkileri nedeniyle doğal bir ilişki hissi oluşmamakta ve bu dezavantajları nedeniyle bu cihazlar hem hasta hem de partneri tarafından tercih edilemeyebilmektedir. Bu cihazların ED tedavisindeki başarı oranı %90'lara kadar çıksa da dezavantajları nedeniyle %50 - %64 hasta uzun dönemde tedaviyi bırakmakta, memnuniyet oranı ise %27 ile %94 gibi çok geniş bir aralıktadır. Ayrıca eksternal bir cihaz olduğu için farmakolojik tedavilerle de başarılı bir şekilde kombine edilebilmesinin yanında yüksek komorbiditeye sahip farmakolojik ajan kullanılmayan ilişki sıklığı düşük yaşlı bireylerde de monoterapi olarak kullanılabilir. Ağrı, ekimoz, soğukluk ve uyuşma hissi en sık saptanan yan etkileri olup silikon halka nedeniyle ejakülasyonun olamaması ise bu cihaza özgü bir yan etki olarak kabul edilebilmektedir. Nadir de olsa 30 dakika üzeri silikon halka kullanımı sonrasında penil cilt nekrozu gelişebilmekte, hemosiderin birikimi nedeniyle ise de uzun dönem kullanımlarda penis cildinde hiperpigmentasyon gelişebilmektedir. Tekrarlayan priapizm ve ciddi kanama diyatezi olan hastalarda ise bu cihazların kullanımı kontraendikedir. Bu yan etkilerinin yanında tüm bu avantajları ve yüksek başarı oranı nedeniyle VEC güncel kılavuzlarda ED tedavisinde birinci basamakta kullanımı önerilmektedir.

### g. Penil Vasküler Cerrahiler

Ereksiyon mekanizmasının oluşumunu engelleyecek bazı vasküler patolojilerin tedavisinde arteriel revaskülarizasyon veya venöz ligasyon cerrahileri uygulanabilmektedir. Pelvik veya perineal travma sonrası genç hastalarda gelişen post-travmatik arteriyojenik ED tedavisinde penil revaskülarizasyon tedavisi uzun dönemde %60-70 başarı ile tercih edilebilmektedir. Ancak bu penil revaskülarizasyon öncesinde penil arteriografi ile mutlaka arteriyel stenoz varlığı gösterilmelidir. Kısaca 55 yaşından genç, travmaya sekonder gelişen, sigara kullanmayan, diyabeti olmayan, penil arteriografi ile arteriyel stenoz varlığı gösterilen

ve venöz yetmezliği olmayan hastalara önerilmelidir. Cerrahide en sık inferior epigastrik arterin doğrudan korpus kavernoza anastomozu veya direk dorsal artere revaskülarizasyon tercih edilmektedir. Bu cerrahi işlemin en önemli kontraendikasyonu ise arteriyojenik ED'ye veno-oklüziv bir patolojinin de eşlik etmesi olarak kabul edilmektedir. Detümesansı engelleyerek ereksiyon sağlanması hipotezine dayanarak geliştirilen venöz ligasyon cerrahilerinde ise yüzeyel ve derin dorsal ven, kollateral venler ile penis kruslarının bağlanmasıyla gerçekleştirilmekte olsa da uzun dönem başarı oranları düşük olması nedeniyle kılavuzlarda artık önerilmemektedir.

### KAYNAKLAR

1. Gruenwald I, Kitrey ND, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy in vascular disease and erectile dysfunction: theory and outcomes. *Sexual medicine reviews*. 2013;1(2):83-90.
2. Hayashi D, Kawakami K, Ito K, Ishii K, Tanno H, Imai Y, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound repair and regeneration*. 2012;20(6):887-95.
3. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, et al. EAU guidelines on penile curvature. *European urology*. 2012;62(3):543-52.
4. Sokolakis I, Dimitriadis F, Teo P, Hatzichristodoulou G, Hatzichristou D, Giuliano F. The basic science behind low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic scoping review of pre-clinical studies. *The journal of sexual medicine*. 2019;16(2):168-94.
5. Peng D, Tan Y, Reed-Maldonado AB, Lin G, Lue TF. Molecular mechanism of action of low-intensity extracorporeal shockwave therapy for regenerating penile and peripheral nerves. *Turk J Urol*. 2022;48(5):315-23.
6. Zhu GQ, Jeon SH, Bae WJ, Choi SW, Jeong HC, Kim KS, et al. Efficient promotion of autophagy and angiogenesis using mesenchymal stem cell therapy enhanced by the low-energy shock waves in the treatment of erectile dysfunction. *Stem cells international*. 2018;2018(1):1302672.
7. Lin G, Reed-Maldonado AB, Wang B, Lee Y-c, Zhou J, Lu Z, et al. In situ activation of penile progenitor cells with low-intensity extracorporeal shockwave therapy. *The journal of sexual medicine*. 2017;14(4):493-501.
8. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *European urology*. 2010;58(2):243-8.
9. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee Y-C, Lue TF. Low-intensity extracorporeal shock wave treatment improves erectile function: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2017;71(2):223-33.
10. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-intensity shockwave therapy improves hemodynamic parameters in patients with vasculogenic erectile dysfunction: a triplex ultrasonography-based sham-controlled trial. *The Journal of Sexual Medicine*. 2017;14(7):891-7.
11. Spivak L, Shultz T, Appel B, Verze P, Yagudaev D, Vinarov A. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction in diabetic patients. *Sexual medicine reviews*. 2021;9(4):619-27.

12. Verze P, Capece M, Creta M, La Rocca R, Persico F, Spirito L, et al. Efficacy and safety of low-intensity shockwave therapy plus tadalafil 5 mg once daily in men with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction: a matched-pair comparison study. *Asian Journal of Andrology*. 2020;22(4):379-82.
13. Ergün M, Akyüz O. Is Li-ESWT effective in diabetic patients with severe erectile dysfunction? *Asian Journal of Andrology*. 2022;24(5):521-4.
14. Frey A, Sønksen J, Fode M. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scandinavian journal of urology*. 2016;50(2):123-7.
15. Zewin TS, El-Assmy A, Harraz AM, Bazeed M, Shokeir AA, Sheir K, et al. Efficacy and safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a randomized controlled trial. *International Urology and Nephrology*. 2018;50:2007-14.
16. Baccaglioni W, Pazeto CL, Corrêa Barros EA, Timóteo F, Monteiro L, Saad Rached RY, et al. The role of the low-intensity extracorporeal shockwave therapy on penile rehabilitation after radical prostatectomy: a randomized clinical trial. *The Journal of Sexual Medicine*. 2020;17(4):688-94.
17. Chalyj M, Grigorjan V, Epifanova M, Krasnov A. The effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction. *Urologia*. 2015(4):76-9.
18. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis in 't Veld R, Vochoeteloo AJ. Concentrations of blood components in commercial platelet-rich plasma separation systems: a review of the literature. *The American journal of sports medicine*. 2019;47(2):479-87.
19. Poullos E, Mykoniatis I, Pyrgidis N, Zilotis F, Kapoteli P, Kotisiris D, et al. Platelet-rich plasma (PRP) improves erectile function: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *The journal of sexual medicine*. 2021;18(5):926-35.
20. Lokeshwar SD, Patel P, Shah SM, Ramasamy R. A systematic review of human trials using stem cell therapy for erectile dysfunction. *Sexual medicine reviews*. 2020;8(1):122-30.
21. Reed-Maldonado AB, Lue TF. The current status of stem-cell therapy in erectile dysfunction: a review. *The World Journal of Men's Health*. 2016;34(3):155-64.
22. Huang Y-C, Kuo Y-H, Huang Y-H, Chen C-S, Ho D-R, Shi C-S. The effects of adipose-derived stem cells in a rat model of tobacco-associated erectile dysfunction. *PloS one*. 2016;11(6):e0156725.
23. Al Demour S, Adwan S, Jafar H, Alhawari H, Awidi A. Stem cell therapy in diabetic men with erectile dysfunction: a 24-month follow-up of safety and efficacy of two intracavernous autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells injections, an open label phase 2 clinical trial. *Basic and Clinical Andrology*. 2024;34(1):13.
24. Abdelrahman IFS, Raheem AA, Elkhiat Y, Aburahma AA, Abdel-Raheem T, Ghanem H. Safety and efficacy of botulinum neurotoxin in the treatment of erectile dysfunction refractory to phosphodiesterase inhibitors: Results of a randomized controlled trial. *Andrology*. 2022;10(2):254-61.
25. El-Shaer W, Ghanem H, Diab T, Abo-Taleb A, Kandeel W. Intracavernous injection of BOTOX®(50 and 100 Units) for treatment of vasculogenic erectile dysfunction: Randomized controlled trial. *Andrology*. 2021;9(4):1166-75.
26. Srivatsav A, Balasubramanian A, Pathak UI, Rivera-Mirabal J, Thirumavalavan N, Hotaling JM, et al. Efficacy and safety of common ingredients in aphrodisiacs used for erectile dysfunction: a review. *Sexual medicine reviews*. 2020;8(3):431-42.
27. Borrelli F, Colalto C, Delfino DV, Iriti M, Izzo AA. Herbal dietary supplements for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2018;78(6):643-73.
28. Lee HW, Lee MS, Kim T-H, Alraek T, Zaslowski C, Kim JW, et al. Ginseng for erectile dysfunction: a Cochrane Systematic Review. *The world journal of men's health*. 2022;40(2):264.
29. Wu Y-N, Liao C-H, Chen K-C, Liu S-P, Chiang H-S. Effect of Ginkgo biloba extract (EGb-761) on recovery of erectile dysfunction in bilateral cavernous nerve injury rat model. *Urology*. 2015;85(5):1214. e7-. e15.
30. Liu T, Xin H, Li WR, Zhou F, Li GY, Gong YQ, et al. Effects of icariin on improving erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(10):2761-72.
31. Shin B-C, Lee MS, Yang EJ, Lim H-S, Ernst E, Maca (L. meyenii) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2010;10(1):44. doi: 10.1186/1472-6882-10-44.
32. Sansalone S, Leonardi R, Antonini G, Vitarelli A, Vespasiani G, Basic D, et al. Alga Ecklonia bicyclis, Tribulus terrestris, and Glucosamine Oligosaccharide Improve Erectile Function, Sexual Quality of Life, and Ejaculation Function in Patients with Moderate Mild-Moderate Erectile Dysfunction: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Blinded Study. *Bio-Med Research International*. 2014;2014(1):121396. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/121396>.
33. Yuan J, Hoang A, Romero C, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction—science and clinical evidence. *International journal of impotence research*. 2010;22(4):211-9.
34. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urologic Clinics of North America*. 2001;28(2):335-42.
35. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *The Journal of urology*. 1993;149(2):290-4.
36. Trost LW, Munarriz R, Wang R, Morey A, Levine L. External mechanical devices and vascular surgery for erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 2016;13(11):1579-617.
37. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(1):172-9.

# Ejakülasyon Bozuklukları

Mustafa SATILMIŞOĞLU, Arif KALKANLI, Mustafa Melih ÇULHA

## EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI

Ejakülasyon, emisyon ve ekspulsiyon süreçlerini içeren, iç içe geçmiş nörolojik ve hormonal yolların aracılık ettiği karmaşık bir fizyolojik süreçtir. Bu yollardaki herhangi bir patoloji, çok çeşitli ejakülasyon bozukluklarına neden olabilir. Ejakülasyon bozuklukları spektrumu, prematür ejakülasyon (PE), gecikmiş veya ertelenmiş ejakülasyon, anejakülasyon, ağrılı ejakülasyon, retrograd ejakülasyon, anorgazmi ve hemospermiyi içerir. Ejakülasyon bozuklukları en sık karşılaşılan erkek seksüel fonksiyon hastalığıdır.

## 1. EJAKÜLATUVAR YANITIN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Ejakülasyon nörokimyasal açıdan, bu refleksin öncelikle santral serotonerjik ve dopaminerjik nöronlar arasındaki ilişki ile, ikincil olarak da kolinerjik, adrenerjik, oksitosinerjik ve GABA nöronları arasındaki kompleks etkileşimle gerçekleştiği düşünülmektedir. Ejakülatuvar refleksin emisyon, ejeksiyon (penil ekspulsiyon) ve orgazm olmak üzere üç fazı vardır. Emisyon sırasında, seminal veziküller ve prostat bezinde ritmik kasılmalar olur. Ekspulsiyon anında, sempatik sinirler (T10-L2) aracılığıyla sperm ve seminal sıvı posterior üretraya boşaltılır. Sonrasında ejeksiyon sırasında bulbokavernöz ve pelvik taban kasları kasılır ve eksternal üriner sfinkter gevşer. Bu bölüm, S2-S4 somatik sinir merkezleri tarafından gerçekleştirilir. Ejeksiyon sırasında mesane boynu kapanarak ejakülatın mesaneye geri kaçması önlenir. Orgazm süreci, posterior üretrada artan prostatik basınç ile uyarılan pudental sinir ve beyinde düzenlenen karmaşık bir sürecin sonucudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, dopamin, serotonin, asetilkolin, oksitosin, GABA ve nitrik oksit gibi nörotransmitterlerin

ejakülasyon kontrolünde rol oynadığını göstermiştir. Dopamin, D2 reseptörleri aracılığıyla seminal emisyon ve ejakülasyonu uyarırken, serotonin bu refleksi inhibe eder.

## 2. PREMATÜR EJAKÜLASYON:

### 2.1 Tanım

Günümüzde PE'nin tanımı ve sınıflandırılması konusunda net bir uzlaşma bulunmamaktadır. En yeni ve kabul edilen tanım, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) 11. Revizyonundan gelmektedir: 'klinik önemli strese yol açan ve en az birkaç aydır devamlılık gösteren vajinal penetrasyonun ya da benzer bir seksüel stimulusun başlamasından önce veya çok kısa bir süre içinde meydana gelen ejakülasyon ile karakterize ve kişinin ejakülasyon üzerindeki kontrolünün az yada hiç olmaması' olarak tanımlanmıştır.

### 2.2 Klasifikasyon

PE'nin tanımı ve sınıflandırılması konusunda genel olarak kabul edilen, PE'nin birkaç kavramı içeren geniş bir terim olduğudur. PE, 'Hayat Boyu PE' ve 'Kazanılmış PE' olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Son yıllarda geliştirilen sınıflamaya göre bu iki gruba ek olarak 'Değişken PE' ve 'Subjektif (Öznel) PE' tanımlamaları getirilmiştir.

- **Hayat Boyu PE:** İlk cinsel ilişkiden itibaren, ilişkilerin tamamında ya da tamamına yakınında PE meydana gelmesi olarak tanımlanır.
- **Kazanılmış PE:** Zaman içerisinde ortaya çıkan ve ilişkilerin tamamında ya da tamamına yakınında PE meydana gelmesi olarak tanımlanır.
- **Değişken PE:** Tutarsız ve düzensiz PE ile karakterize edilen, ancak cinsel performansın normal bir

varyasyonu olarak tanımlanır.

- **Subjektif (Öznel) PE:** Cinsel ilişki sırasında tutarlı veya tutarsız erken ejakülasyon algısı ile karakterizedir, ancak ejakülasyon süresi normal aralıktadır veya normalden uzun sürebilir. Gerçek tıbbi patolojinin bir belirtisi veya tezahürü olarak kabul edilmemelidir.

Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM)'e göre bu tanımlamaların ortak özellikleri; Vajina İçi Boşalma Süresi (IELT) tarafından değerlendirilen ejakülasyon süresinde azalma olması (öznel PE hariç), algılanan kontrolün azalmış olması ve bu durumun hasta veya partnerinde stres, sıkıntı, ilişki problemleri ve hayal kırıklığına sebep olmasıdır.

### 2.3 Etyoloji ve Risk Faktörleri:

PE'nin etiolojisi tam olarak bilinmemekte ve biyolojik, psikolojik hipotezleri destekleyecek sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hipotezler arasında kaygı, penisin aşırı hassasiyeti ve 5-hidroksitriptamin (HT) reseptör disfonksiyonu (artmış 5-HT1a ve azalmış 5-HT2c duyarlılığı) yer almaktadır. PE'nin dört alt tipinin etiyojileri ve risk faktörleri şu şekilde özetlenebilir:

- **Yaşam boyu PE:** Serotonerjik, dopaminerjik, oksitosinerjik, endokrinolojik, genetik ve epigenetik faktörlerin karmaşık etkileşimlerinin rol aldığı düşünülmektedir.
- **Kazanılmış PE:** Cinsel performans kaygısı, psikolojik veya ilişki sorunları ve/veya eşlik eden hastalıklar (erektil disfonksiyon [ED], prostatit, hipertroidizm ve kötü uyku kalitesi) gibi nedenlerle ortaya çıkabilir.
- **Değişken PE:** Cinsel fonksiyonun normal bir varyasyonu olarak kabul edilir.
- **Subjektif (Öznel) PE:** Kültürel veya anormal psikolojik yapıların sonucu olabilir.

ED yaşayan erkeklerin önemli bir kısmı aynı zamanda PE yaşar. ED ile ilişkili yüksek düzeyde performans kaygısı, PE'yi kötüleştirir ve bu durum alta yatan ED yerine PE'nin yanlış teşhis edilmesine sebep olabilir. Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması'na (NHSLs) göre, ED'nin aksine PE'nin yaygınlığı yaşla ilişkili değildir. PE siyah ırkta, hispaniklerde ve müslüman erkeklerde daha yaygındır. PE, evlilik veya gelir durumundan etkilenmez. PE için bildirilen diğer risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, genel sağlık durumu ve obezite, kronik prostatit, hipertroidizm, düşük prolaktin seviyeleri, yüksek testosteron seviyeleri, D vitamini ve B12 eksikliği, diyabet mellitus, metabolik

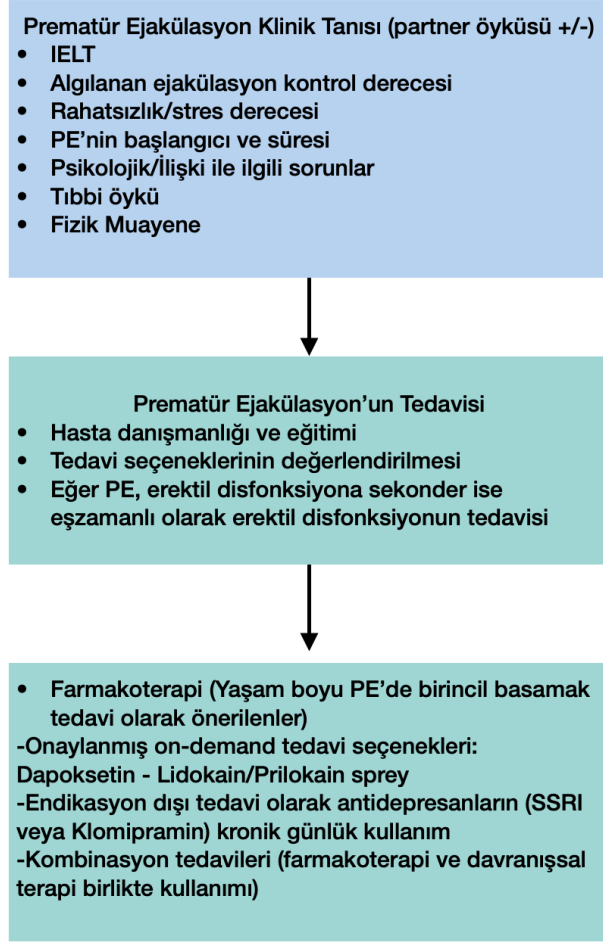
sendrom, fiziksel aktivitenin azlığı, duygusal sorunlar, stres, depresif belirtiler ve travmatik cinsel deneyimler bulunur.

### 2.4 Epidemiyoloji ve Prevalans

PE'nin prevalansı, NHSLs tarafından 18-59 yaş arasındaki erkeklerde %31 olarak bulunmuştur. Yaygınlık oranları, yaş gruplarına göre sırasıyla 18-29 yaş arasında %30, 30-39 yaş arasında %32, 40-49 yaş arasında %28 ve 50-59 yaş arasında %55 olarak belirlenmiştir. Waldinger ve ark. tarafından tanımlanan sınıflamalara göre PE prevalansını daha ayrıntılı olarak inceleyen iki çalışma, yaşam boyu PE oranlarının sırasıyla %2,3 ve %3,18, edinilmiş PE oranlarının %3,9 ve %4,48, değişken PE %8,5 ve %11,38 ve öznel PE %5,1 ve %6,4 olduğunu göstermiştir. Her iki çalışma da edinilmiş PE'ye sahip erkeklerin, yaşam boyu PE'ye sahip erkeklere kıyasla tedavi arama olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Türk Androloji Derneği tarafından ülkemizde yakın tarihte yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, yaş ortalaması 41.9±12.7 olan cinsel açıdan aktif erkeklerin %20'sinde PE şikayeti bulunmaktadır. Bu hastalar arasında PE sınıflaması yapıldığında, %2,3'ünde 'Hayat Boyu', %3,9'unda 'Kazanılmış', %8,5'inde 'Doğal Değişken' ve %5,1'inde 'Prematür Benzeri Ejakülasyon Bozukluğu' olduğu saptanmıştır.

### 2.5 Tanı

PE şikayetiyle başvuran hastalarda tam bir tıbbi ve seksüel hikaye alınması, fizik muayene yapılması ve erektil fonksiyonun değerlendirilmesi gereklidir. Öykü, PE'yi yaşam boyu veya edinilmiş olarak sınıflandırmalı ve PE'nin durumsal (belirli koşullar altında veya belirli bir partnerle) veya sürekli olup olmadığını belirlemelidir. Ejakülasyon süresi, cinsel uyarıcının derecesi, cinsel aktivite, mevcut durumun yaşam kalitesi üzerindeki etkisi, kullanılan ilaçlar ve kötü alışkanlıklar gibi faktörler öyküde yer almalıdır. Ayrıca, PE'nin ED'den ayırt edilmesi önemlidir. ED'li hastalarda ereksiyon elde etme ve sürdürme zorluğu nedeniyle sekonder olarak PE gelişebilir. PE'li erkeklerin başlangıç değerlendirmesinde fizik muayene yapılmalıdır. PE veya diğer cinsel işlev bozukluklarını tanımlamak için ürolojik, endokrin ve nörolojik sistemler değerlendirilmeli; endokrinopati, Peyronie hastalığı, üretrit veya prostatit gibi durumlar araştırılmalıdır. Laboratuvar veya fizyolojik testler rutin olarak önerilmemekle birlikte, öykü veya fizik muayeneden sonra belirli bulgulara göre istenebilir (Tablo.1). PE'nin değerlendirilmesinde kullanılan bazı testler şunlardır:

**Tablo 1.** PE tanı ve tedavi algoritmi.

- 1. Vajina İçi Boşalma Süresi (IELT):** IELT, objektif bir tanı kriteri ve tedavi takip ölçüsü olarak önerilmektedir. Ancak, IELT'nin tek başına PE'yi tanımlamak için yeterli olmadığına dair önemli kanıtlar vardır. Klinik uygulamada hastanın kendisinin değerlendirdiği IELT genellikle yeterlidir; bu ölçüm, PE durumunu %80 hassasiyet ve %80 özgüllük ile doğru bir şekilde belirler. Klinik çalışmalarda ise IELT'nin kalibre edilmiş bir kronometre ile ölçülmesi gereklidir.
- 2. Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketleri:** PE'nin objektif olarak değerlendirilmesi için çeşitli anketler geliştirilmiştir. Bunlar arasında Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi (PEDT); beş maddelik anket, ABD, Almanya ve İspanya'daki çalışma grupları ve görüşmeler temel alınarak geliştirilmiştir ve kontrol, sıklık, minimal uyarılma, sıkıntı ve kişilerarası zorlukları değerlendirir. Toplam puanı 11'in üzerinde olanlar PE tanısını düşündürürken, 9 veya 10 puan muhtemel bir tanıyı, 8'in altında olan puanlar ise PE olasılığının düşük oldu-

ğunu gösterir. Bir diğer anket olan Prematür Ejakülasyon Arap İndeksi (AIPE); Suudi Arabistan'da geliştirilmiş olup, yedi maddeden oluşur ve cinsel istek, cinsel birleşme için yeterli sertleşme, boşalma süresi, hasta ve partnerin memnuniyeti ile anksiyete/depresyonu değerlendirir. Şiddet sınıflamaları ise şiddetli (puan: 7-13), orta (puan: 14-19), hafif-orta (puan: 20-25) ve hafif (puan: 26-30) olarak belirlenmiştir. PE'yi karakterize etmek ve tedavi etkilerini belirlemek için kullanılan diğer anketler arasında; Prematür Ejakülasyon Profili (PEP), Index of Premature Ejaculation (IPE) ve Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction (MSHQ-EjD) bulunmaktadır. Bu anketlerin günlük klinik uygulamadaki rolü isteğe bağlıdır. Ayrıca, Masturbasyon Erken Boşalma Tanı Aracı (MPEDT) son zamanlarda önerilmiştir çünkü bazı PE'li hastalar masturbasyon sırasında eşli cinsel ilişkiden daha uzun ejakülasyon süresi ve daha az rahatsızlık hissi bildirebilmektedir. Ancak, bu anketin rutin kullanımı için daha fazla doğrulama çalışması gerekmektedir.

## 2.6 HASTALIK YÖNETİMİ

Herhangi bir tedaviye başlamadan önce, PE'nin alt tipini tanımlamak ve hastanın beklentilerini detaylı bir şekilde tartışmak son derece önemlidir. Yaşam boyu PE'li hastalar için farmakoterapi birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Edinilmiş PE'li hastalarda ise altta yatan nedenlerin (örneğin, ED, prostatit, anksiyete ve hipertiroidizm) tedavi edilmesi ilk hedef olmalıdır. Değişken ve öznel PE'nin tedavisinde çeşitli davranışsal teknikler faydalı olabilir. Psikoterapi, medikal tedavi istemeyen hastalarda veya medikal tedavi ile kombine olarak uygulanabilir. Psikoseksüel müdahalelerin etkinliği konusunda zayıf ve tutarsız kanıtlar vardır ancak uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.

## 2.7 TEDAVİ:

### 2.7.1 PSİKOLOJİK TEDAVİLER:

Psikoseksüel müdahaleler, ejakülasyonu kontrol etme ve geciktirme tekniklerini öğretmeyi, cinsel performansta güven kazandırmayı, anksiyeteyi azaltmayı ve çiftler arasında iletişimi, problem çözme becerilerini teşvik etmeyi amaçlar. Son kanıtlar, start-stop egzersizlerinin psikolojik eğitim ve farkındalık teknikleri ile birleştirilerek PE belirtilerini iyileştirdiğini ve PE ile ilişkilendirilen sıkıntı, anksiyete ve depresyonu azalttığını öne sürmektedir. Davranışsal terapi, tıbbi müdahalelere destek olarak kullanıldığında daha etkili olabilir.



## 2.7.2 FARMAKOTERAPİ:

### a) DAPOKSETİN:

Dapoksetin hidroklorür, PE için on-demand (gerektiğinde) tedavi için uygun kısa etkili bir seçici serotonin geri alım inhibitörüdür (SSRI). Hızlı bir Tmax (1,3 saat) ve kısa bir yarı ömre (24 saat sonra %95 temizlenme) sahiptir. Cinsel ilişkiden yaklaşık 1-2 saat önce alınan 30 mg ve 60 mg dozlarındaki dapoksetin, toplam IELT'de sırasıyla 2,5 ve 3,0 kat artış sağladığı gösterilmiştir. Başlangıç ortalama IELT'si <30 saniye olan hastalarda bu artış sırasıyla 3,4 ve 4,3 kat olarak belirtilmiştir. Dapoksetin, yaşam boyu ve edinilmiş PE'li erkeklerde benzer etkinlik profili göstermiştir. Tedaviye bağlı advers etkiler dozla ilişkili olarak bulantı, ishal, susuzluk, baş ağrısı ve baş dönmesi şeklinde bildirilmiştir. Ani dapoksetin kesilmesiyle yalnızca minimal geri çekilme belirtileri görülmüştür. Dapoksetin ile fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE-5İ) birlikte kullanıldığında, tek başına dapoksetinle elde edilen güvenlik profiliyle benzer güvenlik profiline sahip oldukları bulunmuştur.

### b) ANTİDEPRESANLARIN ENDİKASYON DIŞI KULLANIMLARI:

SSRI genellikle duygudurum bozukluklarını tedavi etmek için kullanılsa da ejakülasyonu geciktirici etkileri nedeniyle 1990'lardan beri 'endikasyon dışı' olarak PE tedavisinde kullanılmaktadır. Yaygın SSRI'lar arasında sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertraline bulunur. SSRI'lar PE tedavisinde sürekli kullanım şeklinde önerilir. Ayrıca, GSK958108 adlı yeni bir 5-HT1A reseptör antagonisti, çift kör, plasebo kontrollü bir denemede ejakülasyonu önemli ölçüde geciktirmiştir. Serotoninerjik etkisi belirgin olan trisiklik antidepressan klomipramin, 1977 yılında PE tedavisinde etkili bir seçenek olarak tanımlanmıştır. Bir randomize kontrollü çalışmada, cinsel ilişkiden iki ila altı saat önce alınan 15 mg klomipramin, plasebo grubuna göre IELT ve Hastanın Rapor Ettiği Sonuç Ölçümleri (PROM) ölçütlerinde önemli iyileşme sağlamıştır (4.66 ± 5.64 vs. 2.80 ± 2.19, P < 0.05). Tedaviye bağlı en sık bildirilen yan etkiler bulantı (%15,7) ve baş dönmesi (%4,9) olmuştur. Meta-analizler, SSRI'ların IELT'yi 2,6 ila 13,2 kat artırdığını göstermiştir. Paroksetin, SSRI'lar içinde en etkili olanıdır. Sertraline, fluoksetinden üstünken, klomipramin'in etkinliği fluoksetin ve sertraline farklı değildir. Kullanılan dozlar; paroksetin 20-40 mg, sertraline 25-200 mg, fluoksetin 10-60 mg ve klomipramin 25-50 mg'dır. Ejakülasyon süresinde iyileşme ilacı aldıktan birkaç gün sonra başlayabilir, ancak daha belirgin etkiler genellikle bir iki hafta sonra gö-

rülür. Etkinlik birkaç yıl sürebilir, ancak takifilaksi altı ila on iki ay içinde ortaya çıkabilir. Yaygın yan etkiler yorgunluk, uyuklama, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, ishal ve terlemeyi içerir. Bu yan etkiler genellikle hafiftir ve tedavi başladıktan iki ila üç hafta sonra iyileşir. Ayrıca, azalmış libido, anorgazmi, anejakülasyon ve ED bildirilebilir.

SSRI'ların ani kesilmesinden veya hızlı doz azaltılmasından kaçınılması önerilir, çünkü bu SSRI çekilme sendromuna neden olabilir. Ayrıca, çocuk sahibi olmak isteyen PE hastalarının sperm üzerindeki potansiyel zararlı etkiler nedeniyle bu ilaçlardan kaçınmaları tavsiye edilir.

### c) TOPİKAL ANESTEZİK AJANLAR:

Ejakülasyonu geciktirmek için lokal anesteziğin kullanımı, PE için en eski farmakolojik tedavi şeklidir. Birkaç deney, topikal duyu azaltıcı maddelerin glans penisin duyarlılığını azaltarak ejakülatuar gecikmeyi sağladığını, ancak ejakülasyon duyusunu olumsuz etkilemediklerini desteklemektedir. Meta analizler, bu maddelerin PE tedavisi için etkinliğini ve güvenliğini doğrulamıştır.

**Lidokain/Prilokain Krem-Jel-Sprey Formları:** Lidokain/prilokain kremleri, IELT'yi 1-2 dakikadan 6-9 dakikaya kadar önemli ölçüde artırabilir. Cinsel ilişkiden 5 dakika önce uygulanan spreynin hem IELT hem de PROM'ları iyileştirmede etkin bulunmuştur. Veriler, spreynin IELT'yi üç ay boyunca 6,3 kat artırdığını ve tedavinin her ayında iyileşme sağladığını göstermektedir. Kimyasallar taze sperm hücrelerinde sitotoksik etkiler gösterebileceğinden, çocuk sahibi olmak isteyen çiftler bu ürünlerden kaçınmalıdır.

### d) PDE-5 İNHİBİTÖRLERİ:

Sildenafil, IELT'yi önemli ölçüde artırmaya da özgüveni, ejakülasyon kontrolünün algısını ve genel cinsel memnuniyeti artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca, anksiyeteyi azaltarak ejakülasyondan sonra ikinci bir ereksiyon elde etme süresini kısaltmıştır. Çalışmalar PDE-5İ ve SSRI kombinasyonunun, SSRI monoterapisinden daha etkili olduğunu göstermiştir.

### e) TRAMADOL:

Tramadol, opioid reseptör aktivasyonu ve serotonin ile noradrenalin geri alım inhibitörlüğü kombinasyonuna sahip merkezi etkili bir analjeziktir. Hafif bir opioid reseptör agonisti olmasının yanı sıra, noradrenalin ve 5-HT taşıyıcılarında antagonistik özellikler gösterir. Bu etkiler, tramadolu diğer opioidlerden ayırır. Tramadol,

oral uygulamadan sonra hızlıca emilir ve eliminasyon yarı ömrü 5-7 saattir. On demand tramadol tedavisi ile IELT'de 2,5 kat artış gözlemlenmiştir. PE'li erkeklerde tramadol, birinci basamak tedavi seçeneklerine alternatif olarak düşünülebilir. Ancak, uzun vadeli güvenliği hakkında veri eksikliği nedeniyle dikkatli kullanım gereklidir.

### f) DİĞER İLAÇLAR:

Adı geçen ilaçların dışında, PE tedavisinde sürekli araştırmalar yapılmaktadır.  $\alpha$ 1a-adrenerjik reseptörler seminal veziküller ve prostatta bulunduğu için, seçici  $\alpha$ -blokörlerin etkinliği değerlendirilmiştir. Modafinil, uyanıklık artırıcı olarak ejakülasyonu geciktirme ve PROM'ları iyileştirme potansiyeline sahip olabilir. Hyaluronik asit, glans penis büyütme yönteminde güvenli olduğu ve IELT'de hafif artışlar sağladığı gösterilmiştir; ancak daha fazla güvenlik çalışması gerekmektedir. Seçici dorsal nörektomi, PE tedavisinde önerilmiştir, ancak geri dönüşsüz olması nedeniyle daha fazla veri gerekmektedir. Oksitosin reseptör antagonistleri olan epelsiban ve cligosiban hafif etkili ve güvenlidir; daha fazla kontrollü deneye ihtiyaç vardır. Pregabalin, gecikmiş ejakülasyon yan etkisi olarak ilişkilidir. Oral 150 mg pregabalin, IELT'yi ortalama 2,45 kat arttırmıştır; yan etkiler minimal düzeydedir. Penis kökü masturbasyonu, titreşimli başlat-durdur egzersizleri, transkütan elektrik stimülasyonu, transkütan posterior tibial sinir stimülasyonu, akupunktur ve yoga gibi diğer yöntemlerin klinik etkileri için daha fazla kanıt gerekmektedir.

## 3. GECİKMİŞ EJAKÜLASYON (DE) VE ANEJAKÜLASYON:

Amerikan Psikiyatri Birliği, DE'yi iki kriter ile tanımlar. Bunlardan birincisi ejakülasyonun cinsel aktivite için %75-100'ünde belirgin şekilde gecikmesi, seyrekliği veya yokluğu; diğeri de bu belirtilerin en az 6 ay boyunca devam etmesi ve kişisel sıkıntıya sebep olmasıdır. DE'nin iki türü vardır; bunlar yaşam boyu DE ve edinilmiş DE olarak tanımlanır. Yaşam Boyu DE daha genç erkeklerde görülür, genellikle daha büyük semptomlar ve daha az tıbbi sorun ile ilişkilidir. Edinilmiş DE daha yaygındır ve genellikle endişe/sıkıntıyı azaltma amacıyla masturbasyon yapma olasılığı daha yüksektir.

Anejakülasyon, antegrad veya retrograd ejakülasyonun tamamen yokluğudur ve semenin seminal veziküllerden, prostattan ve ejakülasyon kanallarından üretraya aktarılamamasından kaynaklanır. Genellikle normal orgazm hissiyle ilişkilidir ve merkezi veya pe-

riferik sinir sistemi bozuklukları veya ilaçlar ile bağlantılıdır. Yaşam boyu DE'nin prevalansı yaklaşık %1, edinilmiş DE'nin ise %4 civarındadır.

### 3.1 Etiyoloji ve Risk Faktörleri:

Düşük testosteron seviyelerinin ejakülasyon süresi ile ilişkili olduğu eski görüşler günümüzde doğrulanmamıştır. Güncel çalışmalar, serum testosteron seviyeleri ile ejakülasyon süreleri arasında bir ilişki bulmamıştır. Gecikmiş ejakülasyonun etiyojisi genellikle üç ana faktörü içerir: psikolojik, organik ve farmakolojik. Psikolojik faktörler arasında kaygı, stres ve ilişki sorunları bulunabilir. Organik faktörler arasında inkomplet spinal kord lezyonu veya iyatrojenik penis sinir hasarı yer alır. Farmakolojik faktörler ise SSRI'lar, antihipertansif ilaçlar ve antipsikotikler gibi ilaçların yan etkilerini kapsar. Ayrıca, dokunma hassasiyeti ve doku atrofisi gibi diğer faktörler de DE'nin gelişiminde rol oynayabilir. Anejakülasyon, genellikle DE ve retrograd ejakülasyon benzer etiyojistik faktörler taşır (Tablo 2).

**Tablo 2.** DE/Anejakülasyon etiyojisi.

DE/Anejakülasyon Etiyojistik Nedenleri	Afferent Penis Sinir Dejenerasyonuna Bağlı Ejakülasyonun İnhibe Olması
Konjenital Nedenler	Müllerian Kanal Kisti Wolffian Kanal Anomalileri Prune Belly Sendromu Anal Atrezi Genetik Anomaliler
Anatomik Nedenler	Prostatın transüretral rezeksiyonu Mesane boynu insizyonu Sünnet Ejakülatör kanal tıkanıklığı (doğuştan veya sonradan kazanılmış olabilir)
Nörojenik Nedenler	Diyabetik otonom nöropati Multipl skleroz Omurilik yaralanması Radikal prostatektomi Proktokolektomi Bilateral sempatik sinir eksizyonu Abdominal aort anevrizmektomi Para-aortik lenfadenektomi
Enfektif Nedenler	Üretrit Genitoüriner tüberküloz Şistozomiyaz Prostatit Orşit
Endokrin Nedenler	Hipogonadizm Hipotiroidizm Prolaktin bozuklukları Lipid metabolizması bozuklukları
Medikal Nedenler	Antihipertansifler; tiazid diüretikler Alfa-adrenerjik blokerler Antipsikotikler ve antidepresanlar Alkol Antiandrojenler Ganglion blokerleri
Psikolojik Nedenler	Anksiyete Psikozlar Akut psikolojik sıkıntı İlişki sıkıntısı Psikoseksüel beceri eksikliği Uyarılma ve cinsel durumlar arasındaki kopukluk Masturbasyon tarzı

### 3.2 Tanı:

Gecikmiş ejakülasyon (DE) değerlendirilirken, hastaların detaylı bir tıbbi ve cinsel geçmişinin yanı sıra kapsamlı bir fizik muayeneye tabi tutulması önemlidir. Bu değerlendirmede ejakülasyon tepkisinin, gecikme sıklığının ve cinsel aktivite ile tekniklerinin ayrıntıları ele alınmalıdır. Cinsel tepki döngüsünün kalitesi, yani istek, uyarılma, ejakülasyon, orgazm ve refrakter periyod göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, partnerin herhangi bir cinsel işlev bozukluğundan muzdarip olup olmadığı da incelenmelidir. Son olarak, diğer tıbbi patolojilerin DE'ye neden olup olmadığı veya katkıda bulunup bulunmadığı teşhis edilmelidir.

### 3.3 Tedavi:

Psikolojik tedaviler; genital özel uyarımın artırılması, cinsel eğitim, cinsel aktivite sırasında kişisel fantezilere uygun rol yapma, masturbasyon alışkanlıklarının yeniden eğitilmesi, ejakülasyon ve performans anksiyetesinin azaltılması ve cinsel fantezilerin uyarılması gibi yöntemleri içerebilir. DE tedavisinde çeşitli farmakolojik ajanlar, örneğin Kabergoline, bupropion, alfa-1-adrenerjik agonistler (psödoefedrin, midodrin, imipramin, efedrin), buspiron, oksitosin, testosteron, bethanechol, yohimbin, amantadin, siproheptadin ve apomorfine kullanılmıştır ve değişken başarılar elde edilmiştir. DE ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu non-randomize vaka-kohort çalışmaları olduğundan DE tedavisinde onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Bu çalışmalarda kabergoline, bupropion veya oksitosin kullanan hastaların tedavi başarısı %40 olarak gösterilmiştir. Farmakoterapiye ek olarak, penil titreşimli stimülasyon (PVS) yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Midodrin ve PVS'nin kombinasyon tedavisi, spinal kord yaralanması olan 158 erkekte ejakülasyon süresini %65 oranında iyileştirmiştir.

Anejakülasyonda ilaç tedavisi ile lenfadenektomi ve nöropati kaynaklı anejakülasyon veya anorgazmi için psikoseksüel terapi genellikle etkili değildir. Bu durumlarda ve omurilik yaralanması olan erkeklerde, PVS birinci basamak tedavi olarak kullanılır. PVS, sağlam bir lumbosakral omurilik segmentine ihtiyaç duyar.

## 4 RETROGRAT EJAKÜLASYON

### 4.1 Tanım ve Sınıflandırma:

Retrograd ejakülasyon, spermin mesane içine hareket etmesi nedeniyle, antegrad ejakülasyonun tamamen veya bazen kısmen olmaması durumudur. Bu durumda hastalar normal veya azalmış bir orgazmik his yaşaya-

bilirler. Retrograd ejakülasyonun nedenleri nörojenik, farmakolojik, üretral veya mesane boyun yetmezliği olarak sınıflandırılabilir.

### 4.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri:

Ejakülasyon sırasında spermin antegrad olarak ilerlemesi, kısmen mesane boynunun kapanması ve periüretral kasların ritmik kasılmaları tarafından sürdürülür. Bu hareket, merkezi olarak düzenlenen bir refleksle koordine edilir. Mesane boynunun kapanması ve seminal boşalma, lomber sempatik ganglionlardan ve hipogastrik sinirlerden sempatik sinir sistemi aracılığıyla başlatılır. Ayrıca, prostat ve seminal vezikül salgısının yanı sıra, bulbo-kavernozal, ischio-kavernozal ve pelvik taban kaslarının kasılması, S2-4 parasempatik sinir sistemi aracılığıyla pelvik sinirler vasıtasıyla sağlanır. Bu refleksi bozan ve mesane boynunun (iç vezikal sfinkter) kasılmasını engelleyen herhangi bir faktör, spermin mesaneye geri geçişine neden olabilir.

### 4.3 Hastalık Yönetimi:

Sempatomimetikler, noradrenalin salınımını uyararak ve alfa ile beta adrenerjik reseptörleri aktive ederek iç üretral sfinkterin kapanmasını sağlar. Bu mekanizma spermin antegrad akışını geri getirir. En yaygın sempatomimetikler arasında sinamefrin, psödoefedrin hidroklorür, efedrin, fenilpropanolamin ve midodrin bulunmaktadır. Ancak, bu ilaçların etkileri zamanla azalabilir. Retrograd ejakülasyonun tedavisinde sempatomimetiklerin etkinliği üzerine yapılan çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür.

Sempatomimetiklerin yan etkileri mukozaların kuruması ve hipertansiyonu içermektedir. Antimuskariniklerin kullanımı da bromfeniramin maleat ve imipramin gibi ilaçlarla birlikte, ayrıca sempatomimetiklerle kombinasyon halinde önerilir. Antimuskariniklerin etkinliği %22, sempatomimetiklerle kombinasyon halindeki antimuskariniklerin etkinliği ise %39 olarak bildirilmiştir.

### 4.4 İnfertilite Yönetimi:

Testiküler sperm aspirasyonu/ekstraksiyonu (TESA/TESE) gibi standart sperm toplama tekniklerinin ötesinde, retrograd ejakülasyonu olan hastalardaki infertiliteyi yönetmek için üç farklı sperm elde etme yöntemi belirlenmiştir. Bu yöntemler santrifüjleme ve askıya alma yöntemi, Hotchkiss yöntemi ve dolu mesane içine ejakülasyon yöntemleridir. Bu yöntemlerde de amaç uygun ortam koşulları sağlanarak santrifüjleme ile sperm hücrelerini izole etmektir.

## 5 HEMATOSPERMİ:

### 5.1 Tanım ve Sınıflandırma:

Hematospermi, ejakülatta kan görülmesi olarak tanımlanır. Genellikle önemsiz bir semptom olarak değerlendirilse de bu durum birçok erkekte anksiyete yaratabilir ve altta yatan bir patolojiyi gösterebilir.

### 5.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri:

Hematospermi, idiyopatik nedenler, konjenital malformasyonlar, inflamatuvar durumlar, obstrüksiyonlar, maligniteler, vasküler anormallikler, iyatrojenik/travma ve sistemik nedenler gibi çeşitli alt kategorilere ayrılabilir (Tablo 3). Hematospermi ile başvuran hastalarda kanser riski yaklaşık %3,5 civarındadır (0-13.1%). Hematospermisi olan 342 erkekle yapılan bir çalışmada, en sık neden inflamasyon/enfeksiyon (%49,4) olarak bulunmuş, ürogenital kanserler ise vakaların sadece %3,2'sini oluşturmuştur.

### 5.3 Klinik Değerlendirme:

Hematosperminin nedenini belirlemede ilk adım, detaylı bir klinik öykü alımı ve hastanın kapsamlı değerlendirilmesidir.

İlk olarak, hastanın gerçekten hematospermi yaşıyor yaşamadığını belirlemek gereklidir. Cinsel öykü olarak hematosperminin cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek gerekir. Eşzamanlı sistemik hastalıkların (hipertansiyon, karaciğer hastalığı, koagülasyon bozuklukları) varlığı ve kilo kaybı, iştah kaybı veya kemik ağrısı gibi kanser belirtileri de araştırılmalıdır. Kan basıncının ölçülmesi de önemlidir çünkü bazı vakalar, kontrolsüz hipertansiyon ile hematospermi arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir.

Tanısal süreçte, idrar analizi, idrar kültürü ve duyarlılık testi yapılmalı, mikroskopik analizler de eklenmelidir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar için tam bir tarama yapılmalıdır. Serum prostat spesifik antijen testi, 40 yaş üstü erkeklerde yapılmalıdır. Sistemik hastalık

**Tablo 3.** Hematospermi etyolojisi.

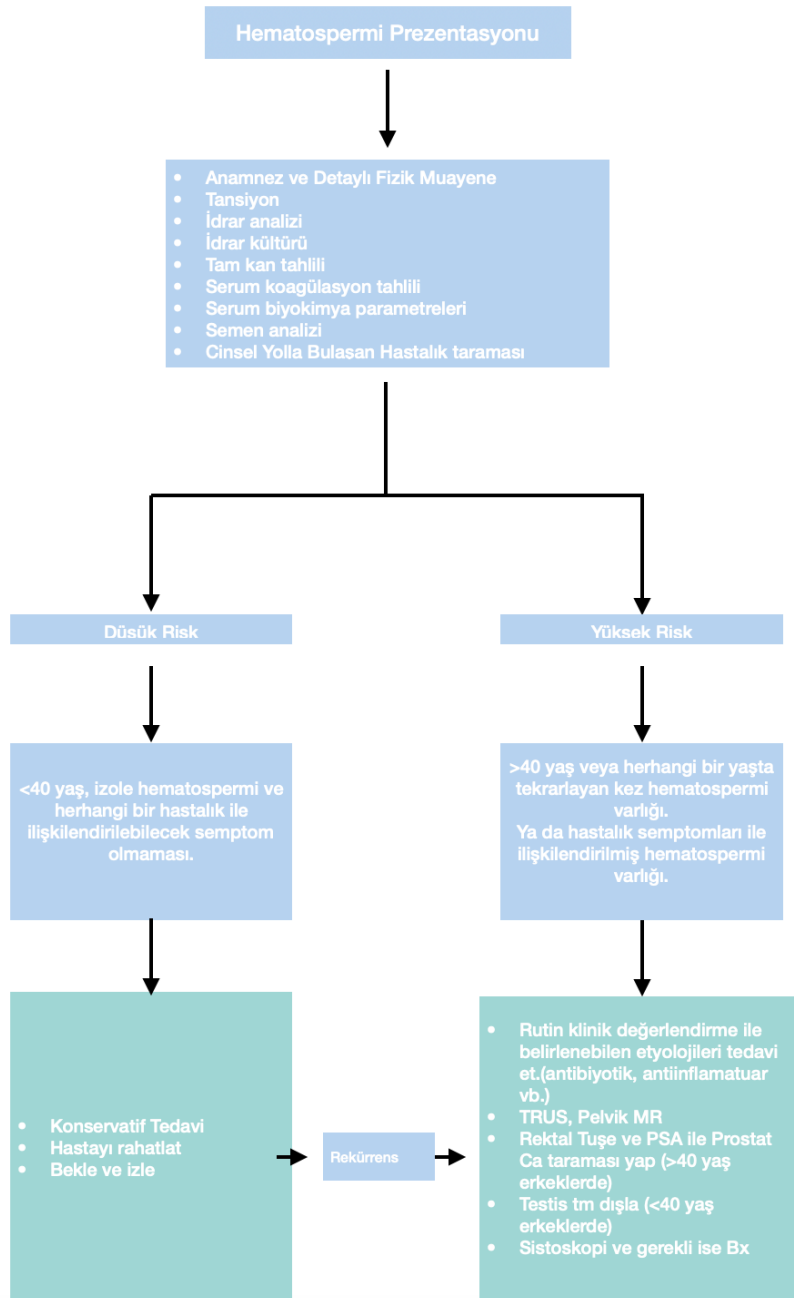
Kategori	Nedenler
Konjenital	Seminal vezikül (SV) veya ejakülatör kanal kistleri
İnflamatuvar	Üretrit, prostatit, epididimit, tüberküloz, CMV (sitomegalovirüs), HIV, şistosomiyazis, hidatik kist, üretra ve meatus kondilomları, idrar yolu enfeksiyonları
Obstirksiyon	Prostat, seminal vezikül ve ejakülatör kanal taşları, post-enflamatuvar durumlar, seminal vezikül divertikülü/kisti, üretral darlık, utrikül kisti, benign prostat hipertrofisi
Tümörler	Prostat, mesane, seminal vezikül, üretra, testis, epididim, melanom
Vasküler	Prostatik varisler, prostatik telanjyektazi, hemangioma, posterior üretral venler, aşırı cinsel ilişki veya masturbasyon
Travma/ İatrojenik	Perineum, testis, enstrümantasyon, hemoroid enjeksiyonu sonrası, prostat biyopsisi, vazovenöz fistül
Sistemik	Hipertansiyon, hemofili, purpura, skorbut, kanama bozuklukları, kronik karaciğer hastalığı, renovasküler hastalık, lösemi, lenfoma, siroz, amiloidoz
İdiopatik	

ları belirlemek için tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve koagülasyon paneli gibi kan testleri de gereklidir. İleri araştırma gerekliliği, klinisyenin değerlendirmesine, hasta yaşına ve risk faktörlerine bağlı olarak belirlenmelidir. Dijital rektal muayene yapılmalı ve kanlı akıntı varsa meatus yeniden incelenmelidir. Prostatta palpe edilebilir bir nodülün tespiti önemlidir çünkü hematospermi ile prostat kanseri arasında bir ilişki öne sürülmüştür.

Bunların yanı sıra, prostatı, seminal vezikülleri, vas deferens ampullasını ve ejakülatuar kanalları

detaylı değerlendirmek amacıyla manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Sistoskopi, idrar yolu sisteminin ana yapılarını, polipler, üretrit, prostatik kistler, yabancı cisimler, kalsifikasyonlar ve vasküler anormallikler gibi nedenleri doğrudan görselleştirme imkânı sağlar. Optik teknolojinin ilerlemesi sayesinde, ejakülatör kanal ve seminal veziküllere yerleştirilebilen küçük çaplı üreteroskoplar geliştirilmiştir. Seminal veziküloskopinin, tanı koymada transrektal ultrasona göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hematospermi tanı ve tedavi algoritmi.



## 6. DİĞER EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI

Ağrılı ejakülasyon ve Anorgazmi de ejakülasyon bozuklukları arasında değerlendirilen konular arasındadır.

Ağrılı ejakülasyon, bir hastanın ejakülasyon sırasında veya sonrasında penis, skrotum ve perineyi kapsayabilen hafif rahatsızlıktan şiddetli ağrıya kadar değişen acı hissetmesi durumudur. Bu durum, birçok tıbbi durumdan kaynaklanabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Seminal veziküllerdeki taşlar, cinsel nevroz, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, prostat iltihaplanması, prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi, prostat ameliyatı, pelvik radyasyon, fitik cerrahisi ve antidepresanlar ağrılı ejakülasyonun bilinen nedenlerindedir. Ayrıca, psikolojik sorunlar da bu duruma neden olabilir, özellikle hasta mastürbasyon sırasında ağrı yaşamıyorsa. Ağrılı ejakülasyonun tedavisi, altta yatan nedene bağlı olarak belirlenir.

Anorgazmi, orgazmın algılanmamasıdır ve bu durum ejakülasyonun varlığından bağımsız olarak anejakülasyona neden olabilir.

Anorgazmi için risk faktörleri arasında madde kötüye kullanımı, obezite ve bazı belirsiz psikolojik yönler yer alır. Sadece birkaç çalışma anorgazmiyi tek başına

incelemiştir; genel olarak bu durumun özellikle DE ile ilişkilendirildiği ve benzer risk faktörlerine sahip olduğu düşünülmektedir. Psikolojik faktörler, anorgazmi sorunlarının %90'ında etkili olarak görülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Clement, P., *et al.* Physiology and Pharmacology of Ejaculation. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016. 119 Suppl 3: 18.
2. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol, 2002. 168: 2359.
3. Ventus, D., *et al.* No Evidence for Long-Term Causal Associations Between Symptoms of Premature Ejaculation and Symptoms of Anxiety, Depression, and Sexual Distress in a Large, Population-Based Longitudinal Sample. J Sex Res, 2017. 54: 264.
4. Waldinger, M.D., *et al.* Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I--validity of DSM-IV-TR. J Sex Med, 2006. 3: 682.
5. Waldinger, M.D. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 424.
6. Kadihasanoglu, M., *et al.* Relation between blood vitamin B12 levels with premature ejaculation: case-control study. Andrologia, 2017. 49.
7. Butcher, M.J., *et al.*, Treatment of Delayed Ejaculation, in The Textbook of Clinical Sexual Medicine, W.W. IsHak, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham.
8. Kumar, P., *et al.* Haemospermia - a systematic review. Ann R Coll Surg Engl, 2006. 88: 339



# Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları

Ali Kaan YILDIZ, Esra Gülen YILDIZ, Ercan YENİ

## GİRİŞ

Erkek ve kadınlarda cinsel sağlık, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından insanın cinsellikle ilişkili olarak fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal açıdan kendini iyi hissetmesi olarak tanımlanmaktadır. Cinsel sağlık kişinin yaşamının önemli bir parçasıdır ve bireyin fiziksel ve ruhsal sağlığı ile yakından ilgilidir. Aynı demografik özelliklere sahip erkek ve kadın bireylerin değerlendirildiği çalışmalarda, cinsel işlev bozukluklarının her iki cinsten de sık görüldüğü ve kadınlarda erkeklerle oranla daha da sık olduğu gösterilmiştir. Cinsel işlev bozukluklarının sıklığına rağmen cinsel disfonksiyon yaşayanların çok azının bunu dile getirdiği göz önüne alındığında, cinsel danışmanlık hizmetinin yaygın olarak sunulmasının ne derece önemli olduğu anlaşılmaktadır. Kadın cinsel işlev bozukluklarına (Female sexual dysfunction (FSD)) yaklaşımda katedilen yol umut vaad edicidir. Bununla birlikte, kadın cinsel işlev bozukluğunu tanımanın, tanımlamanın ve tedavi etmenin erkek cinsel fonksiyon bozukluklarına göre çok daha karmaşık olduğu görülmektedir.

## Kadın üreme sistemi anatomisi

Kadın genital organları dış ve iç genital olmak üzere ikiye ayrılır. Dış genital organlar önde simfiz pubis, arkada anal sfinkter ve yanlarda tüber iskiadikumlar tarafından sınırlanan ve vulva olarak bilinen anatomik bölgede yerleşmiştir. İç genital organlar gerçek pelvis içinde yer alan vajen, uterus, serviks, tuba ve overler ile çevredeki destek yapılarıdır.

Dış genital organlar mons pubis, klitoris, üretral meatus, labialar (minora ve majora), vestibül, Bartholin ve Skene bezleridir. Labialar, üretra ve vajen girişini koruyacak şekilde şekillenmiş bir çift simetrik deri kıvrımı-

sından oluşur ve vajenin distal ucu olan vulvar vestibüle açılır. Labia majör, dış tarafta yer alır ve önde mons pubisten arkada posterior komissüre uzanır. Üstü pigmente kıllı deri ile kaplı olup, iç yüzeyi kıl folikülü içermeyen subkütan yağ doku ve fibröz elamanlardan oluşur. Embriyolojik olarak skrotumun karşılığıdır. Labia minora iç tarafta yer alır ve kılsız deri ile kaplı zengin kan damarları arasında yağ ve ter bezlerinin yer aldığı yağsız spongiöz dokudan oluşmuştur. Labia minoranın iç yapısı vajinal mukoza ile devam eder ve birçok duyuşsal sinir uçları içerir. Bu yapılar önde klitoris, arkada frenulum ile birleşir. Üretral orifis, vajen ve Bartholin bezlerin içine açıldığı vestibül olarak isimlendirilen bir boşluğu çevreler. Embriyolojik olarak erkekteki penil üretranın karşılığıdır. Bartholin bezleri, vajinal girişin arka yan yüzlerinde saat 4 ve 8 hizasında yerleşmiştir. Erkekteki Cowper bezlerinin karşılığıdır. Skene bezleri tübüler yapıda olup üretraya paralel seyrederek distal üretraya açılır. Seksüel uyarıda kayganlaştırıcı sıvı salgırlar. Erkekteki prostat bezine karşılık gelir. Klitoris ve vestibüler bulbus erektil yapılardır. Klitoris, ortalama uzunluğu 1,5-2 cm boyutlarında olan, üretranın önünde ön labial komissürün arkasında yerleşik, erekte olmadığıda sınırları labialardan ayırt edilemeyen silindirik bir organdır. Distalde glans, ortada korpus ve proksimalde kurura (korpora kavernoza) olmak üzere üç kısımdan oluşur. Erkekte penil kavernöz cisimlerin karşılığıdır. Klitoris birçok sinir ucu içerir. Dokunma, basınç ve sıcaklığa oldukça duyarlıdır. Cinsel uyarıda korporeal cisim kanla dolar ve erekte olur. Vestibüler bulbuslar bulbokavernöz kasların altında bulunur ve yaklaşık 3 cm boyutundadır. Cinsel uyarılma sırasında introitusu daraltır. Erkekte penil spongiöz cismin karşılığıdır.

İç genital yapılar vajen, serviks, uterus, overler ve fallop tüpleridir. Vajen tübüler bir yapı olup distal kıs-



mı oldukça hassastır. Vajen duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki tabakada, aglandüler epitele sahip bir mukozaya vardır. Bu katmanın altındaki orta tabaka uyarılma sırasında dolgunluğu sağlayan geniş kan damarı ağları ve düz kas lifleri içermektedir. Yapısal desteği en dıştaki tabaka olan fibröz katman sağlar. Rugalar, vajen distal üçte bir kısmı boyunca yerleşmişlerdir ve ilişki sırasında genişleme ve sürtünme gerilimini azaltmaya yardımcı olurlar. Bu rugaların fonksiyonları ve vajenin düz kas tabakasının relaksasyonu sayesinde ilişki sırasında vajinal kanalın çapı ve uzunluğu 2-3 kat artabilmektedir. G-noktasının varlığı halen tartışmalı bir konudur. Daha önceleri sadece seksologların kullandığı bir tanımlama iken Ostrzenski ve ark. yaptığı bir çalışmada vagen ön duvarı ile üretra trasesi arasında lokalize bir erojen yapı olarak G-noktasının anatomik yerleşimi tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda kadavrada G-noktasının bulunduğu varsayılan bölgenin histolojik ve anatomik incelemesi yapıldığında, bu bölgenin yoğun damar ve sinir ağı içerdiği gösterilmiştir.

### Merkezi ve periferik inervasyon

Hipotalamus cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi en fazla bilinen bölgedir. Hipotalamus bireylerin cinsel davranışlarını düzenleyen ve seks hormonlarının salınımında rol alan limbik sistemin parçasıdır. Dopaminerjik uyarının limbik sistemi aktive ettiği, serotonerjik uyarının ise inhibe ettiği bilinmektedir. Hipotalamusa iç ve dış uyarılar doğrudan ya da dolaylı yolla ulaşabilirler. Cinsel uyarılmayı görsel, işitsel, koku, taktik öğeler ve düşünsel uyarılar tetiklemektedir. Hipotalamustaki paraventriküler nükleus, vazopressin ve oksitosin salgılayarak limbik sistemi etkilemektedir. Kadınlarda ventromedial nükleusun daha etkin olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Gelen cinsel uyarılara cevap olarak cinsel aktivitenin değişik aşamalarında alt frontal lob, singulat girus, insula, hipotalamus (paraventriküler çekirdek), kaudat nükleus, globus pallidus ve alt temporal lobda belirgin aktivite artışı belirlenmiştir. Cinsel uyarılmada genital organlarda gözlenen değişiklikler parasempatik, sempatik ve somatik innervasyon yoluyla sağlanmaktadır. Erektile cevabın oluşmasında asıl etkin olan parasempatik sistemdir. Somatik innervasyon ise buna katkı sağlamaktadır. Sempatik aktivasyon erektil cevabın sonlandırılmasında rol oynar. Parasempatikler, S2-4'ten pelvik sinir aracılığıyla pelvik pleksusa ulaşır. Sempatikler, T11-L2'den sempatik zincirden çıkıp superior ve inferior hipogastrik pleksusları oluşturup hipogastrik sinirle pelvik pleksusa katılır. Genital organların inervasyonunda somatik sinir sistemi de rol almaktadır. Pudental sinir, S2-4'teki motor çekirdek-

ten (Onuf) çıkar ve genital organlar etrafındaki pleksusa katılır. Genital organlara giden son sinirler (kavernöz, labial ve perineal sinirler) pelvik pleksustan mikst sinir demetleri halinde çıkarlar ve hedef organlara ulaşırlar. Pudental sinir, bulbokavernöz ve iskiyokavernöz kasları inerve eder. Genital organların duyuşal iletişi de aynı nöronal yapılarla olmaktadır. Vulvar bölge ilioinguinal ve genitofemoral sinirden de ilave duyuşal lifler alır. Vagus, vajen 2/3 proksimal kısım ve servikal bölgeden aldığı duyuşal impulsları afferent yolak ile spinal kordu by-pass edip doğrudan medulla oblongatadaki çekirdeğine iletir. Bu sayede medulla spinalis travması geçirmiş veya kliterekтоми uygulanmış bireylerde temel nöronal yollarda sorun olduğu halde cinsel uyarılma ve orgazm oluşabilmektedir.

### Cinsel uyarılma sırasında düz kas ve vasküler yapılardaki fizyolojik değişiklikler

Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınır. Erektile yanıtta rol oynayan en önemli nörotransmitterdir. İkinci önemli nörotransmitter ise vazoaaktif intestinal polipeptittir (VIP). Cinsel uyarılma sırasında bu nörotransmitterler aracılığıyla düz kas hücresinde sırasıyla cGMP ve cAMP üzerinden özgün protein kinazın fosforilasyonu ile hücre içi kalsiyum düzeyi düşer, miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonu nedeniyle miyozin ve aktinin çözülmesi sağlanır ve bu kaskad düz kasların gevşemesiyle sonuçlanır. Genital organlardaki düz kaslarda gevşeme; bu bölgedeki vasküler yapıların dilatasyonunu, klitoris ve diğer erektil yapıların genişlemesini, laküner alanlar içine olan kan akımında artışı ve kavernöz dokularda basınç yükselmesini sağlar. Artan basınç venöz geri dönüşü engelleyerek erektil cevabın devamlılığında rol alır. Genital bölgede artan kan akımı cinsel uyarılma sırasında vajenin kayganlaşmasına ve klitoral engorjman gibi fizyolojik değişikliklerin meydana gelmesine neden olur. Sempatik aktivite ile hücre içinde serbest kalsiyum konsantrasyonunun artması ve bunu takip eden düz kas kasılması ile erektil cevap sonlandırılır.

### Endokrin faktörler

Temelde östrojen, progesteron ve androjenler kadın cinsel işlevinde etkin hormonlardır. Premenopozal dönemde normal ovulatuvar döngü varlığında östrojen ve progesteron seviyeleri düzenli olarak sürdürülür. Bu dönemde böbreküstü bezi ve over kaynaklı androjen öncüllerinin katkısı sınırlıdır. Östrojen eksikliği doğrudan kadınlarda cinsel istek ve uyarılmayı bozmayacak olsada dolaylı olarak vazokonjesyon ve kay-



Şekil 1. Cinsel işlevlerin düzenlenmesinde hormonal etkileşimler

ganlaşmayı azaltarak ve vajen epitelinde atrofiye neden olarak cinsel işlevleri bozabilir. Östrojen, vajinal nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Hem doğal hemde cerrahi menopoz sonrası östrojen düzeyi normalin altına düşer. Buna bağlı olarak NOS ekspresyonu azalır; vajen duvarında düz kas ve epitelde apoptozis görülür. Östrojen tedavisi NOS ekspresyonunu artırır, vajinal kayganlığı artırır, disparoniye azaltır ve kadında cinsel tatmini artırır. Progestinlerin kadın cinsel işlevi üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur. Östrojen ile merkezi sinir sistemi reseptörleri için yarışarak östrojenin santral etkilerini inhibe ederler. Testosteron premenopozal kadınlarda %25'i doğrudan overlerden, %25'i adrenallerden, kalan %50'si ise periferik dokularda androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi testosteron öncülerinden üretilir. Total testosteronun %2'si serbest, %98'i ise albümin ve seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır. Testosteron düzeyleri, menopozdan etkilenmeden yaşam boyunca yavaş yavaş azalır. Testosteron, cinsel uyarının oluşmasından ve devamlılığından sorumludur. Testosteron eksikliğinde (<10 ng/dL) androjen yetmezliği sendromu olarak tanımlanan, libido eksikliği, seksüel ilişki sıklığında azalma, kemik kaybı, kas gücü, bellek, bilişsel yeteneklerde kayıp ve yaşamdan zevk almama gibi bileşenleri olan bir tablo gözlenmektedir. Clayton ve ark. şematize ettiği cinsel işlevlerin düzenlenmesindeki hormonal etkileşimler Şekil 1'de gösterilmiştir.

Fizyolojik olarak prolaktin, dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin cinsel işlevler üzerindeki etkilerini modüle ederek cinsel davranış ve aktivitenin santral olarak düzenlenmesinde etkili gözükmektedir. Dolaşımdaki prolaktin seviyeleri orgazmdan sonra artar ve

hem erkeklerde hem de kadınlarda orgazmı takiben bir sonraki cinsel uyarılmanın akut düzenlenmesinde potansiyel bir rol oynar.

### Kadın cinsel yanıt döngüsü

Cinsel cevap döngüsünde fizyolojik yanıt cinsel istek, uyarılma ve orgazmı içermektedir.

**Cinsel İstek:** Temel olarak cinsel birlikteliği arzulama, erotik duygu ve düşüncelerin varlığı ile karakterizedir. Cinsellikle ilişkili üst merkezlere ulaşan herhangi bir düşüncel, görsel, koku ve/veya dokunma uyarısı sonucunda cinsel istek ortaya çıkabilir. Serotonin cinsel isteğin azalmasında, dopamin artmasında ve testosteron başlamasında/sürdürülmesinde rol alır. Cinsel istek; dürtüsel, bilişsel ve motivasyon temelli unsurlardan oluşmaktadır. Dürtü, nöroendokrin fonksiyon temelinde isteğin biyolojik bileşenidir ve cinsel fanteziler, hayaller, düşünceler gibi spontan cinsel ilgi ile kendini göstermektedir. Bilişsel komponent kadının cinsellikle ilgili beklentileri, inançlar ve değerlerini kapsar. Motivasyon veya cinselliği yaşama isteği, sıklıkla psikososyal faktörlerle ilişkilidir.

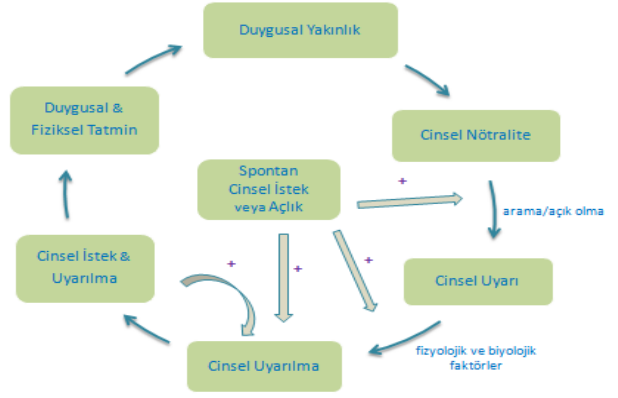
**Cinsel Uyarılma:** Vajenin konjesyonu, uzunluğunun ve çapının artışı, lubrikasyonu, labia minoraların eversiyonu, klitoral ereksiyon, glans klitoris protruzyonu, memelerde büyüme ve meme başı ereksiyonu, yüz ve göğüs bölgesinde kızarıklıklar ve solunum sayısı, nabız ve kan basıncında artış görülür.

**Orgazm:** Uterus, serviks, vajen ve pelvik tabanda 5-20 sn süren istemsiz ritmik kasılmalar, yüzde ve boyunda kızarıklık, kan basıncı, solunum ve nabız hızında belirgin artış görülür. Ejakülasyon varlığı tartışmalıdır. Periferik cevapların yaşanması sırasında haz verici duyguların oluşması ve/veya kranial üst merkezlerin bu olayları algılaması ile ortaya çıkmaktadır. Kadında orgazm çoklu veya tekrarlayan şekilde görülmektedir. Orgazmı takiben gevşeme ve kendini iyi hissetme duygusu ortaya çıkar, uyarılma evresinde ortaya çıkan değişikliklerin tümü normale döner.

Kadınlarda cinsel yanıt döngüsü lineer (Kaplan) ve sirküler (Basson) olmak üzere iki temel model doğrultusunda değerlendirilmektedir. Önceleri yaygın olarak kabul gören döngü, cinsel fonksiyonlar üzerine çalışmalar yapan ilk araştırmacılardan olan Masters ve Johnson'un tanımladığı ve Kaplan tarafından geliştirilmiş olan lineer modeldi (Şekil 2.). Bununla birlikte kadınlarda motivasyonel istek ön plandadır ve cinsel istek ve uyarılmanın tetiklenmesinin temelinde duygu-



Şekil 2. Kaplan lineer cinsel yanıt döngüsü



Şekil 3. Basson sirküler cinsel yanıt döngüsü

sal yakınlık ve tatmin bulunmaktadır. Bu doğrultuda Basson tarafından geliştirilmiş olan sirküler yanıt modeli kadın cinsel döngüsünde günümüzde kabul gören model olarak karşımıza çıkmaktadır. Sirküler cinsel yanıt döngüsünün kadınlar için daha uygun bir modelleme haline gelmesindeki etkenler hem duygusal hem fiziksel tatminden bahsetmesi, bu nedenle cinsel sıklısa ilişkinin duygu boyutunu katması, cinsel tatmin için orgazmın zorunlu olmadığını ifade etmesidir (Şekil 3).

### Cinsel İşlev Bozukluklarının Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

1998 yılında Ürolojik Hastalıklar Amerikan Vakfı (AFUD), FSD'yi "cinsel yanıt döngüsünü belirleyen sü-

recin bozulması ve/veya cinsel ilişkide ağrı duyulması" olarak tanımladı ve dört kategoriye ayırdı: cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozuklukları, orgazm bozuklukları ve cinsel ağrı bozuklukları. 2000 yılında yeniden toplanan konsensus panelinde yeni bir tanı kriteri olarak "kişisel sıkıntıya neden olma" ifadesi eklendi ve sınıflandırma şeması değişti. 2004 yılında toplanan 'İkinci Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli' FSD ile ilgili tanımları revize etti (Tablo 1.).

2015 yılında toplanan 'Dördüncü Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli' FSD ile ilgili birçok sınıflama olmasına rağmen, WHO (World Health Organisation) tarafından belirlenen ICD (International Classification of Diseases) kriterleri ve APA (American Psychiatric Association) tarafından belirlenen DSM (Diagnostic

**TABLO 1.** İkinci Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli'nde tanımlanan kadın cinsel işlev bozuklukları.

<b>Hipoaktif cinsel istek bozukluğu</b>	İleri yaş ve uzun ilişki süresi ile izah edilemeyecek düzeyde cinsel ilgi veya cinsel istek azlığı veya yokluğu; cinsel düşünce veya fantezilerin eksikliği; cinselliğe cevap verme isteği eksikliği
<b>Öznel cinsel uyarılma bozukluğu</b>	Cinsel uyarılma ile vajinal kayganlaşma gibi periferik uyarılma cevabının gözlenmesine rağmen zihinsel olarak cinsel uyarılmayı hissetmede belirgin azalma veya yokluk
<b>Genital cinsel uyarılma bozukluğu</b>	Cinsel uyarılar ile öznel cinsel uyarılma yanıtı oluşmasına rağmen vajinal kayganlaşma gibi periferik cevabın azalması veya yokluğu
<b>Kombine genital ve öznel uyarılma bozukluğu</b>	Her tür cinsel uyarana rağmen duygulanım olarak cinsel uyarılmanın yokluğu ve periferik uyarılma cevaplarının belirgin azalmış olması
<b>Israrlı cinsel uyarılma bozukluğu</b>	Cinsel istek yokluğunda istemsiz bir şekilde genital uyarılma cevabının saatler veya günler boyunca sürmesi, orgazma rağmen sonlanmaması
<b>Kadın orgazm bozukluğu</b>	Uyarıların herhangi bir türü ile yeterli cinsel uyarılma ya da heyecan duyulmasına karşın orgazm olamama, orgazm yoğunluğunun belirgin olarak azalması veya orgazmın gecikmesi
<b>Disparoni</b>	Vajinal ilişki sırasında ısrarlı veya tekrarlayan ağrı
<b>Vajinismus</b>	Kadının, vajinal ilişki istemine rağmen, ısrarlı veya tekrarlayıcı şekilde penis, veya başka bir nesnenin vajene girmesine izin vermemesi
<b>Cinsellikten tiksinti duyma bozukluğu</b>	Kadının, herhangi bir cinsel aktivite beklentisinden ya da girişiminden aşırı kaygı veya tiksinti duyması

**TABLO 2.** Kadın cinsel işlev bozukluğunda DSM-V tanı kriterleri

Tanımlar	Tanı Kriterleri
<b>Cinsel istek/uyarılma bozukluğu</b> <sup>a</sup>	En az 6 ay boyunca cinsel isteğin/uyarılmanın, cinsel düşüncelerin/fantezilerin, partnerle cinsel aktiviteyi başlatmaya/partnerin başlatmasına açık olmanın, cinsel aktiviteden heyecan/zevk alınmanın, içsel/dışarıdan gelen cinsel uyarılara yanıtın, genital/non-genital uyarılara yanıtın yokluğu veya önemli ölçüde azalmış olması.
<b>Kadın orgazm bozukluğu</b>	En az 6 ay boyunca, neredeyse her zaman, tüm cinsel bağlamlarda orgazm yaşama zorluğu ve/veya orgazm hissinin yoğunluğunda belirgin azalma olması.
<b>Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu</b> <sup>b</sup>	En az 6 ay boyunca cinsel ilişki sırasında vajene penetrasyonda kalıcı veya tekrarlayan zorluklar, penetrasyon veya cinsel ilişki sırasında vulvovajinal veya pelvik ağrı, vajene penetrasyon nedeniyle/vajene penetrasyon sırasında vulvovajinal/pelvik ağrı hissetme korkusu veya kaygısı, penetrasyon girişimi sırasında pelvik taban kaslarının belirgin şekilde gerilmesi veya kasilması.
<b>Madde veya ilaç kullanımına bağlı cinsel işlev bozuklukları</b>	Madde intoksikasyonu, yoksunluk veya ilaca maruz kalmanın geçici etkisi nedeniyle cinsel işlevde bozulma.
<b>Diğer tanımlanmış veya tanımlanmamış cinsel işlev bozuklukları</b>	Tanı sınıfı için kriterleri tam olarak karşılamayan bir cinsel işlev bozukluğunun karakteristik belirtilerinin varlığı.

Kadın cinsel işlev bozukluğu tanısı koyulabilmesi için, cinsel işlev bozukluğunun kişide klinik olarak belirgin şekilde distrese neden olması şarttır. Bu durum, yukarıda belirtilen tanı kriterlerinin tamamı için geçerlidir.

<sup>a</sup> Kadın hipoaktif cinsel istek bozukluğu ile kadın cinsel uyarılma bozukluğunu içerir.

<sup>b</sup> Vajinismus ve disparoniyi içerir.

and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterleri dünya genelinde kabul gören sınıflama sistemleri olduğunu belirtmiştir. Fakat konsensus bu iki sınıflamanın bazı tanımlamaları dışarıda bıraktığını ve hibrid bir sınıflama oluşturulması gerekliliğini de savunmaktadır. Güncel kullanımda kabul gören ve kadın cinsel işlev bozukluklarında en güncel kılavuzlar olan DSM-V (Tablo 2.) ve ICD-11 (Tablo 3.) tanı kriterleri tablolarda özetlenmiştir.

Rutin pratikte kullanılan kılavuzlar DSM-V kriterleri doğrultusunda düzenlenmiştir. DSM-V'te yer alan yakınmaların "cinsel disfonksiyon" olarak adlandırılabilmesi için tüm alt gruplarda temel tanı kriterleri; yakınmanın rekürren veya persistan olması (6 ay süre ile) ve bu yakınmanın kişide cinsellikle ilgili distress oluşturmasıdır. DSM-V'te DSM-IV'ten farklı olarak

cinsel istek ve uyarılma bozuklukları tek bir başlık altında toplanmış ve "cinsel istek/uyarılma bozukluğu" adı verilmiştir. DSM-IV'deki vajinismus ve disparoni sınıflamaları ise DSM-V'de "genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu" olarak isimlendirilmiştir. Uluslararası Cinsel Sağlık Konsültasyon (ICSM), Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Çalışmaları Derneği (ISSVD) ve diğer kılavuzlarda farklı kadın cinsel ağrı bozuklukları tanımlamaları yapılmıştır (Tablo 4.). ICD-11, DSM-V, ICSM, DSM-IV ve ICD-10 kılavuzlarında sınıflamalar arasında farklılıklar mevcuttur (Tablo 5.).

ICD-11, klinik faydayı artırmak, cinsel bozukluklar arasında açıkça düzenlenmiş ve tutarlı bilgiler sağlamak ve yine de kültürel farklılıklara izin verecek kadar esnek olmak amacıyla geliştirilme aşamasındadır. ICD-11 küresel, heterojen, çok kültürlü ve multidisipliner

**TABLO 3.** ICD-11'e göre Seksüel Disfonksiyon

Seksüel Disfonksiyon	
<b>Hipoaktif cinsel istek bozukluğu</b>	Hipoaktif cinsel istek bozukluğu, cinsel faaliyette bulunma arzusu veya motivasyonunun olmaması veya belirgin şekilde azalması ile karakterize edilir.
<b>Cinsel uyarılma bozuklukları</b>	Kadın cinsel uyarılma bozukluğu, kadınlarda cinsel uyarılmaya yanıtın olmaması veya belirgin şekilde azalması ile karakterizedir.
<b>Orgazmik disfonksiyon</b>	Orgazmik disfonksiyon, öznel orgazm deneyimiyle ilgili zorlukları ifade eder.
<b>Pelvik organ prolapsusu ile ilişkili cinsel işlev bozukluğu</b>	Kadınları etkileyen, normal cinsel aktivite sırasında genital sistemin duyumlarında veya işlevinde yaşanan zorluklarla karakterize bir durum. Bu durum vajina, introitus veya pelvik taban dokularının anormal yer değiştirmesi ile ilişkilidir.
<b>Cinsel zevk eksikliği</b>	Cinsel tepkiler normal olarak gerçekleşir ve orgazm yaşanır, ancak uygun zevk eksikliği vardır.

**TABLO 4.** Genital ağrı bozukluklarının klinik özellikleri

Durum	Klinik özellikleri
<b>Disparoni</b>	Cinsel ilişki ile ilişkili genital ağrı.
<b>Vajinismus</b>	Perineal ve levator kaslarının penetrasyonu zorlaştıran/ mümkün kılmayan istemsiz spazmı/gerginliği; yoğun ağrı korkusu.
<b>Vestibülodini</b>	Dokunulduğunda veya vestibül içinde vajinal giriş girişiminde şiddetli ağrı.
<b>Vulvodini</b>	Vulvar bölgede fiziksel temastan bağımsız olarak devam edebilen kronik nöropati benzeri ağrı.

bir örneklemede daha tutarlı tanımlar üretmeyi amaçlamaktadır. Kanıta dayalı sağlık bilgisi elde etmede kritik öneme sahip olan doğrulanmış tanımlar, küresel istatistiklerin, sağlık programlarının ve uluslararası politikaların temelini oluşturur. ICD-11, ICD-10 bölümlerinden ruh sağlığı, davranış bozuklukları ve genitouriner sistem hastalıklarını cinsel işlev bozukluklarında entegre etmek için cinsel sağlıkla ilgili durumlar hakkında ayrı bir bölüm önermektedir. Önerilen cinsel işlev bozuklukları sınıflandırmaları, farklı klinik sunumlar (örneğin, kadın cinsel uyarılma bozukluğu, erektil disfonksiyon ve ejakülatör disfonksiyon) olmadığı sürece hem erkekler hem de kadınlar (arzu ve orgazmik disfonksiyonlar) için geçerli olacaktır. Bu nedenle, arzu, uyarılma ve orgazmik işlev bozuklukları aşamalara göre ayrı ayrı sınıflandırılmış ve ICD-11’de hem kadınlar hem de erkekler için geçerli olmuştur. WHO tarafından belirlenen ICD-11’de ise ICD-10’dan farklı olarak “Cinsel istek azlığı veya yokluğu”, “Cinsel tiksinti duyma bozukluğu”, “Genital cevapta başarısızlık”, “Prema-

tür Ejakulasyon”, “Organik Olmayan Vajinismus”, “Organik Olmayan Disparoni” ve “Aşırı Seksüel İstek” gibi başlıklar kaldırılmış ve seksüel disfonksiyon tablo 3.’de belirtilen ana başlıklar altında toplanmıştır.

### Epidemioloji

Cinsel işlev bozukluğu her iki cinste de yaygın görülen bir sorun olmakla birlikte kadınlarda erkeklere oranla daha da sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan ve en geniş kapsamlı çalışma olarak bilinen PRESIDE çalışmasında (29 ülkeden 14,000 kadın katılımcı) FSD oranının %40 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada cinsel isteksizlik en fazla saptanan FSD alt tipi olup (%39), bunların yaklaşık %10’una cinsellikle ilişkili distres eşlik etmektedir. Laumann ve ark. yaptığı bir çalışmaya 18-59 yaş arası 1.749 kadın ve 1.410 erkek dahil edilmiş, kadınların %43’ünde ve erkeklerin %31’inde cinsel işlev bozukluğu olduğu tespit edilmiştir. Zhang ve ark. tarafından yapılan ve 944 cinsel aktif çiftin incelendiği bir çalışmada kadınlarda herhangi bir alanda FSD varlığının %27 olduğu raporlanmıştır. McCool ve ark. yaptığı ve 135 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede FSD prevalansı değerlendirilmiştir. Bu derlemeye göre premenapozal dönemdeki kadınlarda FSD oranı %40,9 olarak bildirilmiştir. Alt gruplara bakıldığında ise lubrikasyon zorluğu %20,6 hipoaktif cinsel istek bozukluğu %28,2 olarak bulunmuştur. Özellikle sahra altı bölgelerde ve Afrika kıtasında FSD oranı daha yüksek oranda gözlemlenmiştir (26). Özellikle menapozla birlikte FSD sıklığının giderek artmakta olduğu da önceki çalışmalarda raporlanmıştır. Menopoz dönemi, yaşın da getirdiği komorbit

**TABLO 5.** Kadın cinsel işlev bozukluğu sınıflamaları

	Cinsel İşlev Bozuklukları						Cinsel Ağrı Bozuklukları		
	Cinsel İstek/Uyarılma Bozukluğu				Kadın orgazm bozukluğu	Disparoni	Vajinismus	Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu	Non-koital ağrı
	Cinsel Tiksinti duyma bozukluğu	Hipoaktif cinsel istek bozukluğu	Cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel istek/ uyarılma bozukluğu					
ICD-10 (1992)	X	X	X		X	X	X		
DSM-IV-Tr (2000)	X	X	X		X	X	X		
ICSM (2010)		X	X		X	X	X		X
DSM-V (2013)				X	X			X	
ICD-11 (2019)		X	X		X				

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICSM: International Consultation on Sexual Medicine; ICD: International Classification of Diseases.

durumların varlığı nedeniyle FSD'nin tanımlanmasında ve değerlendirmesinde çeşitli zorluklarla karşılaşılmasına neden olmaktadır. Örneğin idrar kaçırması olan kadınlarda FSD görülme sıklığı, idrar kaçırması olmayan kadınlara oranla daha sık olarak raporlanmıştır (%55 vs %42). Çayan ve ark. Türkiye'de yürüttüğü çok merkezli bir çalışmaya 1217 kadın katılmıştır. FSD ve üriner inkontinans prevalansının değerlendirildiği çalışmada FSD prevalansı %52,5 olarak tespit edilmiştir. FSD'si olan kadınların daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olduğu, daha az fiziksel aktivite yaptığı, daha yaşlı partnerleri olduğu, eğitim seviyesinin daha düşük olduğu ve daha az oranda sigara ve alkol tükettiği görülmüştür.

## Etyoloji

Kadın cinsel fonksiyon bozukluklarında çeşitli etyolojik nedenler ve risk faktörleri karşımıza çıkabilmektedir. Bu risk faktörleri eşlik eden hastalığın kendisi veya tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri olarak karşımıza çıkabilmektedir.

**Kronik hastalıklar:** Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, kalp hastalıkları, sigara kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği, uyku apnesi, diyabetes mellitus, epilepsi, bağ dokusu hastalıkları.

**Nörojenik ve Vaskülojenik nedenler:** Santral ve/veya periferik sinir sistemini ilgilendiren tümör, travma, vasküler patolojiler, tabes dorsalis, multiple skleroz, alkolizme ve uyuşturucu madde kullanımına bağlı nörolojik hasarlar, klitoral ve vajinal vasküler yetmezlik sendromu, genital travma (operasyon-kırık-fazla bisiklete binmek vb.) nedenlerle iliohipogastrik/pudental yatakta kan akımının azalması.

**Jinekolojik ve Ürolojik nedenler:** Gebelik, doğum, infertilite, pelvik organ prolapsusu, inkontinans, endometriozis, interstisyel sistit, böbrek yetmezliği, diyaliz, myoma uteri ve menopozda görülen genitoüriner sendrom FSD'ye neden olabilmektedir.

**Müskülojenik nedenler:** Levator ani ve perineal membran (iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslar) ile ilgili patolojilerde görülebilir. Perineal kaslar orgazmik cevabın modülasyonuna katılırken; hipertonsitelerinde vajinismus, hipotonsitesinde seksüel aktivite sırasında üriner inkontinans ve pelvik organ sarkması gibi sorunlarla karşılaşılabilir.

**Psikojenik nedenler:** Organik bir neden olsun ya da olmasın kişinin duygu durumu, öz saygısı, beden algısı, karşılıklı ilişkiler ve cinsel beklentilerine partner cevabı, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıklar ve bunların tedavilerinde kullanılan bazı ilaçlar cinsel fonksiyonları önemli oranda etkileyebilir.

**Hormonal/endokrin ve diğer nedenler:** Hipotalamo-hipofizer hastalıklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, cerrahi veya medikal kastrasyon, menopoz, primer over yetmezliği ve uzun süreli doğum kontrol hapı kullanımı, aromataz inhibitörü kullanımı, kanser olgularında FSD ile karşılaşılabilir. Özellikle östrojen ve testosteron düşüklüğü üzerinden etki eder. Hipoaktif cinsel istek bozukluğu olan hastaların %79,1' inde, orgazmik problemleri olanların %78,4' ünde ve cinsel ağrı bozukluğu olanların %50 sinde total ve/veya serbest testosteron seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir.

**İlaçlar:** Antidepresanlar (SSRI, SNRI), oral kontraseptifler, kokain, esrar, amfetaminler, antihipertansifler, diüretikler, H2 reseptör blokörleri, steroidler, antipsikotikler, benzodiazepinler, antiepileptikler.

Bu faktörler yaşlanma gibi bazen önüne geçilemeyecek yaşamsal değişimler olabileceği de modifiye edilebilir çok sayıda durumu da içermektedir. Bu nedenle hekimlerin ve kadınların FSD için risk faktörlerinden haberdar olmaları, önlenabilir durumlar için zamanında ve uygun adımların atılması açısından önemlidir. 2015 yılında toplanan 'Dördüncü Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli' erkek ve kadınlarda seksüel bozuklukların risk faktörlerini belirlemişlerdir. Kadınlarda bu risk faktörlerini biyolojik, psikiyatrik/psikolojik ve sosyokültürel faktörler olmak üzere 3 ana başlık altında toplamıştır.

**1. Biyolojik faktörler:** Diyabet, hiper/hipotirodi, kardiovasküler hastalıklar, fibromiyalji, artrit, multiple sklerosis, sistemik sklerosis, metabolik sendrom, uyku apnesi, stres üriner inkontinans, histerektomi hikayesi biyolojik faktörler arasında sayılmaktadır ve komorbiditeler arttıkça FSD oranının arttığı gösterilmiştir. Kadının sünneti ise hem biyolojik hem de psikolojik faktörler arasında yer almaktadır.

**2. Psikiyatrik/Psikolojik faktörler:** Yüksek anksiyete, depresyon, psikotik rahatsızlıklar, şizofreni varlığı, antidepresan ve antipsikotik kullanımı bu sınıflamada yer almaktadır. Antipsikotikler prolaktin seviyesini artırarak ve dopaminerjik reseptörleri bloke ederek seksüel isteği azaltmaktadır.

**3. Sosyokültürel faktörler:** Seksüel, fiziksel ve/veya duygusal suistimaller, yalnız yaşamak, evlilik problemi yaşamak, düşük eğitim seviyesi, yoğun iş stresi, alkol, sigara ve madde bağımlılığı olanlarda FSD oranı daha fazla görülmektedir.

## TANI

### Medikal ve Cinsel Anamnez

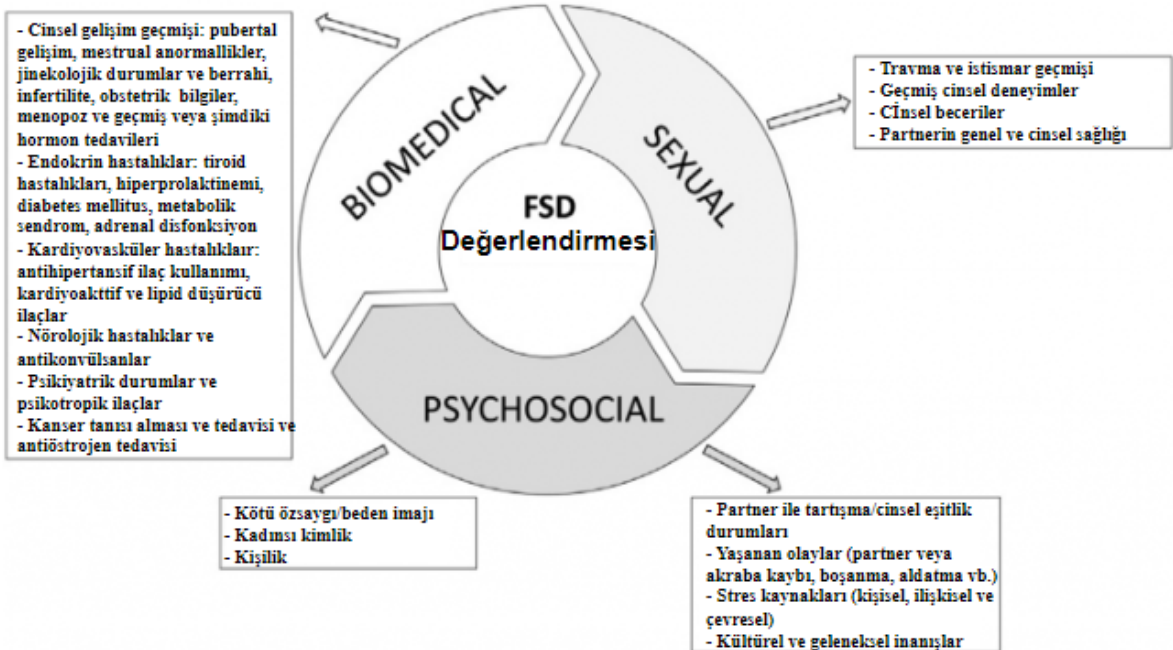
Tanısal yaklaşımın ilk aşamasında medikal, cerrahi ve psikososyal hikayeyi içeren detaylı bir anamnez alınır. FSD'ye katkıda bulunan potansiyel biyopsikososyal değerlendirilebilir risk faktörlerinin değerlendirilmesi esastır (Şekil 4.). Kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı, madde bağımlılığı, cinsel istismar hikayesi, genital-pelvik travma, kadın sünneti, cinsel partnerin varlığı ve partnerin cinsel sorunu olup olmadığı dahil olmak üzere detaylı sorgulama yapılır. FSD tanısında ilk basamak kadının bu sorununu gündeme getirmesine fırsat oluşturmaktır. Bu amaçla “cinsel olarak aktif misiniz?”, “cinsellikle ilgili herhangi bir sorunuz var mı?”, “partnerinizle olan ilişkinizde kendinizi güvende hissediyor musunuz?”, “daha önce cinsel istismar gibi istemediğiniz bir cinsel eyleme maruz kaldınız mı?”, “cinsel ilişki sırasında ağrı duyuyor musunuz?” gibi temel sorular ilk aşamada sorulabilir. Bununla birlikte cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. İkinci aşamada ise 1. sorunun devamlı mı yoksa tekrarlayıcı mı, 2. yaşam boyu mu yoksa kazanılmış mı, 3. yaygın mı yok-

sa durumsal mı (belirli bir partnere özel mi) olduğuna dair sorular yöneltilir.

Cinsel anamnezde temel olarak yöneltilmesi gereken sorular özetle şunlardır:

Cinsel disfonksiyon;

- Yeni mi, kronik mi, yoksa aralıklı mı?
- Kişisel kaygıya veya partnerle ilişkide zorluğa neden oluyor mu?
- Genelleştirilmiş mi yoksa yalnızca belirli ortamlarda veya belirli bir partnerle mi ortaya çıkıyor?
- Temel cinsel probleminiz nedir (örneğin, isteksizlik, orgazm zorluğu, cinsel aktivitede ağrı)?
- Seks hayatınızda en son ne zaman memnun kaldınız? Cinsel aktivitenin sıklığını ve o zamana karşı şimdiki arzu, uyarılma ve tepki düzeyinizi tanımlayın.
- Sizi rahatsız eden bir değişikliği ne zaman fark etmeye başladınız? O sırada soruna katkıda bulunan neler olmuş olabileceğine dair bir fikriniz var mı (örneğin kısırlık, çocuk sahibi olma, depresyon, yeni ilaçlar, kanser teşhisi, menopoz, eşle ilgili sorun)?
- Stres, yorgunluk veya sınırlı mahremiyetin cinsel probleminize katkıda bulunduğunu düşünüyor musunuz?
- Siz ve/veya eşiniz cinsel yaşamınızı iyileştirmek için herhangi bir şey dediniz mi: örneğin, tatil, erotik filmler veya kitaplar, cihazlar, danışmanlık veya seks terapisi? Müdahalelerden herhangi biri yardımcı oldu mu?



Şekil 4. FSD'nin biyopsikososyal değerlendirilmesi.

- Partnerinizi (yaş, genel sağlık durumu, ilişkinin süresi) cinsel ilgi ve işlev düzeyi de dahil olmak üzere tanımlayın (örneğin, erektil disfonksiyon)
- Partnerinizle olan ilişkinizi tanımlayın (örneğin ilgili, iletişimsel, sevgi dolu, gergin). Aileniz veya arkadaşlarınız olmadan bir çift olarak ne sıklıkla birlikte vakit geçirirsiniz? Birlikte geçirdiğiniz son tatili anlatın; cinsel sorun hala var mıydı?
- Cinsel sorununuz ilişkide strese neden oluyor mu? Partnerinizle cinsellik hakkında konuşuyor musunuz? Hiç cinsel sorunları tartışmak için bir danışman veya seks terapisti ile görüştünüz mü?

Güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmış anketler de cinsel sorunların varlığını veya yokluğunu tanımlamak için değerli araçlardır. Bu sorgulama formlardan bazıları rutin uygulamada zorlukları nedeni ile kendilerine kullanım alanı bulamazken diğerleri rutin pratiğe girmiştir. Bunlardan sık kullanılan ölçekler; Female Sexual Function Index (FSFI), Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX), Index of Female Sexual Function (IFSF), Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ) ve Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W) ve Female Sexual Distress Scale (FSDS) formlarıdır. Bu ölçeklerin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik (validasyon) çalışmaları da mevcuttur. Kadın Cinsel İşlev İndeksi (Female Sexual Function Index-FSFI)™ ülkemizde en sık kullanılan formlardan biri olup uyarılma (4 soru), kayganlaşma (4 soru), cinsel istek (2 soru), disparoni (3 soru), orgazm (3 soru) ve cinsel tatmin (3 soru) ile ilişkili durumu sorgulayan 19 soru ile cinsel işlevin farklı aşamalarını değerlendirmektedir.

## Fizik Muayene

Kadında cinsel işlevlerin değerlendirmesine yönelik fizik muayene pelvik muayene ağırlıklı olsa da sistemik muayene de uygulanmalıdır. Eksternal genital yapıların muayenesi (kas tonusu, deri rengi, turgoru ve kalınlığı, pubik kıllanma ve dağılımı, enfektif lezyonlar, skar ve strüktürler); monomanuel ve/veyabimanuel muayene ve spekülüm ile pelvik ve iç genital organ ve yapılar (mesane-üretra-rektum-uterus-adneksler ve levator ani), vajen anatomisi, genital bölgenin hassasiyeti, vajen mukozasının bütünlüğü, enfeksiyon bulguları olup olmadığı ve lubrikasyon değerlendirilir. Klitoris büyüklüğü, labial yapılar, vajinal derinlik ve genişlik ile klitero-üretral mea mesafesi gibi birçok farklı ölçüm cinsel işlevle ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Bunlardan klitero-üretral mea mesafesinin cinsel disfonksiyonla

anamlı ilişkisi olduğu, bu mesafenin orgazm ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek prenatal androjen maruz kalmak klitero-üretral mea mesafesini artırmaktadır.

## Tanısal Yaklaşımlar

### Rutin Laboratuvar Tetkikleri

Laboratuvar çalışmalarında yarar ve maliyet hesabı yapılır ve gereksiz test isteminden kaçınılır. İhtiyaç halinde (örneğin eşlik eden ek hastalık veya menapoz şüphesinde etioloji araştırmak için) kan biyokimyası ve hormonal testlere başvurulabilir. Serum androjen düzeyleri cinsel fonksiyonun bağımsız prediktörü değildir. Seks hormonlarının cinsel fonksiyonlara etkileri açısından referans değerler de henüz bulunmamaktadır ve biyokimyasal düzeylerine bakılması uygun bir yaklaşım değildir.

### Özel Testler

Özel testler özellikle kadında normal cinsel aktivite ve cinsel işlev bozukluklarını değerlendirmek üzere geliştirilen ve kullanılan testlerdir.

**Lubrikasyonunun Değerlendirilmesi:** Platin veya cam elektrotlarla vajinal sekresyonlardan veya kağıt çubuklar ile vajinal yüzeyden pH ölçülür. Test kolay ve ucuzdur. Ancak enfeksiyon varlığı ve östrojen etkilenimine göre değişiklik göstermesinden dolayı güvenilirliği zayıftır. Kadında normal vajinal pH 3.5-4.5 arasındadır. Atrofik vajinitte veya kandidiyaziste pH yüksekliği görülebilir.

**Dupleks Doppler Ultrasonografi:** Cinsel uyarılma sırasında, iliohipogastrik-pudental arteryel yatakta kan akışı artışının bir sonucu olarak klitoral, labial ve vajinal erektil dokularda volüm artışı olur. Klitoral ve labial vasküler yapıların (11 MHz bir proba) değerlendirilmesi, uyarılmaya cevabın yeterli olup olmadığının belirlenmesini sağlar. Topikal %2 Alprostadil kullanımı ile uyarılma cevabı daha iyi değerlendirilir. Test ucuz, hızlı, noninvaziv ve güvenilirdir. Vasküler cevabın yanı sıra genital yapıların anatomisi ve aralarındaki ilişkiler açısından da fikir verir. Artefakt minimaldir. Bakan kişiye bağımlı olması ve teknikteki standardizasyon sorunları dezavantaj oluşturabilmektedir.

**Vajinal/Labial/Klitoral Fotopletismografi:** FSD olan kadınlarda 1967'den beri kullanımda olan noninvaziv vasküler bir testtir. Vajinal/labial/klitoral kan akımı



ve nabız genliğini ölçerek ilgili yapılardaki kanlanma hakkında kantitatif veri sağlar. Kolay uygulanabilmesi, kolay yorumlanabilmesi, noninvazif ve düşük maliyetli olması açısından avantajlıdır. Bununla birlikte hareket sırasında artefakt oluşturabilmesi taktik uyarılma veya orgazm sırasında kullanımını sınırlandırmaktadır.

#### **Oksijen-Isı Probu ile Vajinal Kan Akımı Ölçümü:**

Doğrudan veya dolaylı olarak parsiyel oksijen basıncı veya cilt sıcaklığının ölçülmesi ile vajinal kan akımı değişikliklerinin dolaylı ölçümünü sağlar. Yöntemin, cinsel uyarılmayı ve orgazmı değerlendirmek için etkin bir yöntem olduğu rapor edilmiştir.

**Noninvaziv Termografi:** Cinsel aktivitenin her aşamasında termografik fotoğraflar çekerek uyarılabilir yapılardaki kan akımındaki artışın neden olduğu termal değişiklikler kaydedilir. Noninvaziv olarak uyarılma ve orgazm yanıtı hakkında kantitatif veriler üzerinden değerlendirme imkanı sunması avantajı, yorumlanması için bir tecrübeli bir uzmana ihtiyaç olması dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Genital Somatosensorial Testler (EMG, SEP, QST, Biyoteziometri):** Yüzeysel ve derin duyuşal iletiyi, iletinin düzeyini ve bütünlüğünü ölçmeyi amaçlarlar. Özel donanım gerektirmesi, nöronal patolojilerde bulguların çakışması ve yorumlanmasındaki güçlükler dezavantajlarıdır.

**Pelvik Taban Kas Elektromyografi:** Disparonisi olan kadınlarda taktik veya penetran uyarıya karşı yüzeysel pelvik taban kasları normalden yüksek veya abartılı yanıtlar oluşturmaktadır. Bu yanıtın ortaya koyulması amacıyla kullanılmaktadır.

**Transperineal 3 Boyutlu Ultrasonografi ile Levator Hiatus Ölçümü:** Levator hiatus açıklığı pelvik relaksasyonu gösteren bir parametredir. Pelvik taban laksitesi veya levator kas zayıflığı, cinsel işlev bozuklukları ve özellikle de uyarılma ve orgazm ile ilişkili bulunmuştur.

**Vajinal Manometri:** Pelvik taban kas kuvveti ölçümü yapmaktadır. Postmenapozal dönemde pelvik taban kas kuvvetindeki azalma, FSD ile ilişkili olabilmektedir.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Kontrastlı veya kontrastsız pelvik ve/veya kraniyal MRG çalışmaları yapılmaktadır. Genital anatomiyi son derece hassas şekilde görüntülemesi en önemli avantajıdır. Pahalı ol-

ması, metal protez vb. varlığında çekim yapılamaması ve değerlendirme süresinin uzunluğu önemli dezavantajlarıdır. Normal cinsel uyarılma cevabında MRG ile klitoris glans, kruşlar ve gövdesinde meydana gelen dolgunluk görüntülenebilir. Vajen mukozası boyutu ve sinyal yoğunluğunda herhangi bir artış görülmemektedir. Koitus sırasında MRG yapılması ve genital yapılar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi tanısal araç olarak kullanılabilir. Fonksiyonel veya dinamik MRG kullanılarak, cinsel aktivitenin seyrinde, beyinde aktivasyon artışı gözlenen bölgelerin belirlenmesi sağlanabilmektedir. Cinsel uyarılma ile aktive olan beyin bölgeleri; posterior temporookcipital korteks, paralimbik bölgeler ve anterior singulat korteks gibi görme ile ilgili alanlarla ilişkili bulunmuştur.

### **Psikososyal/Psikoseksüel Değerlendirme**

Cinsel işlev bozukluğuna neden olan komorbiditelerin dışlanması rağmen devam eden cinsel disfonksiyonun varlığında, hasta seks terapistine yönlendirilmelidir. Seks terapistleri, cinsellik konusunda özel uzmanlığa sahip yüksek eğitimli danışmanlardır.

### **TEDAVİ**

Kadın cinsel işlev bozukluğunun tedavisi etyolojiye, kadının ve/veya partnerinin beklentisine, yaş grubuna, risk faktörlerine ve eşlik eden patolojilerin varlığı gibi durumlara bağlı olarak planlanan, çok yönlü değerlendirmelerin yapıldığı zor bir süreçtir. Bu nedenle tedavinin seks terapisi konusunda deneyimi olan jinekolog, ürolog, psikiyatrist, yine bu konuda uzmanlaşmış psikolog ve terapistlerden oluşan bir ekip tarafından multidisipliner ve multimodal bir yaklaşımla uygulanması gerekmektedir. Öncelikle bilinen organik (anatomik, metabolik ve enfeksiyöz) nedenler düzeltilmeli, ardından hastanın eğitimi ile tedaviye başlanmalıdır. Kadınlar, normal cinsel işlev ile ilgili fizyolojik değişiklikler konusunda bilgilendirilmelidir. Her ne kadar FSD'li hasta sayısının yüksek oranda olduğu gösterilmiş olsa da bu grup hastalar için FDA tarafından onaylanmış az sayıda tedavi seçeneği vardır:

1. Eros klitoral terapi cihazı (cinsel uyarılma bozukluğunda),
2. Konjuge östrojen tedavisi (şiddetli disparonide),
3. Filibanserin (cinsel uyarılma bozukluğunda),
4. İntravajinal DHEA (disparoni ve vulvovajinal atrofide),
5. Bremelanotide (premenapozal dönemdeki hipoaktif seksüel bozuklukta)

## 1. Davranış Terapisi/Psikoterapi

**a. Hasta eğitimi:** Ürolog veya özel eğitilmiş hemşire veya teknisyenler ile aşağıdaki konu başlıklarını içerecek şekilde eğitimler verilmelidir:

- Cinsellik hakkında konuşmak ve dinlemek
- Cinsellikle ilgili normal anatomiye bilmek
- Normal cinsel fonksiyonu bilmek
- Sağlıklı bireyler arasındaki doğal farklılıkları bilmek

### **b. Yaşam tarzı değişiklikleri ve alternatif tedaviler:**

Öncelikli olarak cinsel sağlığı korumak ve ikincil olarak FSD'de düzelme elde etmek amacıyla temel tedavilere ek olarak uygulanmaktadır:

- Sağlıklı beslenme
- Düzenli fiziksel aktivite
- Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (sigara, alkol, metabolik sendrom vs.)
- Stres faktörlerinin azaltılması
- Gevşeme egzersizleri (yoga vb. yöntemler önerilebilir)
- Yoğunlaşma (dikkat toplama) egzersizleri
- Akupunktur

**c. Psikoterapi:** Psikoterapide partnerlerin cinsellikten birlikte keyif alabilmelerine odaklanılır. Hem cinsellikte hem de karşılıklı ilişkilerinde çiftin iletişimlerini artırabilmeleri ve olumlu duyguları ortaya çıkarabilmeleri için danışmanlık verilir. Sonuç olarak ilişkiyi samimi ve güvenli bir birlikteliğe dönüştürebilmeleri konusunda yardımcı olunması hedeflenir.

- **Psikanalitik model (Sigmund Freud):** Özellikle seksüel travma öyküsü olanlarda tercih edilebilecek bir psikoterapi tekniğidir. Hastaların zihinsel süreçleri üzerine bilinçdışı unsurların etkisini ortaya çıkarmayı amaçlar. Analistin amacı; hastanın fark edemediği veya bilinçdışı ortaya çıkan ve hastanın yaşamını ve ilişkilerini olumsuz etkileyen ilişki kalıplarının hasta tarafından fark edilmesine yardım etmektir.
- **Sex terapisi (Bill Masters & Virginia Johnson):** Cinsellik eğitimi, koit yaşağı ve daha sonra birbirini takip eden duymalara odaklanma (sensate focus) egzersizlerini içermektedir. Seks terapisinde kullanılan davranışsal ve bilişsel terapötik müdahaleler masturbasyon egzersizleri ve optimal klitoral uyarılmaya izin veren koital teknikler gibi kadının cinsel uyarımları tanımlayabilmesini ve orgazm hissini deneyimlemesini hedefleyen erotik stimülasyon egzersizlerdir. Cinsel isteği etkileyen faktörler hakkında eği-

tim; cinselliğe dair olumsuz düşüncelerin yeniden yapılandırılmasını, cinsel fantezi eğitimini içermektedir. Duymalara odaklanma (sensate focus), dokunma yoluyla ortaya çıkan zevkli duymalara odaklanmayı ve hedefe yönelik (orgazm, ereksiyon, vb.) dikkati devreden çıkararak performans anksiyetesini azaltmayı hedefleyen davranışsal bir tekniktir. Tüm bu uygulamalar aşama aşama cinsel davranış örüntülerindeki sorunları düzeltmeyi, cinsel tutumu ve benlik imajını olumlu hale getirmeyi hedeflemektedir.

- **Bilişsel davranışçı terapi:** Olumsuz benlik saygısı, fiziksel yakınlaşmaların mutlaka koit ile sonuçlanacağı kaygısından kaynaklanan partnerden kaçınma davranışı, gerçekçi olmayan performans beklentileri ve kişinin kendi cinsel yanıtları hakkındaki olumsuz fikirler gibi cinsel istek/uyarılmayı engelleyici düşüncelerin hedef alındığı bilişsel yeniden yapılandırmadır. Seks terapisinin yetersiz kaldığı veya uygun olmadığı durumlarda yararlı olabilmektedir.
- **Bilinçli farkındalık terapisi:** Bu teknikte, “yaşanan ana” odaklanılmalıdır. Olumsuz düşünce ve deneyimler konusunda amaca yönelik ve yargılamaksızın farkındalık kazanılması hedeflenir. Bilişsel davranışçı terapide olumsuz düşüncenin temeline inilerek olumlu düşünce ile yer değiştirmesi sağlanmaya çalışılırken, bilinçli farkındalık terapisinde olumsuz düşüncenin sadece bir düşünce olduğu ve gerçeği yansıtmadığı kabul edilerek olumsuz düşüncenin etkisiz hale getirilmesi amaçlanır. Zihnin olumsuz düşüncelerden sıyrılması ve bu sayede odak noktasına cinsel zevk ve duymaların alınması sağlanmaktadır.

## 2. Medikal Tedavi

FSD için çok az farmakolojik tedavi onaylanmıştır. Hi-poaktif cinsel istek bozukluğu tedavisinde menopoz öncesi kadınlarda iki psikoaktif ajan (flibanserin ve bremelanotid), menopoz sonrası kadınlarda ise transdermal testosteron kullanılabilir. Diğer hormonal tedaviler (sistemik ve lokal) menopoz/vulvovajinal atrofi ile ilişkili cinsel ağrının genitoüriner sendromunu hafifletmek ve nihayetinde cinsel işlevin diğer boyutlarını iyileştirmek için kullanılabilir.

### **a. Hormon replasman tedavisi**

**Östrojen replasmanı:** Yaş ve menopozla östradiol seviyesi düşer. Östrojen düzeyi <50 pg/ml olursa cinsel sorunlar görülür. Östrojen tedavisini doğrudan cinsel

istek, uyarılma ve orgazmik bozuklukta kanıta dayalı etkinliği gösterilememiştir. Genital duyarlılığı artırmak, vajinal kuruluk ve yanmayı gidermek, sıcak baskmaları ve kemik erimesi gibi menopoza semptomları baskılamak ve iritatif üriner şikayetleri ortadan kaldırmak için tek başına ya da progesteron ve testosteronla değişik kombinasyonlar oluşturacak şekilde östrojen replasmanı yapılır. Östrojen kullanımına bağlı olarak meme kanseri, endometrial kanser, safra kesesi hastalıkları, tromboflebit, hipertansiyon ve kilo alma sorunları ile karşılaşılabilen bilinen ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Bu amaçla oral veya topikal östrojen preparatları veya vajene yerleştirilen ve düşük doz lokal östrojen salan halkalar kullanılabilir. Ciddi dispareni tedavisinde konjuge östrojen kullanımı FDA tarafından onaylanmış (seviye 1 derece A) etkin bir tedavi seçeneğidir. Östrojen yerine koyma tedavisinde, oral östrojen kullanımı dolaşımdaki SHBG'yi artırıp serbest testosteronu düşüreceğinden, topikal östrojen kullanımı tercih edilmelidir.

**Androjen replasmanı:** Androjen replasman tedavisi (oral, transdermal yama, implant vs) cinsel istek başta olmak üzere seksüel fonksiyonları anlamlı bir şekilde artırır. Androjen replasmanında hangi androjenin, hangi yoldan (oral, IM enjeksiyon, bukkal, subkütan implant, transdermal patch, krem, jel), hangi dozda, ne kadar süre ile kullanılacağı ve etkinliğin nasıl değerlendirileceği hususunda tam bir fikir birliği yoktur. Transdermal kullanılan ürünler ile olası yan etkiler en aza indirilir. Testosteron kullanan her hastada, laboratuvar ile serum testosteron düzeyi izlenmeli ve fizyolojik düzeyin üzerine çıkılmamalıdır. Androjen replasmanına başlamadan önce, kan östrojen seviyesine bakılmalı ve yeterli bulunmaz ise öncelikle östrojen replasmanı yapılmalıdır. Tedavi planlamasında kontrendike durumlar ve yan etkilerin neler olabileceği dikkate alınmalıdır. Ciddi kardiyovasküler patolojilerin varlığı, meme kanseri varlığı veya yüksek riskli durumlar, ağır polisitemi, hepatik hastalık veya yüksek riskli durumlar, ciddi akne ve kılınma varlığında kontrendikedir. Yan etkileri kılınma, alopesi, akne, ses kalınlaşması, klitoral hipertrofi, adet düzensizliği, kilo alma, dislipidemi ve hiperglisemidir. Yan etkiler doz ve süre bağımlı olup bir kısmında tedavi sonlandırıldıktan sonra geri dönüş mümkündür. Testosteron istek bozukluğunda en sık reçete edilen ilaçlardan biri olmasına rağmen FDA kadınlarda kullanımını onaylamamıştır. Buna rağmen çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda, perimenopozal, doğal ve/veya cerrahi postmenopozal kadınlarda hormonal tedaviye testosteronun eklenmesi ile sadece cinsel istek değil, aynı zamanda cinsel uyarılma ve orgazm

işlevinin de iyileştiği gösterilmiştir. Premenopozal kadınlarda testosteron tedavisi ile ilgili veriler tartışmalı olmakla birlikte cinsel istek azlığı olan premenopozal kadınlarda testosteron tedavisi ile cinsel istekte iyileşme gösterilmiştir. Androjen prekürsörü olan DHEA kullanımının perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda istek, uyarılma, orgazm ve cinsel memnuniyeti artırdığı gösterilmiştir. FDA, 2016 sonlarında dispareni ve vulvovajinal atrofi tedavisinde intravajinal DHEA kullanımına onay verdi.

**Tibolon:** Sentetik bir steroid olan Tibolon östrojenik, progestojenik ve zayıf androjenik bir üründür. Tibolon, dolaşımda SHBG'yi düşürüp serbest testosteronu artırarak androjenik katkı sağlar. Replasman tedavisinde kesintisiz 2.5 mg/gün dozunda kullanılır. Cinsel istek ve uyarılma puanlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir yükselme ve klitoral kanlanmada artış gösterilmiştir. Ciddi bir yan etki belirlenmemiştir. Vulvovajinal atrofi ve dispareni tedavisinde etkin kullanımı rapor edilmiştir (seviye 1 derece A).

**Oksitosin:** Doğal nanopeptiddir. İntranazal oksitosin kullanımı ile cinsel uyarılma, orgazmik yoğunluk ve seksten genel tatminde iyileşmeler bildirilse de çalışmaların kanıt düzeyi dolayısıyla rutin tedavide öneri düzeyi düşüktür.

#### b. Vazoaktif ajanlar

**PDE-5 inhibitörleri:** Erkeklerdeki kadar baskın olmasa da PDE-5 inhibitörleri cGMP katabolizmasını yavaşlatarak cGMP-NO üzerinden klitoris ve vajenin düz kaslarını gevşetir ve genital organlara kan akımını artırır. Kadın cinsel uyarılma bozukluklarının tedavisinde, tek başına ya da diğer vazoaktif ajanlarla birlikte kullanımları rapor edilmektedir. Ancak özel gruplar dışında etkinlik erektil disfonksiyondaki kadar başarılı değildir. Örneğin SSRI kullanımına sekonder cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde sildenafil oldukça faydalı bulunmuştur. Benzer şekilde bir çalışmada da menopoza giren kadınlarda sildenafil kullanılmış ve seksüel şikayetlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir. Cinsel istek ve uyarılma bozukluğu olan kadınlarda sildenafil tedavisini değerlendiren birçok çalışmada cinsel uyarılma, orgazm ve genel cinsel tatminde anlamlı iyileşmeler rapor edilmiştir. Medulla spinalis travmaları, diyabetik hastalar ve multiple sklerozda monoterapi veya testosteron kombinasyonları ile cinsel istek ve uyarılma alanlarında etkin kullanımı kaydedilmiştir. Klinik kullanımda kısmen düşük olan etkinlik ve kişiler arasındaki etki farklılıkları FSD'nin multifaktöryel etyolojisi ve kompleks yapısı ile açıklanmaya çalışılmıştır. FSD'de PDE-5

inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili güncel literatürde daha uygun hasta seçimi, kombine hormon replasmanları gibi faktörlerle eskiye nispetle çok daha başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Yan etkiler doza bağımlı olarak artmakta olup baş ağrısı, bulantı ve renkli görme %2 ile 6 arasında ilaç bırakma nedeni olarak rapor edilmiştir.

**Filibanserin (Addyi):** Nonhormonal bir ürün olan filibanserin 5-HT(1A) agonisti/5-HT2 antagonistidir. Pre ve postmenopozal kadınlarda hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD) tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak sadece premenopozal kadınlarda FDA onayı almıştır. Üst merkezlerde nörotransmitter dengesini düzenler (dopamin ve norepinefrini artırıp serotonini düşürür) ve bu merkezi etki ile ilişki sıklığı, istek, uyarılma ve orgazm yoğunluğunda artma gibi hemen her alanda cinsel işlev bozukluğunu giderir. Premenopozal hastalarda, 24 haftalık periyot boyunca her gece 100 mg filibanserin alanlar ile plasebo alan kadınlar karşılaştırıldığında cinsel tatminde filibanserin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Baş dönmesi, bulantı ve uykuya meyil gibi minör yan etkiler bildirilmiştir. 50 mg/günlük dozlarda da anlamlı klinik etkinlikler elde edilmekte, ancak optimal doz 100 mg olarak öne çıkmaktadır. Doz artımı ile yan etkilerde anlamlı artış kaydedilmemiştir.

**Bremelanotide:** Melanokortin reseptör agonistidir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda HSDD'de kullanımı 2019 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. İlaç, cinsel aktiviteden en az 45 dakika önce deri altı enjeksiyon (1,75 mg) olarak uygulanır. Özellikle cinsel istek ve cinsel tatminde artış sağladığı gösterilmiştir. Yaygın advers reaksiyonlar arasında mide bulantısı (%40; çoğunlukla ilk enjeksiyonda), kusma, kızarma, baş ağrısı ve hiperpigmentasyona neden olmaktadır. Bazı kadınların kan basıncında geçici bir artış olmuştur ve bremelanotid, kontrolsüz hipertansiyonu veya bilinen kardiyovasküler hastalığı olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Hayvan çalışmalarında fetal malformasyonlarla ilişkilendirilmiştir, bu nedenle etkili doğum kontrolü kullanıldığından emin olunmalıdır. Filibanserin ile karşılaştırıldığında bremelanotidin bir avantajı, her gün yerine beklenen cinsel aktiviteden önce alınması, potansiyel olarak riskleri ve yan etkileri azaltması ve günlük ilaç alma ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. İlişkili mide bulantısı ve kusma, bazı kadınlar için kabul edilebilirliğini sınırlayabilir. Menopoz sonrası kadınlar için şu anda onaylanmamış olmasına rağmen, bremelanotidin benzer şekilde etkili olmayacağına dair hiçbir fizyolojik neden yoktur; ancak potansiyel kardiyovasküler advers olaylar daha yaşlı bir popülasyon için riski artırabilir.

**Bupropion:** FDA'den depresyon için onaylı bir aminoketone antidepresandır. İngilterede sigara bırakma programlarında kullanılmaktadır. Norepinefrin ve dopamin gibi merkezi nörotransmitterler üzerine etkin (dopaminerjik aktiviteyi artırır). Bupropion'un premenopozal, postmenopozal, depresif yada depresif olmayan tüm uyarılma bozukluğu olan kadınlarda uyarılma fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Depresyonu olmayan HSDD'li kadınlarda cinsel isteği artırdığı ile ilgili kanıtlar var. Testosteron düzeyinin normal veya normalin biraz üstünde olması bupropion etkinliğini artırıyor. Son derece sınırlı ve katlanılabilir yan etkiler (baş ağrısı, döküntü, uykusuzluk) bildirilmiştir.

**Fentolamin ve Yohimbine:** Düz kas gevşemesi yoluyla vazodilatasyona neden olan  $\alpha$ -androjenik antagonistlerdir. Fentolamin'in, uyarılma bozukluğu olan menopozlu kadınlarda cinsel uyarılma ve lubrikasyonu iyileştirdiği gösterilmiş olmakla birlikte, yohimbin ile cinsel uyarılmada herhangi bir klinik iyileşme bildirilmemiştir.

**Apomorfine:** Üst merkezlerde cinsel istek ve uyarılmayı kontrol eden dopamini aktive ederek etki eder. FSD'de apomorfine kullanımı ile özellikle orgazmik bozukluğu olan kadınlarda daha belirgin olmak üzere cinsel uyarılma ve orgazm fazlarında objektif (uyarılabilir yapılarda engorjman ve vajinal lubrikasyon gibi) ve subjektif cevaplarda iyileşme bildirilmiştir. Günlük apomorfine kullanımı ile orgazm, cinsel ilişki ve tatmin olma sıklığında artış rapor edilmiştir.

**L-Arginin:** Nitrik oksit öncülü L-arginin içeren mikst besin takviyelerinin kullanımı ile hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel işlevin hemen her alanında iyileşmeler rapor edilmiştir.

**Prostaglandin E1:** Premenopozal ve post menopozal kadınlarda topikal kullanımı ile klitoral-vajinal yatakta kan dolaşımını anlamlı düzeyde artırdığı plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Uyarılma, orgazm ve genel cinsel tatmini artırdığı bildirilmiştir. Önemli bir yan etki gözlenmemiştir.

**Vajinal Diazepam:** Disparonide suppozotuar formunda kullanılmış, 26 hastanın 25'inde ağrıda anlamlı azalma bildirilmiş ancak cinsel işlev puanlarında anlamlı değişiklik olmamıştır.

### 3. Mekanik Cihazlar ve Fizyoterapi

**a. Klitoral vakum cihazı:** EROS klitoral vakum terapi cihazı FDA tarafından uyarılma ve orgazm bozukluklarında kullanım için onaylı bir üründür. Klitoris, vestibül ve labia minörlere haftada 3-4 kez, 2-3 ay süre ile her seansta 5-15 dk. olacak şekilde 8-10 mmHg negatif basınç uygulanır. Klitoral kan akımı, vajinal dolgunluk ve kayganlaşmayı anlamlı düzeyde artırdığı ve cinsel uyarılma başta olmak üzere cinsel işlevin bütün aşamalarını olumlu etkilediği, uyarılma ve orgazm bozukluklarını düzelttiği bildirilmiştir.

**b. Sakral nöromodülasyon (Interstim®):** İlgili sinirlerin iğne yardımı ile doğrudan veya deri üzerinden dolaylı olarak uyarılması sonucu bölgedeki damarsal yapılarda kanlanmada artış sağlanır. Yüzeysel problemler hem noninvasivdir hem de etkinlik bakımından iğne problemlerle aynıdır. Cinsel işlevin hemen her alanında skorlarda iyileşme kaydedilmektedir. Ancak yaşam kalitesi skorları ile cinsel işlevlerin skorları arasında bir korelasyon gözlenmemiştir.

**c. Vajinal dilatatörler:** Vaginismus veya vajinal penetrasyon bozukluğunda kökeni eskilere dayanan bir uygulamadır. Kırk üç hastalık bir hasta grubunda 12 hafta, haftada 5 kez 10 ila 15 dakika boyunca uygulanmış hastaların % 50'sinde sorunun tamamen çözüldüğü bildirilmiştir.

**d. Fizyoterapi:** Pelvik tabana manuel masaj, biyofeedback, elektiriksel uyarım gibi fizik tedavi uygulamaları ile pelvik taban bozukluğunun hazırlayıcı neden olduğu cinsel ağrı/penetrasyon bozukluğu başta olmak üzere cinsel işlev bozukluklarının hemen her alanında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu iyileşmeler öz değerlendirme formları gibi kalitatif yada elektromyografi vb cihazlarla kantitatif olarak ölçülmektedir.

**e. Botulinum Toxin A (Botox®):** Vajinismus, vulvodinia veya diğer penetrasyon bozukluklarının tedavisinde 1990'lardan beri çok sayıda küçük çalışma yapılmıştır. Bulbospongios ve bulbokavernöz kaslar başta olmak üzere vajinal giriş çevresindeki kaslara 20-40 IU gibi farklı protokoller ile başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. Ancak kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 4. Cerrahi Tedavi

**a. Sirkümsizyon (klitoral fimozis cerrahisi):** Kadınların yüzde 33'ünde klitoral fimozis belirlenmiş, 3 dereceye ayrılmış, 2 ve 3. derecelerde cerrahi (sirkümsizyon) önerilmiştir. Klitoral prepsiumun kesilmesi, cinsel uyarılmada klitorisin kolayca dışarı çıkmasını ve uyarılmasını sağlar. Cerrahi terapötik sirkümsizyon, kadın genital mutilasyonu (FGM) ile karıştırılmamalıdır. FGM, uyarılabilir genital yapıların çıkarılıp perinenin sadece idrar akışına fırsat verecek şekilde kapatıldığı bir tür sakatlandırma işlemi olup WHO başta olmak üzere sağlıkla ilişkili kişi, kurum ve kuruluşların karşı çıktığı bir işlemdir.

**b. Vestibülektomi:** Sınırlı sayıda prospektif randomize klinik çalışmanın sonuçlarından yola çıkılarak kronik vulvar ağrı ve disparoni ile karakterize olan kronik vulvar vestibülit sendromunun tedavisinde kolay, güvenli ve cerrahi dışı yöntemlerden daha etkin ve daha yüksek hasta memnuniyeti elde edilen bir tedavidir.

**c. Pelvik taban rekonstrüksiyonu:** Pelvik organ sarkması, idrar ve gayta kaçırma gibi pelvik taban bozukluğu olan kadınlarda, cinsel sağlık da bu durumlardan sıklıkla olumsuz etkilenmektedir. Rekonstrüktif cerrahi tedaviler çoğunlukla cinsel işlevleri olumlu etkilemekte ve cinsellikle ilişkili yaşam kalitesi skorlarını anlamlı şekilde artırmaktadır.

**d. Enfekte kistlerinin drenajı:** Konservatif tedavi başarısız olursa insizyon, drenaj ve zaman zaman da kistin ağızlaştırılması gerekebilir.

### 5. Sınıflandırılmayan Tedaviler

Israrlı cinsel uyarılma bozukluğu başta olmak üzere özel hasta tiplerinde olgu sunumları şeklinde başarılı tedavi seçenekleri raporlandırılmıştır. Paliperidone (dopamin D2 reseptör antagonisti), antiepileptikler, elektrokonvulsif terapi ve hipnoterapi bu grupta yer almaktadır.

Cinsel işlev bozukluklarında, FSD'nin alt tipine yönelik tedaviler Tablo 6, 7, 8 ve 9'da özetlenmiştir.

**TABLO 6.** Hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD)'nda tedavi

Bu grup hem en sık görülen hem de tedavide de en çok zorlanan gruplardan birisidir. HSDD için tedavi planlamasında cinsel isteği oluşturan üç bileşenden (dürtü, biliş ve motivasyon) biri veya birkaçında bozulma mevcuttur.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşam tarzı değişiklikleri           <ul style="list-style-type: none"> <li>Düzenli egzersiz</li> <li>Stres yönetimi</li> <li>İsrahat, gevşeme egzersizleri</li> <li>Sigara ve alkol alımının kontrol edilmesi</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Çift terapisi</li> <li>Partnerle ilişkide değişiklikler</li> <li>Partner ile seks hakkında konuşma</li> <li>Seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakolojik tedavi           <ul style="list-style-type: none"> <li>Testosteron</li> <li>Tibolon</li> <li>Bupropion</li> <li>Filibanserini</li> <li>Bremelanotide</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Psikoterapi</li> </ul>		

**TABLO 7.** Cinsel uyarılma bozukluğunda tedavi

Öncelikle uyarılma bozukluğunun alt tipi belirlenmeli ve tedavi bu doğrultuda planlanmalıdır.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşam tarzı değişiklikleri           <ul style="list-style-type: none"> <li>Sağlıklı beslenme</li> <li>Stres yönetimi</li> <li>Gevşeme egzersizleri</li> <li>Sigara ve alkol alımının kısıtlanması</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Çift terapisi           <ul style="list-style-type: none"> <li>Kadına ve partnerine cinsellik hakkında doğru bilgilendirme yapılması</li> <li>Partnerle ilişkide değişiklikler için motivasyon sağlanması</li> <li>Partnerin birbirleriyle seks hakkında konuşabilmesi</li> <li>Seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakolojik tedavi           <ul style="list-style-type: none"> <li>Östrojen</li> <li>Testosteron</li> <li>Tibolon</li> <li>Bremelanotide</li> <li>Bupropion</li> <li>Filibanserini</li> <li>Prostaglandin E1</li> <li>PDE-5 inhibitörleri</li> <li>L-arginin</li> <li>Kayganlaştırıcı jeller</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>EROS klitoral stimülasyon cihazı</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Psikoterapi</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cerrahi uygulamalar</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Persistan cinsel uyarılma bozukluğunda lokal anestezi, antiepileptik veya elektrokonvulsif terapi</li> </ul>		

**TABLO 8.** Orgazm bozukluğunda tedavi

Primer anorgazmik kadınlarda aşık bir organik sebep yoksa doğru bir cinsel eğitim, cinselliğini keşfe imkan tanıma ve mastürbasyon ödevleri gibi bilişsel davranışçı terapi yöntemi ile sonuç alınabilir. Kazanılmış anorgazmi, genellikle antidepresan ilaçlara ikincildir ve tedavinin yeniden düzenlenmesi ile iyileşebilir.
Bilişsel davranış tedavisi (seks terapisi) <ul style="list-style-type: none"> <li>Eğitim (kadının bedeninin tanınması hedeflenir)</li> <li>Sensate fokus</li> <li>Direkt mastürbasyon</li> </ul>
Seksüel uyarının artırılması (pozisyon değişikliği, vibratör vs)
Hormon yerine koyma tedavileri (östrojen, tibolon, testosteron)
Bupropion, Filibanserini
Nitrik oksit salınımlı sistemler (PDE-5 inhibitörleri, L-Arginin, Yohimbin)

**TABLO 9.** Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluklarında tedavi

Alta yatan bozuklukların düzeltilmesi
Seks teknikleri ve danışmanlık <ul style="list-style-type: none"> <li>Pozisyon değiştirme (kontrolün kadında olacağı pozisyonlar)</li> <li>Geri bildirim (rahatsızlıklarını paylaşma)</li> <li>Koit için acele etmemek (yeterli noncoital cinsel uyarımla cinsel uyarılma cevabını bekleme)</li> <li>Kayganlaştırıcı jel kullanımı</li> </ul>
Östrojenizasyon
SistematiK duyasızlaştırma, fizyoterapi, gevşemeegzersizleri
Ağrı yolağının değiştirilmesi (gabapentin)
Antidepresanlar (trisiklik, SSRI)
Psikoterapi
Cerrahi tedavi (vulvar vestibulektomi, kist drenajı)

## ÖZET

- Kadın cinsel işlev bozukluğu, cinsel istek eksikliği, uyarılma bozukluğu, orgazma ulaşamama, cinsel aktivite ile ağrı veya bu sorunların bir kombinasyonu gibi farklı biçimlerde olabilir. Bir işlev bozukluğunun teşhis edilebilmesi için cinsel sorunun kişisel sıkıntı ile ilişkilendirilmesi gerekir. Tedavi, cinsel işlev bozukluğu tanı veya tanılarına ve altta yatan fiziksel, psikolojik ve ilişki faktörlerine göre uyarlanmalıdır.
- Cinsel aktivite ile ilgili sorular açık uçlu ve yargılayıcı olmamalıdır. Bir hastanın cinsel partnerlerinin cinsiyeti veya sayısı ya da hastanın “cinsel aktiviteyi” nasıl yorumladığı hakkında varsayımlarda bulunulmamalıdır.
- Cinsel işlev bozukluğu nedeniyle tedavi planlanan kadınlar, altta yatan faktörler açısından tam olarak değerlendirilmelidir. Değerlendirme fiziksel ve pelvik muayeneyi içermelidir. Birçok hasta birden fazla sorunla başvurur ve etiyoloji multifaktöriyel olabilir (örneğin cinsel ağrısı ve libido azalması olan bir kadın). Cinsel işlevi değiştirebilecek tıbbi veya psikiyatrik durumlar (örneğin, depresyon, artrit, menopozun genitoüriner sendromu, pelvik ağrı, anemi, ilaçlarla ilgili cinsel sorunlar, idrar ve gayta inkontinansı) değerlendirilmeli ve diğer tedaviler düşünülmeden önce bu muhtemel etiyojiler tedavi edilmelidir. Yönetim planı yapılırken partnerlerin sorunları ortak olarak ele alınmalıdır. Çoğu kadın için farmakolojik olmayan seçenekler başlangıç tedavisi olmalıdır.
- İlk aşama tedavi önlemleri genellikle vajinal kayganlaştırıcılar ve nemlendiriciler, yaşam tarzı değişiklikleri (örneğin, stres ve yorgunluğun azaltılması, eşlerle geçirilen kaliteli zamanın artırılması, cinsel repertuarına yenilik getirilmesi ve vücut imajının iyileştirilmesi) ve çift ve/veya seks terapisini içerir.
- Bir seks terapistine veya çift danışmanına yönlendirmek, cinsel işlev bozukluğu için oldukça etkili bir müdahaledir. Psikiyatrik bozukluğu olan, özellikle psikotrop ilaç kullanan kadınlar için, cinsel işlevin yönetimi genellikle cinsel sorunu yöneten klinisyen ile hastanın psikiyatristi arasında iletişimi gerektirir. Pelvik fizyoterapistlere, pelvik taban hipertonusu (vajinismus), pelvik ağrı, idrar veya fekal inkontinans veya pelvik organ prolapsus dahil olmak üzere belirli sorunları ele almak için sıklıkla ihtiyaç duyulur.
- Farmakolojik tedavi, cinsel bir bozukluk (sürekli veya tekrarlayan ve belirgin sıkıntıya veya kişilere-

rası ilişkilerde zorluğa neden olan bir cinsel sorun) için tanı kriterlerini karşılayan kadınlarla sınırlandırılmalıdır. Cinsel işlev bozukluğu, genel tıbbi veya psikiyatrik bir durumun direkt sonucu şeklinde (örneğin, anksiyete ve depresyon) veya yalnızca bir maddenin/ilacın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olarak açıklanmamalıdır. Farmakolojik tedavi, farmakolojik olmayan müdahalelere yanıt vermeyen cinsel sorunları olan kadınlarla sınırlandırılmalıdır.

## SONUÇ

Cinsel sağlık, “sağlıklı birey olma” kavramının bir parçası olarak algılanmalıdır. Bu yönüyle cinsel fonksiyonlar, bireyleri fiziksel ve ruhsal sağlığının ve yaşam kalitesinin önemli bir bileşenidir. Kadınlarda cinsel işlev bozuklukları son derece sık görülmektedir. Bununla birlikte günümüzde cinsellik hakkında daha rahat konuşulabilmesi, hastaları bu konuda hekimlerden yardım talep etme konusunda motive etmektedir. Cinsel işlev bozukluklarında hastaların sıklıkla ilk olarak başvurdukları hekim grupları üroloji ve jinekoloji uzmanlarıdır. Dolayısıyla, özellikle de bu meslek gruplarında, cinsel terapi/danışmanlık konusunda spesifik olarak çalışan veya çalışmayan tüm hekimlerin bu bölümde ana hatlarıyla anlatılmış olan cinsel işlev bozukluklarına yaklaşımdaki ilk basamakları uygulayabilmeleri gerekmektedir. Bu doğrultuda, hekimin hastalara basit ve hedefe yönelik sorular yönelterek cinsel fonksiyonların normal olup olmadığını sorgulaması, sorunun tespiti ve hastanın uygun tedaviye yönlendirilmesindeki en temel ve ilk basamaktır.

## KAYNAKLAR

1. Edwards WM, Coleman E. Defining sexual health: a descriptive overview. *Arch Sex Behav.* 2004;33(3): 189-95.
2. Shah MB. Obesity and sexuality in women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009; 36(2):347-60
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-44.
4. Safdar F, Eng CLJ, Wai KL, Tey WS, Ang SB. Prevalence of female sexual dysfunction in allied health workers: a cross-sectional pilot study in a tertiary hospital in Singapore. *BMC Womens Health,* 2019; 14;19(1):137.
5. Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology.* Tenth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2012, Chap.30; p. 823-836.
6. Ostrzenski A1, Krajewski P, Ganjei-Azar P, Wasiatynski AJ, Scheinberg MN, Tarka S, Fudalej M. Verification of the anatomy and newly discovered histology of the G-spot complex. *BJOG.* 2014;121(11):1333-9.
7. Ostrzenski A. G-spot anatomy: a new discovery. *J Sex Med* 2012;9:1355-9.

8. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(11): 1012- 30.
9. Komisaruk BR, Sansone G. Neural pathways mediating vaginal function: the vagus nerves and spinal cord oxytocin. *Scand J Psychol*. 2003;44(3):241-50.
10. Giraldi A, Marson L, Nappi R, Pfaus J, Traish AM, Vardi Y, Goldstein I. Physiology of female sexual function: animal models. *J Sex Med*. 2004;1(3):237-53.
11. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of Estrogens and Estrogen-Like Compounds in Female Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med* 2016;13:305-316.
12. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, Laessøe NC, Lundqvist M, Cohen AS, Hougaard DM, Giraldi A. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med*. 2015;12(2):358-73.
13. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3489-510.
14. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatr Clin North Am*. 2003; 26(3):673-82.
15. Galdiero M, Pivonello R, Grasso LF, Cozzolino A, Colao A. Growth hormone, prolactin, and sexuality. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(8):782-94.
16. Kaplan H. Disorders of sexual desire and other new concepts and techniques in sex therapy. New York: Brunner/Hazel Publications; 1979.
17. Basson R. Human sex-response cycles. *Journal of sex & marital therapy*. 2001;27(1):33-43
18. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston: Little Brown & Company; 1966. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35:170.
19. Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. *J Urol*. 2000; 163(3):888-93.
20. Basson R, Althof S, Davis S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med*. 2004;1(1):24-34.
21. Arlington VA. American Psychiatric Association. Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Publishing, 2013.
22. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin North Am*. 2019 Jul;103(4):681-698.
23. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, Lee SW, Lewis R, Segraves RT. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*. 2016;13(2):135-43.
24. Latif EZ, Diamond MP. Arriving at the diagnosis of female sexual dysfunction. *Fertil Steril*. 2013; 100(4):898-904.
25. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet & gynecol*, 2008; 112(5), 970-978.
26. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Sex Med Rev*. 2016;4(3):197-212.
27. Verrilli L, Esposito-Smith M, Williams M. Sexual Health and Function in Menopause and Beyond. In *Challenges in Older Women's Health*. Springer, Cham; 2021 p. 185-199.
28. Hisasue S, Kumamoto Y, Sato Y, et al. Prevalence of female sexual dysfunction symptoms and its relationship to quality of life: a Japanese female cohort study. *Urology* 2005;65:143-8.
29. Çayan S, Yaman Ö, Orhan İ, Usta M, Başar M, Resim S, Açı R, Gümüş B, Kadioğlu A. Prevalence of sexual dysfunction and urinary incontinence and associated risk factors in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:303-8.
30. Su CC, Sun BYC, Jiann BP. Association of urinary incontinence and sexual function in women. *Int J Urol*. 2015;22(1):109-13.
31. Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med*. 2005;2 Suppl 3:133-45.
32. Choi H, Kim JH, Park JY, Shim JS, Lee JG, Yoon HY, Bae JH. Assessment of sexual dysfunction and determination of its risk factors in the Republic of Korea. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;125(1):60-4.
33. Vale FB, Coimbra BB, Lopes GP, Geber S. Sexual dysfunction in premenopausal women could be related to hormonal profile. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):145-147.
34. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, Lee SW, Segraves RT. Risk Factors for Sexual Dysfunction Among Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*. 2016; 13(2):153-67.
35. Kingsberg S, Althof SE. Evaluation and treatment of female sexual disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20 Suppl 1:S33-43.
36. Kammerer-Doak D, Rogers RG. Female sexual function and dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008;35(2):169-83
37. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191- 208.
38. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther*. 2000 Jan-Mar;26(1):25-40.
39. Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, et al: Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology*. 1999; 53: 481-486.
40. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, Coates K, Qualls C. A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(4):552-8.
41. Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR. Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav*. 1994;23(6):627-43.
42. Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D, Wunderlich G, Fu Y. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(2):357-364.
43. Wallen K, Lloyd EA. Female sexual arousal: genital anatomy and orgasm in intercourse. *Horm Behav*. 2011;59(5):780-92.
44. Kingsberg SA, Janata JW. Female sexual disorders: assessment, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am*. 2007;34(4):497-506.
45. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic Measures of Sexual Function in Women: A Review. *Fertil Steril*. 2009; 92(1): 19-34
46. McLean L, Brooks K. What does electromyography tell us about dyspareunia? *Sex Med Rev*. 2017, Mar 18:1-13.
47. Aydin S, Bakar RZ, Arioğlu Aydin Ç, Ateş S. Correlation between transperineal 3 dimensional ultrasound measurements of levator hiatus and female sexual function. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2017 Mar 9.
48. de Menezes Franco M, Driusso P, Bø K, Carvalho de Abreu DC, da Silva Lara LA, de Sá Rosa E Silva ACJ, Ferreira CHJ. Relationship between pelvic floor muscle strength and sexual dysfunction in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Int Urogynecol J*. 2017;28(6):931-936.



49. Leddy LS, Yang CC, Stuckey BG, Sudworth M, Haughie S, Sultana S, Maravilla KR. Influence of sildenafil on genital engorgement in women with female sexual arousal disorder. *J Sex Med.* 2012;9(10):2693-7.
50. Arnow BA, Millheiser L, Garrett A, et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience.* 2009;158(2):484-502.
51. Mohapatra S, Rath N, Agrawal A, Verma J. Management of female sexual dysfunction. *Delhi Psychiatry Journal*, 2013; 17 (2): 243-47.
52. Houman J, Feng T, Eilber KS, Anger JT. Female Sexual Dysfunction: Is It a Treatable Disease? *Curr Urol Rep.* 2016;17(4):28.
53. Peixoto C, Carrilho CG, Barros JA, Ribeiro TT, Silva LM, Nardi AE, Cardoso A, Veras AB. The effects of dehydroepiandrosterone on sexual function: a systematic review. *Climacteric.* 2017;20(2):129-137.
54. Wählin-Jacobsen S, Kristensen E, Pedersen AT, Laessøe NC, Cohen AS, Hougaard DM, Lundqvist M, Giraldo A. Androgens and Psychosocial Factors Related to Sexual Dysfunctions in Premenopausal Women. *J Sex Med.* 2017;14(3):366-379.
55. Nappi RE, Tiranini L, Martini E, Bosoni D, Righi A, Cucinella L. Medical Treatment of Female Sexual Dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2022 May;49(2):299-307.
56. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NMI Study. *Menopause.* 2006;13(5):770-9.
57. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004509.
58. Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, et al. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric.* 2011;14(6):661-8.
59. Worsley R, Santoro N, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Hormones and Female Sexual Dysfunction: Beyond Estrogens and Androgens--Findings from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine. *J Sex Med.* 2016;13(3):283-90.
60. Behnia B, Heinrichs M, Bergmann W, Jung S, Germann J, Schedlowski M, Hartmann U, Kruger TH. Differential effects of intranasal oxytocin on sexual experiences and partner interactions in couples. *Horm Behav.* 2014;65(3):308-18.
61. Feng C, Hackett PD, DeMarco AC, Chen X, Stair S, Haroon E, Ditzen B, Pagnoni G, Rilling JK. Oxytocin and vasopressin effects on the neural response to social cooperation are modulated by sex in humans. *Brain Imaging Behav.* 2015;9(4):754-64.
62. Gao L, Yang L, Qian S, Li T, Han P, Yuan J. Systematic review and meta-analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of female sexual dysfunction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;133(2):139-45.
63. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S; Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2333-8.
64. Cavalcanti AL, Bagnoli VR, Fonseca AM, et al. Effect of sildenafil on clitoral blood flow and sexual response in postmenopausal women with orgasmic dysfunction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(2):115-9.
65. Katz M et al. Efficacy of ibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med.* 2013;10(7):1807-15.
66. Reviriego C. Flibanserin for female sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc).* 2014;50(8): 549-556.
67. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(3):339-42.
68. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. *BJU Int.* 2010;106(6):832-9.
69. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol.* 2011;25(3):370-8.
70. Belkin ZR, Krapf JM, Goldstein AT. Drugs in early clinical development for the treatment of female sexual dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(2):159-67.
71. Raina R, Pahlajani G, Khan S, Gupta S, Agarwal A, Zippe CD. Female sexual dysfunction: classification, pathophysiology, and management. *Fertil Steril.* 2007;88(5):1273-84.
72. Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Fredotovich N. A double-blind randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med.* 2004;1(2):209-14.
73. Bottari A, Belcaro G, Ledda A, et al. Lady Prelox® improves sexual function in post-menopausal women. *Panminerva Med.* 2012;54(1 Suppl 4):3-9.
74. Bottari A, Belcaro G, Ledda A, Luzzi R, Cesarone MR, Dugall M. Lady Prelox® improves sexual function in generally healthy women of reproductive age. *Minerva Ginecol.* 2013; 65(4):435-44.
75. Liao Q, Zhang M, Geng L, et al. Efficacy and safety of alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study in Chinese population. *J Sex Med.* 2008;5(8):1923-31.
76. Dirim A, Goren MR, Peskircioglu L. The effect of topical synthetic prostaglandin E1 (misoprostol) on clitoral hemodynamics. *J Sex Med.* 2011;8(3):800-5.
77. Billups KL. The role of mechanical devices in treating female sexual dysfunction and enhancing the female sexual response. *World J Urol.* 2002;20(2):137-41.
78. Munarriz R, Maitland S, Garcia SP, Talakoub L, Goldstein I. A prospective duplex Doppler ultrasonographic study in women with sexual arousal disorder to objectively assess genital engorgement induced by EROS therapy. *J Sex Marital Ther.* 2003;29 Suppl 1:85-94.
79. Banakhar M, Gazwani Y, Kelini ME, Al-Shaiji T, Hassouna M. Effect of sacral neuromodulation on female sexual function and quality of life: Are they correlated? *Can Urol Assoc J.* 2014;8(11-12):E762-7.
80. Peters KM. Pudendal neuromodulation for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10(4): 908-11.
81. Mohktar MS, Ibrahim F, Mohd Rozi NF, et al. A quantitative approach to measure women's sexual function using electromyography: a preliminary study of the Kegel exercise. *Med Sci Monit.* 2013;19:1159-66.
82. Kim HN, Ryu J, Kim KS, Song SW. Effects of yoga on sexual function in women with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *J Sex Med.* 2013;10(11):2741-51.
83. Goldfinger C, Pukall CF, Thibault-Gagnon S, McLean L, Chamberlain S. Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy and Physical Therapy for Provoked Vestibulodynia: A Randomized Pilot Study. *J Sex Med.* 2016;13(1):88-94.
84. Munarriz R, Talakoub L, Kuohung W, et al. The prevalence of phimosis of the clitoris in women presenting to the sexual dysfunction clinic: lack of correlation to disorders of desire, arousal and orgasm. *J Sex Marital Ther.* 2002;28 Suppl 1:181-5.
85. Kroft J, Shier M. A novel approach to the surgical management of clitoral phimosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(5):465-71.
86. Abdulcadir J, Rodriguez MI, Say L. A systematic review of the evidence on clitoral reconstruction after female genital mutilation/cutting. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;129(2):93-97

87. Biglu MH, Farnam A, Abotalebi P, Biglu S, Ghavami M. Effect of female genital mutilation/cutting on sexual functions. *Sex Reprod Healthc.* 2016;10:3-8.
88. Kliethermes CJ, Shah M, Hostetter S, Gavard JA, Steele A. Effect of Vestibulectomy for Intractable Vulvodynia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(7):1152-1157.
89. Swanson CL, Rueter JA, Olson JE, Weaver AL, Stanhope CR. Localized provoked vestibulodynia: outcomes after modified vestibulectomy. *J Reprod Med.* 2014;59:121-6.
90. Ulrich D, Dwyer P, Rosamilia A, Lim Y, Lee J. The effect of vaginal pelvic organ prolapse surgery on sexual function. *Neurourol Urodyn.* 2015;34(4):316-21.
91. Uçar MG, İlhan TT, Şanlıkan F, Çelik Ç. Sexual functioning before and after vaginal hysterectomy to treat pelvic organ prolapse and the effects of vaginal closure techniques: a prospective randomised study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:1-5.
92. Fountoulakis KN, Tegos T, Goulis DG, Nimatoudis I, Kimiskidis V. Treatment of a female patient with persistent genital arousal and Parkinson's disease with paliperidone. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(1):98-99.
93. Jackowich RA, Pink L, Gordon A, Pukall CF. Persistent Genital Arousal Disorder: A Review of Its Conceptualizations, Potential Origins, Impact, and Treatment. *Sex Med Rev.* 2016;4(4):329-42.
94. Elkins GR, Ramsey D, Yu Y. Hypnotherapy for persistent genital arousal disorder: a case study. *Int J Clin Exp Hypn.* 2014;62(2):215-23



Samet ŞENEL, Yavuz KARACA, Murat DURSUN, Ateş KADIOĞLU

## A. EPİDEMİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Penis eğrilikleri konjenital penil kurvatür ve Peyronie hastalığı olmak üzere farklı mekanizmalara sahip iki alt hastalık grubu altında değerlendirilmelidir.

Konjenital penil kurvatür (KPK), tunika albugineanın tek taraflı kompliyansının azalmasıyla ilişkili nadir görülen bir klinik durumdur. Genel popülasyonda prevalansı % 0.04 ile % 0.6 arasında değişmektedir. Hastalar tipik olarak ergenlik sonrası dönemde, ereksiyon sırasında deformitenin daha belirgin hale geldiği dönemde başvururlar. KPK'lı hastalarda deviasyon çoğunlukla ventral veya ventrolateraldir. İzole ventral eğrilikler tüm KPK vakalarında %70'e varan oranlarda bildirilmektedir. KPK hastalarının normal popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek (+2 SD) penis uzunluğuna sahip olduğu bilinmektedir.

Peyronie hastalığı ilk kez on sekizinci yüzyılda François Gigot de la Peyronie tarafından tanımlanan penil tunika albugineada aşırı ve anormal kollajen komponentlerin birikimine bağlı olarak meydana gelen fibrotik transformasyon ile karakterize lokalize bağ dokusu hastalığıdır. Buna bağlı olarak tunika albugineada fibrotik plaklar, penil kurvatür, kısılma, ağrı ve erektil disfonksiyon ile ilişkilidir. Penil kurvatür hastaların %21-48'sinde kötüleşir, % 36-67'sinde stabilize olur, hastaların %3- 13'ünde ise spontan iyileşme meydana gelebilir. Ağrı ise hastaların %90'ında başlangıçtan sonra 12 ay içinde kaybolmaktadır. Prevalansı % 0.4-20.3 olarak bildirilmiştir. Sıklıkla 50-60 yaş aralığında görülse de 40 yaş altı hastalarda da (prevalans %1.5-6.9) görülebilmektedir. Risk faktörleri arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kardiyopati, otoimmün hastalıklar, erektil disfonksiyon, sigara ve aşırı alkol kullanımı, düşük testosteron düzeyi ve pelvik cerrahi yer almaktadır.

Peyronie hastalığının etiyopatogeneziyle ilgili hipoteze göre mikrotravmaya bağlı sinüzoidal doku ile tunika albugineanın iç tabakası arasında meydana gelen ayrışma sonucunda tunika albuginea ile korpus kavernozum arasındaki bağ dokusu kılıfında mikro hematoma oluşur. Sonuç olarak inflamatuvar yanıt oluşmakta ve salgılanan transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) etkisiyle fibroblastların myofibroblastlara dönüşümü sağlanmaktadır. Böylece ekstrasellüler matriks üretimi ile fibrosiz süreci başlamaktadır.

Peyronie hastalığının gelişimi iki faza ayrılmaktadır. Aktif inflamatuvar faz (akut faz), ağrılı ereksiyon, tunika albugineada palpabl nodül veya plak ve penil kurvatürün ilerlemesi ile ilişkilidir. Klinik olarak bu dönemde ilk semptom penil deformite (% 52-94), ağrı (% 20-70) veya palpable plak (% 39) olabilir ve 3-12 ay sürmektedir. Fibrotik faz (kronik faz) ise sert (bazen kalsifiye) plağın meydana geldiği, ağrının sona erdiği ve deformitenin stabilize olduğu fazdır.

## B. TANISAL DEĞERLENDİRME

Penil kurvatürün ilk değerlendirilmesi deformite, ereksiyon sırasında ağrı, palpabl plak veya nodül ve özellikleri, penis uzunluğu ve erektil fonksiyon hakkında bilgi edinmeyi içermektedir. Klinik pratikte kullanılmak üzere hastalığa özel bir sorgu formu (Peyronie's Disease Questionnaire) geliştirilmiştir. Bu formda, PH'nın psikososyal etkilerini ve tedaviye yanıtı ölçmek amacıyla "penisteki ağrı", "psikolojik ve fiziksel semptomlar" ve "semptom rahatsızlığı" olmak üzere 3 farklı alan dikkate alınmıştır.

Deformitenin objektif ölçümü hastalığın progresyonunun değerlendirilmesi ve tedavi kararının verilmesinde önem arz etmektedir. Cerrahi tedavi kararı, ancak kurvatürün ve semptomların stabil seyrettiği

en az 3-6 aylık dönemi ifade eden kronik fazda verilebilir. Ancak akut faz döneminin 18 aya kadar sürebileceği bilinmelidir. Bunun yanı sıra komplike kurvatür varlığında cerrahi yaklaşım da değişebilir. Hastaların % 20-50'si penis eğriliği açısını doğru olarak tahmin edemediğinden deformitenin objektif değerlendirilmesinde doğal ereksiyonda kendi kendine fotoğraf, vakum yardımcı ereksiyon veya vazoaktif ajanın intrakavernoz enjeksiyon ile ereksiyon oluşturulması metodları kullanılabilir. Bir çalışmada intrakavernoz enjeksiyon ile ereksiyon oluşturulmasının self fotoğraf ve vakum yardımcı ereksiyona göre daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Buna göre intrakavernoz enjeksiyon ve stimülasyon (CIS) testinin, deformiteyi değerlendirmede en geçerli yöntem olduğu söylenebilir.

Deformitenin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise üç boyutlu grafik yazılımı ile dizayn edilmiş penis modelleri üzerinden yapılan ölçümlerdir. Kızılötesi kamera ve üç boyutlu grafik yazılımı kullanılarak yapılan 3D fotoğraflama, penis eğriliğini otomatik olarak hesaplamak, kompleks penil deformiteleri tanımlamak ve penis hacmini ölçmek için kullanılabilir. Yapılan çalışmalar üç boyutlu baskı kullanılmasıyla kompleks deformitelerin değerlendirilmesinde, notching ve narrowing varlığını ortaya koymada self fotoğraftan daha iyi olduğunu ancak CIS testinden iyi olmadığını göstermiştir.

Plak boyutu, lokasyonu, şekli ve kalsifikasyon durumunu değerlendirmede palpasyon, ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. Ancak Peyronie hastalığında tedavi kararı kurvatürün derecesi ve erektil fonksiyon ile ilişkilidir. Bu açıdan tanısal değerlendirmede görüntüleme yöntemleri rutin olarak önerilmemektedir. Penil renkli Doppler USG ise ED'si olan hastalarda cerrahi girişim öncesi, penil hemodinami ve vasküler ana-tomiyi değerlendirmek için yapılabilir.

Peyronie hastalığının aktif fazı penil deformitede progresif değişikliğin devam etmesi ve lokal inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak oluşan ağrının varlığıdır. Buna rağmen ağrı, olguların % 50'sinde başvuru sebebi olurken Peyronie hastalığı sürecinde ağrı tarifleyen hastaların oranı % 20-70'tir.

Penis boyunda kısılma, Peyronie hastalığında % 80'e kadar görülebilen bir diğer semptomdur. Bunun yanı sıra uygulanacak cerrahi tedavilere bağlı olarak da kısılma görülebilir. Bu açıdan, penis boyu ölçümünün Peyronie hastalığının objektif değerlendirilmesinin bir parçası olarak düşünülmesi gerekmektedir. CIS testi sonrası erekte haldeki penis, suprapubik yağ yastığına yerleştirilmiş bir cetvel yardımıyla glans ucuna kadar

ölçülmelidir (18). Her ne kadar gerilmiş penis boyu ile erekte penis boyu ölçümlerinin korele olduğu bilinse de Peyronie hastalığında penis boyu, deformite göz önünde bulundurularak kurvatürün konkav ve konveks alanından ayrı ayrı ölçülmelidir.

Erektil disfonksiyon, Peyronie hastalığında % 20-54 oranında görülmektedir. Erektil disfonksiyon varlığı Peyronie hastalığında tedavi seçeneğini değiştireceğinden ilk değerlendirmede mutlaka sorgulanmalıdır. Peyronie hastalığının cerrahi tedavi ile düzeltilmesi sonrası gelişen de novo erektil disfonksiyon veya varolan erektil disfonksiyonun kötüleşmesi için en önemli öngörücü faktör preoperatif erektil kapasitedir. Erektil disfonksiyon tarifleyen hastalarda ereksiyon kalitesi, Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi (IIEF) gibi onaylanmış sorgulama formları kullanılarak değerlendirilebilir. Bununla beraber bu hastalarda intrakavernozal enjeksiyonlar ile vazoaktif ajanlar kullanılarak oluşturulacak artifisyel ereksiyonlar, hastaların erektil kapasiteleri hakkında daha objektif bilgiler vererek tedavi seçiminde de yardımcı olacaktır. Avrupa ve Amerika Üroloji kılavuzları medikal tedaviyle koitus için yeterli ereksiyon sağlanamayan hastalarda deformitenin ve erektil disfonksiyonun düzeltilmesi için penil protez implantasyonu önermektedir.

## C. TEDAVİ

Peyronie hastalığında uygun tedavinin belirlenmesi; hastalığın evresi, ağrının varlığı, eğriliğin şiddeti ve yönü, penis uzunluğu ve hastanın erektil durumu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Peyronie hastalığının tedavi seçenekleri arasında konservatif ve cerrahi tedaviler yer almaktadır. Akut fazda konservatif tedavi yöntemleri tercih edilirken kronik fazda cerrahi tedaviler uygulanmaktadır.

### 1. Konservatif tedavi

Konservatif tedavi Peyronie hastalığının akut fazında ağrıyı azaltmak ve hastalık progresyonunu önlemek için tercih edilir. Konservatif tedavi seçenekleri arasında oral, intralezyonal, topikal tedaviler, traksiyon cihazları, multimodal tedaviler, ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi ve vakum ereksiyon cihazı yer almaktadır.

#### a. Oral tedaviler

**Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):** Avrupa Üroloji Kılavuzları Peyronie hastalığının akut fazında ağrı palyasyonu sağlamak için NSAİİ kullanımını önermektedir.

**Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5i):** PDE5i erektil disfonksiyonda sık kullanılan tedavi seçeneğidir. PDE5i'nin PD'de kullanımı ile ilgili öne çıkan mekanizma, kollajen 1 sentezinin downregülasyonu, oksidatif stress ile ilişkili inflamatuvar yanıtı baskılama, fibroblast ve myofibroblastların apoptozisini indüklemeye ve fibrosis sürecini tersine çevirme işlevidir. Bunun yanı sıra PDE5 inhibisyonu siklik guanozin monofosfat düzeyini artırır, protein kinaz G'nin aktivasyonu TGFβ1 ekspresyonunda downregülasyona sebep olur. Chung ve arkadaşlarının çalışmasında 35 hastaya altı ay süreyle düşük doz (2.5 mg) günlük tadalafil tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin sonunda hastaların % 69'unda septal skarda azalma ve IIEF-5 skorunda artış gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, akut fazda Peyronie hastalığı olan 19 hastaya üç ay boyunca günlük tadalafil 5 mg tedavisi uygulanmıştır. Hastaların % 61'inde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ortalama kurvatür derecesi azalmış ve plak boyutu stabil kalmıştır. 133 hastanın dahil edildiği güncel bir retrospektif kohort çalışmasında tadalafilin akut fazda kurvatür progresyonuna etki etmediği ancak ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. 199 hastanın dahil edildiği bir başka güncel karşılaştırmalı analizde üç ay süreyle düşük doz tadalafil tedavisi alan hasta grubunda penil kurvatür progresyon oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (% 25.9 vs % 39.7). Bunun yanı sıra erektil fonksiyon ve Peyronie hastalığı ilişkili semptomlarda iyileşme gösterilmiştir. Avrupa Üroloji Kılavuzları Peyronie hastalığında eşlik eden erektil disfonksiyonu varsa veya deformite koitusu engel oluyorsa PDE5i kullanımını önermektedir.

## b. İntralezyonal tedaviler

Farmakolojik ajanların lezyon içine uygulanması ilacın plak içerisinde daha yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlamaktadır. Bunun yanı sıra sert ve kalsifiye plaklara yönelik intralezyonal enjeksiyon daha zorludur.

**Kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil ve nikardipin):** Kalsiyum kanal blokerlerinin antifibroblastik ve kollajenaz aktive edici özellikleri iyi bir şekilde gösterilmiştir. 140 Peyronie hastalığı olan hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinin kurvatür ve erektil disfonksiyon iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra intralezyonal verapamil enjeksiyonunun kullanıldığı en geniş serili randomize plasebo kontrollü çalışmada salin enjeksiyonuna üstünlüğü gösterilememiştir. Avrupa Üroloji Kılavuzları, intralezyonal kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile ilgili ilişkili sonuçlar olduğunu bildirmiş ve tedavi önerisi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.

**Klostridyum kollajenaz:** Klostridyum kollajenaz, *Clostridium Hystoliticum* bakterisinden izole edilerek elde edilen ve selektif olarak kollajeni hedef alan bir ajan olduğundan son yıllarda etkinliği en çok araştırılan intralezyonal tedavi metodu olmuştur. IMPRESS çalışmalarında enjeksiyon tekniği, ideal hasta seçimi, enjeksiyon dozu ve sıklığı üzerine durulmuştur. Bu çalışmalarda 18 yaş üstü, kronik fazda Peyronie hastalığı olan (12 aydan fazla süredir Peyronie hastalığı olan ve en az üç ay süreyle deformitesi stabil kalan) ve erektil disfonksiyonu olmayan hastalarda kullanımı önerilmiştir. Bu çalışmalarda tam kapsamlı bir klostridyum kollajenaz tedavisinin, her biri 48-72 saat arayla uygulanan iki enjeksiyonu içeren dört enjeksiyon döngüsünden oluştuğu; döngüler arasında alt hafta olması gerektiği bildirilmiştir. İki büyük çift kör randomize plasebo kontrollü faz 3 çalışma sonuçlarına göre 30-60° kurvatürü olan hasta grubunda ortalama 14.8° (% 33.8); 61-90° kurvatürü olan hasta grubunda ise ortalama 25.5° (%23.3) düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ciddi kurvatürü olan hastalarda rezidü kurvatürlerin ek tedavi ihtiyacı olması sebebiyle ciddi kurvatürlerin tedavisinde kullanımı önerilmemiştir.

Klostridyum kollajenaz tedavisinde başarıyı öngörmek için Cocci ve ark. tarafından 135 hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif bir çalışmada kurvatür derecesi, dorsal veya lateral kurvatür varlığı ve kalsifikasyonun olmaması prediktif faktörler olarak gösterilmiştir. Ramasamy ve ark. yapmış oldukları çalışmada 4 yıldan fazla süredir Peyronie hastalığı olan ve 1-2 yıllık periyotta semptomu olmayan, kurvatürü 30-60° olan IIEF > 17 olan ve kalsifikasyonu olmayan/sınırlı olan hasta grubunun tedaviye iyi yanıt verdiği ve bu hasta grubuna yüksek doz (0.9 mg) klostridyum kollajenaz dört enjeksiyon şeklinde önerilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında klostridyum kollajenaz tedavisi Avrupa Üroloji Kılavuzları tarafından 30° üzerinde dorsal veya lateral kurvatürü olan ve cerrahi tedavisi tercih etmeyen stabil Peyronie hastalığı olan hastalara önerilmektedir.

**İnterferon α2B:** Etkinliği araştırılmış bir diğer intralezyonal tedavi ajanı da interferon α2B'dir. In-vitro çalışmalarda interferon α2B'nin kollajen üretiminde inhibisyon sağladığı ve kollajenaz aktivitesini artırdığı, böylece antifibrotik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Hellstrom ve ark. interferon α2B'nin kurvatür derecesini, plak yükünü ve lokal ağrıyı azaltmada saline göre etkili ve üstün olduğunu göstermişlerdir. Bir başka retrospektif çalışmada özellikle 30° altındaki kurvatürlerde etkinliği gösterilmiş ve enjeksiyon sayısının ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Avrupa Üroloji Kıla-

vuzları intralezyonal interferon  $\alpha$ 2B tedavisini 30° üzerinde, stabil, dorsal veya lateral kurvatürü olan ve minimal invaziv tedavi istemi olan hastalara düşük öneri derecesi ile önermektedir.

**Hyaluronik asit:** Hyaluronik asidin antiinflamatuvar, oksidatif stresi azaltıcı ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi, Peyronie hastalığının tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalara kapı aralamıştır. Gennaro ve ark. yapmış oldukları çalışmada intralezyonal hyaluronik asit tedavisi uygulanan hastalarda plak volümünde azalma, kurvatürde iyileşme ve IIEF skorunda iyileşme gösterilmiştir. Bu hastaların % 20.7'sinde 24 aylık takip sonrasında rezidü kurvatür kalmadığı bildirilmiştir. Avrupa Üroloji Kılavuzu tarafından penil kurvatür, plak boyutu ve ağrıyı azaltmak için kullanımı klinik çalışmalar hariç önerilmemektedir.

**Botulinum toksin:** Antifibroblastik etkinliğinden esinlenilerek Peyronie hastalığında botulinum toksin kullanımıyla ilgili yapılan tek çalışmada kurvatür derecesi, plak boyutu ve ağrıda azalma etkisi gösterilmiş olsa da öneri için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır.

**Steroid:** Cipollone ve ark. tarafından yapılan yalnızca bir randomize çalışmada Peyronie hastalığında intralezyonal steroidin etkinliğini araştırılmış ve plak hacmi, penis eğriliği veya ağrı palyasyonu açısından plaseboya göre ek fayda gözlemlenmemiştir. Avrupa Üroloji Kılavuzu tarafından bu tedavi metodu önerilmemektedir.

**Plateletten zengin plazma (PRP):** PRP tedavisi, trombositlerin içeriğindeki büyüme faktörlerinin ayrıştırılarak suprafizyolojik dozda uygulanması prensibine dayanmaktadır. Achraf ve ark. yaptığı bir çalışmada Peyronie hastalığı olan hastalara, 2 ay boyunca 15 günde bir intralezyonal PRP uygulanmış ve 9. aya kadar olan takiplerinde deformitede iyileşme, cinsel ilişki sırasında ağrının azalması ve erektil fonksiyonlarda iyileşme gösterilmiştir. Avrupa Üroloji Kılavuzu'nda etkinliği kanıtlanana dek deneysel bir tedavi metodu olarak düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.

### c. Topikal tedaviler

**H-100:** H-100, Peyronie hastalığının akut fazına yönelik olarak tasarlanmış yeni bir topikal ajandır. Jelin içeriğinde, transdermal bir taşıyıcı madde olarak emu yağı, antifibrotik ajan olarak kalsiyum kanal blokleri nikardipin ve serbest oksijen radikallerini hedef alan

antiinflamatuvar ajan olarak süperoksit dismutaz bulunmaktadır. Randomize, prospektif, plasebo kontrollü bir pilot çalışmada, H-100 kullanımının, ortalama gerilmiş penis uzunluğunda (% 22.6), ortalama kurvatür derecesinde (% 40.8) ve ortalama ağrı düzeyinde (% 85.7) iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Avrupa Üroloji Kılavuzu'na göre öneri için yeterli veri bulunmamaktadır.

### d. Diğer tedaviler

**Penil traksiyon tedavisi:** Penil traksiyon tedavisi miyofibroblast aktivitesini azaltarak ve matris metallopeptidaz up-regülasyonu yoluyla kollajen remodelingi oluşturur ve böylece Peyronie hastalığında hastalık modifikasyonu sağlamaktadır. Moncada ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca günde 3-8 saat süreyle penil traksiyon tedavisi uygulanan hasta grubunda kurvatür derecesinde anlamlı azalma gösterilmiştir. Bir başka çalışmada penil traksiyon tedavisi ile kurvatürde minimal iyileşme ve penis boyunda artış bildirilmiştir.

**Vakum ereksiyon cihazları:** Vakum ereksiyon cihazları, arteryel kan akımında artış ve kavernozaal düz kas relaksasyonu ile doku deformitesinde remodeling sağlama prensibiyle kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda düzenli kullanım ile hastaların % 90'ında kurvatürde stabilizasyon veya iyileşme olduğu gösterilmiştir. Etkinlik için günde altı saatten fazla ve akut fazda kullanımı önerilmektedir. Avrupa Üroloji Kılavuzları, penil traksiyon tedavisi ve vakum ereksiyon cihazlarını deformitenin düzeltilmesi için multimodal tedavinin bir parçası olarak düşük öneri düzeyinde önermektedir.

**Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT):** Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin Peyronie hastalığında tedavi edici etki mekanizmaları, plağın parçalanması ve neovaskülarizasyon ile plak lizisini tetikleyen inflamasyonun upregülasyonudur. Peyronie hastalığında ESWT'nin etkinliğini değerlendiren prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada ağrının, hastalığın doğal seyrine göre daha hızlı çözüldüğü bildirilmiştir. Avrupa Üroloji Kılavuzu, ESWT'nin akut fazda ağrı palyasyonu için kullanımını önermekle birlikte, kurvatür ve plak boyutunda iyileşme için kullanımını önermemektedir.

**Multimodal tedavi:** Peyronie hastalığının akut faz tedavisi için farklı oral ilaçların kombinasyonu kullanılabilir. Ancak hangi ilaçların kombine edilebileceği veya optimum ilaç dozu konusunda bir fikir birliği yoktur.

Bununla beraber intralezyonel verapamil tedavisinin tek başına ve antioksidanlar ve lokal diklofenak ile kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışmada kombinasyon tedavisinin ağrıyı azaltmada monoterapiye göre üstün olduğu gösterilmiştir. Avrupa Üroloji kılavuzlarında, penil traksiyon tedavisi ve vakum ereksiyon cihazı tedavisinin multimodal tedavinin bir parçası olarak intralezyonel tedaviler ile kombinasyonunun penis eğriliğini azaltabileceği ve penis uzunluğunu artırabileceği bildirilmektedir.

## 2. Cerrahi tedavi

Cerrahinin potansiyel sonuçları ve riskleri hakkında hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Böylece hem hastanın bilinçli bir karar vermesi hem de sonuçlara yönelik makul beklentiler içinde olması sağlanmış olur. Hasta ile üzerinde konuşulabilecek başlıca konular arasında rezidüel kurvatür, tekrarlayan kurvatür riski, erektil disfonksiyon, penil hissizlik ve uyuşma, gecikmiş ejakülasyon, penil kısıltma riski, elle dokunulduğunda dikişlerin ciltaltında hissedilme ihtimali sayılabilir.

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisindeki teknikler 3 ana başlıkta sayılabilir:

- Tunikal kısaltma teknikleri
- Tunikal uzatma teknikleri
- Penil protez yerleştirilmesi

Cerrahi tekniğe karar verirken; kurvatürün derecesi, penis uzunluğu, erektil disfonksiyon varlığı ve varsa farmakoterapiye yanıtı, kompleks deformite(kum saati, menteşe) varlığı dikkate alınması gereken faktörlerdir.

Cerrahi tekniğin seçimiyle ilgili net ayrımlar olmakla beraber;

- Eretil fonksiyonu iyi olan, kompleks deformitesi olmayan, yeterli penil uzunluğa sahip, eğriliği şiddetli olmayan (<60°) hastalarda tunikal kısaltma prosedürleri
- Eretil fonksiyonu iyi olan, kompleks deformiteleri olan, yeterli penil uzunluğa sahip olmayan veya şiddetli penil eğriliği olan hastalarda (>60°) tunikal uzatma prosedürleri
- Hastanın medikal tedaviye yanıt vermeyen erektil disfonksiyonu varsa düzeltme cerrahisi ile birlikte veya tek başına penil protez yerleştirilmesi hastalar için daha uygun tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir.

### a. Tunikal kısaltma teknikleri

Tüm kısaltma yöntemlerinde temel prosedür eğriliğin karşı tarafındaki tunikal kısmın kısaltılmasına daya-

nır. Birçok cerrahi plikasyon tekniği tanımlanmıştır. Penis uzunluğunun yeterli olduğu, medikal tedaviye yanıtız erektil disfonksiyonun olmadığı, şiddetli eğriliği olmayan hastalarda tunikal kısaltma teknikleri kullanılabilir.

**Nesbit Prosedürü:** Nesbit'in 1965 yılında yayınladığı üç vakalık bildiri ile duyurduğu bu teknik; maksimum kurvatürün karşı tarafındaki tunika albuginea-dan eliptik parça veya parçaların çıkarılması, ardından da bu alanların transvers olarak sütüre edilmesi şeklinde tarif edilebilir. Nesbit bu tekniği konjenital penil kurvatür için tarif etmiştir. Ancak sonrasında Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde de kullanılan bir teknik haline gelmiştir.

Nesbit prosedürü uygulanan hastalarla yapılan çalışmalarda; penil kısaltma oranları %9-%39 arasında, penil düzleşme oranı %86-%100 arasında, hasta memnuniyeti %76-%88 arasında, penil hipoestezi %2-%60 arasında, ameliyat sonrası yeni başlayan erektil disfonksiyon %0-%17 arasında bildirilmiştir.

**Yachia Prosedürü:** Bu teknikte penil kurvatürün karşı tarafındaki kısmın kısaltılması için yapılan vertikal bir insizyon transvers olarak kapatılır. Bu tekniği ilk olarak Lemberger 1984'te 19 hastada uyguladığı Nesbit operasyonunun bir modifikasyonu olarak duyurmuştur. Tekniğin bilinirliği Yachia'nın 1990'da yayınladığı vaka serisi ile artmıştır. Nörovasküler demet ve kavernoz doku yaralanmalarının önüne geçmek için bir yol ararken böyle bir tekniğin geliştirdiği ifade edilmiştir.

Yachia prosedürü uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda; penil kısaltma oranı %47-%97 arasında, penil düzleşme oranı %93-%100 arasında, hasta memnuniyet oranı %78-%100 arasında, penil hipoestezi %0-%3 arasında, ameliyat sonrası yeni başlayan erektil disfonksiyon %0-%13 arasında değişim göstermektedir.

**Penil Plikasyon:** Penil plikasyonda kurvatürün maksimum olduğu alanın karşı tarafındaki tunika albuginea kısmına eksizyon yahut insizyon yapılmadan plikasyon sütürleri koyulur. Böylece, penisin uzun kısmının kısaltılmasıyla kurvatürün düzelmesi sağlanmış olur. Kolay uygulanabilir olması ve hızlı yapılabilmesi avantajlarıdır.

Penil plikasyon uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda hastalarda; penil kısaltma oranları %0-%90 arasında, penil düzleşme oranı %85-%100 arasında, hasta memnuniyeti %52-%100 arasında, penil hipoestezi %0-%47 arasında, ameliyat sonrası yeni başlayan erektil disfonksiyon %0-%38 arasında değişim göstermektedir.



**16 Nokta Tekniği / Modifiye 16 Nokta Tekniği:** 1985 yılında tariflene Essed-Schroeder plikasyon tekniğinin bir modifikasyonu olan 16 nokta tekniğinde kurvatürün karşı tarafındaki tunika albuginea kısmına insizyon veya eksizyon yapmadan 2 çift Essed-Schroeder plikasyon sütürü koyulur. Ereksiyon esnasında tunika albugineanın kesilmesinin önüne geçmek için sütürlerin gerginliğini minimize etmek gerekir. Gholami ve Lue tarafından tariflenen 16 nokta tekniğinde de zaman içerisinde çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır.

16 nokta tekniği ve modifikasyonları uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda; penil kısalma oranları %40-%52 arasında, penil düzleşme oranı %95-%100 arasında, hasta memnuniyeti %86-%100 arasında, penil hipoestezi %6-%13 arasında, ameliyat sonrası yeni başlayan erektil disfonksiyon %0-%13 arasında olduğu bildirilmiştir.

Tunikal kısaltma teknikleri genel olarak değerlendirildiğinde, peniste düzleşme ve hasta memnuniyeti oranlarındaki yükseklik dikkat çekerken; operasyon sonrası en sık bildirilen şikayet peniste kısalma karşımıza çıkmaktadır. Kullanılan teknikten bağımsız olarak hastaların peroperatif olarak işlem öncesi ve sonrası penis boylarının ölçülmesi ve belgelenmesi önerilmektedir. Tekniklere bakıldığında genellikle aralarındaki farkların minimal olduğu dikkat çekmektedir. Literatürde bu tekniklerin avantajlarının ve dezavantajlarının karşılaştırıldığı iyi tasarlanmış çalışma konusunda yetersizlik mevcuttur.

## b. Tunikal uzatma teknikleri

Tunikal uzatma tekniklerinde, öncelikle penisin konkav tarafındaki (plağın olduğu tarafta) tunikaya farklı şekillerde insizyon yapılır. Ardından tunikal defektin onarılması için greft materyalleri kullanılır. Plak eksizyonu venöz yetersizlik ve erektil disfonksiyondaki artmış risk ile ilişkilendirilmiştir ve önerilmemektedir. Kesinin yapılacağı yeri belirlemede ve greftlenecek alanın şekli ile boyutunu netleştirmede Egydio'nun tariflediği geometrik prensipler rehber olarak kullanılabilir. Operasyon öncesinde erektil fonksiyonu yeterli olan, kompleks deformitesi veya şiddetli eğriliği olan hastalarda bu teknikler kullanılabilir. Ancak hastalara preoperatif bilgilendirme yapılırken; çalışmalara göre postoperatif ED oranlarının %50'lere kadar çıkabildiği dikkate alınmalıdır.

Kullanılan greft materyalleri 4 farklı alt başlıkta incelenebilir. Ototogreft, allogreft, ksenogreft ve sentetik greftler. İdeal bir greft materyalinin, gerilime dayanıklı olması, kolayca dikilebilmesi, esnek ancak aşırı esnek olmaması, kolayca temin edilebilebilmesi, maliyet açısı-

sından uygun olması gerekmektedir. Ancak bu kriterlerin hepsini birarada karşılayan bir greft materyali yoktur. Greft materyallerini karşılaştıran kapsamlı iyi kurgulanmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır, dolayısıyla herhangi bir greftin diğerine üstünlüğü yoktur.

**Ototog Greftler:** Hastanın kendinden alınan greft materyalleridir. Ven, temporal fasya, yağ, dermis, bukkal mukoza, fasya lata, tunika vaginalis ve tunika albuginea grefti olabilir. Ototog greftlerde, greft alınması için hastaya ek bir işlem daha yapılmasının getirdiği ek morbiditeler vardır.

Ototog greftler içerisinde en yaygın olarak safen ven greftleri kullanılır. Damar greftleri; toplanması kolay, yeterli elastikiyet ve sertliğe sahip greftlerdir. Ancak greft alınan bölge deri duyusunda bozulma, greft alınan yerde enfeksiyon ve lenfatik komplikasyonlar gibi ek morbidite riskleri vardır. Dermal greftlerin de toplanması kolaydır ancak operasyon sonrası başlayan erektil disfonksiyon oranlarının yüksek olması (%20) sebebiyle kullanımı terkedilmiştir. Tunika vaginalis greftlerinin elde edilmesi kolaydır. Postoperatif enfeksiyon oranları düşüktür. Ventral kesi yapılmadan dorsal plağa müdahale edilmesi gerekiyorsa tunika vaginalis grefti almak için ek kesi yapılması morbiditeyi artırır. İzole tunika vaginalis grefti yerine vasküler fleple birlikte kullanılması önerilmektedir. Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde bukkal mukozanın kullanımını tarifleyen ilk seriyi Shioshvili ve Kakonashvili 2005 yılında yayınladılar. Bukkal mukoza greftinin daha iyi besleneceği düşüncesiyle submukozal kısmı korpus kavernozauma gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Takiplerinde cerrahiden 3 yıl sonra, hastalarının % 92'sinde düz bir penis olduğu, %7'sinde ise ereksiyon kalitesinde düşüş olduğu bildirilmiştir.

**Allogreftler:** İnsan kadavrasından elde edilen dura mater, perikard ve fasya lata dokularını içerir. Dura mater grefti ile ilgili insandaki ilk seri Kelami tarafından 1980'de yayınlanmıştır. Ancak prion enfeksiyonu olasılığı endişesi nedeniyle kadavradan elde edilen dura mater dokusu artık kullanılmamaktadır. Helstrom ve arkadaşları 2000 yılında tunika defekti onarımında insan perikardı kullanımıyla ilgili ilk seriyi yayınlamışlardır. Aselüler matriksten oluşması nedeniyle minimal inflamuar cevap oluşturması, doku uyumunun iyi olması, uygulanabilirliği kadavra perikardı greftinin avantajlarıdır. Fasya lata ve temporal fasyanın öne çıkan özellikleri sunduğu mekanik direnç ve biyolojik stabilitedir.

**Ksenogreftler:** Farklı hayvan türlerinin dokularından elde edilen greftlerdir. Sığır perikardı, sığır dermisi,

domuz dermisi, domuz incebağırsak submukozası, at kollajenin matrixi (TachoSil®) ksenogreft örnekleridir.

Şiştir perikardı bir aselüler matrikstir. Kollojenden oluşur. Hücresel göçü ve bunun tunika albuginea benzeri bir dokuyla kademeli olarak dönüşümünü teşvik eder. Kolay uygulanabilirliği, iyi doku uyumu ve iyi traksiyon direnci nedeniyle son yıllarda kullanımı artmıştır. Domuz incebağırsak submukozası da kollojenden oluşan bir ekstraselüler matrikstir. Anjiyogenezi ve büyümeyi uyaran faktörler içerir, revaskülarizasyonu destekler. TachoSil®, at kollojenin üzerinin insan fibrinojen ve insan trombini ile kaplanması ile oluşturulmuş fibrin içeren bir yamadır. Bu grefti kullanan gruplara göre, yama fibrin kaplama içermesi nedeniyle tunika albugineaya sütüre edilmesi zorunlu değildir. Bu da cerrahi süresini kısaltır. Ancak, eğriliğin perop değerlendirilememesi bu greft kullanımının dezavantajıdır.

Allogreftler de ksenogreftler de otogreftlere göre; cerrahi esnasında greftin elde edilmesi için ikinci bir insizyon gerektirmemeleri nedeniyle daha avantajlı durumda görülmektedirler. Çünkü bu durum hem sekonder insizyona bağlı ek morbidite riskini yok etmekte hem de cerrahi süresini kısaltmaktadır.

**Sentetik Greftler:** Sentetik Polyester (Dacron®) ve politetrafloroetilen (Gore-Tex®) vb.) greft materyalleri geçmiş yıllarda kullanılmış olsa da; greft inflamasyonu ve buna bağlı fibrozis gelişmesi, artmış enfeksiyon riski, alerjik yanıt riski, greft kontraktürü gibi nedenlerden ötürü günümüzde kullanılmamaktadırlar.

### Postoperatif Penil Rehabilitasyon

Peyronie hastalığı için cerrahi tedavi almış hastalarda postoperatif traksiyon terapisinin, gerdirilmiş penis uzunluğuna istatistiksel olarak anlamlı fayda sağladığı belirtilmektedir. Ancak yine de bu hasta grubunda preoperatif hasta bilgilendirilmesinde, postoperatif penil uzunluk ve kurvatür düzelme derecesi beklentisini ulaşılabilir aralıkta tutmak önem arz etmektedir.

-PDE5inhibitorların günlük olarak alınması nokturnal ereksiyonları artırıp greftin daha iyi perfüze olmasını sağlayabilir. Bu şekilde de operasyon sonrası erektil disfonksiyon oranları en aza indirilebilir.

### c. Penil protez implantasyonu

Penil protez implantasyonu, Peyronie hastalığı nedeniyle ameliyat gerektiren erektil disfonksiyonu olan hastalar için altın standarttır. Ayrıca kısaltma ve uzatma ameliyatları başarısız olan hastaların yanı sıra men-

teşe etkisi nedeniyle penil instabilite içeren karmaşık deformiteleri olan hastalar için de uygundur. Bu hastalarda tüm protez tipleri kullanılabilir. Şişirilebilir penil protezler daha yüksek memnuniyet oranları ve daha düşük rezidüel kurvatür oranları ile ilişkilendirilmektedir. Penil kurvatür, ek prosedürlere gerek kalmadan sadece penil protez implantasyonu ile %33 ila %90 arasında düzeltilebilir. IPP sonrası rezidüel eğrilik nedeniyle yardımcı prosedürler hastaların %20-30'unda gereklidir. Ameliyat öncesi  $\leq 30^\circ$  eğriliklerin sıklıkla ek işlem gerektirmediği, ancak  $31^\circ$ - $45^\circ$  eğrilikler için müdahale oranlarının %12'ye,  $45^\circ$ - $60^\circ$  eğrilikler için %75'e ve  $60^\circ$ 'yi aşan eğrilikler için %100'e kadar çıktığı gösterilmiştir.

Protez yerleştirildikten sonra intraoperatif olarak  $30^\circ$  dereceye kadar bir kurvatür görülürse ek müdahale edilmesi gerekmemektedir. Çünkü protezin doku genişletici fonksiyonu da olacağı için operasyon sonrasındaki 6-9 ay içerisinde bu fonksiyon eğriliğin düzelmesine de katkı sağlayacaktır. Ancak  $30^\circ$ 'nin üzerindeki rezidüel kurvatürlerde Wilson ve arkadaşlarının tariflediği manuel modelleme yöntemi kullanılabilir. Bu yöntemde protezler maksimum şişliği ulaştırılır. Ardından penis 90 saniye boyunca eğriliğin karşı tarafına doğru bükülür. İkidenden fazla defa manuel modelleme yapılması önerilmemektedir. Modelleme yapılan hastalarda uretra perforasyonu riski % 3 olarak bildirilmiştir. Manuel modelleme yapıldıktan sonra  $30^\circ$ 'den fazla penil kurvatür hala mevcutsa kısaltma prosedürleri (penil plikasyon/Nesbit prosedürleri) veya uzatma prosedürleri (greftleme ile veya greftleme olmadan plak insizyonu) ile düzeltme yapılmalıdır.

Çeşitli deformite tipleri greftleme ile birlikte veya greftleme olmadan plak insizyonu gerektirir. Hinge/notching deformitesi vakalarında, protez üzerinden tunikanın lateral longitudinal insizyonları yoluyla ek düzeltici prosedürler uygulanabilir. Greftleme yapılmadan plak insizyonu uygulanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, vakaların %95'inde peniste tam bir düzelme gözlenmiştir. Benzer çalışmalarda graft olmadan yapılan tunikal insizyon ile penis boyunda ortalama 3 cm artış ve %90-100 başarı oranı bildirilmiştir. Plak insizyonu sonrası tunikal açıklık 2 cm'den büyükse protez anevrizmasını önlemek için greft kullanımı önerilmektedir. Ototog greft materyallerinin (safen ven, rektus fasyası) plak insizyonu sonrası başarı oranı %94 ile %100 arasında değişmektedir. Benzer şekilde perikardiyal greftin başarı oranı %82 ile %100 arasında bildirilmektedir. Son zamanlarda operasyon süresini kısaltan ve silindirlere zarar verme olasılığını azaltan kollajen flece kullanımını %92.6 oranında başarılı olarak bildirilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışma-

da, ortalama 72 derece penil kurvaturü olan hastalarda, greft kullanılan ve kullanılmayan gruplar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, iki grup arasında hasta memnuniyeti ve komplikasyonlar açısından herhangi bir fark bildirilmemiştir.

Penil protez yerleştirilmesi penoskrotal, infrapubik veya subkoronal insizyonla yapılabilir. Dorsal ve lateral eğriliği olan hastalarda ameliyata transvers penoskrotal veya ventral longitudinal penil insizyonla başlamak uygundur. Benzer şekilde, protez implantasyonunu takiben ek düzeltici cerrahi planlanan ventral eğriliği olanlarda subkoronal insizyonu tercih edilebilir. Penil protez implantasyonu için subkoronal insizyon, kurvatur düzeltmesi için ek bir insizyon gerektirmedikinden etkili bir yöntemdir. Bir çalışmada 66 hastaya subkoronal insizyon ile IPP implantasyonu yapılmıştır. Yazarlar, subkoronal insizyonun düşük komplikasyon ve revizyon oranları ile etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır.

## KAYNAKLAR

- Baskin LS, Duckett JW, Lue TF. Penile curvature. *Urology*. 1996;48(3):347-56. 1
- Montag S, Palmer LS. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:1470-1478. <http://doi.org/10.1100/tsw.2011.1362>
- Gadelkareem RA, Elgendy MA, Kurkar A, El-Taher AM, Abdelkawi IF. Isolated ventral congenital penile curvature treated by incisionless plication of tunica albuginea in adults: A prospective case series. *Curr Urol*. 2023;17(3):206-212.
- Bagnara V, Arena S, Castagnetti M, et al. Giammusso corporoplasty for the treatment of isolated congenital ventral penile curvature: Results and long-term follow-up. *Andrologia*. 2021;53(2):e13934.
- Jordan GH, McCammon Kurt A. Surgery of the penis and urethra: curvatures of the penis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Saunders; 2011. p. 992-5
- Damon V, Berlier P, Durozier B, François R. Etude des dimensions de la verge de la naissance à l'âge adulte et en fonction du volume testiculaire [Study of the dimensions of the penis from birth to adult age and as a function of testicular volume]. *Pediatric*. 1990;45(7-8):519-522.
- Smith BH. Peyronie's disease. *Am J Clin Pathol* 1966;45:670-8.
- EAU guidelines on Sexual and Reproductive Health, 2024.
- Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. A Population-Based Study of Peyronie's Disease: Prevalence and Treatment Patterns in the United States. *Adv Urol* 2011;2011:282503
- Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2(6):291-297.
- Milenkovic U, Ilg MM, Celtek S, Albersen M. Pathophysiology and Future Therapeutic Perspectives for Resolving Fibrosis in Peyronie's Disease. *Sex Med Rev*. 2019;7(4):679-689.
- Zhang F, Qin F, Yuan J. Molecular Mechanisms and Current Pharmacotherapy of Peyronie's Disease: A Review. *Front Pharmacol*. 2021;12:643641.
- Kadioglu A, Akman T, Sanli O, et al. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. *Eur Urol* 2006;50: 235-248
- Bilgutay AN, Pastuszak AW. Peyronie's disease: a review of etiology, diagnosis, and management. *Curr Sex Health Rep* 2015;7:117-131
- Bacal V, Rumohr J, Sturm R, et al. Correlation of degree of penile curvature between patient estimates and objective measures among men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2009;6:862-865
- Ohebshalom M, Mulhall J, Guhring P, et al. Measurement of penile curvature in Peyronie's disease patients: comparison of three methods. *J Sex Med* 2007;4:199-203.
- Margolin EJ, Mlynarczyk CM, Mulhall JP, et al. Three-dimensional photography for quantitative assessment of penile volume-loss deformities in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2017;14:829-833
- Chen JY, Hockenberry MS, Lipshultz LI. Objective Assessments of Peyronie's Disease. *Sex Med Rev*. 2018;6(3):438-445. doi:10.1016/j.xsmr.2017.12.006
- Pryor JP, Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14:414-417.
- Rolle L, Falcone M, Ceruti C, et al. A prospective multicentric international study on the surgical outcomes and patients' satisfaction rates of the 'sliding' technique for end-stage Peyronie's disease with severe shortening of the penis and erectile dysfunction. *BJU Int* 2015;117:814-820
- Usta MF, Bivalacqua TJ, Tokatli Z, et al. Stratification of penile vascular pathologies in patients with Peyronie's disease and in men with erectile dysfunction according to age: a comparative study. *J Urol* 2004;172:259-262
- Levine LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2013;10:230-244.
- Chung E, Ralph D, Kagioglu A, et al. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. *J Sex Med*. 2016;13(6):905-923.
- Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide*. 2003;9(4):229-44.
- Chung E, DeYoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitor in penile septal scar remodelling: Assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med* 2011;8:1472-1477.
- Dell'Atti L. Tadalafil once daily and intralesional verapamil injection: A new therapeutic direction in Peyronie's disease. *Urol Ann*. 2015;7(3):345-349.
- Durukan E, Kraglund R, Rashid SA, Thorkilgaard T, Jensen CFS, Fode M. Phosphodiesterase type 5 inhibitors do not prevent curvature progression but shorten pain duration in the active phase of Peyronie's Disease: A retrospective cohort study. *Int J Impot Res*. 2024;36(2):151-154.
- Spirito L, Manfredi C, La Rocca R, et al. Daily low-dose tadalafil may reduce the penile curvature progression rate in patients with acute Peyronie's disease: a retrospective comparative analysis. *Int J Impot Res*. 2024;36(2):129-134.
- Cosentino M, Di Nauta M, Boeri L, et al. Conservative treatment of Peyronie's disease: a guide. *World J Urol*. 2024;42(1):317.
- Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol*. 2002;168(2):621-626.
- Jain S, Mavuduru RM, Agarwal MM, Singh SK, Mandal AK. Re: clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies: M. Gelbard, I. Goldstein, W. J. Hellstrom, C. G. McMahon, T. Smith, J. Tursi, N. Jones, G. J. Kaufman and C. C. Carson, III *J Urol* 2013; 190: 199-207. *J Urol*. 2014;191(2):561-563.
- Lipshultz LI, Goldstein I, Seftel AD, et al. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III studies. *BJU Int*. 2015;116(4):650-656. doi:10.1111/bju.13096

33. Cocci A, Russo GI, Briganti A, et al. Predictors of treatment success after collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Peyronie's disease: development of a nomogram from a multicentre single-arm, non-placebo controlled clinical study. *BJU Int.* 2018;122(4):680-687.
34. Masterson TA, Rezk A, Ramasamy R. Characteristics predictive of response to collagenase clostridium histolyticum for Peyronie's disease: a review of the literature. *World J Urol.* 2020;38(2):279-285.
35. Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T, Shankey TV. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):397-405.
36. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol.* 2006;176(1):394-398. doi:10.1016/S0022-5347(06)00517-9
37. Trost LW, Ates E, Powers M, Sikka S, Hellstrom WJ. Outcomes of intralesional interferon- $\alpha$ 2B for the treatment of Peyronie disease. *J Urol.* 2013;190(6):2194-2199.
38. Juncan AM, Moisés DG, Santini A, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules.* 2021;26(15):4429.
39. Muñoz-Rangel CA, Fernandez-Vivar E, Bañuelos-Gallo RA, et al. Minimally Invasive Therapy Using Intralesional OnabotulinumtoxinA in Peyronie's Disease. *Urol J.* 2015;12(2):2105-2110.
40. Cipollone G, Nicolai M, Mastropimiano G, Iantorno R, Longeri D, Tenaglia R (1998) Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease [Article in Italian]. *Arch Ital Urol Androl* 70(4):165-168.
41. Achraf C, Abdelghani PA, Jihad PEA. Platelet-rich plasma in patients affected with Peyronie's disease. *Arab Journal of Urology.* 2023; 21(2):69-75.
42. Twidwell J, Levine L. Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study [published correction appears in *Int J Impot Res.* 2021;33(6):665.
43. Moncada I, Krishnappa P, Romero J, et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU Int.* 2019;123(4):694-702.
44. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, et al. Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. *J Sex Med.* 2009;6(2):558-566.
45. Hatzichristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE, Stenzl A, Lahme S. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med.* 2013;10(11):2815-2821.
46. Levine LA, Larsen SM. Surgery for Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 2013 Jan;15(1):27-34.
47. NESBIT RM. CONGENITAL CURVATURE OF THE PHALLUS: REPORT OF THREE CASES WITH DESCRIPTION OF CORRECTIVE OPERATION. *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* 1964;56:20-22.
48. Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP. Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol.* 1984;56(6):721-723.
49. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol.* 1990;143(1):80-82.
50. Taylor FL, Levine LA. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med.* 2008;5(9):2221-2230.
51. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol.* 2002;167(5):2066-2069.
52. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology.* 1985;25(6):582-587.
53. Salem EA. Modified 16-Dot plication technique for correction of penile curvature: prevention of knot-related complications. *Int J Impot Res.* 2018;30(3):117-121.
54. Zaid UB, Alwaal A, Zhang X, Lue TF. Surgical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep.* 2014;15(10):446.
55. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol.* 1991;146(3):849-851.
56. Egydio PH, Lucon AM, Arap S. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. *BJU Int.* 2004;94(7):1147-1157.
57. Natsos A, Tatanis V, Kontogiannis S, Waisbrod S, Gkeka K, Obaidat M, Peteinaris A, Pagonis K, Papadopoulos C, Kallidonis P, Liatsikos E, Drettas P. Grafts in Peyronie's surgery without the use of prostheses: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2024;26(3):250-259.
58. Garcia-Gomez B, Ralph D, Levine L, et al. Grafts for Peyronie's disease: a comprehensive review. *Andrology.* 2018;6(1):117-126.
59. Shiohsvili TJ, Kakonashvili AP. The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. *Eur Urol.* 2005;48(1):129-135.
60. Pyrgidis N, Yafi FA, Sokolakis I, et al. Assessment of Conservative Combination Therapies for Active and Stable Peyronie's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2022;8(5):1520-1530.
61. Chung E, Ralph D, Kagioglu A, et al. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. *J Sex Med.* 2016;13(6):905-923
62. Mulhall J, Ahmed A, Anderson M. Penile prosthetic surgery for Peyronie's disease: defining the need for intraoperative adjuvant maneuvers. *J Sex Med.* 2004;1:318-21.
62. Wilson SK, Delk JR 2nd. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol.* 1994;152(4):1121-1123.
63. Wilson SK. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. *J Sex Med.* 2007;4(1):231-234.
64. Djordjevic ML, Kojovic V. Penile prosthesis implantation and tunica albuginea incision without grafting in the treatment of Peyronie's disease with erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2013;15(3):391-394.
65. Cormio L, Massenio P, Di Fino G, et al. Long-term results of combined tunica albuginea plication and penile prosthesis implantation for severe penile curvature and erectile dysfunction. *Case Rep Urol.* 2014;2014:818623.
66. Rahman NU, Carrion RE, Bochinski D, Lue TF. Combined penile plication surgery and insertion of penile prosthesis for severe penile curvature and erectile dysfunction. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2346-2349.
67. Garaffa G, Minervini A, Christopher NA, Minhas S, Ralph DJ. The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. *BJU Int.* 2011;108(7):1152-1156.
68. Mulcahy JJ, Rowland RG. Tunica wedge excision to correct penile curvature associated with the inflatable penile prosthesis. *J Urol.* 1987;138(1):63-64.



# Penis Boyutu Anomalileri ve Dismorfofobi

Hüseyin BEŞİROĞLU, Hüseyin Aytaç ATEŞ, Mustafa KADIHASANOĞLU

## TANIM, EPİDEMİYOLOJİ VE SINIFLAMA

### 1. Tarihçe:

Penis boyu erkek cinsel organının uzunluğu olarak ifade edilir ve mistik bir konu olarak tarih öncesi dönemde mağara duvarlarına yapılan çizimlere bile konu olmuştur. Türkiye’de penis boyunu sembolize eden birçok tarihi eser başta İzmir’deki Efes Müzesi’nde bulunan Roma dönemine ait Bereket Tanrısı Bes (Priapos) olmak üzere farklı müzelerde sergilenmektedir. Tarih boyunca penisin boyutu erkekliğin bir göstergesi olarak sembolize edilmiş olup farklı toplumlarda sosyokültürel yönden yoğun tartışmalara yol açmıştır (1, 2). Büyük penis sahibi olma kişinin kendine olan güveninde artma ile ilişkilendirilmiştir (3). Vajinal penetrasyon kapasitesinin yanı sıra penis, erkeklerin fertilité ve cinsel performansının odak noktasını teşkil eder ve bu da penis boyutunu erkek kimliğini ayırt eden bir simge haline getirir (4).

Genel olarak bakıldığında kozmetik cerrahi öz saygıyı geri kazandırma, kaygıyı, sosyal fobiyi ve bedeni endişelerle ilgili depresif ruh hallerini azaltma, bireylerin refahını ve yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahiptir (5, 6). Ancak, kozmetik cerrahi için bazı adaylar psikopatolojik rahatsızlıklara sahip olabilir ve bu hastalarda cerrahi olumsuz sonuçlara yol açabilir (7).

Medyanın bu konuya ilgisi ve internetin yaygın olarak kullanıma girmesi sonucu günümüzde giderek artan sayıda erkek penis boyu kısalığı şikayeti ile üroloji polikliniklerine başvurmaktadır. Gerçek hayatta kadınların %84’ü erkek partnerlerinin penis boyutundan memnun olduğunu bildirirken erkek partnerlerin %55’i penis boyutundan şikayetçi olmadıklarını ve %45’i ise daha büyük bir penise sahip olmak istediğini bildirmektedir (8). Ülkemizde yapılan ve erkeklerde penis boyunun değerlendirildiği bir çalışmada ise penis bo-

yundan memnun olanların oranı % 67,2 olarak rapor edilmiştir (9).

Penis boyutu algısı (bilhassa kısa olduğu ile ilgili izlenimler), cinsel işlev ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir ve erkeklerin yaklaşık %10’unda cinsel yaşamı etkileyebilir (10-12). Türkiye’de yapılan bir araştırmada penis boyunun partnerin cinsel tatmini için önemli olduğunu düşünenlerin oranı % 62,4 olarak bulunmuştur (9). Bu algı bozukluğunun, penis büyütme prosedürleri arayışında olan hastalarda daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (13, 14). Öte yandan, belirli bir erkek grubunun penis büyütme prosedürlerinden sonra makul düzeyde tatmin ve duygusal uyum sağlayamaması, belirli psikopatolojik özellikler taşıyan erkeklerin bu tür invaziv prosedürlerden fayda görmeyeceğinin altını çizmektedir (15). Bu erkeklerde penis büyütme prosedürleri bazı olumsuz etkilere yol açabilir ve bu nedenle klinik ve psikolojik yönden bu bireyler desteğe ihtiyaç duyabilir. Bu noktada öne çıkan önemli bir husus klinisyenlerin kişiselleştirilmiş bir psikolojik değerlendirme yoluyla bu tür bir kırılma öngörme ve ele alma becerilerine sahip olmaları gerekliliğidir. Diğer taraftan, hasta beklentilerinin anlaşılmasını kolaylaştırmak için kültürel normları da hesaba katmak gerekir (16).

### 2. Tanımlama:

Kısa penis, hem tanı hem de tedavi açısından bir zor bir konudur (17, 18). Kısa penisten şikayet eden hastaların değerlendirilmesinde penis şaftının doğru ölçümü zorunlu bir adımdır (19). Bu bağlamda penis ölçümlerini doğru yapabilmek ve penis büyütme prosedürleri için başvuran hastalara danışmanlık yapmak için standart bir araca ihtiyaç vardır. Bugüne kadar standart penis boyutu henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır. Nor-

mal bir penis boyutunu tanımlamak için nesnel ölçümler ortaya koyulmaya çalışılsa da bu konuda hala bir fikir birliği mevcut değildir.

Penis ölçümlerini güçlü bir şekilde etkileyen diğer faktörler, gözlemciler arası değişkenlik ve erekte penis uzunluğu (EPU) ile karşılaştırıldığında gergin penis uzunluğunun (GPU) daha küçük ölçülmesidir (20). Yukarıda belirtilen sınırlamalara rağmen, simfizis pubis ile glansın tepesi arasındaki mesafe olarak tanımlanan GPU, ereksiyon halindeki penis ile en iyi uyuşan ölçümü temsil eder. Buna göre, erkeğin yaşı ve ırkı için ortalamasının 2,5 standart sapmadan (SD) daha az altında olan bir GPU, mikropenis olarak kabul edilir (21, 22).

Güncel bir meta-analiz sonucuna göre 75 çalışmadan 55 binden fazla erkeğin verileri değerlendirildiğinde flask penis uzunluğunun 8,7 cm, GPU'nun 12,93 cm ve erekt penis uzunluğunun 13,93 cm olduğu saptanmıştır (23). Coğrafi olarak penis uzunluğunun değişim gösterdiği ve erekt penis uzunluğunun geçen 29 yılda yaklaşık % 24 arttığı tespit edilmiştir.

### 3. Epidemiyoloji ve Sınıflama:

Erkek popülasyonunda mikropenisin genel insidansı kesin olarak saptanamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, erkek yenidoğanların % 0,015 - % 0,66'sının mikropenise sahip olduğunu göstermektedir (24, 25). Bu konjenital anormallığın yaygınlığının hamilelik öncesi ve sırasında endokrin sistem üzerinde olumsuz etkilere yol açan kimyasallara intrauterin dönemde maruz kalma nedeniyle arttığına dair endişeler vardır (25). Mikropenisin düşük prevalansına rağmen dünya çapında penis büyütme prosedürlerine yönelik büyük bir talep vardır. Bu olgu kısmen son yıllarda pornografiye olan ilginin artması ve normal penis boyutuna ilişkin algının değişmesiyle açıklanabilir (2, 26, 27).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada yedi farklı coğrafi bölgeden 19-30 yaş arası 1.132 erkekten elde edilen verilerle flask penis uzunluğunun ortalama  $9,7 \pm 1,3$  cm ve GPU'nun da  $13,7 \pm 1,6$  cm olduğu tespit edilmiştir (28).

### 4. Yalancı Penis Kısaldığı:

Yalancı penis kısaldığının altında yatan nedenler arasında gömülü penis iyi bilinen tek durumdur. Tarihsel olarak gömülü penis çocukları etkileyen doğuştan gelen bir hastalık olarak kabul edilmiş ve sözde "gizli penis" veya "perdeli penis" olarak ifade edilmiştir (29, 30). Gerçekten de dartos fasyasının anormal gelişimi, penis shaftının peri-genital dokuya sıkışmasına ve bu klinik tabloya yol açabilir. Öte yandan yetişkinde gö-

mülü penis, yaygın olarak edinilmiş bir durum olarak kabul edilir ve yetişkin edinilmiş gömülü penis (YEGP) olarak adlandırılır (31).

YEGP gelişiminin altında yatan etyolojinin perigenital tegumentlerin ilerleyici geri çekilmesine ve yara izine yol açan penis dartosunun kronik inflamatuvar durumu olduğu düşünülmektedir (32, 33). Falusun ilerleyici şekilde sıkışması, bakteriyel ve fungal büyümeyi kolaylaştıran nemli bir ortam ve neticede kronik inflamasyon yaratır. Sonuç olarak ortaya çıkan fibrozis, penis shaftının perigenital dokuda daha fazla sıkışmasına yol açar.

YEGP'nin kesin prevalansı bilinmemekle birlikte ana risk faktörü olan obezitenin artan yaygınlığıyla birlikte görülme sıklığı da artmaktadır (34). YEGP'ye katkıda bulunan diğer faktörler arasında agresif sünnet, obezite, penis kanseri cerrahi tedavi sonrası veya liken skleroz (LS) gibi kronik dermatolojik durumlar yer alır (35-37).

YEGP genellikle ereksiyon ve boşaltım bozuklukları, yeterli genital hijyeni sağlamada zorluklar ve düşük yaşam kalitesiyle ilişkilidir (35-37).

### 5. İntrinsik Penis Kısaldığı – Konjenital:

Bu kategori, "gerçek mikropenis"i kapsar. Erkek genital malformasyonlarının doğumsal sebepleri içinde en yaygın olarak tanınmasına rağmen %0,9 ile %2,1 arasında bir yaygınlığa sahip nadir bir klinik tabloyu temsil eder (38, 39). Normal genital gelişim, fetal ve ergenlik dönemlerinde hormonal uyarının etkisi altındadır. Bazı genetik sendromlar, normal genital gelişim için gerekli olan fizyolojik hormonal aksın bozulmasına neden olabilir (40, 41). Mikropenis, vakaların %25'i kadarında kesin bir etiyolojik neden olmaksızın izole bir bulgu olarak da bulunabilir.

Mikropenisle ilişkili önceden var olan klinik antiteler arasında mesane ekstrofisi-epispadias kompleksi (BEEC) üzerinde en çok çalışma yapılmış olandır (42). Epispadiastan mesane ekstrofisine veya kloaka ekstrofisine kadar değişen bir şiddette genitouriner malformasyon spektrumunu temsil eder. Doğumda 1/10.000'lik bir prevalansa sahip nadir bir hastalık olarak kabul edilir (39, 42, 43). Cerrahi rekonstrüksiyonun amacı vücut imajını iyileştirmek olsa da hastalık uzun vadede sıklıkla psikososyal ve psikoseksüel işlev bozukluklarıyla birlikte (44, 45).

### 6. İntrinsik Penis Kısaldığı – Edinilmiş:

Bu kategori, korpus kavernozumların kısılmasına yol açan bir dizi patolojik oluşumu içerir. İntrinsik penis

kısalmasının altında yatan mekanizma, penis travması veya penis kanseri nedeniyle cerrahi amputasyon durumunda olduğu gibi akut veya korpus kavernozumları içeren ilerleyici bir fibrotik süreç nedeniyle kronik olabilir (46-48).

Travmatik genital yaralanmalar genellikle trafik kazaları ve ateşli silah yaralanmalarından kaynaklanır (48). Nadiren, penil amputasyon, sünnet ve hipospadias onarımı, penil protez implantasyonu veya üretroplasti gibi genital cerrahi prosedürler penis uzunluğunda azalmanın sebebi olarak karşımıza çıkabilir (49-53). Penis kısalmasının kronik nedenleri arasında, Peyronie hastalığı (PD), prostat kanseri tedavileri, özellikle radikal prostatektomi (RP) ve radikal sistektomi en yaygın nedenleri temsil eder (54-62).

## 7. Vücut Dismorfik Bozukluğu:

Vücut dismorfik bozukluğu (VDB), Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından bireyin fiziksel görünümü ile ilgili algılanan kusur(lar) veya kusur(lar) tarafından oluşturulan güçlü sıkıntı olarak tanımlanan klinik bir tanıdır. Bu kusur başkaları tarafından gözlemlenemez veya varsa bile yalnızca hafif olarak fark edilir (63). Bu durum bireyin sosyal veya mesleki yaşamının önemli alanlarında ciddi problemlere sebebiyet verir.

## TANI

### Tıbbi ve Seksüel Öykü:

Kısa penisin değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı bir tıbbi öyküdür. Penis kısalığının yaygın nedenleri tanımalı ve gözlemlenmelidir (fimosiz, priapizm, hipospadias/epispadias, penis travması, penis kanseri, prostat kanseri, Peyronie hastalığını düşündüren edinilmiş penis eğriliği). Ayrıca, geçmişte veya şimdiki VDB tanısı da not edilmelidir.

Cinsel eğitim, gelişim veya önceki cinsel deneyimler ve fantezilerle ilgili açık soruların yer aldığı kapsamlı bir görüşmenin yanı sıra, psikometrik araçlar da değerlendirme sürecine dahil edilebilir. Bunlar, cinsel işlev ölçümleri (Uluslararası Eretil İşlev Formu [IIEF]), cinsel sıkıntı (*The Sexual Distress Scale for Men*) ve cinsel tatmin (*Global Measure of Sexual Satisfaction*) ölçekleridir (64-66). Cinsel uyarılma ve cinsel engelleme eğilimleri (*Sexual Inhibition/Sexual Excitation Scales*) ve ilişki tatmini ölçümleri (*Global Measure of Relationship Satisfaction*) de daha fazla dikkate alınabilir (67, 68). Cinsel performans beklentilerinin değerlendirilmesine özel olarak odaklanılmalıdır (*The Dysfunctional Sexual Beliefs Questionnaire*) (69). Tamamlayıcı değerlendirme

olarak, beden imajı algısı daha fazla dikkate alınabilir (*The Body-Image Questionnaire*).

### Fizik Muayene ve Penis Boyutu Ölçümleri

Genital bölge odaklı doğru bir fizik muayene, hastanın ilk değerlendirmesi için olmazsa olmazdır. Sonraki tıbbi veya cerrahi tedaviyi planlamak için penis boyutu ve şeklinin değerlendirilmesi zorunludur ancak penis ölçüm yöntemleri cerrahlar arasında farklılık göstermektedir (19, 70). Penis boyu, gevşek, gerilmiş, doğal ya da intrakavernozal ajan enjeksiyonu sonrası sertleşmiş durumlarda ölçülebilir. İntrakavernozal vazoaktif ajan enjeksiyonu, invaziv bir yöntemdir ve uzamış ereksiyon, hematoma, penil fibrozis gibi istenmeyen komplikasyonlara neden olabilir (71). Kişilerin kendi kendine penis boylarını ölçmeleri istenebilir ancak bildirilen ölçüm sonuçları genellikle uzun olma eğilimindedir ve bu nedenle güvenilir değildir (72). Avrupa Üroloji Derneği cinsel ve üreme sağlığı kılavuzu heyeti, gergin penis uzunluğu ölçümünü en asgari düzey olarak değerlendirmektedir. Panel, mümkünse ereksiyon yapıcı ajanların intrakavernozal enjeksiyonundan sonra hem flask hem de erektil durumda ek ölçümlerin yapılmasını önermekte ve bunu herhangi bir cerrahi endikasyondan önce zorunlu olarak görmektedir. Gergin penis uzunluğu (GPU), penopubik deri birleşiminden glans ucuna dorsal ve/veya ventral olarak veya pubik kemikten glans ucuna dorsal olarak bir ölçüm bandı veya *Vernier* ölçüm cihazı kullanılarak ölçülebilir. Genel olarak penis boyutunun ölçümü henüz standardize edilmemiştir ve bugüne kadar farklı çalışmalar arasında veri değerlendirmesi ve raporlama metodolojileri açısından yüksek heterojenlik nedeniyle üzerinde mutabık kalınmış bir tanımla bulunmamaktadır (70). Ayrıca, her hastada penis çevresi not edilmelidir. Hem distal (koronal) hem de orta shaft ölçümleri kaydedilmelidir.

### Psikolojik Değerlendirme:

Genellikle operasyonla penis büyütme prosedürlerini talep eden bir erkeklerin bir grubunda VDB de dahil olmak üzere bazı güçlü psikolojik hassasiyetler bulunur (73). Bu grup hastalarda psikopatoloji ve intihar girişim riski yüksektir ve cerrahinin beklentilerini karşılama ihtimali de düşüktür (74). Günümüzde psikopatoloji veya başarısız cerrahi sonuçlar açısından risk altında olan hastaları taramak için hastaların kendileri tarafından doldurularak kullanılacak, *Body Dysmorphic Disorder Questionnaire* ve *The Cosmetic Procedure Screening Scale for Penile Dysmorphic Disorder* gibi serbestçe erişilebilen bir dizi ölçek bulunmaktadır (73,



75). Bu ölçekler, vücut ve penis dismorfik bozukluğu ile ilgili psikopatolojik vakaları taramak için kullanılabilir. Benzer şekilde *The Male Genital Self-Image Scale* ve *The Index of Male Genital Image*, erkeklerin genital organları ile ilgili algılarını ve memnuniyetlerini ölçmede değerlendirilebilecek araçlardır (76, 77). Ancak, VDB/penil dismorfik bozukluğunun kesinleştirilmesi, daha başka psikopatolojik komorbiditeler ve kişilik bozuklukları ile obsesif-kompulsif, psikotik veya duygusal spektrumdan hastalıklar arasındaki ayrıcı tanı bir ruh sağlığı uzmanı tarafından yapılmalıdır (15).

### Görüntüleme:

Penis kısalığı şikayeti olan hastaların değerlendirilmesinde görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla ilgili kanıt eksikliği vardır. Penil *Doppler* ultrason veya penil manyetik rezonans görüntüleme penis anatomisi ve penis gömülmesinin kapsamı hakkında ek bilgi sağlasa da bu ek bilgilerin bu klinik senaryoda rutin kullanımını haklı çıkaracağına ve fiziksel muayeneye katkıda bulunabileceğine dair kesin bir kanıt yoktur (78-81).

## TEDAVİ

### Cerrahi Dışı Tedaviler:

#### 1. Psikoterapi

Penis büyütmedeki motivasyon genellikle öz algıyı ve öz saygıyı iyileştirme arzusudur. Kozmetik tedaviler bireylerin refahını ve yaşam kalitesini artırmaya, öz saygıyı ve duygusal durumları iyileştirmeye yardımcı olabilir. Yine de psikopatolojik komorbiditeler tespit edildiğinde psikoterapi önerilir. Hastaların ve partnerlerin penis büyütmeyle ilgili motivasyonlarını ve beklentilerini ele almak, önemli bir psikoterapötik hedef gibi görünmektedir. Benzer şekilde, VDB'li erkekler, penisin algılanan ve ideal boyutu arasında önemli bir tutarsızlık gösterir ve daha büyük bir penise sahip olmaları gerektiği inancını içselleştirir. VDB için bilişsel davranış terapisi, penis boyutuyla ilgili kaygı duyan vakalara uygulanabilir, ancak bu konuda hiçbir klinik çalışma bildirilmemiştir (82). Hasta beklentilerini yönetmek, ameliyat süreciyle ilişkili sonuçları ve refahı iyileştirmenin bir yolu olabilir.

#### 2. Penis Traksiyon Tedavisi:

Çeşitli cerrahi tekniklere rağmen penis uzunluğunu artırmak için kullanılan penis traksiyon terapisi (PTT) gibi invaziv olmayan yöntemler de bulunmaktadır. Kısa penis tedavisinde penis genişletici bir cihazın etkinliğini ve

tolere edilebilirliğini değerlendiren bir pilot faz II prospektif çalışmada, Gontero ve arkadaşları aynı traksiyon cihazını altı ay boyunca günde en az dört saat kullandılar ve flask ve gerilmiş penis için sırasıyla +2,3 ve +1,7 cm'lik önemli bir uzunluk kazanımı elde ettiler (83). Ancak, penis çevresindeki değişiklik anlamlı olarak saptanmadı. Bir başka prospektif çalışmada bu sonuçlar Nikoobakht ve arkadaşları tarafından doğrulandı ve 3 aylık penil traksiyon cihazı kullanımı sonrasında hem flask ( $8,8 \pm 1,2$  cm ila  $10,5 \pm 1,2$  cm,  $p < 0,05$ ) hem de gergin ( $11,5 \pm 1,0$  cm ila  $13,2 \pm 1,4$  cm,  $p < 0,05$ ) durumda ortalama uzunlukta anlamlı bir iyileşme bulundu (84).

Genel olarak, PTT hem flask hem de gergin durumda penisi uzatmada minimal yan etkileri olan etkili bir yöntem olarak görünmektedir. Yine de penis çevresinin artırılmasında etkisinin olmadığını unutmamak gerekir. Verilerin kanıt düzeyi randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için düşüktür ve yalnızca heterojen ve küçük kohortlara göre Peyronie hastalığı veya radikal prostatektomi sonrası durumlar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara bağlı uzunluğun geri kazanılmasında veya deformitelerin düzeltilmesinde etkili bir tedavi alternatiftir (85-87).

#### 3. Vakum Ereksiyon Cihazı:

Vakum ereksiyon cihazları (VED) genellikle oral ED tedavilerinde başarısız olan hastalar için bir tedavi alternatiftir. Buna karşılık, VED'lerin penis uzaması üzerindeki kullanımına ilişkin veriler yetersizdir. GPU  $< 10$  cm olan 27 erkekle yapılan bir çalışmada altı ay boyunca haftada üç kez her seferinde 20 dakika VED kullanımı flask veya gergin penis uzunluğunda önemli bir artışa neden olmamıştır (88). Öte yandan, penil protez implantasyonu (PPI) ve radikal prostatektomiye takiben VED kullanmanın faydaları literatürde gösterilmiştir (89, 90).

#### 4. Endokrinolojik Tedaviler:

Testosteron (T) uygulaması mikropenisi olan infant veya ergenlik öncesi erkek çocuklarda penis uzunluğunu artırmak için uzun zamandır kullanılmaktadır. T veya dihidrotestosteronun (DHT) topikal uygulaması da bazı yazarlarca önerilmiş ve özellikle T'ye zayıf yanıt verenlerde veya tip 2 alfa redüktaz eksikliği olanlarda DHT ile daha iyi sonuçlar bildirilmiştir (91, 92). Ayrıca, hCG ve FSH kombinasyonunun olası kullanımını da olumlu sonuçlarla önerilmiştir (93, 94). Önerilen tedavi alternatiflerinin mevcudiyetine rağmen şu ana kadar bu seçenekleri karşılaştıran çalışmaların yetersiz olduğu unutulmamalıdır.

## Cerrahi Tedaviler:

### 1. Erişkin Edinilmiş Gömük Penisin Cerrahi Tedavisi:

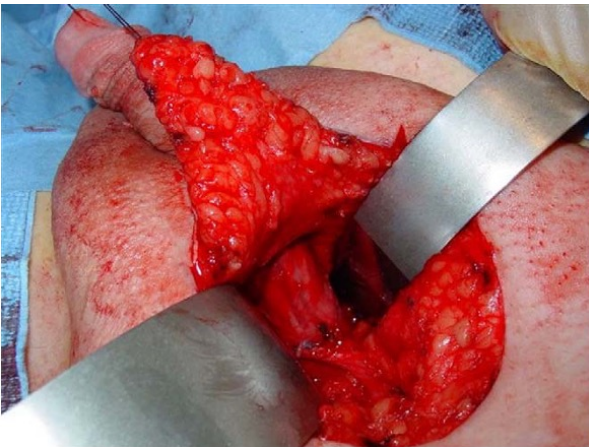
Herhangi bir cerrahi yaklaşımın amacı, penis shaftını açığa çıkarmak, genital tegumentleri yeniden yapılandırmak ve sonunda nüks riskini azaltmak için perigenital veya fazla karın dokusunu çıkarmaktır. Amaç, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan etkili bir cerrahi prosedür uygulamak ve aynı zamanda ameliyat sonrası komplikasyonları en aza indirmektir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin değiştirilmesi, özellikle kilo kaybı erişkin edinilmiş gömük penisin cerrahi komplikasyonlarını en aza indirmek için proaktif bir yaklaşım olarak yaygın biçimde kabul edilir ve cerrahi müdahale yapılmadan önce hasta bu yönde teşvik edilmelidir.

### 2. Konjenital İntrinsik Penis Kısallığının Cerrahi Tedavisi:

Güncel literatürde penis kısallığında uygulanabilecek geniş bir cerrahi müdahale yelpazesi bildirmektedir. Bununla birlikte önerilen cerrahi müdahale yelpazesi, suspansuar ligament serbestlemesi (SLS) gibi daha az invaziv prosedürlerden total fallik rekonstrüksiyon (TFR) gibi daha karmaşık genital rekonstrüksiyona kadar değişmektedir (95, 96).

#### a) Suspansuar Ligaman Serbestleme (SLS)

Bu teknik, penisi pubik kemiğe bağlayan ve stabilize eden bağ olan suspansuar ligamanın serbestlemesi ile cerrahi insizyondan oluşur. Serbetleme ile penis ileri doğru yer değiştirir. Cerrahi yaklaşım, infrapubik bir kesi yoluyla yapılır ve uzatıcı bir V-Y cilt plastisi ile kombine edilir.



Şekil 1. Penil suspansuar ligaman (96)

#### b) Ventral Falloplasti/Skrotoplasti

Penoskrotal bileşkenin penis shaft cildine yüksek yerleşimli olması doğumsal ya da edinilmiş olabilir. Ventral falloplasti fallusa paralel olacak şekilde yapılan vertikal insizyonla gerçekleştirilir. Bu girişim, penoskrotal açığı proksimale kaydırmak ve böylece penis shaftının daha fazla açığa çıkmasını sağlamak için ventral shaft derisine uygulanan plasti yöntemlerine dayanmaktadır.

#### c) Suprapubik Lipoplasti/Liposuction/Lipektomi

Bu müdahale, suprapubik yağ yastığının kalınlığını minimal invaziv bir yaklaşımla (liposuction) veya cerrahi olarak (lipektomi) azaltmayı amaçlar. Suprapubik yağ yastığının düzleştirilmesi, penis shaftının açığa çıkmasını artırmayı hedefler.



Şekil 2. Ventral falloplasti (97).

### d) Total Fallik Rekonstrüksiyon (TFR)

Bu, yeni bir fallus ve neoüretra oluşturmayı amaçlayan mümkün olan en karmaşık genital rekonstrüksiyondur. Operasyonun faydası ve olası komplikasyon dengesinin çok iyi düşünülmesi gerekmekte olup şiddetli penis yetersizliği vakalarında (konjenital mikropenis, ekstrofi epispadias kompleksi) TFR düşünülebilir (95).

## 3. Edinilmiş Penis Kısaldığının Cerrahi Tedavisi:

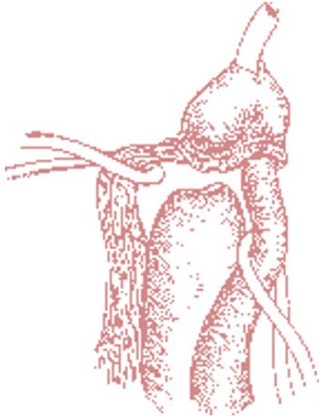
### a) Penil Protez İmplantasyonu (PPI)

Literatürde erektil disfonksiyonlu ve eş zamanlı Peyronie hastalığı olmayan erkeklerde PPI ile penis uzunluğu arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Deveci ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, diyabet veya radikal prostatektomi nedeniyle birincil implant cerrahisi geçiren erkeklerde GPU değerlendirilmiştir (90). Üç parçalı (Alpha-1, Mentor, ABD) ve iki parçalı implantlar (Ambicor, AMS, Boston Scientific, ABD) kullanılmış ve hastaların çoğu (%72) penis uzunluğunda öznel bir azalma olduğunu bildirmiştir, ancak ölçülen GPU'da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir (98).

PPI'dan sonra ereksiyon halindeki penis uzunluğunu değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Peyronie hastalarının hariç tutulduğu prospektif bir çalışmada, PPI öncesi intrakavernozal enjeksiyonla ve PPI sonrası preotezin şişirilmesiyle elde edilen erektil penis uzunlukları karşılaştırıldı. Sırasıyla altı hafta, altı ay ve bir yıl sonra penis uzunluğunda  $0,83 \pm 0,25$ ,  $0,75 \pm 0,20$  ve  $0,74 \pm 0,15$  cm'lik azalmalar olduğu gösterildi (99).

### b) Penile Disassembly:

Penis uzatma tekniği olarak tanımlanmıştır (100). Nörovasküler demet ve glans penis ile korpus kavernozumlar ve uretra ayrılır (Şekil 3). Penisin anatomik



Şekil 3. Penile Disassembly (100)

bileşenlerine ayrılması ve glans penis ile corpora cavernosa ucu arasında oluşturulan boşluğa otolog kıkırdak yerleştirilmesi prosedüründen oluşur. Perovic ve arkadaşları, VED tedavisinin ardından penil disassembly ve otolog kaburga kıkırdağı implantasyonu uygulanan 19 hastayla yaptıkları bir çalışmada, GPU'da sırasıyla 3 cm ve ereksiyon uzunluğunda 3,1 cm'lik bir artış olduğunu bildirmişlerdir (100). Ancak bu cerrahinin sonuçlarının dokümantasyonu yetersiz olup cerrahi sonrasında glans nekrozu gibi önemli komplikasyonlar gelişebilmektedir.

### c) Total Fallik Rekonstrüksiyon (TFR):

Radyal ön kol serbest flebi (RAFFF), TFR için en çok kullanılan rekonstrüktif yaklaşımdır. Tek merkezli bir çalışmada Falcone ve ark. travmatik penis kaybından sonra RAFFF kullanılarak TFR uygulanan on hastaya ilişkin deneyimlerini bildirmiştir (101). Altı kişid, uretra güdüğü primer anastomoz ve neouretra oluşumu için yeterliydi. Geriye kalan hastalarda total penis avülsiyonu vardı ve perineal üretrostomi mevcuttu. Sonuç olarak, iki aşamalı bir üretroplasti gerekliydi. İki hastada akut arteriyel tromboz gelişti ve bu durum acil eksplozasyonla başarıyla tedavi edildi. Bir hastada revizyon gerektiren neoüretra darlığı ve fistülü gelişti. Komplet üretra onarımı uygulanan tüm hastalar fallus yoluyla idrar ve ejakülat atımını sağlayabiliyordu. Ortalama 51 aylık bir takipten sonra, tüm hastalar ortaya çıkan boyut, kozmetik ve his açısından memnundu (101).

## 4. Penis Çevresi Büyütme:

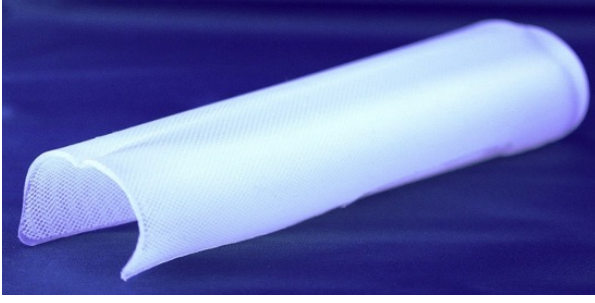
### a. Enjeksiyon Tedavisi:

Enjekte edilebilir dolgu malzemeleri farklı özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Otolog, biyolojik veya sentetik olabilirler. Yağ enjeksiyon malzemesi genellikle liposuction ile hastanın kendi dokusundan (otolog) elde edilir. Biyolojik dolgular insan ve hayvan (kollajen) veya bakteriyel (Hyaluronik asit) kökenli olabilir. Poli-l-laktik asit (PLA), hidroksietil metakrilat, polialkilimid hidrojel (PAAG), polimetilmetakrilat (PMMA), kalsiyum hidroksiapatit (CHA), silikon ve parafin; sentetik kökenli dolgu malzemeleridir.

### b. Cerrahi tedavi

#### Otolog Yağ Enjeksiyonu:

Bu, alt karın bölgesinin liposuction ile inceltmesi ve toplanan yağ dokusunun penis shaftına enjekte edilmesine dayanan bir cerrahi tekniktir.



Şekil 4. Penuma silikon implant (102)

### Greftleme Prosedürleri (Albugineal ve Peri-Kavernozal):

Komplikasyonlar ve sonuçlar hakkında daha titiz çok merkezli çalışmalar bildirilene kadar, greftler kullanılarak yapılan penis çevresi geliştirme prosedürleri deneysel olarak değerlendirilmelidir.

### Subkutan Penis İmplantı (Penuma®)

Günümüzde “Penuma®” (International Medical Devices [Beverly Hills, CA, ABD]) adı verilen bir silikon penis implantı onaylandı ve penis çevresinin artırılmasında etkin olduğu gösterildi (Şekil-4). Penuma®, simfiz pubisin üzerinden yapılan transvers bir insizyonla penis shaftının 3/4'üne yerleştirilen ve polyester bir ağ ile glansa sabitlenen yumuşak bir silikon subdermal implanttır (102). Çalışmalar, Penuma® yerleştirilmesiyle penis çevresinde ortalama 2 ila 5 cm'lik bir artış olduğunu bildirmiştir. Yayımlanan verilere göre komplikasyon oranları genellikle hafif ve geçici olup hastaların %5'inden azında görülür ve implantın çıkarılma oranı (%1) nispeten düşük olarak bildirilmiştir (102, 103).

### KAYNAKLAR

- Verit A, Verit FF. The phallus of the greatest archeological finding of the new millenia: an untold story of Gobekli-tepe dated back 12 milleniums. *Int J Impot Res.* 2021;33(5):504-7.
- Gul M, Altintas E, Ozkent MS, Fenner A, Serefoglu EC. Depictions of penises in historical paintings reflect changing perceptions of the ideal penis size. *BJU Int.* 2023;131(5):581-7.
- Lever J, Frederick DA, Peplau LA. Does size matter?: men's and women's views on penis size across the lifespan. *Psychol Men Masc.* 2006;7:129-43.
- Loos S, De Wil P, Delcarte L, Serefoglu EC, Van Renterghem K, Ward S. The effect of penis size on partner sexual satisfaction: a literature review. *Int J Impot Res.* 2023;35(6):519-22.
- Ferraro GA, Rossano F, D'Andrea F. Self-perception and self-esteem of patients seeking cosmetic surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2005;29(3):184-9.
- Goin MK, Goin JM. Psychological effects of aesthetic facial surgery. *Adv Psychosom Med.* 1986;15:84-108.
- Ghanem H, Glina S, Assalian P, Buvat J. Position paper: Management of men complaining of a small penis despite an actually normal size. *J Sex Med.* 2013;10(1):294-303.
- J. L, D.A. F, L.A. P. Does size matter? Men's and women's views on penis size across the lifespan. *Psychology of Men & Masculinity.* 2006;7(3):129-43.
- Kuzgunbay B, Turunç T, Güvel S, Özkardeş H. Türk erkeklerinde ortalama penis boyu ve erkeklerin penis boyu hakkındaki düşünceleri. *Türk Üroloji Dergisi.* 2007;33:290-3.
- Grov C, Parsons JT, Bimbi DS. The association between penis size and sexual health among men who have sex with men. *Arch Sex Behav.* 2010;39(3):788-97.
- Sanches BC, Laranja WW, Alonso JC, Rejowski RF, Simoes FA, Reis LO. Does underestimated penile size impact erectile function in healthy men? *Int J Impot Res.* 2018;30(4):158-62.
- Reis Mde M, Glina S, Abdo CH. Perceptions about penis size among supposedly healthy 40 to 60-year-old Brazilian men: a cross-sectional pilot study. *Sao Paulo Med J.* 2015;133(2):84-90.
- Nugteren HM, Balkema GT, Pascal AL, Schultz WC, Nijman JM, van Driel MF. 18-year experience in the management of men with a complaint of a small penis. *J Sex Marital Ther.* 2010;36(2):109-17.
- Smith NK, Butler S, Wagner B, Collazo E, Caltabiano L, Herbenick D. Genital Self-Image and Considerations of Elective Genital Surgery. *J Sex Marital Ther.* 2017;43(2):169-84.
- Vardi Y, Har-Shai Y, Gil T, Gruenwald I. A critical analysis of penile enhancement procedures for patients with normal penile size: surgical techniques, success, and complications. *Eur Urol.* 2008;54(5):1042-50.
- Davis SN, Paterson LQ, Binik YM. Male genital image: Measurement and implications for medical conditions and surgical practice. *Sexologies.* 2012;21(2):43-7.
- Veale D, Miles S, Bramley S, Muir G, Hodsoll J. Am I normal? A systematic review and construction of nomograms for flaccid and erect penis length and circumference in up to 15,521 men. *BJU Int.* 2015;115(6):978-86.
- Kayes O, Shabbir M, Ralph D, Minhas S. Therapeutic strategies for patients with micropenis or penile dysmorphic disorder. *Nat Rev Urol.* 2012;9(9):499-507.
- Greenstein A, Dekalo S, Chen J. Penile size in adult men: recommendations for clinical and research measurements. *Int J Impot Res.* 2020;32(2):153-8.
- Habous M, Muir G, Tealab A, Williamson B, Elkhoully M, Elhadek W, et al. Analysis of the Interobserver Variability in Penile Length Assessment. *J Sex Med.* 2015;12(10):2031-5.
- Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J.* 1980;146(4):156-63.
- Aaronson IA. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol.* 1994;152(1):4-14.
- Belladelli F, Del Giudice F, Glover F, Mulloy E, Muncey W, Basran S, et al. Worldwide Temporal Trends in Penile Length: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Mens Health.* 2023;41(4):848-60.
- Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 2):1573-6.
- Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl.* 2012;35(3):253-64.
- Zattoni F, Gul M, Soligo M, Morlacco A, Motterle G, Collavino J, et al. The impact of COVID-19 pandemic on pornography habits: a global analysis of Google Trends. *Int J Impot Res.* 2020;33(8):824-31.
- Altintas E, Gul M. The dark side of the internet regarding sexual education. *Int J Impot Res.* 2022;34(3):235-6.

28. Aslan Y, Atan A, Aydın Ö, Nałçacıođlu v., Tuncel A, Kadiođlu A. Türkiye’de sağlıklı gen erkeklerde coğrafik bölgelere göre penis boyu: 1,132 vakanın ölüm bulguları. *Türk roloji Dergisi*. 2010;36(1):43-8.
29. Maizels M, Zaontz M, Donovan J, Bushnick PN, Firlit CF. Surgical correction of the buried penis: description of a classification system and a technique to correct the disorder. *J Urol*. 1986;136(1 Pt 2):268-71.
30. Negm M, Nagla S, Shalaby R, Halawa NA. Congenital webbed penis: Surgical outcomes of a simplified technique. *J Pediatr Urol*. 2021;17(6):813 e1- e8.
31. Tausch TJ, Tachibana I, Siegel JA, Hoxworth R, Scott JM, Morey AF. Classification System for Individualized Treatment of Adult Buried Penis Syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3):703-11.
32. Falcone M, Sokolakis I, Capogrosso P, Yuan Y, Salonia A, Minhas S, et al. What are the benefits and harms of surgical management options for adult-acquired buried penis? A systematic review. *BJU Int*. 2023;131(1):8-19.
33. Falcone M, Sibona M, Preto M, Cocci A, Timpano M, Rolle L, et al. An Update on the Management of the Short Penis: Results from a Systematic Review. *Curr Sex Health Rep*. 2017;9:214-23.
34. Cohen PR. Adult Acquired Buried Penis: A Hidden Problem in Obese Men. *Cureus*. 2021;13(2):e13067.
35. Hampson LA, Muncey W, Chung PH, Ma CC, Friedrich J, Wessells H, et al. Surgical and Functional Outcomes Following Buried Penis Repair With Limited Panniculectomy and Split-thickness Skin Graft. *Urology*. 2017;110:234-8.
36. Hughes DB, Perez E, Garcia RM, Aragon OR, Erdmann D. Sexual and Overall Quality of Life Improvements After Surgical Correction of “Buried Penis”. *Ann Plast Surg*. 2016;76(5):532-5.
37. Knio Z, Kurban M, Abbas O. Lichen sclerosis: clinicopathological study of 60 cases from Lebanon. *Int J Dermatol*. 2016;55(10):1076-81.
38. Ebert AK, Zwink N, Jenetzky E, Stein R, Boemers TM, Lacher M, et al. Association Between Exstrophy-epispadias Complex And Congenital Anomalies: A German Multicenter Study. *Urology*. 2019;123:210-20.
39. Agopian AJ, Langlois PH, Ramakrishnan A, Canfield MA. Epidemiologic features of male genital malformations and subtypes in Texas. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(4):943-9.
40. Husmann DA. The androgen insensitive micropenis: long-term follow-up into adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(8):1037-41.
41. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, Kaleva M, Suomi AM, Schmidt IM, et al. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(1):125-9.
42. Ebert AK, Reutter H, Ludwig M, Rosch WH. The exstrophy-epispadias complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:23.
43. Maruf M, Benz K, Jayman J, Kasprenski M, Michaud J, Di Carlo HN, et al. Variant Presentations of the Exstrophy-Epispadias Complex: A 40-Year Experience. *Urology*. 2019;125:184-90.
44. Meyer KF, Freitas Filho LG, Martins DM, Vaccari M, Carnevale J. The exstrophy-epispadias complex: is aesthetic appearance important? *BJU Int*. 2004;93(7):1062-8.
45. Stewart D, Inouye BM, Goldstein SD, Shah BB, Massanyi EZ, DiCarlo H, et al. Pediatric surgical complications of major genitourinary reconstruction in the exstrophy-epispadias complex. *J Pediatr Surg*. 2015;50(1):167-70.
46. Vasconcelos JS, Figueiredo RT, Nascimento FL, Damiao R, da Silva EA. The natural history of penile length after radical prostatectomy: a long-term prospective study. *Urology*. 2012;80(6):1293-6.
47. Chung E. Penile Reconstructive Surgery in Peyronie Disease: Challenges in Restoring Normal Penis Size, Shape, and Function. *World J Mens Health*. 2020;38(1):1-8.
48. Ahmed A, Mbibu NH. Aetiology and management of injuries to male external genitalia in Nigeria. *Injury*. 2008;39(1):128-33.
49. Appiah KA, Gyasi-Sarpong CK, Azorliade R, Aboah K, Laryea DO, Otu-Boateng K, et al. Circumcision-related tragedies seen in children at the Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. *BMC Urol*. 2016;16(1):65.
50. Hoare DT, Bekkema J, Rourke KF. Prospective Assessment of Patient-perceived Short-term Changes in Penile Appearance After Urethroplasty. *Urology*. 2021;158:222-7.
51. Maciejewski CC, Haines T, Rourke KF. Chordee and Penile Shortening Rather Than Voiding Function Are Associated With Patient Dissatisfaction After Urethroplasty. *Urology*. 2017;103:234-9.
52. Moriya K, Nakamura M, Nishimura Y, Kitta T, Kanno Y, Chiba H, et al. Factors affecting post-pubertal penile size in patients with hypospadias. *World J Urol*. 2016;34(9):1317-21.
53. Wilson SK, Levine L, Wang R. “Make it as long as you can, Doc.” Concomitant surgical treatments with penile implant to enhance penile size. *Int J Impot Res*. 2021;33(6):587-95.
54. Kamel I, Gadalla A, Ghanem H, Oraby M. Comparing penile measurements in normal and erectile dysfunction subjects. *J Sex Med*. 2009;6(8):2305-10.
55. Ziegelmann M, Bole R, Avant R, Yang D, Montgomery B, Trost L. Conservatively Managed Peyronie’s Disease-Long-term Survey Results From Patients Undergoing Nonsurgical and Noninjection Therapies. *Urology*. 2018;113:99-104.
56. Carlsson S, Nilsson AE, Johansson E, Nyberg T, Akre O, Steinck G. Self-perceived penile shortening after radical prostatectomy. *Int J Impot Res*. 2012;24(5):179-84.
57. Haliloglu A, Baltaci S, Yaman O. Penile length changes in men treated with androgen suppression plus radiation therapy for local or locally advanced prostate cancer. *J Urol*. 2007;177(1):128-30.
58. Gontero P, Galzerano M, Bartoletti R, Magnani C, Tizzani A, Frea B, et al. New insights into the pathogenesis of penile shortening after radical prostatectomy and the role of postoperative sexual function. *J Urol*. 2007;178(2):602-7.
59. Burnett AL. Does androgen suppression plus radiation therapy lead to changes in penile length in prostate cancer patients? *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(10):530-1.
60. Park KK, Lee SH, Chung BH. The effects of long-term androgen deprivation therapy on penile length in patients with prostate cancer: a single-center, prospective, open-label, observational study. *J Sex Med*. 2011;8(11):3214-9.
61. McCullough A. Penile change following radical prostatectomy: size, smooth muscle atrophy, and curve. *Curr Urol Rep*. 2008;9(6):492-9.
62. Diaz KA, Spiess PE, Garcia-Perdomo HA. Patient-Reported Outcomes in Penile Cancer Patients: Quality of Life, Sexual and Urinary Function. What do we Know? *Urology*. 2022;169:1-5.
63. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013.
64. Santos-Iglesias P, Bergeron S, Brotto LA, Rosen NO, Walker LM. Preliminary validation of the Sexual Distress Scale-Short Form: Applications to Women, Men, and Prostate Cancer Survivors. *J Sex Marital Ther*. 2020;46(6):542-63.
65. Fallis EE, Rehman US, Woody EZ, Purdon C. The longitudinal association of relationship satisfaction and sexual satisfaction in long-term relationships. *J Fam Psychol*. 2016;30(7):822-31.
66. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-30.
67. Janssen E, Vorst H, Finn P, Bancroft J. The Sexual Inhibition (SIS) and Sexual Excitation (SES) Scales: I. Measuring sexual inhibition and excitation proneness in men. *J Sex Res*. 2002;39(2):114-26.

68. Lawrance KA, Byers ES. Sexual satisfaction in long-term heterosexual relationships: The interpersonal exchange model of sexual satisfaction. *Personal Relationships*. 1995;2(4):267-85.
69. Nobre PJ, Pinto-Gouveia J. Dysfunctional sexual beliefs as vulnerability factors to sexual dysfunction. *J Sex Res*. 2006;43(1):68-75.
70. Blecher GA, Vukina J, Ralph DJ. Penile dimensions: What are surgeons measuring? *Int J Impot Res*. 2019;31(6):444-50.
71. Moemen MN, Hamed HA, Kamel II, Shamloul RM, Ghanem HM. Clinical and sonographic assessment of the side effects of intracavernous injection of vasoactive substances. *Int J Impot Res*. 2004;16(2):143-5.
72. Harding R, Golombok SE. Test-retest reliability of the measurement of penile dimensions in a sample of gay men. *Arch Sex Behav*. 2002;31(4):351-7.
73. Veale D, Miles S, Read J, Troglia A, Carmona L, Fiorito C, et al. Penile Dysmorphic Disorder: Development of a Screening Scale. *Arch Sex Behav*. 2015;44(8):2311-21.
74. Phillips KA, Coles ME, Menard W, Yen S, Fay C, Weisberg RB. Suicidal ideation and suicide attempts in body dysmorphic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):717-25.
75. Phillips KA. *The Broken Mirror: Understanding and Treating Body Dysmorphic Disorder*. 2005.
76. Herbenick D, Schick V, Reece M, Sanders SA, Fortenberry JD. The development and validation of the Male Genital Self-Image Scale: results from a nationally representative probability sample of men in the United States. *J Sex Med*. 2013;10(6):1516-25.
77. Davis SN, Binik YM, Amsel R, Carrier S. The index of male genital image: a new scale to assess male genital satisfaction. *J Urol*. 2013;190(4):1335-9.
78. Junior AR, Schmid BP, Nasser F, Borges LL. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of High-Flow Priapism: An Essential Tool when Everything Else Fails. *J Vasc Interv Radiol*. 2022;33(4):470-3.
79. Scardino E, Villa G, Bonomo G, Matei DV, Verweij F, Rocco B, et al. Magnetic resonance imaging combined with artificial erection for local staging of penile cancer. *Urology*. 2004;63(6):1158-62.
80. Kirkham A. MRI of the penis. *Br J Radiol*. 2012;85 Spec No 1(Spec Iss 1):S86-93.
81. Lindquist CM, Nikolaidis P, Mittal PK, Miller FH. MRI of the penis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(7):2001-17.
82. Veale D, Miles S, Read J, Troglia A, Carmona L, Fiorito C, et al. Phenomenology of men with body dysmorphic disorder concerning penis size compared to men anxious about their penis size and to men without concerns: a cohort study. *Body Image*. 2015;13:53-61.
83. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, Bartoletti R, Pappagallo G, Tizzani A, et al. A pilot phase-II prospective study to test the 'efficacy' and tolerability of a penile-extender device in the treatment of 'short penis'. *BJU Int*. 2009;103(6):793-7.
84. Nikoobakht M, Shahnazari A, Rezaeidanesh M, Mehraei A, Pourmand G. Effect of penile-extender device in increasing penile size in men with shortened penis: preliminary results. *J Sex Med*. 2011;8(11):3188-92.
85. Garcia-Gomez B, Garcia-Rojo E, Alonso-Isa M, Medina-Polo J, Santos-Perez de la Blanca R, Justo-Quintas J, et al. Treatment of peyronie's disease with combination of clostridium histolyticum collagenase and penile traction therapy: a prospective, multicenter, single-arm study. *Int J Impot Res*. 2021;33(3):325-31.
86. Bole R, White L, Parikh N, Helo S, Kohler T, Ziegelmann M. A modern review of penile traction monotherapy and combination therapy for the treatment of peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2021;33(3):251-8.
87. Toussi A, Ziegelmann M, Yang D, Manka M, Frank I, Boorjian SA, et al. Efficacy of a Novel Penile Traction Device in Improving Penile Length and Erectile Function Post Prostatectomy: Results from a Single-Center Randomized, Controlled Trial. *J Urol*. 2021;206(2):416-26.
88. Aghamir MK, Hosseini R, Alizadeh F. A vacuum device for penile elongation: fact or fiction? *BJU Int*. 2006;97(4):777-8.
89. Antonini G, De Berardinis E, Busetto GM, Del Giudice F, Chung BI, Conti SL, et al. Postoperative vacuum therapy following AMS LGX 700(R) inflatable penile prosthesis placement: penile dimension outcomes and overall satisfaction. *Int J Impot Res*. 2020;32(1):133-9.
90. Nason GJ, McNamara F, Twyford M, O'Kelly F, White S, Dunne E, et al. Efficacy of vacuum erectile devices (VEDs) after radical prostatectomy: the initial Irish experience of a dedicated VED clinic. *Int J Impot Res*. 2016;28(6):205-8.
91. Ben-Galim E, Hillman RE, Weldon VV. Topically applied testosterone and phallic growth. Its effects in male children with hypopituitarism and microphallus. *Am J Dis Child*. 1980;134(3):296-8.
92. Hatipoglu N, Kurtoglu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(4):217-23.
93. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(1):75-9.
94. Bougneres P, Francois M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, et al. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2202-5.
95. Falcone M, Blecher G, Anfosso M, Christopher AN, Ralph DJ. Total Phallic Reconstruction in the Genetic Male. *Eur Urol*. 2021;79(5):684-91.
96. Li CY, Kayes O, Kell PD, Christopher N, Minhas S, Ralph DJ. Penile suspensory ligament division for penile augmentation: indications and results. *Eur Urol*. 2006;49(4):729-33.
97. Caso J, Keating M, Miranda-Sousa A, Carrion R. Ventral phalloplasty. *Asian J Androl*. 2008;10(1):155-7.
98. Devעי S, Martin D, Parker M, Mulhall JP. Penile length alterations following penile prosthesis surgery. *Eur Urol*. 2007;51(4):1128-31.
99. Wang R, Howard GE, Hoang A, Yuan JH, Lin HC, Dai YT. Prospective and long-term evaluation of erect penile length obtained with inflatable penile prosthesis to that induced by intracavernosal injection. *Asian J Androl*. 2009;11(4):411-5.
100. Perovic SV, Djordjevic ML. Penile lengthening. *BJU Int*. 2000;86(9):1028-33.
101. Falcone M, Garaffa G, Raheem A, Christopher NA, Ralph DJ. Total Phallic Reconstruction Using the Radial Artery Based Forearm Free Flap After Traumatic Penile Amputation. *J Sex Med*. 2016;13(7):1119-24.
102. Elist JJ, Valenzuela R, Hillelsohn J, Feng T, Hosseini A. A Single-Surgeon Retrospective and Preliminary Evaluation of the Safety and Effectiveness of the Penuma Silicone Sleeve Implant for Elective Cosmetic Correction of the Flaccid Penis. *J Sex Med*. 2018;15(9):1216-23.
103. Siegal AR, Zisman A, Slijovich M, Razdan S, Valenzuela RJ. Outcomes of a Single Center's Initial Experience With the Penuma(R) Penile Implant. *Urology*. 2023;171:236-43.



Arif KOL, Haluk EROL

## GİRİŞ

Penis, testisler ve diğer yardımcı üreme organlarından oluşan erkek üreme sisteminin ana görevi spermin üretimi ve depolanması ile onun kadın reproduktif sistemine iletiminin sağlanmasıdır. Aynı zamanda erkek gelişimi için önemli olan hormon üretimini de sağlar (1). Testisler içerisinde seminifer tübülde üretilen spermeler daha sonra epididimlerde olgun hale gelmektedir. Ejakülasyon sırasında ise prostat ve seminal vezikülleden gelen salgılar ile birlikte semen halini alır. Ana androjen olan testosteron, testislerdeki Leydig hücrelerinde üretilirken, diğer önemli hormonlar olan İnhibin-B ve Mullerian Inhibiting Substance (MIS) ise sertoli hücrelerinde üretilmektedir. Bunlar ve diğer hipofizer hormonlarda üreme fizyolojisinde önemli rolü olan hipotalamo-hipofiz-gonadal aksda görev almaktadırlar.

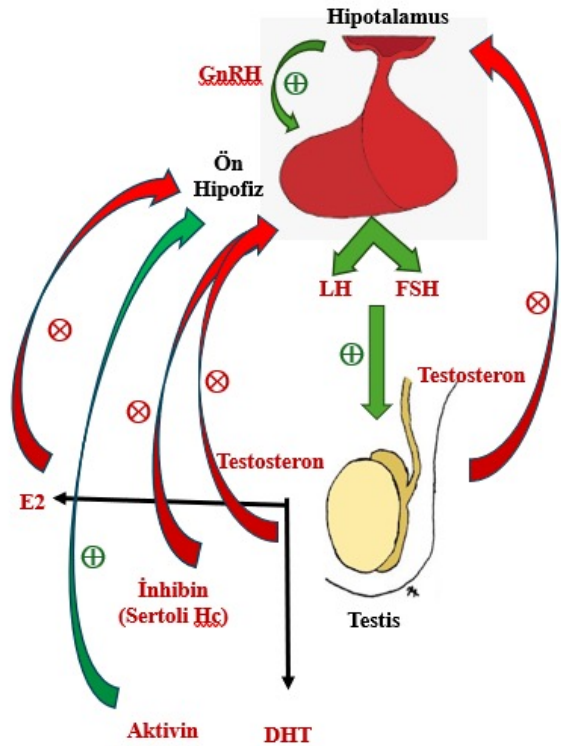
### A. Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal Aks:

Erkeklerde normal testiküler fonksiyon ve fertilitenin gelişebilmesi için Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal Aksın (HHGa) uyum içinde çalışması gerekmektedir. Hipofizin hemen hemen tüm salgısı hipotalamustan gelen hormonal veya sinirsel uyarılar ile kontrol edilmektedir. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), hipofizer gonadotropinler olan Luteinizing Hormone (LH) ve Follicle Stimulating Hormone (FSH) üretimini sağlamakta, bu hormonlarda testislerde Testosteron (T) üretimini ve spermatogenezi düzenlemektedirler (1).

### Gonadotropin Serbestletici Hormon (GnRH):

GnRH, hipotalamusun arkuat nükleusunda bulunan 10 aminaasitlik bir peptittir. 10 dakikadan daha kısa

yarı ömre sahiptir. Nöronlardan salgılandıktan sonra hipotalamik-hipofizer portal sistem damarlarına geçerek ön hipofize gelir ve gonadotropinlerin (LH ve FSH) salgılanmasını uyarır (2) (Şekil 1). GnRH'nın tipik G proteinine bağlı spesifik reseptörleri mevcuttur ve GnRH, bu reseptörlerin sayısı ve aktivitesini düzenleme yeteneğine sahiptir. GnRH pulsatil ve dalgalı modda 1-3 saatte bir, birkaç dakika salgılanmakta ve



Şekil 1. Hipotalamo-Hipofiz Gonadal aks (GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone, LH: Luteinizing Hormone, FSH: Follicle Stimulating Hormone, E2: Estradiol, DHT: Dihydrotestosterone; ⊕: Aktivasyon, ⊗: İnhibisyon)



aralarda GnRH seviyesi, portal sistemde tespit edilemeyecek düzeylere kadar düşmektedir. Dalgalı modda ise kadınlarda ovulasyon öncesinde kalıcı olarak portal sistemde ölçülebilmektedir (3,4).

GnRH salınımı, seks steroidleri, inflamasyon, glukokortikoidler, ilaçlar veya beslenmeye bağlı olarak değişebilmektedir. Seks steroidleri en önemli inhibitör rolü üstlenmektedirler. Ancak GnRH nöronlarında, androjen reseptörü (AR) ve östrojen reseptörü alfa (ER $\alpha$ ) gibi seks steroidlerini algılayan birçok reseptör yoktur. Bu nedenle salınımı doğrudan olarak düzenlenmemektedir. KNDy nöronları adı verilen ve uyarılar arasında köprü görevi gören özelleşmiş nöronlar, GnRH'nın pulsatil salınımının sıklığı ve düzeyini kontrol etmektedirler (5).

KNDy nöronları, kisseptin (Kiss), nörokinin B (NKB) ve dinorfin (Dyn) salgılayan nöronların bileşimidir. Bu nöronlar GnRH nöronlarının afferentidir. Kisseptin içeren nöronlar, hipotalamusun arkuat (ARN) ve anteroventral periventriküler çekirdeklerinde (AVPVN) yer alır. Bu nöronlar aynı zamanda seks steroidleri için reseptörler de içerir ve böylelikle GnRH salınımını düzenlemektedir. Kiss-1 geninin ekspresyonu hem östrojen hem de androjenler ile düzenlenmektedir. Erkeklerde arkuat çekirdekte daha fazla kiss nöronu varken kadında ise AVPVN da daha çok bulunmaktadır ve esas olarak östrojen kontrolündedir. Bu nedenle, ovulasyon öncesi kadınlarda östrojenin pozitif feedback etkisi gözlenirken ARN, seks steroidlerinin negatif feedback etkisine duyarlıdır ve GnRH'nın pulsatil salınımını düzenlemektedir (2,4,5).

Nörokinin B, kisseptin nöronlarını uyararak GnRH salınımına neden olmaktadır. Dinorfin ise kiss nöronlarını inhibe etmektedir. Her üç nöron, aralarındaki gap junction vasıtasıyla GnRH salınımını düzenlemektedir. GnRH nöronları üzerindeki Kisseptin reseptörlerinin uyarılması GnRH salınımına neden olmakla birlikte aşırı uyarı reseptör down regülasyonu ile sonuçlanır (4,6).

### Gonadotropinler, Testosteron ve Diğer Düzenleyiciler:

Gonadotropinler olarak adlandırılan LH ve FSH glikoprotein yapıdaki hormonlardır. Her iki hormon da spermatogenezin düzenlenmesi için gereklidir. LH, etkisini testislerdeki Leydig hücreleri aracılığıyla testosteron üretimini sağlayarak göstermektedir. Erkeklerde germ hücreleri FSH ve testosteron için reseptör içermediği için FSH etkisini sertoli hücreleri yoluyla göstermektedir (7).

FSH reseptör aktivasyonu aynı zamanda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini ve aromataz

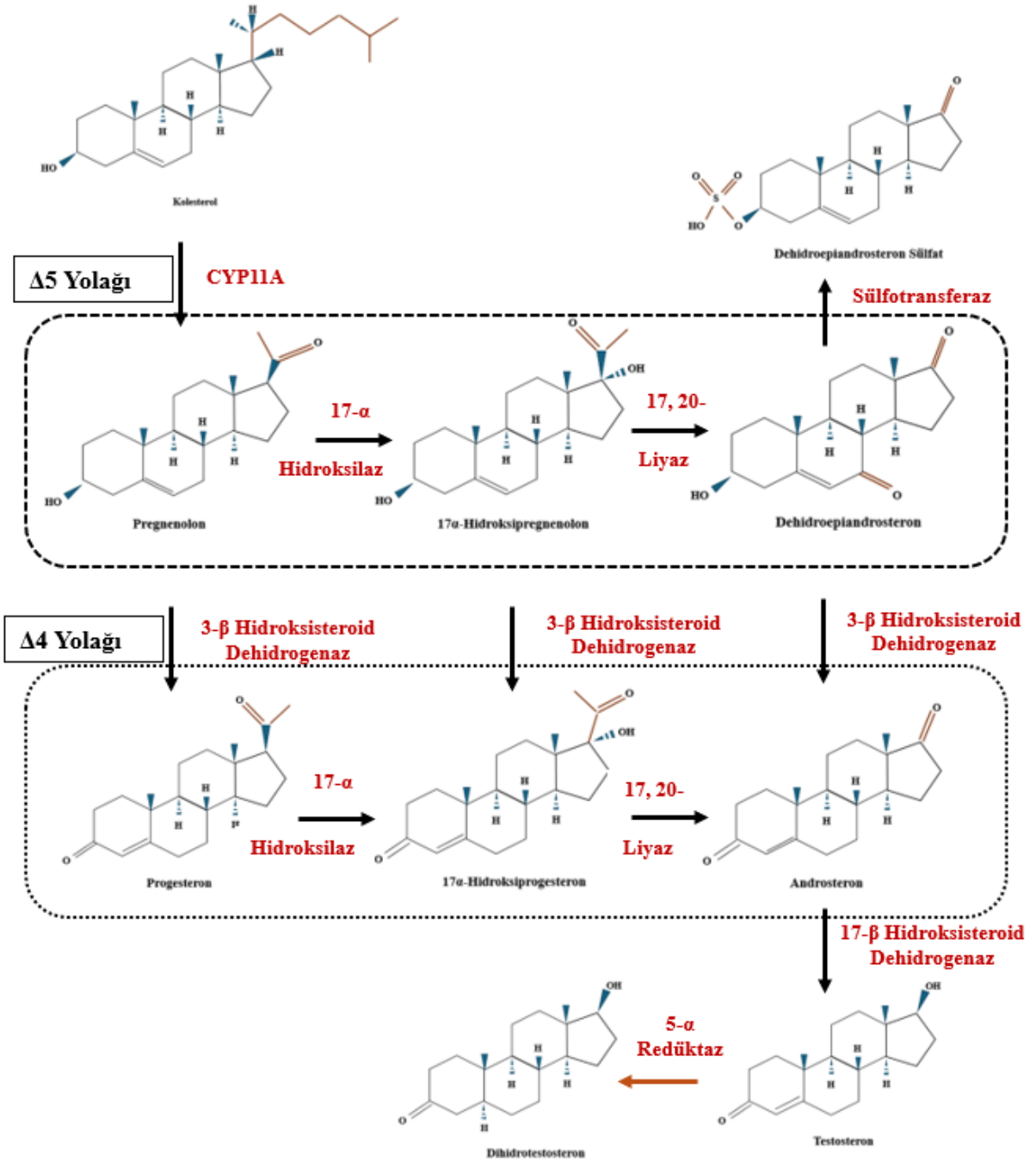
enzim aktivitesinde artışa da neden olmaktadır. Leydig hücrelerinden yeterli testosteron salınımı negatif feedback mekanizması ile hipotalamik LH salınımında azalma yanı sıra GnRH düzeyinde de düşmeye neden olmaktadır. FSH salınımı ile ilgili düzenlemeler ise daha ziyade TGF- $\beta$  süper ailesinden olan gonadal peptitler, aktivin ve inhibin gibi mediyatörler aracılığı ile olmaktadır (7,8).

Aktivin, inhibin ve Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)'ler TGF- $\beta$  süper ailesine ait, çeşitli büyüme ve doku farklılaşmalarında görev alan ajanlardır. Aktivinler 2  $\beta$  alt birim içeren dimerik proteinler iken (Aktivin-A:  $\beta$ A $\beta$ A, Aktivin-AB:  $\beta$ A $\beta$ B, Aktivin-B:  $\beta$ B $\beta$ B), inhibinler  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimleri içeren heterodimer yapıdadırlar (İnhinin-A:  $\alpha$  $\beta$ A, İnhinin-B:  $\alpha$  $\beta$ B) (8). Aktivin A ön hipofizden FSH salınımını uyarıcı etki gösterirken, inhibin ise FSH salınımını baskılamaktadır (9).

Aktivinin biyosentez ve işlevini düzenleyen önemli bir proteinde FSH baskılayıcı protein adı verilen follistatindir. Aktivin A ve B'ye yüksek afinite ile bağlanma kapasitesi sayesinde geri dönüşümsüz olarak fonksiyonunu engellemektedir (9). Her bir aktivin alt birimi bir follistatin molekülü tarafından bağlanmaktadır. Bu nedenle, aktivin A, AB ve B follistatin için benzer afinite göstermektedir. Bir  $\beta$  alt birimi içeren inhibin de follistatin ile bağlanabilse de oldukça düşük afiniteye sahiptir (10). Aktivinin ana kaynağı testis dokusudur. Leydig hücreli, intersitisyel hücreler, sertoli hücreleri ve gonositlerde aktivin ve reseptörleri gösterilmiştir (8,9). Otokrin ve parakrin etkiler ile sertoli hücrelerinin proliferasyonu ve germ hücrelerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (9).

İnhininin, başlıca kaynağı sertoli hücreleridir. Doğrudan hipofizer düzeyde gonadotropin sekresyonunu inhibe etmektedir. Bu inhibisyon FSH için GnRH uyarılarından bağımsız olarak gerçekleşmekle birlikte, LH için ise düşük GnRH düzeylerinde LH salınım dalgalarının genliğinde azalma şeklinde ortaya çıkmaktadır (11). İnsanlarda dolaşımdaki ana inhibin, inhibin B'dir. Testiküler venöz kanda dolaşıma göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. FSH aynı zamanda inhibinin ana düzenleyicisidir ve FSH konsantrasyonu arttıkça sekresyonu artmaktadır.

Erkeklerde dolaşımda bulunan androjenlerin çoğunluğunu testosteron oluşturmaktadır ve ana testosteron kaynağı testislerdir. Diğer bir organda adrenal bezdir. Burada kolestroiden çeşitli enzimatik aktivasyonlar ile testosteron oluşturulmaktadır (Şekil 2). Ardından pampiniform pleksusa ve oradan da venöz sisteme ulaşarak hedef organlara gitmektedir. Dolaşımdaki testosteronun sadece %2-3 kadarı serbest formda iken kalanı



**Şekil 2.** Testosteron ve diğer androjenlerin sentezi

taşıyıcı proteinlere (Albümin:%33-54 ve SHBG:%44-65) bağlı haldedir (12, 13). Serbest form metabolik olarak aktiftir. SHBG, testosteron ve diğer androjenleri yüksek afinite ile bağlar ve daha yavaş bir ayrışma yarı ömrüne sahiptir. Albüminin ise testosteronu daha düşük bir afinite ile bağlamasına karşın daha hızlı ayrılma süresi vardır. Böylelikle dokulardan geçerken hedef organlara daha kolay ulaşım sağlanmaktadır. Bu nedenle albümine bağlı olan testosteron ile serbest testosteron toplamına biyoyararlanımlı testosteron denilmektedir (13).

Testosteron düzeyleri ve metabolizması, çoğunlukla yağ dokuda olan enzimler aracılığı ile estradiole (E2) ya da birçok farklı dokuda yer alan 5 $\alpha$ -redüktaz (5-AR, tip I ve II) enzimi ile 5 $\alpha$ -dihidrottestosterona (DHT) dönüştürülerek düzenlenmektedir. Kalan kısımda karaciğerde metabolize edilerek elimine edilmektedir. Tip I 5-AR daha çok karaciğer ve somatik dokularda bulunurken tip II ise prostat, seminal veziküller, epididim ve genital cilt dokusunda daha yoğun olarak yer almaktadır (12).

Testosteron üretimi, gonadotropinlerin pulsatil salınımı ile gerçekleşirken negatif feedback etkisi ile birlikte sıkı bir şekilde kontrol altında tutulmaktadır. LH'nın leydig hücrelerinde G proteinine bağlı reseptörlere ulaşması ile testosteron yolağı çeşitli iletim mekanizmalarının aktivasyonu ile başlamaktadır. FSH'nın da kısmen sertoli hücreleri yoluyla testosteron üretimini etki edebileceğini gösteren kanıtlar da mevcuttur. Testosteron, hem hipotalamik hem de hipofizer düzeyde negatif feedback etki göstererek kan düzeylerini kontrol altında tutmaktadır (12,13). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ve TGF- $\beta$  gibi araçların yine parakrin olarak leydig hücre çoğalması ve metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olduğu da gösterilmiştir. Yine leptinin de benzer şekilde testosteron metabolizmasına etki edebildiği gösterilmiştir (12).

## B. Spermatogenez

Semen, testislerden gelen spermli ve yardımcı üreme organlarından gelen salgıları içeren sıvıdır. Ortalama semen volümü 3,4 ml (1,5-6) civarındadır (14,15). Buna rağmen semen içeriğinin sadece %1-5 kadarını spermli oluşturmaktadır. En büyük kısmını seminal vezikül salgıları (%65-75) ve prostatik salgılar (%25-30) oluştururken, çok az bir kısmında da bulboüretal bez içeriği yer almaktadır. Bunlara seminal plazma adı da verilmektedir. Fruktoz, kolin, askorbik asit, prostaglandinler ve bikarbonat, fosfor ve potasyum seminal vezikül salgılarından; spermin, sitrik asit, kalsiyum, sodyum, çinko, kolesterol, fosfolipitler, prostat spesifik antijen (PSA) ise prostatik salgılardan gelmektedir. Spermli ejakülata çok az bir kısmını oluştursa da ortalama bir ejakülasyonda 80 milyon sperm atılmakta ve bu durum fertilizasyon için gerekmektedir. Spermli üretildikten sonra az bir kısmı epididimde, çoğunluğu ise vas deferenste ve ampullasında depolanmaktadır. Geri kalanlar ise genital kanal içerisinde fertilite özelliğini kaybetmeden bir aya kadar kalabilmektedir (15,16).

Semen, içerdiği şeker ve organik bileşenler nedeni ile plazmaya göre oldukça yüksek osmolariteye sahiptir. Yaşlanmayla birlikte osmolaritede de artış meydana gelmektedir (15). Spermli en önemli enerji kaynağı fruktozdur. Aynı zamanda seminal vezikül fonksiyonunun da göstergesidir. Semendeki fruktoz konsantrasyonu oldukça değişkenlik göstermektedir. Düşük sperm konsantrasyonlarında daha yüksek fruktoz seviyeleri izlenir. Ortalama fruktoz konsantrasyonu 272mg/100ml (136-628) ve glukoz konsantrasyonu ise 102mg/100ml (4-300) civarındadır (15,17).

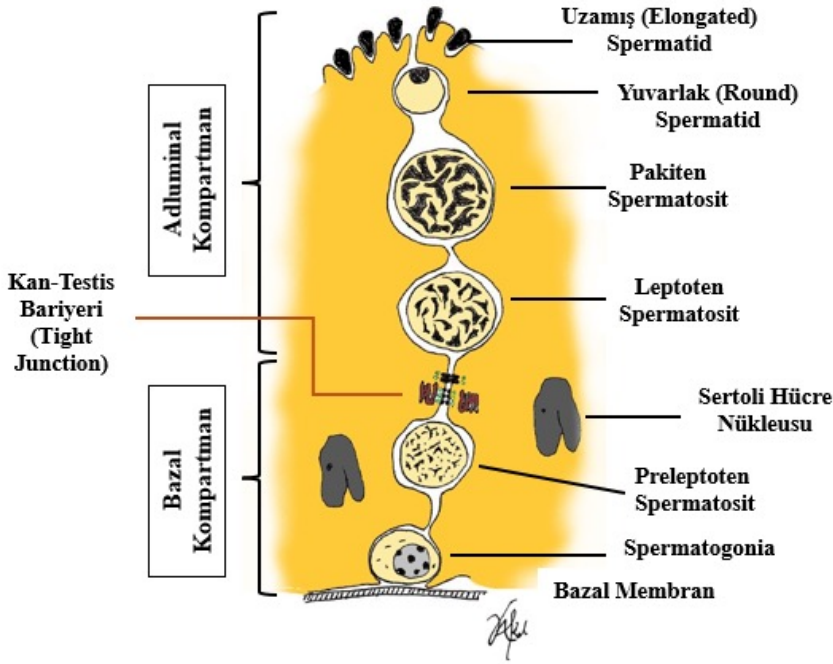
Seminal plazmadaki proteinlerin yine büyük kısmı seminal veziküller tarafından sağlanmaktadır. Ortala-

ma protein konsantrasyonu 35-55 mg/dl aralığındadır. Seminal sıvıdaki albüminin ana kaynağı ise prostatik sekresyondur. Bunun dışına seminojelin, kallikrein gibi çeşitli proteinleri de içermektedir (15,18). Seminojelinler seminal plazmadaki en çok bulunan proteinlerdir. Fibronektin ile birlikte semenin jel benzeri yapıda kalmasını sağlamaktadırlar. Seminojelin I ve II'nin ana kaynağı seminal veziküldür. Ayrıca epididimlerden de az miktarda seminojelin II salgılanmaktadır. PSA tarafından seminojelin proteolize edilerek semenin jel formu ejakülasyon sonrası çözülmeye başlamaktadır (19). Semenli likefaksiyonu çok hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Ancak in vivo şartlarda likefaksiyon 5 dakika içinde gerçekleşmekte iken in vitro ortamda 20-30 dakikayı bulabilmektedir (15).

Testisler, fibröz bir kapsül ile çevrili parankimal doku içeren organlardır ve testosteron üretimi ile sperm gelişimi gibi iki önemli görevi üstlenmişlerdir. Ortalama 15-25 ml hacindedir ve spermatogenez için optimal sıcaklığın vücut ısısından 2-4<sup>o</sup> daha düşük olması nedeni ile vücut dışında yerleşmişlerdir. Testiküller parankim tübül ve intersitisyel kompartman olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir (20).

Leydig hücreleri, düzensiz şekilli hücrelerdir ve sıklıkla bağ dokusu içerisinde tek tek veya gruplar halinde yerleşmektedirler. Testis hacminin %5-12'sini meydana getirmektedirler. İntertübül alanda kapillerler etrafında daha yoğun bulunurlar ve testosteron salgılayarak spermatogenezin düzenlenmesi ve maskülinizasyonda rol oynarlar. Seminifer tübüller testis hacminin büyük kısmını meydana getirmektedir. Tunica albuginea, testis içerisine septalar göndererek testisi lobüllere bölmektedir. Testiste, yaklaşık olarak 250-350 adet lobül bulunmaktadır ve içerisinde 500-800 civarında "U" şeklinde kıvrımlı tübüleri barındırır. Tübüller spermatogenezin gerçekleştiği alanlardır. Kıvrımlı tübüller daha sonra birleşerek düz şekilli "tubuli seminiferi recti" haline aldıktan sonra rete testis içerisinde birleşirler (21). Seminifer tübüllerin etrafı lamina propria adı verilen birkaç katlı tabaka ile kaplıdır. En dışta intersitisyel dokudan gelen fibrositlerin adventisyası, ortada myoid hücreler ve en içte de genel olarak kollajenden oluşan peritübül katman yer alır. Bu alana yine peritübül hücreler de yer almaktadır ve çeşitli büyüme faktörleri ile inflamatuvar sitokinleri salgılamaktadırlar. Sekresyonları mast hücrelerinden gelen TNF- $\alpha$  tarafından düzenlenmektedir (20,21). Seminifer tübüller, bazal membran ile çevrili germ hücreleri ve sertoli hücrelerini içermektedir (20,22).

Sertoli hücreleri, bazal membran oturan büyük kolumnar epiteldir ve birbirine sıkı bir şekilde bağlıdır. Sertoli hücreleri, germ hücrelerinin beslenmesini sağlamak, spermatogenezini düzenlemek, spermatidleri



**Şekil 3.** Sertoli hücresi ve kan testis bariyeri

tübüler lümenine ulaştırmak ve leydig hücreleri ile koordinasyonu sağlamak gibi çeşitli görevleri yürütmektedir. Seminifer tübüllerin peritübüler dokusu lamina propria olarak bilinir ve hücresel elemanları çevreleyecek şekilde işlev gösterir. Buradaki myofibroblastlar peristaltik kasılmalar ile immotil spermatozoaların rete testise ulaştırılmasını sağlamaktadırlar (23).

Seminifer epitelde kan testis bariyeri adı verilen belirli epiteli bölgelere ayıran özelleşmiş yapılar bulunmaktadır (Şekil 3). Seminifer epiteli, spermatogonia ve erken spermatisitleri içeren bazal kompartman ile spermatisit ve postmayotik germ hücreleri içeren adluminal kompartman olarak ikiye ayırmaktadır. Germ hücreleri matürasyonları sırasında bariyerin yapısını bozmadan bu alanı aşmaktadır (24).

Sertoli hücreleri aktivin, inhibin androjen bağlayıcı protein (ABP) salgılayarak ve spermatogonyum için uygun çevreyi sağlayarak sperm üretimini için önemli görevleri yerine getirmektedir. ABP, testosteron ve DHT'na bağlanarak konsantrasyonunu düzenler. Böylelikle spermatogenez başlatır ve devam etmesini sağlar. Aynı zamanda fagositik özellik göstererek yabancı cisim ve hücre artıklarının da temizlenmesini sağlamaktadır (22).

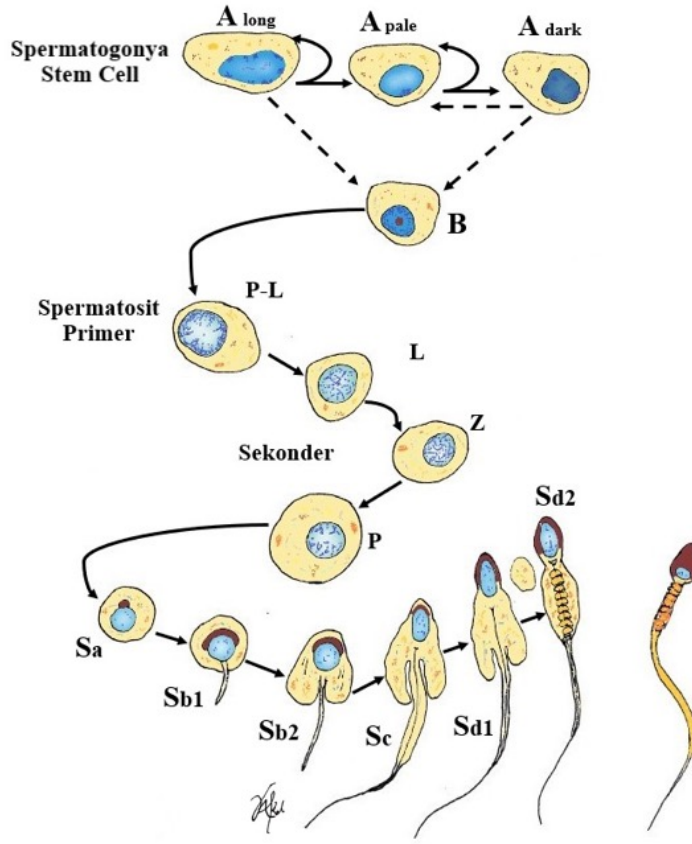
### Spermatogenezin Basamakları:

Diploid kromozomlu spermatogonyumların, farklılaşarak spermatisitleri meydana getirdiği kompleks süreç

ce spermatogenez denilmektedir. Bu süreçte hem mitotik hem de mayotik olaylar gözlenir. Spermatogenez puberte ile başlayarak yaşam boyu devam etmektedir (25). Fetal spermatogonyalar, transizyonel spermatogonyaya ve daha sonra da tip Ad (dark) spermatogonyaları oluşturmaktadır. Tip Ad spermatogonyalar koyu boyanan çekirdeklere sahiptir ve seminifer tübülerdeki kök hücrelerdir. Bu hücreler mitoz ile bölünerek tip Ad ve tip Ap (pale) spermatogonyumları oluşturmaktadır. Tip Ap spermatogonyumda, nükleus daha oval ve açık boyanma gösterir. Her iki tip A spermatogonyumlar kök hücrelerdir ancak tip Ad spermatogonyumlar bazal bir mitotik aktivite göstermektedir. Bunlar seminifer epitelin yerleşik kök hücreleridir. Tip Ap spermatogonyumlar Ad'nin aksine tip Ap ve B'ye prolifer olmaktadır. Tip Ap hücreler kendini yenileyen kök hücreler iken Ad spermatogonyumlar ise Ap düzeyi azaldığında aktifleşen yedek kök hücreler gibi durmaktadır (25). Tip B spermatogonyumlar yuvarlak şekilli heterokromatik nükleuslu hücrelerdir ve tip A'ya göre daha hızlı bir mitotik aktivite göstermektedirler. İnsanlarda tip  $A_{long}$ ,  $A_{pale}$ ,  $A_{dark}$  ve B olmak üzere 4 tip spermatogonyaya mevcuttur (21,22,25) (Şekil 4).

### 1. Spermatisitogenez:

Seminifer tübüllerin bazal bölgesinde yer alan diploit spermatogonyumlar mitotik olarak bölünerek diploit ara hücreler olan spermatisitleri meydana getirirler. Bazal



Şekil 4. Spermatojenin ve spermiyogenezin şematik gösterimi

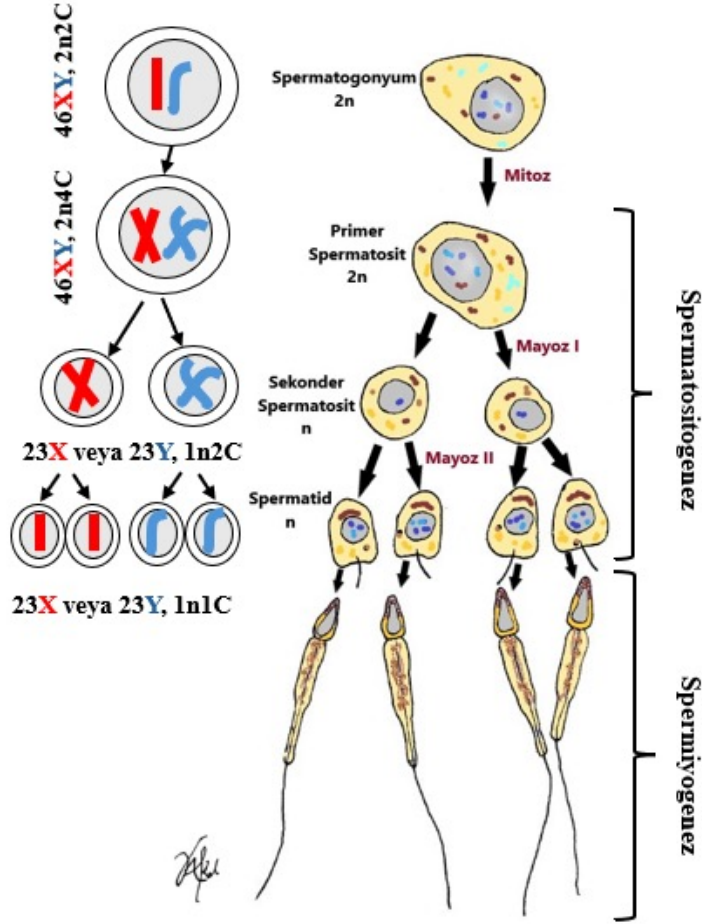
kompartmanda gerçekleşmektedir. Primer spermatositler ilk mayoz bölünme ile sekonder spermatositleri oluşturmaktadır. Bu ilk mayoz bölünmenin profaz safhası oldukça yavaş seyretmektedir. Ardından sekonder spermatositler ikinci mayoz bölünme ile spermatidleri meydana getirir. Primer spermatositler uzun ömürlü iken sekonder spermatositler hızlıca ikinci mayoz bölünmeye geçerler ve bu nedenle histolojik incelemelerde gözlemlenmesi zordur. Mitotik bölünme spermatogonyumların proliferasyonu için gereklidir. Tip A ve B spermatogonya ile primer spermatositlerde gözlenir. Mayotik bölünme ise primer spermatositlerden spermatidler oluşana kadar gözlenir ve genetik değişim ile çaprazlamaya izin verir. Bu aşamada diploit spermatositten 4 adet haploid spermatid elde etmek üzere iki ardışık bölünme gerçekleşmektedir. Mayoz bölünmenin her biri birbirini takip eden profaz, metafaz, anafaz ve telofaz aşamalarından geçmektedir. İlk mayotik fazdan sonra oluşan sekonder spermatositler, her homolog kromozom çiftinden birini taşımaktadır ( $n=\text{çift kromatid}$ ) (21,22,25).

Primer spermatositler diploit olsalar da çift kromatin (46XY, 2n4C DNA) içermektedir (Şekil 5). Mayozun profaz I aşaması yaklaşık 1-3 hafta kadar sürmektedir. Homolog rekombinasyon (Crossing over), kromozom

eşleşmesi gibi süreçler gerçekleşir. Leptoten, zigoten, pakiten ve diploten olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Leptoten kısa bir süreçtir ve kromozomlar görünür hale gelir. Kardeş kromatitler birbirine bağlıdır. Bu aşamada spermatositler adlüminal bölgeye ulaşmıştır. Zigotende, homolog kromozom çiftleri izlenir ve ışık mikroskopunda çekirdek kaba taneli yapıda izlenir. Pakiten aşamasında kromozomlar arasında crossing over gerçekleşir. Profazın en uzun kısmını meydana getirir. Diploten aşamasında kromozomlar birbirinden ayrılmaya başlar ve bölünmenin diğer evreleri ile devam eder. Mayoz I'in sonunda bir primer spermatositten iki adet sekonder spermatosit ortaya çıkar. Oluşan sekonder spermatositler haploit olsalar da çift kromatid içerir (23X veya 23Y, 1n2C DNA). Bu hücreler DNA replikasyonu olmadan hemen ikinci bir mayoz bölünme gösterirler ve bu nedenle kısa ömürlüdürler (1-2 gün). İkinci mayoz ile kardeş kromatidler ayrılarak 4 adet yuvarlak spermatid meydana gelir (22,23,25).

## 2. Spermiyogenez:

Spermiyogenez, spermatidlerin spermatozoaya farklılaşma sürecidir. Spermatidler, tek kromatin içeren



**Şekil 5.** Spermatogenez ve haploit spermatozoidlerin oluşumu

haploit hücrelerdir (23X veya 23Y, 1n1C DNA). Yuvarlak ve hareketsiz olan spermatozoidler, spermiojeniz sonunda spermatozoaya farklılaşmaktadır. Bu aşamada ilk olarak çekirdek ve DNA kondensasyonu gözlenir. DNA, histon adı verilen çekirdek proteinleri ile sarılarak transkripsiyona izin verir. Sonrasında akrozom ve flagellum oluşumu meydana gelir. Çekirdeğin bir tarafından akrozom gelişirken diğer tarafından da flagellum oluşumu başlar. Akrozom gelişirken içerisinde ovuma ulaşmak için gerekli enzimler depolanır. Fazla sitoplazma, organeller ve mitokondriler uzayan spermatozoidten ayrılır ve sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Orta kısımda mitokondriler aksonem etrafında toplanır. Spermatozoid DNA'sı sıkı bir şekilde sarılarak yoğunlaşır. Çekirdekteki proteinler protaminler ile değiştirilir ve bu da transkripsiyonu inaktif hale getirir. Golgi aygıtı çekirdeğin etrafını sararak akrozoma dönüşür. Bu esnada hücrenin sentriolünden biri de kuyruk gelişimini sağlar. Aksonem klasik olarak merkezi 2 mikrotübül etrafından 9 çift mikrotübül içeren silia formatından oluşur (22,23,26,27).

Seminifer tübülde yer alan germ hücreleri diğer kat-

manlarda yer alan hücreler ile senkronize bir şekilde değişime uğramaktadır. Tübülün belirli bir bölgesinde aynı evrenin yeniden gözlenmesi için geçen süreye spermatojenik döngü denilmektedir. Döngüler tübül boyunca bir düzen içerisinde devam etmektedir. Bu bakımdan, aynı evredeki iki tübül katmanı arasındaki mesafeye spermatojenik dalga adı verilmektedir. Böylelikle lümen sperm salgılanması tübül boyunca kesintisiz olarak sağlanabilmektedir (28).

### 3. Spermiojeniz:

Olgun spermatozoidler sertoli hücrelerinden tübül lümenine serbest bırakılır ve spermatozoa olarak adlandırılır. Bu işleme spermiojeniz adı verilir. Aynı spermatozoidten oluşan spermatozoidler, sitoplazmik alışıveriş kolaylaştırmak üzere köprüler ile bağlı iken, olgunlaşma ile ayrılarak serbest spermatozoa haline gelirler. Spermatozoidlerin RNA granülleri, mitokondri artıkları, lipid damlacıkları ve zarları residüel cisimcikler olarak kalırlar ve bunlar sertoli hücreleri tarafından fagosite edilirler (27,29).

Her ne kadar spermiler serbest kaldıktan sonra gelişimlerini tamamlamış olsalar da dölleme yeteneklerini kazanmak için epididime ulaşmaları ve olgunlaşmaları gerekmektedir. Burada spermiler fertilité ve hareket özelliklerini kazanmaktadırlar. Epididim kaudasına ulaşan olgun spermiler için burası aynı zamanda depolama görevi de görür. Epididimden geçişi esnasında spermatozoa üzerinde epididim kaynaklı çeşitli yüzey proteinleri kazanır (30). Epididimal salgıların konfigürasyonu ve aktivitesi bölgesel olarak değişiklik göstermektedir. Epididimde androjen ve eferent duktusda östrojenin kontrolü altındadır. Spermiyasyon sonrası spermatozoada çok az bir sitoplazma kalıntısı kalmaktadır. Aşırı sitoplazmik kalıntı oksidatif stres yolu ile DNA hasarına neden olmaktadır (31).

### C. SONUÇ

Her canlı türünde olduğu gibi üreme yaşamın temel amaçlarından biridir. Spermin gelişimi ve fertilité özelliği kazanması oldukça karmaşık fizyolojik bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu süreç spermin üretildiği testislerde hem lokal olarak hem de nöroendokrin mekanizmalar ile farklı organların kontrol ve regülasyonu altında gerçekleşmektedir.

### KAYNAKLAR

- Mawhinney M, Mariotti A. Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. *Periodontology* 2012; 61(1):232-251.
- Behre HM. Male Reproductive Function. *International Encyclopedia of Public Health* (2nd Edit.) 2017; 529-536. (doi:10.1016/b978-0-12-803678-5.00265-4)
- Maeda K, Ohkura S, Uenoyama Y, Wakabayashi Y, Oka Y, Tsukamura H et al. Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. *Brain Research* 2010; 1364:103-115.
- Casteel CO, Singh G. Physiology, Gonadotropin-Releasing Hormone. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558992/>
- Joseph NT, Tello JA, Bedecarrats GY, Millar RP. Reproductive neuropeptides: Prevalence of GnRH and KNDy neural signaling components in a model avian, gallus gallus. *General and Comparative Endocrinology* 2013; 190, 134-143.
- Yardımcı A, Keleştimur H. Puberte Nöroendokrinolojisi ve Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Nöronları. *Nobel Med* 2019; 15(2): 17-24.
- Corradi PF, Corradi RB. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male. *Urol Clin N Am.* 2016; 43:151-62.
- Bilezikjian LM, Blount AL, Leal AMO, Donaldson CJ, Fischer WH, Vale WW. Autocrine/paracrine regulation of pituitary function by activin, inhibin and follistatin. *Mol Cell Endocrinol.* 2004; 225:29-36.
- Wijayarathna R, de Kretser DM. Activins in reproductive biology and beyond. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(3):342-357.
- Phillips DJ, de Kretser DM. Follistatin: A Multifunctional Regulatory Protein. *Frontiers In Neuroendocrinology* 1998; 19:287-322.
- De Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, Phillips DJ. Inhibins, activins and follistatin in reproduction. *Hum Reprod Update.* 2002; 8(6):529-541.
- McQuaid JW, Tanrikut C. Men's sexual health and fertility. Chapter: Physiology of Testosterone Production. 2014, Pp:31-43.
- Shea JL, Wong PY, Chen Y. Free Testosterone: Clinical Utility and Important Analytical Aspects of Measurement. *Advances in Clinical Chemistry, Chapter 2.* 2014; pp:59-84.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):231-45.
- Owen DH, Katz DF. A Review of the Physical and Chemical Properties of Human Semen and the Formulation of a Semen Simulant. *Journal of Andrology* 2005; 26 (4): 459-469.
- Ganong W. Review of Medical Physiology. 18th ed. Appleton and Lange; 1997:401.
- Rajalakshmi M, Sharma RS, David GFX, Kapur MM. Seminal fructose in normal and infertile men. *Contraception* 1989; 39(3):299-306.
- Gilany K, Minai-Tehrani A, Savadi-Shiraz E, Rezadoost H, Lakpour N. Exploring the human seminal plasma proteome: an unexplored gold mine of biomarker for male infertility and male reproduction disorder. *J Reprod Infertil.* 2015 Apr-Jun;16(2):61-71.
- Lundwall A, Bjartell A, Olsson AY, Malm J. Semenogelin I and II, the predominant human seminal plasma proteins, are also expressed in non-genital tissues. *Mol Human Reprod.*2002; 8(9):805-810.
- Neto FTL., Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol.* 2016; 59:10-26.
- Fietz D, Bergmann, M. Functional Anatomy and Histology of the Testis. *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction* 2017; pp: 313-341.
- Sharma R, Agarwal A. Spermatogenesis: An overview. *Sperm Chromatin* 2011; pp:19-44.
- Suede SH, Malik A, Sapra A. Histology, Spermatogenesis. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553142/>
- Luaces JP, Toro-Urrego N, Otero-Losada M, Capani F. What do we know about blood-testis barrier? current understanding of its structure and physiology. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11:114769.
- Alulk JP, Lamb DJ, Niederberger CS, Makhlof AA. Spermatogenesis in the adult. *Infertility in the Male*, 4th Edit. Pp:74-89.
- Gunes S, Al-Sadaan M, Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reproductive BioMedicine Online* 2015; 31:309-319.
- Holstein AF, Schulze W, Davidoff M. Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 1:107.
- Gadea J, Parrington J, Kashir J, Coward K. The male reproductive tract and spermatogenesis. *Textbook of Clinical Embryology*, 2013; pp:18-26.
- O'Donnell L, Nicholls PK, O'Bryan MK, McLachlan MI, Stanton PG. Spermiation: The process of sperm release. *Spermatogenesis.* 2011;1(1):14-35.
- Cornwall GA, von Horsten HH. Sperm Maturation in the Epididymis. *The Genetics of Male Infertility*, 2007; pp:211-231.
- Toshimori K. Biology of spermatozoa maturation: an overview with an introduction to this issue. *Microsc Res Tech.* 2003; 61(1):1-6.

# Erkek İnfertilitesi: Tanım, Sınıflandırma ve Patofizyoloji

Furkan HASBOLAT, Mehmet KUTLU DEMİRKOL, Sefa RESİM

## TANIM

**Fertilite**, “Doğal yolla gebelik oluşturabilme potansiyeli”dir. Fertilite, cinsel olarak aktif olan bir çiftin gebelik elde etme girişiminin sonucunu yansıtmaktadır.

**Subfertilite** ise, azalmış fertilitenin herhangi bir şekli’dir. Bir çiftin, herhangi bir korunma yöntemi uygulamaksızın bir adet döngüsünde yeterli sayıda ilişkide bulunması durumunda kadının gebe kalma şansı yalnızca yaklaşık olarak %20-25’tir. Korunma yöntemleri kullanmayan çiftlerde genellikle 4-5 ay içerisinde gebelik başarılabilmektedir. Evli çiftler, deneme süresini arttırdıkça gebelik olasılığı da artmaktadır. Subfertilite’de ise, korunma yöntemleri uygulanmamasına rağmen çocuk sahibi olma süresi uzamıştır. Korunma yöntemi kullanılmalarına rağmen, gebelik sağlayamayan çiftlerin bir kısmı “subfertil” kategorisinde yer almaktadır. Subfertil kelimesi, “fertilitesi”, yani “gebelik oluşturabilme kabiliyeti nispeten daha düşük, “zor gebe kalma” anlamında kullanılmaktadır, fakat gebe kalmada komplet bir yetersizlik bulunmamaktadır. Subfertil kişi, hala doğal yollarla çocuk sahibi olma açısından iyi bir şansa sahip olmasına rağmen gebe kalma süresi diğer kişilerden daha uzun bir zaman almaktadır. Subfertil çiftlerde, korunmasız bir adet döngüsünde düzenli olarak ilişkide bulunmalarına rağmen gebe kalma olasılığı her ay için %2-3 civarındadır. Subfertil çiftler tedavi olmadıklarında dahi, büyük olasılıkla evliliklerinin 4.-5. yılında gebelik oluşabilmektedir.

**İnfertilite** ise, birçok uluslararası sağlık kuruluşu tarafından kabul edilen en yaygın tanım olarak, “12 ay veya daha uzun süreli düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonrasında klinik gebelik elde edilememesi durumu olan üreme sistemi hastalığı” olarak tanımlanmıştır.

İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerikan Tabipler Birliği (AMA) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği tarafından bir hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. İnfertilitenin değerlendirilmesi, aynı zamanda kadın yaşı ve anormal erkek üreme geçmişi (kriptorşidizm öyküsü, kemoterapi, pelvik/retroperitoneal cerrahi, erkek infertilitesiyle ilişkili diğer durumlar) gibi diğer faktörlere göre de yapılmaktadır. Erkeğin eşinin 35 yaşının üzerinde olması durumunda, gebe kalma girişiminden 6 ay sonra çiftler, infertilite açısından değerlendirilmelidir. İnfertil çiftlerde, gebeliğe engel olan etmenler tedavi edilmediği müddetçe gebelik oluşma olasılığı oldukça düşüktür. İnfertil kişi, gebe kalma açısından tıbbi yardıma gereksinim göstermektedir. Tıbbi yardım almadan spontan gebelik oluşması sadece sporadik olarak meydana gelebilmektedir.

Subfertilite ve infertilite terimleri, “Sterilite” terimi ile karıştırılmamalıdır. Steril kişi tabiri, komplet olarak gebe kalma yetersizliğidir. İnfertilite’de, tedavisiz gebe kalma şansı çok düşük de olsa biraz vardır. Sterilite’de ise doğal yolla gebe kalma şansı bulunmamaktadır.

İnfertilite; ilerlemiş ülkelerde sosyal bir problemdir ve çiftlerin %15’i 1 yıl içerisinde gebeliği başaramamaktadır. Hem erkek hem de kadına ait faktörler bulunmaktadır. Olguların %25’inde neden, sadece erkek faktörüne bağlı iken, birçok çiftte ise, hem erkek hem de kadına ait faktörler bir arada olabilmektedir (% 30-40 erkek + kadın faktörü bir arada bulunmaktadır). Kabaca, çocuk sahibi olamayan çiftlerin %50’sinde infertilitenin nedeni erkektir diyebilmekteyiz. Tüm bu oranlara rağmen, erkek faktörlü infertilitenin gerçek prevalansı, infertilitenin tanımındaki ve araştırmanın yapıldığı toplum kesimlerindeki farklılıklar ile verilerin alındığı kaynakların çeşitliliği gibi birçok faktör nedeniyle net bir şekilde bilinmemektedir. Erkek infertilitesi, anormal bir semen analizi veya normal semen



analizine sahip olmasına rağmen sperm fonksiyon kusurlarının olduğu fonksiyonel erkek kusurları gibi diğer faktörlerle de açıklanabilmektedir.

Tedavi edilmeyen infertil çiftlerin %25-35'i tedavimsiz olarak ileride çocuk sahibi olabilmektedir. İnfertil bir çiftin aylık % 1-3'lük spontan gebelik şansı bulunmaktadır.

Erkeğin değerlendirilmesinin genel amacı, kendisinin veya doğacak çocuğunun tedavisini ve sağlığını etkileyebilecek olası koşulları saptamaktır. Geri döndürülebilir durumların saptanması ve tedavisi, erkeğin fertilitasını iyileştirebilmekte ve doğal yolla (cinsel ilişki yoluyla) veya gebeliğin başka türlü mümkün olmadığı durumlarda, intrauterin inseminasyon (IUI-Aşılama) ve in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme yöntemleri aracılığıyla gebe kalma olanağını sağlayabilmektedir.

Erkek infertilitesi, artan ölüm oranı da dahil olmak üzere eşlik eden bazı hastalıklarla da ilişkili olabilmekte iken, ilerlemiş baba yaşı, çocuklarda da bazı olumsuz sonuçlarla beraber olabilmektedir. Ayrıca, erkek infertilitesi, bazen altta yatan yaşamı tehdit eden bir hastalığın belirtisi de olabilmektedir. Testis kanseri veya hipofiz tümörleri gibi hastalıkların tespit edilememesi, nadir durumlarda ölüm de dahil olmak üzere ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Erkek infertilitesinin belirli genetik nedenlerinin saptanması, çiftlerin, doğacak çocuklarının sağlığını da etkileyebilecek olan genetik anormalliklerini çocuklarına da aktarma potansiyellerinin olduğu hakkında bilgi sahibi olmalarına ve uygun olduklarında da genetik danışmanlık almalarına da olanak tanımaktadır. Dolayısıyla, uygun bir şekilde yapılan erkek infertilite değerlendirmesinin, çiftlerin, infertil olmalarının temelini ve sonuçlarını daha iyi anlamalarına olanak sağlayabilmektedir.

## İNFERTİLİTENİN SINIFLANDIRILMASI VE PATOFİZYOLOJİSİ

Erkek infertilitesi, çeşitli nedenlerden kaynaklanabilmektedir. İnfertilite sorunu yaşayan erkeklerin önemli bir kısmında (%30-60) altta yatan patofizyolojisi tam olarak ortaya konulamamaktadır. Genellikle, idiyopatik infertilite olarak kabul edilen bu olgularda, henüz keşfedilmemiş genetik faktörlerin, bu kişilerin infertil olmalarının patofizyolojisinde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. İnfertilite alanındaki araştırmaların, önümüzdeki yıllarda açıklanamayan infertilite oranlarını azaltacağına inanılmaktadır. Erkek fertilitesi; çevre, beslenme, enfeksiyonlara maruz kalma ve sigara içme gibi bir dizi yaşam tarzı risk faktörlerin-

den de etkilenmektedir. Bu nedenle, yaşam tarzı ve çevresel risk faktörleri de idiyopatik erkek infertilisinde olumsuz rol oynayabilmektedir.

Genel olarak erkek infertilitesi nedenlerini dört ana kategoride değerlendirmekteyiz:

1. Pre-testiküler nedenler
2. Primer testiküler hastalıklar
3. Post-testiküler sperm taşınma bozuklukları
4. İdiyopatik erkek infertilitesi
5. Açıklanamayan erkek infertilitesi

### 1-Pre-Testiküler Nedenler

Pre-testiküler nedenler arasında hipogonadotropik hipogonadizm, ve erektil disfonksiyon gibi koital bozukluklar yer almaktadır.

**Hipotalamus veya Hipofiz Bezi Hastalıkları.** Gonadotropin releasing hormon (GnRH) veya gonadotropinlerin (LH, FSH) eksikliğine neden olarak infertiliteye yol açmaktadır. “**Sekonder hipogonadizm**” olarak da bilinen bu “hipogonadotropik hipogonadizm” durumlarında, gonadotropin tedavisi ile başarılı bir şekilde spermatogenez düzeltilen ve fertilitate sağlanabilmektedir. Gonadotropin sekresyon bozuklukları; konjenital, edinilmiş ve sistemik bozukluklar alt başlıkları altında da incelenebilmektedir:

**a. Konjenital Gonadotropin Sekresyon Bozuklukları:** Gonadotropin sekresyon bozukluğuna neden olan ve en çok bilinen konjenital bozukluk, Kallman Sendromu'dur. Kallman Sendromu, koku alamamanın da (anosmi) eşlik ettiği idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) / izole GnRH eksikliğidir. IHH, ayrıca normal koku alma duyusu şeklinde de görülebilmektedir (normosmik IHH). Gonadotropin alt birim mutasyonları da hipogonadotropik hipogonadizme neden olan diğer bir konjenital bozukluktur. Örn. Folikül uyarıcı hormon (FSH) beta gen promoterindeki tek bir nükleotid polimorfizminin, düşük serum FSH konsantrasyonları ve anormal sperm parametreleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Başka bir bozukluk ise, konjenital kombine hipofiz hormonu eksikliğidir. Altta yatan genetik anormallikler belirlenmemiş olsa da konjenital kombine hipofiz hormonu eksikliği sendromlarında muhtemelen genetik bir bozukluk söz konusudur.

Gonadotropin sekresyon bozukluğunun diğer nadir konjenital bozuklukları arasında; Laurence-Moon-Biedl sendromu, Prader-Willi sendromu ve Ailesel Serebellar Ataksi gibi çoklu organ genetik sendromları da yer almaktadır.

**b. Edinilmiş Gonadotropin Sekresyon Bozuklukları:** Hipotalamustaki GnRH nöronlarına veya hipofizin gonadotrop hücrelerine zarar veren, hipotalamik-hipofiz portal dolaşımını kesintiye uğratan veya GnRH veya gonadotropin sekresyonunun fonksiyonel inhibisyonuna neden olan herhangi bir edinilmiş hipotalamik veya hipofiz hastalığı, hipogonadotropik hipogonadizme ve dolayısıyla da infertiliteye neden olabilmektedir.

Edinilmiş patolojilerin başında; hipofiz makroadenomu, kraniofarenjiyom ve diğer sellar kitleler gibi tümörler ve bu lezyonların cerrahisi veya radyasyon tedavileri yer almaktadır. İnfiltratif hastalık olarak; sarkoidoz, histiyositoz, tüberküloz, mantar enfeksiyonları ve transfüzyonla ilişkili hemosideroz ve hemokromatoz gibi aşırı demir yüküne yol açan sendromlar bulunmaktadır. Kafa travması, hipofiz enfarktı ve karotis anevrizması gibi vasküler lezyonlar ve lenfositik hipofizit gibi otoimmün hastalıklar da sekonder hipogonadizme neden olabilmektedir. Opioidler, merkezi sinir sistemini aktive eden ilaçlar (kanabinoid), psikotrop ilaçlar ve ileri evre prostat kanserinde kullanılan GnRH analogları gibi ilaç kullanımları da sekonder hipogonadizm ile sonuçlanabilmektedir.

Eksojen testosteron veya diğer androjenik steroidler, endojen gonadotropin sekresyonunu baskılayarak spermatogenezisi azaltmaktadır. Hiperprolaktinemi, östrojen fazlalığı, glukokortikoid fazlalığı veya androjen fazlalığı gibi bazı endokrin hastalıklar ve bunların tedavileri de hipogonadotropik hipogonadizmi ve infertiliteyi tetikleyebilmektedir.

Yine, hipotiroidizm veya hipertiroidizm gibi tiroid hastalıkları da, hipogonadotropik hipogonadizm dışındaki mekanizmalar yoluyla spermatogenezisin baskılanmasına, azalmasına neden olabilmektedir.

### **Prolaktinoma**

Hipofiz bezinde oluşan iyi huylu bir tümördür (adenom). Normal şartlarda erkeklerdeki prolaktin seviyeleri genellikle düşüktür. Yüksek olması durumunda ise, prolaktin salgılayan olası bir hipofiz tümörü akla getirilmelidir. İnfertiliteye, hipogonadizme (düşük testosteron düzeyine), jinekomastiye, galaktoreye ve olasılıkla da optik kiazmanın sıkışması nedeniyle periferik görme alanlarında azalmaya neden olabilmektedir. Prolaktin seviyelerinin > 30ng/mL olması tanı için oldukça anlamlıdır. Hipofiz-sella MRI yapılmalıdır. Tedavide, prolaktin salgısını baskılamak için Kabergolin veya Bromokriptin gibi dopamin agonistlerinin kullanılması ile birçok erkekte daha sonra testosteron seviyeleri ve sperm sayıları normale dönmektedir. Prolaktinoma'nın >1 cm olduğu durumlarda, transsfenoidal yolla adeno-

mun cerrahi olarak çıkarılması da mümkündür. Cerrahi müdahale, olguların yaklaşık olarak %80-90'ında başarılı olmaktadır ancak nüks edebilmektedir. Cerrahi yolla tedavi, genellikle görme alanı kaybı olan ve tıbbi tedavinin başarısız olduğu veya iyi tolere edilemediği hastalarda düşünülmektedir.

### **c. Sistemik Bozukluklar:**

Ciddi sistemik hastalıklar, bazen primer hipogonadizm'in de eşlik ettiği hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle infertiliteye neden olabilmektedir. Obezite, hipogonadotropik hipogonadizm ile sonuçlanabilmektedir. Belirgin bir şekilde obez olan erkeklerde, düşük total testosteron, düşük serbest testosteron ve düşük veya normal gonadotropin konsantrasyonları görülebilmektedir. Serum seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde, obeziteye bağlı olarak azalma, serum toplam testosteron konsantrasyonlarındaki düşüşe katkıda bulunmaktadır. Obez kişilerde görülen hipogonadotropik hipogonadizme katkıda bulunan diğer faktörler arasında ise, metabolik sendrom, diyabet ve uyku apnesi yer almaktadır.

## **2. Primer Testiküler Hastalıklar**

Primer testiküler hastalıklar, genel olarak "**primer hipogonadizm**" olarak adlandırılmaktadır ve azospermi ve oligozoosperminin önemli bir nedenidir. Primer hipogonadizme yol açan bir çok spesifik testis bozukluğu tanımlanmış olmasına rağmen, bu bozuklukların yol açtığı testis fonksiyon bozukluklarının fizyopatolojik temeli sıklıkla bilinmemektedir. Testis bozuklukları; testis tümörleri, orşiektomi, primitif testis disfonksiyonu, kriptorşidizm ve atrofik testis gibi nedenleri içermektedir. Varikosel, erkek infertilitesi ile yakından ilişkilidir ve büyük olasılıkla da pampiniform venöz pleksusun ısı düzenleme mekanizmasının bozulması nedeniyle oluşan testis termoregülasyonundaki işlev bozukluğu nedeniyle infertiliteye yol açabilmektedir. İntrauterin hayatta fetusun östrojenlere, çeşitli ilaçlara ve kimyasal toksinlere maruz kalması da testiküler nedenli infertilite sebeplerindedir.

En sık görülen primer testiküler defekt, etiyolojisi hakkında genel bilgi eksikliğini yansıtan tanımlayıcı bir terim olan "idiyopatik dispermatojenesis"tir. Sperm sayısında, morfolojisinde ve/veya hareketliliğinde anormallik olan infertil erkeklerin çoğunda tanımlanabilir, saptanabilir bir neden ortaya konulamamaktadır.

Primer testiküler hastalıklar; genetik dispermatojenesis, konjenital, edinilmiş bozukluklar ve sistemik hastalıklar olarak alt başlıklarda sınıflandırılabilir:

**a. Genetik Nedenli Spermatogenezis Bozuklukları:**

Erkek kaynaklı infertilite vakalarının yaklaşık yüzde 5 ile 10'unda spermatogenezisi etkileyen genetik bozukluklar tespit edilmiştir.

**Y Kromozomu Mikrodelesyon Kusurları:** Y kromozom mikrodelesyonları, genellikle sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL olan infertil erkeklerde bulunmaktadır. Mikrodelesyonların çoğu Y kromozomunun uzun kolundaki Yq11 bölgesindedir. Azoospermik faktör (AZF) olarak adlandırılan bu bölge, AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerini içermektedir. AZFa ve AZFb bölgelerinin delesyonu, ciddi spermatogenez defektlerine ve azoospermiye neden olmaktadır. Bu bölgelerin delesyonuna sahip erkeklere testis biyopsileri yapıldığında, germinal hücre maturasyon arresti veya sertoli cell-only sendromu (Germinal aplazi) görülmektedir. AZFc delesyonlarında ise, oligozoospermiden azoospermiye kadar değişken bir fenotipe sahip infertilite durumları görülebilmektedir. Y kromozomu delesyonları, aynı zamanda kriptorşidizm, varikosel ve vaz deferens obstrüksiyonu ile de ilişkili olabilmektedir. Bir erkekteki Y kromozomu bozukluğu, yardımcı üreme yöntemleri ile (ART) bu kişinin çocuk sahibi olması durumunda doğan erkek çocuğuna da aktarılabilir. Bu nedenle, non-obstrüktif azoospermisi (NOA) ve sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL olan tüm erkeklere intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi ART yöntemlerinin kullanılması öncesinde genetik test ve danışmanlık önerilmelidir (Preimplantasyon genetik danışmanlık-PGD).

**Otozomal ve X Kromozom Defektleri:** Bir dizi otozomal ve X'e bağlı gen, spermatogenezisin düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır. Ancak, bu bulguların klinik önemi belirsizliğini korumaktadır ve bu patojenik varyantlar için genetik test yapılması önerilmemektedir. Sperm DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve kodlayıcı olmayan RNA'lar gibi sperm morfolojisinde ciddi bozukluklara neden olan mutasyonlar; defektif embriyogenezise ve idiyopatik erkek infertilitesine katkıda bulunabilmektedir, özellikle de, obezite ve çevresel toksinlere bağlı olarak gelişen erkek infertilitesinin nedenlerini açıklayabilmektedir.

**b. Konjenital Bozukluklar:** Primer testiküler bozukluklar sınıflaması içerisinde konjenital bozukluklar önemli bir yer tutmaktadır. Klinefelter sendromu, kriptorşidizm ve daha az görülen diğer bozukluklar bu grupta yer almaktadır.

**Klinefelter Sendromu:** Spermatogenezis bozukluğu ve testosteron eksikliği ile birlikte seyreden primer

hipogonadizm'in en yaygın nedenlerinden birisidir. Fenotipik erkeklerde 1/ 500-700 oranında ve azoospermili infertil erkeklerin ise %10-15'inde görülmektedir. Çoğu kez, fazladan bir X kromozomunun (XXY) olduğu seks kromozom anöploidisi ile karakterizedir. Klinefelter sendromu'lu hastalarda, genellikle uzun bir boy ve ekstremite, atrofik sert testis ve azoospermi bulunmaktadır. Klinefelter sendromu'nun hafif fenotiplerinde ise, düşük sperm konsantrasyonları görülebildiğinden dolayı, ART düşünülmeden önce sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL olan tüm erkeklerde karyotip analizleri yapılmalıdır.

**Kriptorşidizm (Retansiyon Testis: İnmemiş Testis):**

İnmemiş testis öyküsü olan erkekler (inmemiş testişi erken yaşta cerrahi olarak onarılmamış olanlar), bu geçmişi olmayan erkeklere göre daha düşük semen parametrelerine (daha düşük sperm sayısı ve sperm hareketliliği, daha yüksek anormal morfolojili sperm) ve fertilite oranlarına sahip olma eğilimindedir. Testis boyutlarında küçülme ile serum inhibin ve FSH seviyelerinde yükselme görülebilmektedir. Bunun nedeninin, testislerdeki doğuştan olan bir kusurdan kaynaklandığı düşünülmektedir. İnmemiş testisli bireylerdeki spermatogenezis'deki bozulma, muhtemelen altta yatan genetik, hormonal ve gelişimsel anormalliklerle ilişkilidir. Bu bozuklukların bir kısmı kısmen önlenmektedir veya erken cerrahi müdahale ile geri döndürülebilmektedir. İnmemiş testis öyküsü olanlarda, sperm sayısındaki ve sertoli hücrelerindeki işlev bozukluklarına rağmen testosteron seviyeleri ve Leydig hücre performansı, genellikle etkilenmemektedir.

**Diğer Konjenital ve Gelişimsel Bozukluklar:** Myotonik distrofi, fonksiyonel prepubertal kastrat sendromu (konjenital anorşi), androjen duyarsızlığı sendromları, 5-alfa-redüktaz eksikliği ve östrojen reseptör veya sentez bozukluklarıdır.

**c. Edinsel Bozukluklar:**

Bu kategorideki hastalıkların hemen hemen hepsinde, leyding hücrelerinde herhangi bir fonksiyon bozukluğu olmadan infertilite görülmektedir.

**Varikosel:** Testisleri drene eden pampiniform pleksus venlerinin reflüye bağlı olarak oluşan dilatasyonu, uzaması ve kıvrımlaşması ile ilişkili bir hastalıktır. Tulloch'un, 1952 yılında varikosel ile ilgili çalışmasından bu yana erkek infertilisinde varikoselin rolünü ortaya koymak için birçok çalışma yapılmıştır ve halen de yapılmaktadır. Bununla birlikte, varikosel konusu androloglar ve kadın infertilitesi ile ilgilenen doktorlar

arasındaki en tartışmalı konulardan biri olmaya devam etmektedir. Primer ve sekonder infertilitenin en sık nedeni olarak kabul edilen varikosel, erkek infertilitesinin düzeltilebilir bir patolojisidir. Varikosel, sol tarafta sağ tarafa nazaran daha sık görülmektedir. Muayenede ele gelen varikosel, düşük kanıt düzeyinde olmakla birlikte anormal spermatogenez ve azalmış fertilitite ile ilişkilidir. Bu bozukluk hakkındaki en çok kabul gören görüş; “intraskrotal venöz göllenme ile ısı artışına bağlı olarak testosteron salınımının azalması, germinal hücre membran hasarının gelişmesi, protein metabolizmasındaki bozulma ve sertoli hücre fonksiyonunun bozulması sonucu sperm yapımının olumsuz etkilenmesi” görüşüdür. Varikoselin, testis dokusunda spermatogenezis disfonksiyonuna ve anormal semen parametrelerine yol açabilmesinde, endojen olarak sentezlenen ve kodlanmayan MikroRNA’ların (miRNA’lar) bu mekanizmaların düzenlenmesinde bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Erkek üreme sisteminde, miRNA ekspresyonlarındaki değişikliklerin; testis boyutunun azalmasına, seminifer tüplerde dejenerasyona, germ hücre apoptozunda artışa ve sperm morfolojisi ve motilitesinde bozukluklara ve spermatozoa sayısında azalmaya yol açabileceği gösterilmiştir.

Genel olarak, erkek üreme sistemi üzerine varikoselin olası patofizyolojik etkisinin; hipertermi, hipoksi, toksik sürrenal metabolitlerin reflüsü, hipogonadizm ve kadmiyum birikmesi gibi mekanizmalar aracılığıyla olduğu görüşü benimsenmektedir. Bu patofizyolojik mekanizmaların hangi moleküler ve alt etkileşim mekanizmaları vasıtasıyla etkili olduğu halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Günümüzde, varikoselin infertilite üzerine olan patofizyolojik etkilerinin, birden fazla faktörün kombine etkileşimi ile ortaya çıktığı görüşü kabul görmektedir. Bu faktörler şunlardır:

1. Hipertermi-Hipoksi,
2. Oksidatif stres,
3. Apoptozis,
4. Genetik değişiklikler,
5. İnflamasyon,
6. Androjen reseptörü ekspresyonundaki değişiklikler,
7. Hormonal dengesizlik,
8. İnterstisyel lezyonlar,
9. Otoimmünite,

Varikoselli hastalarda testiküler hipoksinin, fizyolojik intra-testiküler basıncı korumak için bir önlem mekanizması olan pre-kılcal arteriollerin vazokonstriksiyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Skrotal hipertermi, testiküler hipoperfüzyon ve toksik metabolitlerin reflüsü, sperm antioksidan kapa-

sitesini bozarak “oksidatif strese (OS)” neden olabilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırmaktadır. Testiküler hipoperfüzyon ve toksik metabolitlerin reflüsünün genel olarak erkek infertilitesinin ve özellikle de varikoselin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bir meta-analiz, varikoselli erkeklerde sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek seminal ROS seviyeleri ve daha düşük antioksidan kapasite olduğunu göstermiştir. Varikoselli infertil erkeklerde saptanan yüksek seminal OS’un, düşük konvansiyonel sperm parametreleri ve artmış sperm DNA hasarı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

### Enfeksiyon:

Geniş bir virüs yelpazesi, testisleri ve diğer erkek genital organlarını enfekte ederek erkek fertilitisini bozabilmektedir. Bunlardan birisi olan insan papilloma virüsü (HPV), dünya çapında cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyonun etiyolojik ajanıdır ve yılda yaklaşık 6,2 milyon yeni olgu görülmektedir.

HPV, anogenital cilt ve mukoza gibi belirli epitel dokularına adapte olmuş 200’den fazla genotipten oluşmaktadır. Onkojenik potansiyel oluşturma temeline göre HPV, iki farklı gruba ayrılmaktadır: yüksek riskli (HR-HPV) ve düşük riskli (LR-HPV). İyi bilinen Tip 16 ve 18’i içeren HR-HPV, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı’na göre insanlarda onkojenik olarak sınıflandırılmıştır. Serviks, vajina, vulva, anüs, penis ve orofarenks gibi epitel bölgelerinde neoplastik dönüşümlere neden olabilmektedir. Tip 6 ve tip 11 gibi suşları kapsayan LR-HPV ise, genital siğiller gibi iyi huylu hastalıklardan sorumludur.

HPV enfeksiyonları, enfekte bir lezyon ile cilt veya mukozadan doğrudan temas ile bulaşmaktadır. Genital HPV enfeksiyonu, çoğunlukla penetrasyonun olduğu cinsel ilişki yoluyla bulaşmaktadır, ancak penetrasyonsuz temas tipleri de (genital-genital, oral-genital ve el-genital) olası bulaşma yollarını temsil etmektedir. Son yıllarda, HPV virüslerinin erkek genital sisteminin içerisinde de saptandığı bildirilmiştir. Lokalizasyon olarak, erkek genital aksesuar bezlerinde tespit edilmiştir ve erkek genital aksesuar bez enfeksiyonlarının olası nedeni olduğunu göstermektedir. Genital aksesuar bezlerdeki bu lokalizasyon, semen pH’ında artış, viskozitede artış ve seminal hacimde azalma gibi seminal parametrelerdeki değişikliklerle kendini göstermektedir.

Sonuç olarak, HPV enfeksiyonu, sperm hasarına yol açarak infertiliteye yol açabilmektedir. Sperm motilitesinde azalma, sperm sayısında azalma ve sperm DNA fragmentasyon indeksinde artış gibi semen parametrelerinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir.

**Viral Orşit**, özellikle kabakulak, infertilitenin iyi bilinen bir nedenidir. Kabakulak geçiren hastalarda, puberte öncesinde nadiren klinik orşit gelişmekte iken, puberteden itibaren kabakulak geçirenlerde ise klinik orşit %15-25 oranında görülmektedir. Kabakulak orşiti geçirenlerin bazılarında enfeksiyona sekonder olarak germinal hücre hasarı, iskemi veya immun yanıt gelişmekte ve infertil hale gelmektedirler. Kabakulak orşiti, ekovirüs ve arbovirüs gibi viral orşitlerde, androjen eksikliğinden ziyade germ hücre hasarı gelişmektedir. Viral orşite sekonder olarak gelişen testis atrofi gibi infertiliteye neden olan durumlar, klinik olarak saptanabilmekte ve tedavi edilebilmesine rağmen yol açtıkları testiküler hasar geri döndürülemezdir.

Spermatogenezisi bozan ve infertiliteye neden olan diğer orşit nedenleri ise, tüberküloz ve lepra'dır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan gonore ve klamidyaya da uretrit ve epididimoorşite neden olarak erkek üreme kanallarında tıkanıklıklara yol açarak veya sperm üretimini ve hareketliliğini azaltarak infertiliteye neden olabilmektedir.

### Enflamasyon ve Seminal Sistem Enfeksiyonları

Erkek aksesuar bez enfeksiyonları (MAGI); prostat, seminal veziküller ve Cowper bezleri gibi aksesuar bezlerin enfeksiyonunu ve/veya iltihaplanmasını göstermektedir. Erkek genital yolu enfeksiyonları (MGTI) ise, genellikle tüm erkek genital yolunun olası tutulumunu belirtmek için kullanılmaktadır. MGTI ve MAGI sırasında, semende yüksek miktarlardaki lökosit ve/veya patojen, enflamatuvar bulgularla birlikte yaygın bir şekilde görülmektedir. Erkek infertilitesi, genellikle MGTI'lerle bağlantılıdır ve erkek infertilitesinin en yaygın nedenlerinden birisidir. Erkek infertilite olgularının yaklaşık olarak %15'ini oluşturmaktadır. Ejakülatta saptanan anormal lökosit sayılarının en yaygın nedenleri, genellikle Klamidyaya trakomatis, E. coli ve N. Gonore'dir.

Aksesuar bez fonksiyonlarının bozulması ve genital sistemin enflamasyonu, semen kalitesini olumsuz bir şekilde etkileyerek spermatogenezisin bozulmasına, sperm fonksiyonlarında değişikliklere ve seminal sistem tıkanıklıklarına yol açabilmektedir. Enflamatuvar yanıt; tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\alpha$ , IL-6 veya IL-8 gibi pro-enflamatuvar sitokinler tarafından yönetilmektedir.

En sık bildirilen enfeksiyonlar, seminal sistemin tıkanıklığına yol açabilen akut veya kronik prostatit ve epididimit'tir. Şiddetli enfeksiyon durumunda ise, testis tutulumunun da olması ile (epididimoorşit) testis atrofisine ve spermatogeneziste bozukluğa yol açarak yüksek oranlarda infertiliteye sebep olabilmektedir.

Yine, cinsel yolla bulaşan veya cinsel yolla bulaşmayan patojenlerin neden olduğu geniş bir uretrit spektrumu da bulunmaktadır. Cinsel yolla bulaşan uretritler, gonokoksik ve gonokoksik olmayanlar olarak ayrılmaktadır. Gonokok dışı olanlar arasında en sık görülen uretrit patojenleri; Klamidyaya trakomatis, Mikoplazma genitalium, Ureaplazma urealitikum ve Trikomonas vaginalis'tir.

Genellikle, seminal sistem enfeksiyonlarının etkenleri olarak Klamidyaya trakhomatis, Ureaplazma urealitikum, Neisseria gonore, Mikoplazma hominis ve Mikoplazma genitalium gibi bakteriler bulunmaktadır. Gram negatif bakteriler arasında ise, E. Koli, en yaygın olanıdır ve prostatit ve epididimoorşit olgularının çoğundan sorumludur. Tüm patojenler, özellikle de Klamidyaya, semen parametrelerini ve sperm fonksiyonunu olumsuz bir şekilde etkileyebilmektedir. MGTI/MAGI, yaygın olmasına rağmen, genellikle asemptomatik olarak da seyredilmektedir (olguların yaklaşık olarak %50'si). Semptom vermeyen bu enfeksiyonlar, saptanmadığı takdirde tedavi edilmeden kalabilmektedir ve kadın partnerine bulaşmasına, ciddi komplikasyonlara ve/veya infertiliteye yol açabilmektedir.

### Çevresel Toksinler:

Pestisitler, kurşun, kadmiyum ve cıva gibi iyi bilinen çevresel toksinlerdendir ve potansiyel olarak infertilite nedenidir. İnsektisitler, fungusitler ve ftalatlar gibi östrojenik veya antiandrojenik aktiviteye sahip kimyasalların da sperm sayısını azaltabildiği düşünülmektedir.

**Sigara:** Sigaranın, tüm semen parametrelerinde düşüşlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. İntrauterin hayatta sigaraya maruziyetin, yetişkin dönemdeki sperm üretimi üzerinde zararlı bir etkisinin olabileceği ileri sürülmektedir. Sigara içmenin, spermatozoa'daki mikroRNA içeriğini değiştirdiği gösterilmiştir. Bu mikroRNA'lar hücre ölümü ve apoptozis ile ilişkilidir.

**İlaçlar:** Birçok ilaç, spermatogenez bozukluğu ve/veya leydig hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Bunların arasında en önemlileri, alkilleyici ilaçlardır (siklofosamid ve klorambusil). Antiandrojenler (flutamid, siproteron, bikalutamid, spironolakton), ketokonazol ve simetidin, testiküler androjen üretimini veya etkisini inhibe ederek spermatogenezis bozukluklarına neden olabilmektedir.

### Testosteron Takviyesi

Anabolik steroidlerin kötüye kullanımı ve testosteron takviye tedavisinin kullanımı, tüm dünyada gittikçe artmaktadır. Hastalarına testosteron reçete eden dok-

torların en az %25'i veya daha fazlasının, bunun hastalarında olasılıkla uzun vadeli olarak önemli fertilitate ve sterilite sorunlarına yol açacağı farkında olmadığı belirtilmiştir. Eksojen testosteron tedavisi verilen hastalar, genellikle bu olası komplikasyon konusunda bilgilendirilmemektedir. Eksojen androjen, hipofiz tarafından salınan FSH ve LH'nin üretimini baskılayarak infertiliteye neden olmaktadır. Serum FSH ve LH düzeylerinin azalması ise, endojen yolla intratestiküler testosteron üretimini ve spermatogenezisi baskılamaktadır. Testosteron tedavisinin spermatogenezisi engellemesi yaklaşık olarak 3,5 ay sürmektedir. Bu nedenle, eksojen testosteron takviyesinin erkek faktörlü infertilitenin tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Testosteron takviyesine ihtiyaç duyan hastalar için, insan koriyonik gonadotropin (HCG), aromataz inhibitörleri ve klomifen sitrat gibi spermatogenezis üzerine pozitif etkileri olan tedavi seçenekleri tercih edilmelidir. Eksojen testosteron tedavisiyle infertilite sorunu yaşayan hastaların çoğunda, eksojen testosteron tedavisi kesildikten sonra fertilitate geri kazanılmaktadır ancak bu zaman alabilmektedir ve kesin de değildir. Eldeki verilere göre, testosteronla tedavi edilen erkeklerin üçte ikisinde sperm üretiminin 6 ayda, %90'ında 1 yıl sonra ve %100'ünde ise 2 yıl sonra geri döneceği hesaplanmaktadır.

**Radyasyon:** İyonlaştırıcı radyasyon, spermatogenezisi bozmaktadır. < 0,015 Gy'den daha düşük dozlar spermatogenezisi geçici olarak baskılayabilirken, > 6 Gy düzeyindeki dozlar ise, genellikle geridönüşümsüz olarak azoospermiye ve infertiliteye neden olmaktadır.

**Hipertermi:** Testislerde, uzun süreli sıcaklık artışına neden olan varikosel, kronik sauna veya jakuziye maruz kalma gibi durumlar, spermatogenezisin bozulmasına yol açabilmektedir. Yine, benzer şekilde ateşli hastalıklar, çalışırken uzun süreli oturmak, fırında çalışmak, dar iç çamaşırları ve dizüstü bilgisayar kullanımı gibi testislerde ısı artışına neden olan tüm durumların, erkek fertilitatesini olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmektedir.

**Antisperm antikor:** Spontan veya testiküler hasar sonrası bazı infertil erkeklerin serum veya semen sıvısında antisperm antikorları saptanabilmektedir ve her iki durumunda spermatogenezisi bozabildiği bilinmektedir.

**Obezite:** Anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre,  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  bir vücut kitle indeksi (VKİ), aşırı kilolu ola-

rak sınıflandırılmaktadır.  $>30 \text{ kg/m}^2$ lik bir VKİ, obezite olarak kabul edilmekte ve  $>40 \text{ kg/m}^2$ den büyük bir VKİ ise, ciddi obezite olarak kabul edilmektedir. Dünyada 1,9 milyar yetişkinin aşırı kilolu olduğu ve yaklaşık olarak da 650 milyon kişinin obez olduğu bildirilmiştir. Obez bir erkek partneri olan çiftlerin, normal kilolu erkek partnerleri olan çiftlere göre önemli ölçüde daha yüksek bir infertilite riskine sahip oldukları rapor edilmiştir. Ayrıca, erkek obezitesinin yardımcı üreme teknolojilerinin (ART) başarısını da olumsuz olarak etkilediği ve erkek obezitesinin intrasitoplazmik sperm enjeksiyon döngülerinde, gebelik ve canlı doğum oranlarında önemli bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Obezite ile astenoteratozoospermi, teratozoospermi ve azoospermi/oligozoospermi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Obezite kaynaklı sperm hasarını açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Isının yol açtığı hasar, önemli bir rol oynamaktadır. Testiküler termal stres, obez erkeklerde artmaktadır ve özellikle de suprapubik bölgede ve pampiniform pleksus çevresindeki yağ birikmesinden kaynaklanmaktadır. Spermatogenezis, sıcaklığa bağlı bir süreçtir ve skrotal sıcaklıktaki artış, süreci bozabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, obez erkeklerin sağ ve sol skrotal sıcaklıkları, infertil olmayan kişilerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Fertil kişilerin ortalama skrotal sıcaklıkları vücut sıcaklığından yaklaşık iki derece daha düşüktür. Fertil kişilerde, skrotal sıcaklık dalgalanmaları, gündüz ve gece arasında, günlük aktiviteler arasında ve farklı vücut duruşları arasında yüksek dalgalanmalarla, sirkadiyen ritme benzer bir patern göstermektedir. Buna karşılık, obez erkeklerde, sürekli olarak artan ortalama skrotal sıcaklıklar ( $35.388 \text{ }^\circ\text{C}$ ) saptanmış ve sıcaklık dalgalanmalarında sayı ve genlik olarak azalma ve sirkadiyen paternin daha az belirgin olduğu veya olmadığı saptanmıştır.

Tüm bu veriler, obez erkeklerdeki spermatojenik değişikliklerin, öncelikle yağ dokusunun fazlalığından kaynaklanan hipertermi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, obez erkeklerde spermatogenezis bozukluklarına katkıda bulunan bazı hormonal değişiklikler de olmaktadır. Obez erkeklerin çoğunda, normal kilolu erkeklere kıyasla üreme ile ilişkili hormonlarında bozulmalar vardır. Aşırı visseral yağ; seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), toplam ve serbest testosteron ve inhibin B seviyelerini azaltmaktadır. Obez erkeklerde artmış aromataz aktivitesi nedeniyle testosteronun  $17\beta$ -estradiole dönüşümü de artmaktadır.

Obez erkeklerdeki deri altı yağ dokusu (SAT) örneklerinde, zayıf deneklere kıyasla daha yüksek hücre içi testosteron (T) ve estradiol (E2) seviyelerinin varlığı gösterilmiş. Ayrıca, adrenerjik uyarıdan sonra, obez

SAT'ta T salınımı azalmaktadır. Testosteron birikimi, androjene yanıt veren genlerde daha düşük salınımaya yol açarak, obez SAT'ta artan aromataz ifadesiyle belirlenen daha yüksek östrojenlerle kanıtlandığı gibi, yağ dokusu disfonksiyonuna ve sistemik hipogonadizme de katkıda bulunmaktadır. Aromataz aktivitesi, vücut yağ kütlesiyle artmaktadır ve yağ birikimini daha da artırarak kısır bir döngü yaratmaktadır. Obez erkeklerdeki yüksek aromataz aktivitesi, T/E2 oranının azalmasına yol açmaktadır. Ayrıca, obezite, daha yüksek serum SHBG ile de ilişkilidir ve bu nedenle de serbest testosteron seviyelerini daha da azaltmaktadır. Ek olarak, obezite ile ilişkili olan hiperinsülinemi, spermatogenezis üzerinde doğrudan bir inhibitör etkiye sahiptir ve spermin nükleer ve mitokondriyal DNA hasarını artırmaktadır.

Sonuç olarak, çevreyi kirleten maddeler veya enfeksiyonlar gibi çevresel risk faktörlerine maruz kalma veya obeziteye neden olan olumsuz yaşam tarzı, erkek fertilitesine farklı düzeylerde etki edebilmektedir ve infertilitede önemli bir rol oynayabilmektedir.

#### Sistemik Hastalıklar:

Kronik böbrek yetmezliği ve malnutrisyon gibi hastalıklar, sekonder hipogonadizm gibi primer hipogonadizme de neden olabilmektedir. Orak hücreli anemi ve çölyak hastalıklarında da farklı mekanizmalar ile infertilite görülebilmektedir.

### 3. Post-Testiküler Sperm Taşınma Bozuklukları

Post-testiküler infertilite etiyolojileri arasında; seminal sistem lezyonları, enflamatuvar hastalıklar, vaz deferenslerin konjenital olarak yokluğu, vazektomi, erken boşalma, kondom kullanımı gibi nedenler yer almaktadır. Bu kategoriye ayrıca; mesane boynu ameliyatları, transuretral prostat rezeksiyonu ameliyatları (TURP), retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, rektum kanseri cerrahileri, multipl skleroz ve silodosin, tamsulosin gibi alfa 1a antagonisti ilaçların kullanımları da dahildir.

Sperm transportunun ilk kısmı olan epididim'de, spermin maturasyonu gerçekleşmektedir ve vaz deferens'ler aracılığı ile de uretra'ya taşınmaktadır. Burada, seminal veziküllerden ve prostattan gelen salgılarla sperm seyreltilmektedir. Bu bölgelerin herhangi birindeki, özellikle de epididim ve vaz deferens'teki anormallikler, infertiliteye neden olabilmektedir. Son olarak ise, başarılı bir doğal gebelik için spermin kadının partnerin vajinasına boşaltılması gerekmektedir. Epididimin; yokluğu, fonksiyon bozukluğu veya obstrüksiyonu, testiküler sperm üretimi normal olmasına rağmen infertiliteye neden olmaktadır. İntra-uterin östrojene maruz kalma, epididimal fonksiyon bozuklu-

ğuna neden olarak infertiliteye yol açabilmektedir.

İnfertilite nedeni olabilen bir diğer durum da, vaz deferensin edinilmiş veya konjenital anormallikleri'dir. Vaz deferensin bilateral obstrüksiyonu, ligasyonu veya bozulmuş peristaltizmi, infertiliteye neden olmaktadır. Vazal Obstrüksiyon, vazektomi ile isteğe bağlı olarak yapılabileceği gibi; gonore, klamidy ve tüberküloz gibi enfeksiyonların sonucunda da gelişebilmektedir. Vaz deferens obstrüksiyonları gibi infertiliteye yol açan nedenler, saptanabilmekte ve tedavi ile geri döndürülebilmektedir.

Konjenital bozukluk olarak ise, en çok bilinen ve infertil erkeklerin %1-2'sinde saptanan bilateral konjenital vaz deferens yokluğu'dur. Bu olguların çoğunda, kistik fibrozis transmembran regülatuar (CFTR) geninde mutasyonlar bulunmaktadır. CFTR mutasyonlarına sahip birçok infertil erkekte, klinik olarak kistik fibrozisin diğer belirtileri olmaksızın, sadece infertilite ve vaz deferens yokluğu bulguları görülmektedir. Vaz deferens ile ilişkili diğer genetik bozukluklar ise, Primer silier diskinezi ve Young sendromu'dur. Nadir görülen bir durum olan ejakülatuar kanal obstrüksiyonunda ise, hastalar düşük ejakülat hacmine sahiptir. Ayrıca, seminal fruktoz yokluğu ile birlikte hasta, ya azospermik'tir yada ciddi oligospermik'tir ve/veya çok düşük sperm hareketliliğine sahiptir. Spinal kord hastalığı ve travması, sempatektomi veya diyabetik nöropati gibi otonomik hastalıklarda, azalmış ejakülasyona veya retrograd ejakülasyona neden olarak infertiliteye yol açabilmektedir. Yardımcı üreme organları olan seminal veziküllerin ve prostatın kronik enfeksiyonları da infertiliteye neden olabilmektedir. Eretil disfonksiyon ve prematür ejakülasyon da erkek fertilitesine katkıda bulunan faktörlerdendir.

### 4. İdiyopatik Erkek İnfertilitesi

İdiyopatik erkek infertilitesi, "semen parametreleri anormal olmasına rağmen bu bozukluğu açıklayacak etiyolojik nedenin ortaya konulamaması" durumudur. Nedenleri arasında; üreme hormonlarını, spermatogenezisi veya sperm fonksiyonlarını değiştiren çevresel toksinlere maruz kalma bulunmaktadır. İnfertil erkeklerin yaklaşık %30'unda gözlenen anormal semen analizi'nin etiyolojisi ise belirlenmemektedir.

### 5. Açıklanamayan Erkek infertilite

"Semen parametreleri normal olmasına rağmen çocuk sahibi olamama" olarak tanımlanmaktadır. Normal semen analizine sahip olanlarda eşlerinin değerlendirilmesiyle de infertilitenin nedeninin açıklanamadığı

durumlar, “açıklanamayan infertilite olarak adlandırılmaktadır ve evli çiftlerin yaklaşık %25’i bu kategoride yer almaktadır. Bazı durumlarda, normal semen analizine sahip erkekler, fertilite için gerekli bir şekilde fonksiyon göstermeyen spermelere sahiptir. Kronik stres, çevre kirliliği nedeniyle endokrin bozukluklar, reaktif oksijen ürünleri (ROS) ve genetik bozukluklar gibi nedenlerle olabileceği ileri sürülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization: Who laboratory manual for the examination and processing of human semen 5ed. Geneva, Switzerland: WHO Press, p. 287, 2010 1-286.
2. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CLR J et.al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017; 1; 23(6): 660-8.
3. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et. al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline) AUA/ASRM Guideline. 2020: 1-53.
4. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2020; 113:533.
5. Thonneau P, Marchand S, Tallec A et al: Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three french regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991; 6: 8116.
6. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ et al: The diagnosis of male infertility: An analysis of the evidence to support the development of global who guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 660-680.
7. Sigman M, Lipshultz LI and SS H: Office evaluation of the subfertile male, 4 ed. New York: Cambridge University Press, p. 176, 2009 1-53.
8. Honig SC, Lipshultz LI and Jarow J: Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril* 1994; 62: 1028-34.
9. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. 2024 Feb 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan 1-43.
10. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;25(2):271-85.
11. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012; 62: 324-32.
12. Balasubramanian R, Dwyer A, Seminara SB, et al. Human GnRH deficiency: a unique disease model to unravel the ontogeny of GnRH neurons. *Neuroendocrinology* 2010; 92: 81-99.
13. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH, et al. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1-12.
14. Wade AN, Baccon J, Grady MS, et al. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 39-44.
15. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022; 139: 3018-3029.
16. Edwards OM, Clark JD. Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 281-90.
17. Khera M, Broderick GA, Carson CC 3rd, et al. Adult-Onset Hypogonadism. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jul; 91(7):908-26.
18. Kalsi AK, Halder A, Jain M, Chaturvedi PK, Sharma JB. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine*. 2019 Feb; 63(2): 332-340.
19. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018 Jun; 15(6): 369-384.
20. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar; 92(3): 762-70.
21. Yatsenko AN, Georgiadis AP, Röpke A, et al. X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2097-107.
22. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:622-6.
23. Kogan SJ. Fertility in cryptorchidism. An overview in 1987. *Eur J Pediatr* 1987; 146 Suppl 2:S21-4.
24. Kohn TP, Kohn JR, Owen RC, Coward RM. The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. *Eur Urol*. 2019 Nov;76(5):626-636.
25. Van Brakel J, Kranse R, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. *J Pediatr Surg*. 2014 Apr; 49(4): 599-605.
26. Schneuer FJ, Milne E, Jamieson SE, et al. Association between male genital anomalies and adult male reproductive disorders: a population-based data linkage study spanning more than 40 years. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Oct;2(10):736-743.
27. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res*. 2007;68(1):46-52.
28. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*. 2001 Oct 06;358(9288):1156-7.
29. Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl* 2016; 18: 186-93.
30. Tulloch WS. Consideration of sterility; subfertility in the male. *Edinburg Med J*. 1952; 59: 29-34.
31. Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology* 2018; 6: 654-61.
32. Reza A, Choi Y-J, Han SG, et al. Roles of microRNAs in mammalian reproduction: from the commitment of germ cells to peri-implantation embryos. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2019; 94: 415-38.
33. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, et al. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/ oligozoospermic clinical varicocele. *Andrologia*. 2017; 49(4): 18-27.
34. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ Jr. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 2003; 80(6): 1431-6.
35. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SSSR. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12(5): 630-3.
36. Abd-Elmoaty MA, Saleh R, Sharma R, Agarwal A. Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 2010; 94(4): 1531-4.
37. Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril*. 2011; 96: 1283-7.
38. Freitas AC, Hill JE. Quantification, isolation and characterization of Bifidobacterium from the vaginal microbiomes of reproductive aged women. *Anaerobe*. 2017; 47: 145-56.
39. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc*. 2018; 81: 7-11.
40. Fisher RA, Gollan B, Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat Rev Microbiol*. 2017; 15: 453-64.



41. Paraje MG. Persist and triumph: persistent cells in microbial biofilm. *Rev Argent Microbiol.* 2018; 50: 231-3.
42. Stalder T, Top E. Plasmid transfer in biofilms: a perspective on limitations and opportunities. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2016; 2: 16022 1-5.
43. Mirzaei R, Mohammadzadeh R, Sholeh M, et al. The importance of intracellular bacterial biofilm in infectious diseases. *Microb Pathog.* 2020;147:104393 1-9.
44. Graziottin A, Zanella PP. Pathogenic biofilms: their role in recurrent cystitis and vaginitis (with focus on D-mannose as a new prophylactic strategy). In: Studd J, Seang LT, Chervenak FA, editors. *Current progress in obstetrics and gynaecology*, vol. 3. 2nd ed. Mumbai: Kothari Medical; 2015. p. 218-38.
45. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. *JAMA.* 1999; 281: 537-44.
46. Halperin R, Zehavi S, Vaknin Z, Ben-Ami I, Pansky M, Schneider D. The major histopathologic characteristics in the vulvar Vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2005; 59: 75-9.
47. Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C, Rylander E. Increased intraepithelial innervation in women with vulvar Vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1998; 46: 256-60.
48. Bohm-Starke N, Falconer C, Rylander E, Hilliges M. The expression of cyclooxygenase 2 and inducible nitric oxide synthase indicates no active inflammation in vulvar vestibulitis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 638-44.
49. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 140: 3-11.
50. Sandoval JS, Raburn D, Muasher S. Leukocytospermia: overview of diagnosis, implications, and management of a controversial finding. *Middle East Fertil Soc J.* 2013; 18: 129-34.
51. Azenabor A, Ekun AO, Akinloye O. Impact of inflammation on male reproductive tract. *J Reprod Infertil.* 2015; 16: 123-9.
52. Comhaire FH, Mahmoud AM, Depuydt CE, Zalata AA, Christophe AB. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update.* 1999; 5: 393-8.
53. Koak I, Yenisey C, Dündar M, Okyay P, Serter M. Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels with semen parameters in fertile and infertile men. *Urol Res.* 2002; 30: 263-7.
54. Haidl F, Haidl G, Oltermann I, Allam JP. Seminal parameters of chronic male genital inflammation are associated with disturbed sperm DNA integrity. *Andrologia.* 2015; 47: 464-9.
55. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol.* 2001;165: 842-5.
56. Choi HI, Yang DM, Kim HC, et al. Testicular atrophy after mumps orchitis: ultrasonographic findings. *Ultrasonography.* 2020; 39: 266-71.
57. Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril.* 1997; 68: 205-13.
58. Brill JR. Diagnosis and treatment of urethritis in men. *Am Fam Physician.* 2010; 81: 873-8.
59. Adamopoulos DA, Lawrence DM, Vassilopoulos P, Contoyiannis PA, Swyer GI. Pituitary-testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections. *Br Med J.* 1978 May 6;1(6121):1177-80.
60. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 140: 3-11.
61. Köhn FM, Erdmann I, Oeda T, el Mulla KF, Schiefer HG, Schill WB. Influence of urogenital infections on sperm functions. *Andrologia.* 1998;30(Suppl 1):73-80.
62. Mazzoli S, Cai T, Addonisio P, Bechi A, Mondaini N, Bartoletti R. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *Eur Urol.* 2010; 57: 708-14.
63. Liu J, Wang Q, Ji X, et al. Prevalence of Ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, chlamydia trachomatis infections, and semen quality in infertile and fertile men in China. *Urology.* 2014; 83: 795-9.
64. Ouzounova-Raykova V, Ouzounova I, Mitov I. Chlamydia trachomatis infection as a problem among male partners of infertile couples. *Andrologia.* 2009; 41: 14-9.
65. Ferfour F, Boitrelle F, Ghout I, et al. A genome-wide DNA methylation study in azoospermia. *Andrology.* 2013 Nov;1(6):815-21.
66. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol.* 2016 Oct;70(4):635-645.
67. Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology.* 2017 Jul;5(4):640-663.
68. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res.* 1974 Sep;59(3):665-78.
69. Graziottin A. Recurrent cystitis after intercourse: why the gynecologist has a say. In: Studd J, Seang LT, Chervenak FA, editors. *Current progress in obstetrics and gynaecology*, vol. Vol. 2. Mumbai: TreeLife Media; 2014. p. 319-36.
70. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 1057-98.
71. Donskey CJ. The role of the die intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 219-26.
72. Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends Immunol.* 2011; 32: 256-64.
73. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, De Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011; 6: 209-40.
74. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis.* 2016; 34: 260-8.
75. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015; 17: 553-64.
76. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42: 793-801.
77. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol.* 2020; 61: 226-34.
78. De Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, et al. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 951-6.
79. Al Hashimi M, Farahat Y, Kandil H, Al Khalidi I. Androgenic-anabolic steroid abuse trend and management: A prospective, cross-sectional, questionnaire-based survey. *Health Sci Rep.* 2023 Jan;6(1):e1032 1-7.
80. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol.* 2012 Mar; 187(3): 973-8.
81. Kolettis PN, Purcell ML, Parker W, Poston T, Nangia AK. Medical testosterone: an iatrogenic cause of male infertility and a growing problem. *Urology.* 2015 May;85(5):1068-1073.
82. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolicandrogenic steroid use. *Asian J Androl.* 2016 May-Jun;18(3):373-80.
83. Omisanjo OA, Ikuero SO, Abdulsalam MA, Ajenifuja SO, Shittu KA. Use of Exogenous Testosterone for the Treatment of Male Factor Infertility: A Survey of Nigerian Doctors. *Int J Reprod Med.* 2017; 2017: 4607623 1-5.

84. Bang JK, Lim JJ, Choi J, et al. Reversible infertility associated with testosterone therapy for symptomatic hypogonadism in infertile couple. *Yonsei Med J.* 2013 May 01;54(3):702-6.
85. Kohn TP, Louis MR, Pickett SM, et al. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil Steril.* 2017 Feb;107(2): 351-357.e1.
86. MacIndoe JH, Perry PJ, Yates WR, Holman TL, Ellingrod VL, Scott SD. Testosterone suppression of the HPT axis. *J Investig Med.* 1997 Oct; 45(8): 441-7.
87. De Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int.* 2011 Dec;108(11):1860-5.
88. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C., Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006 Apr 29;367(9520):1412-20.
89. Hay CJ, Brady BM, Zitzmann M, et al. A multicenter phase IIb study of a novel combination of intramuscular androgen (testosterone decanoate) and oral progestogen (etonogestrel) for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4): 2042-9.
90. Amory JK, Anawalt BD, Bremner WJ, Matsumoto AM. Daily testosterone and gonadotropin levels are similar in azoospermic and nonazoospermic normal men administered weekly testosterone: implications for male contraceptive development. *J Androl.* 2001 Nov-Dec; 22(6):1053-60.
91. Song SH, Sung S, Her YS, et al. Misuse of testosterone replacement therapy in men in infertile couples and its influence on infertility treatment. *Clin Exp Reprod Med.* 2019 Dec; 46(4): 173-177.
92. Wheeler KM, Sharma D, Kavoussi PK, Smith RP, Costabile R. Clomiphene Citrate for the Treatment of Hypogonadism. *Sex Med Rev.* 2019 Apr;7(2):272-276.
93. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 1547-62.
94. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr.* 2017; 8: 484-494.
95. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology.* 2016; 87: 1274-80.
96. Hikim AP, Lue YH, Wang C, Reutrakul V, Sangsuwan R, Swerdloff RS. Posttesticular antifertility action of triptolide in the male rat: evidence for severe impairment of cauda epididymal sperm ultrastructure. *J Androl.* 2000 May-Jun;21(3):431-7.
97. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol.* 1991 Mar;145(3):505-11.
98. Patrizio P, Asch RH, Handelin B, Silber SJ. Aetiology of congenital absence of vas deferens: genetic study of three generations. *Hum Reprod.* 1993 Feb;8(2):215-20.



# Erkek İnfertilitesi: Tanısal Değerlendirme

Alp AKYOL, Kasım Emre ERGÜN, Barış ALTAY

## TANIM

İnfertilite, cinsel olarak aktif ve doğum kontrolü yapmayan bir çiftin, on iki ay içinde kendiliğinden hamile kalamaması olarak tanımlanır. Primer infertilite, hiç çocuk sahibi olmamış ve en az 12 ay boyunca doğum kontrol yöntemi kullanmadan cinsel ilişkiye giren çiftler için kullanılır. Sekonder infertilite ise, daha önce (aynı veya farklı bir partnerle) en az bir kez hamile kalmış çiftler için kullanılır. Tanım gereği, infertilite değerlendirmesi, 12 ay boyunca düzenli korunmasız ilişkiye girmesine rağmen gebelik elde edemeyen çiftler için yapılmalıdır.

## EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ

Çiftlerin yaklaşık %15'i bir yıl içerisinde gebelik elde edememekte ve infertilite için medikal tedavi gereksinimi duymaktadır. İnfertilite nedenini kategorize edebilmek için her iki partnerin eş zamanlı değerlendirilmesi gerekmektedir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %50'sinde çoğunlukla anormal semen parametreleri ile birlikte erkek ilişkili bir faktör bulunmaktadır. Bu nedenle, tüm infertil çiftlerdeki erkekler, bu alanda eğitilmiş bir ürolog tarafından değerlendirilmelidir. İleri baba yaşı, erkek faktör infertilitesi prevalansındaki artışla ilişkilendirilmiştir. Ovarian rezervin düşebileceği 35 yaşın üzerindeki kadın partnerleri olan çiftlerde 6 ay içinde hamile kalınmaması durumunda erken değerlendirme yapılabilir. Primer ve sekonder infertilite için aynı değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir. İdiyopatik erkek infertilitesi olarak tariflenen %30-40 olguda, sperm parametrelerindeki bozulmayı açıklayacak herhangi bir erkek ilişkili faktör (fertiliteyi etkileyen yandaş hastalık, anormal fizik muayene bulgusu, anormal endokrin, genetik ve biyokimyasal laboratuvar bulgu-

su vs) bulunamamaktadır. Öte yandan, günümüzde, idiyopatik erkek infertilitesinin çevre kirliliği, reaktif oksijen türevleri ile sperm DNA hasarı oluşumu, genetik ve epigenetik anormallikler gibi daha önceden tanımlanamamış bazı patolojik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Açıklanamayan erkek infertilitesi kavramı ise, kökeni bilinmeyen, normal sperm parametreleri ve partner incelemesi olan durum için kullanılmaktadır. Yaklaşık %20-30 çiftte açıklanamayan infertilite mevcuttur.

## TANISAL DEĞERLENDİRME

İnfertil bir çiftteki erkek partnerin başlangıç değerlendirmesinde, üreme öyküsü ve en az bir semen analizi olmalıdır. Önemli tedavi kararları semen analizi sonuçlarına dayanır ve çoğu çalışma semen parametrelerinin erkek fertilitesi için bir dolaylı bir gösterge olduğunu belirtmektedir. İlk değerlendirmede anormallik saptanırsa daha ileri incelemeler yapılmalıdır. Ancak, semen analizi kendi başına doğurgan ve kısır erkekleri ayırt edemez. Semen analizinde anormallikler gösteren ve normal sperm parametrelerine sahip erkeklerde de kapsamlı androlojik muayene her zaman gereklidir.

## TIBBİ ÖYKÜ VE ÜREME ÖYKÜSÜ

Tıbbi öykü, erkek partnerin fertilitisini etkileyebilecek herhangi bir risk faktörünü ve davranış biçimlerini değerlendirmelidir. Özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar:

1. Koitus sıklığı ve zamanlaması
2. Önceki fertilitite durumu ve infertilite süresi
3. Çocukluk dönemi hastalıkları (kriptorşidizm, orşit vs.)

**Tablo 1.** Erkek infertilite nedenleri ve ilişkili faktörler ve 10,469 hastada dağılım yüzdeleri

Tanı	Seçilmemiş hastalar (n = 12,945)	Azoospermik hastalar (n = 1,446)
<b>Tümü</b>	100%	11.2%
<b>Bilinen (muhtemel) nedenlere bağlı infertilite</b>	42.6%	42.6%
İnmemiş testis	8.4	17.2
Varikosel	14.8	10.9
Sperm oto-antikorları	3.9	-
Testis tümörü	1.2	2.8
Diğerleri	5.0	1.2
<b>İdiyopatik infertilite</b>	30.0	13.3
<b>Hipogonadizm</b>	10.1	16.4
Klinefelter sendromu (47, XXY)	2.6	13.7
XX erkek	0.1	0.6
Bilinmeyen nedenlere bağlı primer hipogonadizm	2.3	0.8
Sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizm	1.6	1.9
Kallmann sendromu	0.3	0.5
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm	0.4	0.4
Hipofiz ameliyatı sonrası kalan	< 0.1	0.3
Geç başlangıçlı hipogonadizm	2.2	-
Konstitüsyonel ergenlik gecikmesi	1.4	-
Diğerleri	0.8	0.8
<b>Genel/sistemik hastalık</b>	2.2	0.5
<b>Malign hastalık nedeniyle kriyoprezervasyon</b>	7.8	12.5
Testis tümörü	5.0	4.3
Lenfoma	1.5	4.6
Lösemi	0.7	2.2
Sarkom	0.6	0.9
<b>Ereksiyon/ejakülasyon bozuklukları</b>	2.4	-
Obstrüksiyon	2.2	10.3
Vasektomi	0.9	5.3
Kistik fibrozis (konjenital bilateral vas deferens yokluğu)	0.5	3.0
Diğerleri	0.8	1.9

4. Sistemik medikal hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, solunum sistemi hastalıkları vs.)
5. Geçirilmiş cerrahi (travma, testis torsiyonu, abdominopelvik cerrahi vs.)
6. İlaç kullanımı ve alerjiler

7. Seksüel öykü (erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları, ilişkide lubrikan kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar vs.)
8. Gonadotoksin maruziyeti (çevresel ve kimyasal toksinler, ısı, radyasyon, kemoterapötikler)
9. Aile öyküsü

## FİZİK MUAYENE

Testis boyutları ve kıvamı mutlaka değerlendirilmelidir. Klinik pratikte, testis hacimleri Prader orşidometresi ile ölçülmektedir. Spermatogenez azaldığında seminifer tübüllerdeki kayıplara bağlı olarak testis boyutlarında azalma olduğu bilinmektedir. Prader orşidometresi ile ölçülen testis hacimleri, Avrupalı genel popülasyonda  $20.0 \pm 5.0$  ml bulunurken, infertil erkeklerde  $18.0 \pm 5.0$  ml olarak bulunmuştur. Vas deferens varlığı, epididim bütünlüğü ve varikosel varlığı değerlendirilmelidir. Penis muayenesinde fimozis, fibrotik nodüller, kurvatür, üretral meatusun yeri belirtilmelidir. Sekonder seks karakterleri (kılınma durumu, kılınma dağılımı, jinekomasti) değerlendirilmeli ve gerekirse endokrinoloji görüşü alınmalıdır. Gereken durumlarda parmakla rektal muayene yapılmalıdır.

## SEMEN ANALİZİ

Ejakülat analizi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından standardize edilmiştir ve semen parametreleri değerlendirmesi son olarak 2021 yılında güncellenmiş olan 6. baskıya göre yapılmalıdır. DSÖ'nün İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi El Kitabı'nın 6. baskısı üç bölümden oluşmaktadır: i) semen incelemesi; ii) sperm hazırlığı ve kriyoprezervasyon; ve iii) kalite değerlendirmesi ve kalite kontrol.

Semen incelemesi prosedürleri şu şekilde ayrılır: Temel incelemeler, her laboratuvarın uygulaması gereken standart prosedürlere ve kanıta dayalı tekniklere dayalıdır. Genişletilmiş analizler, laboratuvarın tercihi veya klinisyenlerin özel isteği üzerine yapılır. İleri düzey incelemeler ise henüz sadece araştırmalarda yer almaktadır.

Semen analizi öncesi 2-7 günlük cinsel perhiz uygulanmalıdır. İdeal olarak örnek laboratuvarında toplanmalı, evde örnek toplanacak ise, oda ya da vücut sıcaklığında taşınmalı ve 1 saat içerisinde laboratuvarda incelenmelidir. Örnek toplanması için en ideal yöntem, hiçbir kayganlaştırıcı kullanılmadan mastürbasyonla ejakülatın steril bir kaba alınmasıdır. Semen analizi, DSÖ kriterlerine göre normal saptanırsa tek bir test yeterli kabul edilirken, ilk testte herhangi bir anormallik

saptanırorsa tercihen 2 hafta sonra test tekrar edilmelidir. En az iki testte anormal sonuçlar bulunursa, ileri androlojik inceleme gerekmektedir. Erkeklerin %1'inde, infertil erkeklerin ise yaklaşık %15'inde görülen azospermide çok daha dikkatli bir semen analizi yapılması gerekmektedir. Önerilen yöntem, 15 dakika 3000 g'de semen santrifüjü sonrası x200 büyütmede mikroskopik pellet incelemesi yapılmasıdır. Ayrıca, semen volümü düşükse (<1.4 cc) postejakülatuar idrarda spermatozoa aranmalıdır. Bu analiz, idrar örneği 300 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra pelletin x400 büyütmede mikroskopik incelemesi ile yapılmalıdır. Düşük ejakülat volümü ya da antegrad ejakülat yokluğu, eksik semen toplanması, kısa abstinens süresi (<1 gün), retrograd ejakülasyon, emisyon yokluğu, ejakülatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya konjenital bilateral vas deferens agenezisi (CBAVD) durumlarından birisini düşündürmelidir.

Toplam sperm sayısının sperm konsantrasyonundan daha fazla tanısal değere sahip olduğu kabul edilmektedir, bu nedenle semen hacmi doğru bir şekilde ölçülmelidir. Sperm hareketliliğinin değerlendirilmesinde kategoriler hızlı ileri hareketli, yavaş ileri hareketli, ileri hareket etmeyen ve hareketsiz olarak yeniden düzenlenmiştir, çünkü hızlı ileri hareket eden spermatozoaların varlığı (veya yokluğu) klinik olarak önemlidir. Morfoloji değerlendirilmesinde sperm adaptas-

yonlu Papanicolaou boyaması ile Kruger sıkı kriterleri önerilmektedir. Canlılık değerlendirilmesi, yalnızca spermatozoaların %60'ından fazlası hareketsiz yapılmalıdır. Canlılık değerlendirmesinde >54 sınır değeri olarak değiştirilmiştir. Canlılık değerlendirmesinde Eosin-Nigrosin testi, HOST testi, Lazer yardımcı immotil sperm seçimi (LAISS) gibi teknikler kullanılabilir.

Nekrozoospermi infertil hastaların %0.2-0.4'ünde görülebilir. Artmış DNA hasarı genellikle bu duruma eşlik eder. Genital enfeksiyonlar (etiolojinin yaklaşık yarısı), testiküler hipertermi, varikosel, hipertiroidizm, omurilik yaralanması ve artan baba yaşı gibi risk faktörlerinin azaltılması ve sık ejakülasyon önerilmektedir.

## SEMEN ANALİZİNDE İLERİ İNCELEMELER

Standart semen analizi, infertilitesi olan erkek hastaları başlangıçta değerlendirmek için standart teknik olmasına rağmen, rutin semen analizi infertilitenin etiolojisini doğru bir şekilde belirleyemeyebilir veya üreme başarısını tahmin edemeyebilir. Rutin semen analizi, gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenlik nedeniyle değişken sonuçlar verir ve hücresel ve moleküler düzeyde sperm disfonksiyonları hakkında bilgi vermez. Ayrıca, DSÖ tarafından belirlenen alt referans limitleri

**Tablo 2.** DSÖ 2021 Semen özellikleri için alt referans limitleri ve terminoloji (5. persentil ve %95 CI)

Parametre	2021 Alt referans limiti (95% CI)	Terminoloji
Semen hacmi (mL)	1.4 (1.3-1.5)	
Toplam sperm sayısı (10 <sup>6</sup> /ejakülat)	39 (35-40)	
Sperm konsantrasyonu (10 <sup>6</sup> /mL)	16 (15-18)	<b>Oligozoospermi</b>
Toplam hareketlilik (PR + NP, %)	42 (40-43)	
İleri hareketlilik (PR, %)	30 (29-31)	<b>Astenozoospermi</b>
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	54 (50-56)	
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.9-4.0)	<b>Teratozoospermi</b>
<b>Diğer Parametreler</b>		
pH	> 7.2	
Peroksidaz-pozitif lökositler (10 <sup>6</sup> /mL)	< 1.0	
<b>Spermatozoada Antikor Testleri</b>		
MAR testi (bağlı parçacıklarla hareketli spermatozoa, %)	Kanıta dayalı referans değeri yok. Her laboratuvar, yeterince büyük sayıda doğurgan erkeği test ederek kendi normal referans aralıklarını tanımlamalıdır.	
İmmünobead testi (bağlı boncuklarla hareketli spermatozoa, %)	Kanıta dayalı referans sınırları yok.	
<b>Aksesuar Bez Fonksiyonu</b>		
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	> 2.4	
Seminal fruktoz (µmol/ejakülat)	> 13	
Seminal nötral α-glukosidaz (mU/ejakülat)	> 20	

tüm erkekler için geçerli değildir, çünkü semen parametrelerinin değerleri doğurgan ve infertil erkekler arasında örtüşmektedir. Bu nedenle, rutin semen analizi yapıldıktan sonra bile, idiopatik ve açıklanamayan erkek infertilitesinin kesin nedeni saptanamayabilir. Normal semen parametreleri, spermatozoaların normal bir dölleme potansiyeline sahip olduğu anlamına gelmeyebilir. Sonuç olarak, erkek infertilitesini doğru bir şekilde teşhis etmek ve doğal yollarla gebe kalmaya çalışan çiftlerde veya yardımcı üreme teknolojileri kullanan çiftlerde gebeliği tahmin etmek için daha ileri testler gerekebilir.

## SPERM DNA FRAGMENTASYON İNDEKSİ (DFI) ÖLÇÜMÜ

DNA fragmentasyonundaki artışın doğal konsepsiyon şansını azalttığı bilinmektedir. Sperm DNA hasarı, hormonal bozukluklar, kronik enfeksiyon, varikosel ve sigara kullanımı gibi çeşitli faktörlerle artmaktadır. Sperm DNA hasarının infertil çiftlerdeki klinik etkisini doğrudan ve kesin olarak test eden çalışmalar olmamakla birlikte, sperm DNA hasarının infertil erkeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, embriyo gelişiminde bozulma, tekrarlayan gebelik kayıpları ve doğum defektleri gibi yardımcı üreme teknikleri sonrası kötü sonuçlarla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sperm DNA hasarının tespiti için çeşitli testler kullanılmaktadır. TUNEL (terminal deoksiniükleotidil transferaz aracılı deoksiuridin trifosfat nick end labelling) ve COMET (alkali comet test) testleri DNA hasarını direkt ölçerken, SCSA (sperm chromatin structure assay) ve SCD (sperm chromatin dispersion) testleri DNA fragmentasyon değerlendirmesi için kullanılan indirekt araçlardır. Sperm kromatin yapı testi (SCSA), halen DNA hasar tespitinde en yaygın kullanılan testtir. SCSA ile ölçülen %30'un üzerindeki DFI, doğal konsepsiyonda ya da intrauterin inseminasyonda azalmış gebelik oranları ile ilişkili bulunurken, %50 üzerindeki DFI ise in vitro fertilizasyonda kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Sperm DNA fragmentasyon testi, doğal gebelik ve yardımcı üreme teknikleri sonrası tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin değerlendirmesinde ya da açıklanamayan infertilitesi olan erkeklerde uygulanmalıdır. Bu alanda laboratuvarlar arasında standartizasyon eksikliği en önemli sorun olmaya devam etmektedir.

## SEMENDE LÖKOSİT ÖLÇÜMÜ

Semendeki artmış beyaz kan hücrelerinin sperm fonksiyonu ve motilitesinde bozulmalarla ilişkili olduğu bi-

linmektedir. Mikroskop altında lökositler ve immatür germ hücreleri oldukça benzer gözükmektedir. Doğru terminoloji, bunların yuvarlak hücreler olarak adlandırılmasıdır. Öte yandan, birçok laboratuvar yanlış olarak, yuvarlak hücreleri beyaz kan hücreleri olarak raporlamaktadır. Klinik pratikte, gerçek pyospermisi (>1 milyon lökosit/mL) olan olguların genital trakt enfeksiyonu ya da inflamasyonu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

## ANTİSPERM ANTİKOR TESTLERİ

Antisperm antikorlar (ASA), serumda, seminal plazmada ya da direkt sperme bağlı olarak bulunurlar. ASA oluşumu için risk faktörleri arasında travma, torsiyon, biyopsi, orşit, testis kanseri ve vazektomi sayılabilir. Sperm antikorlarının varlığı, sperm otoimmünitesi teşhisi için yeterli değildir. Antikorların sperm fonksiyonuna ciddi şekilde müdahale ettiğini göstermek gerekir; bu da geleneksel olarak sperm-mukus penetrasyon testi ile yapılır. Antikorlar ayrıca zona bağlanması ve akrozom reaksiyonu ile de interferans yapabilir. ASA varlığı, spermin servikal mukustan geçişini de engelleyebilir. Bazı uzmanlar, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde ASA testi yapılmasını önermektedir, ancak bu hastalarda yapılacak testin klinik faydası belirsizdir ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) planlanıyorsa ASA testi gereksizdir.

## SPERM FONKSİYON TESTLERİ

Spermatozoa, dişi genital sisteminde kapasitasyon aşamasından geçer ve bu süreç spermatozoanın dölleme yeteneği kazanmasını sağlar. Laboratuvar ortamında sperm kapasitasyonunu belirlemek için çeşitli testler geliştirilmiştir ve bu testler, spermatozoanın insan tüp sıvısı gibi bir ortamda kapasitasyon yeteneğini değerlendirmeyi amaçlar. Sperm kapasitasyon testinin klinik yararı henüz tam olarak tanımlanmamıştır, ancak gebelik olasılığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Oksidatif stres, düşük konsantrasyonlarda sperm kapasitasyonunu tetiklemek için gerekli olabilirken, aşırı antioksidan alımı bu süreci olumsuz etkileyebilir ve erkek infertilitesine yol açabilir.

Akrozomal reaksiyon (AR), sperm kapasitasyonundan ve sperm-zona pellucida bağlanmasından sonra doğal olarak meydana gelir ve proteolitik enzimlerin salınmasıyla spermin oositi döllemesini sağlar. Elektron mikroskobu ve akış sitometrisi gibi teknikler, AR'yi değerlendirmek için en iyi yöntemler olarak kabul edilse de, yüksek maliyetli ve zahmetlidirler. AR testi, spermatozoanın dölleme yeteneği hakkında değerli

bilgiler sunar ve düşük akrozomal reaksiyon gösteren hastaların ICSI'ye yönlendirilmesi önerilir

Spermatozoaların oolemma ve dolayısıyla oositin çekirdeğine ulaşabilmesi için zona pellucida'yı geçmesi gerekir. En yaygın IVF ve intrauterin inseminasyon (IUI) başarısızlık nedenleri, sperm-zona pellucida bağlanma kusurlarıdır. Bu bağlanma kapasitesini değerlendiren en yaygın iki test, hemizona testi ve rekabetçi zona bağlanma testidir; bu testler döllenme sonucunu tahmin etmede yüksek bir güce sahiptir.

Sperm-oosit penetrasyon testi, sperm fonksiyonunu değerlendiren ilk testlerden biri olup, kapasitasyon, akrozom reaksiyonu, füzyon ve oolemma penetrasyonunu test eder. Ancak, bu testin döllenme sonucunu tahmin etme yeteneği düşüktür ve IVF hasta seçimi için yeterli kabul edilmez.

Bu sperm fonksiyon testleri, DSÖ semen analizi kitabı altıncı baskısında rutin kullanımda önerilen testler arasında yer almamaktadır.

## SPERM CANLILIK TESTLERİ

Sperm canlılığı, hipoosmotik şişme testi (HOS) ya da taze semenin bir supravital boya (eosin Y, tripan mavisi gibi) ile karıştırılması ile ölçülebilmektedir. Klinik pratikte genelde, sperm hareketliliğinin tamamen olmadığı durumlarda kullanılmaktadır.

## GENETİK TESTLER

### Kromozomal Bozukluklar

Kromozomal bozukluklar, sayısal (örn. trizomi) ya da yapısal (örn. inversiyonlar veya translokasyonlar) olabilmektedir. Kromozomal bozuklukların sıklığı arttıkça testiküler yetmezlik daha ciddi olmaktadır. Sperm sayısı <5 milyon/mL olan erkeklerde, genel popülasyona kıyasla 10 kat fazla otozomal yapısal bozukluklar görülmektedir. Non-obstrüktif azospermili erkeklerde özellikle seks kromozom anomalileri (örn. Klinefelter sendromu) olmak üzere genetik anomali riski en yüksektir. Değişik sperm konsantrasyonlarındaki kromozomal bozukluk sıklıkları baz alındığında günümüzde, azospermik ve oligozoospermik (spermatozoa <10 milyon/mL) erkeklerde karyotip analizi yapılması önerilmektedir. Öte yandan, aile öyküsünde tekrarlayan spontan düşük, mental retardasyon ya da malformasyon varsa sperm konsantrasyonundan bağımsız olarak karyotip analizi istenmelidir.

Seks Kromozom Bozuklukları ve Sperm Anöploidisi (Klinefelter Sendromu ve Varyantları [47,XXY; 46,XY/47,XX Mozaizm])

Klinefelter sendromu, en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. Klinefelter sendromlu yetişkinler genelde primer hipogonadizmin diğer bulguları ile birlikte küçük testislere sahiptirler. Mozaik tiplerinde daha sık olmak üzere germ hücreleri ve sperm üretimi görülebilmektedir. Azospermik olanlarda mikro TESE ile %50'ye varan oranlarda sperm elde edilebilmektedir. Fertilite tedavisi gören Klinefelter sendromlu erkeklere, çocuklarında genetik bozukluk görülme potansiyelleri nedeni ile genetik danışmanlık önerilmelidir.

Anöploid, normal kromozom sayısının üzerinde veya altında bir veya birkaç kromozomun varlığıdır. Normalde sperm, haploid kromozom setine sahiptir (22 otozom ve 1 cinsiyet kromozomu (X, Y)). Anöploid bir spermde, bir veya daha fazla otozom ve/veya cinsiyet kromozomunun kaybı veya kazancı vardır. Seçilmemiş infertil erkeklerde, normal somatik karyotiplerine rağmen, mayoz bölünme sırasında kromozom ayrışması sorunları nedeniyle sperm kromozomal anöploidisi 10 kat artmış insidans gösterir, bu da bir kromozomun kazanılması veya kaybı ile sonuçlanır. Anöploid oositler, ileri anne yaşıyla ilişkilidir ve anöploid embriyoların oluşmasına yol açar, bu da kayıpla sonuçlanır. Canlı ama etkilenen doğumla birlikte olan anöploidiler, 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarının sayısındaki değişikliklerden kaynaklanır. Robertsonian translokasyonlar, anöploid sperm seviyelerinin artmasının iyi bilinen bir nedenidir. Dengeli resiprokal translokasyonlara sahip erkekler de risk altındadır. Down sendromlu çocukların babaları, dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılarının büyük bir kısmını oluşturur. Artmış sperm anöploidisi, artmış DNA fragmentasyonu seviyeleri ile de ilişkilidir. Diğer önemli grup, tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftlerin erkek partnerleridir. Anormal seviyelerde anöploid sperm en yaygın olarak spermatogonik yetmezliği, oligozoospermi veya oligoastenoospermi olan erkeklerde ve tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftlerin normozoospermik erkek partnerlerinde gözlemlenir.

### Otozomal Bozukluklar

En sık saptanan otozomal karyotip bozuklukları Robertsonian translokasyonlar, resiprokal translokasyonlar, parasentrik inversiyonlar ve marker kromozomlardır. Erkek partnerde otozomal karyotip bozukluk varsa, genetik danışmanlık önerilmelidir.

### Kistik Fibrozis Gen Mutasyonları

Kistik fibrozis (CF), otozomal resesif bir bozukluktur. Kromozom 7 p'de lokalize CFTR (CF transmembrane



conductance regülatör) geninin kodladığı membran proteini iyon kanalı görevi ile ejakülatuar kanal, seminal vezikül, vas deferens ve epididim distal 2/3'ünün oluşumunu etkiler. Yaklaşık 2000 CFTR mutasyonu tanımlanmıştır ve herhangi bir CFTR değişikliği, konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) ile sonuçlanabilmektedir. Yalnızca homozigot mutasyonlarda CF hastalığı görülmektedir. CBVAD saptandığında, bilinen tüm mutasyonları test etmek pratik olmadığı için toplumda sık görülen mutasyon paneline ve 5T alleleline bakılmaktadır. Erkeklerde CBVAD tespit edilirse partnerin CF mutasyonları için taranması önemlidir. Çünkü, partner CFTR mutasyonu taşıyıcısı ise çocukta CF ya da CBVAD olasılığı %50 iken, partnerde bilinen mutasyonlar negatif ise bilinmeyen mutasyon taşıyıcılığı riski ~%0.4'tür.

### Unilateral ya da Bilateral Vas Deferens Yokluğu/ Anormalliyi ve Renal Anomaliler

Konjenital unilateral vas deferens yokluğu (CUAVD) genelde ipsilateral renal agenezi ile birlikte bulunmaktadır. CUAVD'li erkekler genelde fertildir. CUAVD ve normal böbreklerin varlığında ise, CFTR mutasyonu bakılmalıdır. CBAVD ve CFTR mutasyonu olan hastalarda renal anomali prevalansı düşüktür. Bu nedenle, CFTR mutasyonu olmayan unilateral ve bilateral vas deferens yokluğunda abdominal ultrasonografi istenmelidir. CUAVD ve ipsilateral böbrek yokluğundan bilateral damarsal ve renal anomalilere (örn. pelvik böbrek) kadar değişen patolojiler eşlik edebilir.

### Parsiyel ve Komplet Y Mikrodelesyonları

Spermatogenik kusur ile Y-delesyonları arasında sebep sonuç ilişkisi vardır ve normozoospermiklerde Y-delesyonu bulunmaz. En sık azoospermiklerde (%8-12) görülürken onu oligozoospermikler (%3-7) takip eder. En sık AZFc delesyonu (%65-70) görülürken, sırasıyla AZFb, AZFb+c veya AZFa+b+c (%25-30), AZFa (%5) delesyonları görülmektedir. AZFa komplet delesyonu sertoli cell only sendromu ile, AZFb komplet delesyonu ise spermatogenik arrestle ilişkilidir. AZFa ve AZFb komplet delesyonlarında sperm bulunamayacağı için TESE önerilmemelidir. AZFc mikrodelesyonunda, azoospermiden oligozoospermie kadar değişen sonuçlar olabilir ve %50-75 sperm bulunur. AZFc mikrodelesyonlu erkekte sperm elde edilirse erkek çocuğuna delesyonun geçeceği konusunda danışmanlık verilmelidir. Klasik (komplet) AZF delesyonları kriptorşidizm ya da testis kanseri için risk oluşturmaz. Güncel bir metaanalizde, oligozoospermiklerdeki Y-mikrodelesyonları

incelenmiş ve çok büyük kısmının sperm konsantrasyonu <1 milyon/mL olanlarda görüldüğü, sperm konsantrasyonu >1 milyon/mL olanların <%1'inde Y-mikrodelesyonu görüldüğü saptanmıştır. Bu çerçevede düşünüldüğünde klinik pratikte, sperm konsantrasyonu <5 milyon/mL olanlara Y-mikrodelesyonu testi yapılmasının önerilmesi, sperm konsantrasyonu <1 milyon/mL ise mutlaka test yapılması sonucuna varılmaktadır.

### Y-Kromozomu: 'gr/gr' Delesyonu

Yeni bir Yq delesyonu, gr/gr delesyonu adıyla AZFc bölgesinde tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda gr/gr delesyonu olanlarda oligozoospermi riskinin 2.5-8 kat arttığı gösterilmiştir. Oligozoospermik hastalarda gr/gr delesyonu sıklığı ~%5'tir. Dört meta-analize göre, gr/gr delesyonu, bozulmuş sperm üretimi için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

### Oksidatif Stresin Ölçülmesi

Fizyolojik koşullar altında, reaktif oksijen türleri (ROS) spermatozoaların normal işlevini destekler. Ancak, pro-oksidanlar veya ROS ile antioksidanlar arasındaki dengesizlik oksidatif strese (OS) yol açarak lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve apoptoza neden olabilir. Yüksek ROS konsantrasyonları, sperm plazma zarını etkileyerek düşük sperm hareketliliği ve artmış DNA fragmentasyonu seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Hava kirliliği, yüksek ısı maruziyeti, metaller (kadmiyum, demir, kurşun gibi), kemoterapötik ajanlar, çevresel toksinler (akrilamid, endosülfan, bisfenol A gibi), elektromanyetik radyasyon, sigara kullanımı, aşırı alkol kullanımı, ileri yaş, sistemik ve testiküler enfeksiyon, kronik prostatit ve varikosel oksidatif stresi arttıran başlıca etmenlerdir. Oksidatif stres çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir: Kemiluminesans, total antioksidan kapasite, malondialdehit-tiyobarbitürik asit fazlalığı ölçümü (TBARS) ve oksidasyon-redüksiyon potansiyel (ORP) ölçümü bunların başlıcalarıdır. Semen oksidatif stresini belirlemek için standart testler (kemilüminesans, akış sitometrisi, TBARS ve NBT) yalnızca ROS seviyelerini ölçer ve bu da redoks homeostazının sadece oksidatif stres tarafını yansıtır. Diğer yandan, ROS'un karşıtları olan antioksidanlar, toplam antioksidan kapasitesi (TAC) testi ile ölçülür. Bu test, semen örneklerindeki enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan seviyelerini kolorimetrik veya spektrofotometrik bir test kullanarak ölçer. Oksidatif stresin her iki tarafını da kapsamak için, oksidanlar ve antioksidanlar ile oksidasyon-redüksiyon potansiyelini (ORP) içeren bir

yöntem kullanılabilir. ORP, MiOXSYS sistemi ile ölçülür ve semen örneğindeki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengeyi  $mV/10^6$  sperm/ml olarak gösterir; klinik eşik değer  $1.34 mV/10^6$  sperm/ml olarak belirlenmiştir. Ancak, bu ölçümlerin rutin olarak yapılması henüz klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir.

## HORMONAL DEĞERLENDİRME

İnfertil bir erkekte yapılacak hormonal değerlendirme, tanı ve tedavi planlaması aşamasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Bazı uzmanlar tüm infertil erkeklerle endokrin değerlendirme yapılmasını önermekle birlikte genel kabul, endokrin değerlendirmenin şu erkeklerle yapılması yönündedir: 1. Düşük sperm konsantrasyonu (özellikle  $<10$  milyon/mL) olan, 2. Bozulmuş seksüel fonksiyonu olan, 3. Spesifik endokrinopatili düşündürülen diğer klinik bulguları olanlar. İlk hormonal değerlendirme olarak serum FSH ve total testosteron (T) konsantrasyonlarının ölçülmesi ve total testosteron düzeyi düşük ( $<300$  ng/mL) saptanırsa ileri inceleme olarak serum serbest testosteron, LH ve prolaktin (PRL) düzeyleri ölçümü önerilmektedir. Daha ayrıntılı endokrin değerlendirme gereksinimi olan erkeklerde TSH ölçümü de bu testlere eklenmelidir. Testiküler yetmezliği olan erkeklerde, yüksek FSH, LH ve düşük ya da normal testosteron düzeyleri olan hipergonadotropik hipogonadizm (primer hipogonadizm) genellikle görülmektedir. FSH düzeyleri, spermatogonia sayısı ile negatif koreledir ve spermatogonia yok ya da belirgin azalmışsa FSH genelde yüksek, spermatogonia sayısı normal fakat spermatoisit veya spermatid evresinde matürasyon arresti varsa FSH genelde normaldir. Sonuç olarak, FSH yüksekliği spermatogenez bozukluğunu gösterirken, FSH'nin normal olması spermatogenez bozukluğunu ekarte ettirmemektedir. Serum inhibin B konsantrasyonu, spermatogenez göstermede FSH'dan daha güvenilir bir belirteçtir ve infertil erkeklerde anlamlı olarak daha düşük saptanmaktadır. Ancak, klinik pratikte tanısal değeri FSH'dan üstün olmadığı için maliyet

faktörü de göz önüne alınarak yaygın olarak kullanılmamaktadır.

## RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Çoğu hastada öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri tanı için yeterli olmakla birlikte bazı hastalarda tanıya yardımcı olarak tedavi planlamasında katkı sağlayabilecek radyolojik görüntülemeler kullanılabilir.

### Skrotal Ultrasonografi (US)

Skrotal ultrasonografinin ek katkı sağlayabileceği bazı durumlar şöyle özetlenebilir: testis hacimlerinin daha doğru ölçümü, testisin anatomik ve yapısal görünümünün (testiküler disgenezis işaretleri, testis tümörü gibi) değerlendirilmesi, indirekt obstrüksiyon bulgularının değerlendirilmesi, nüks varikozel olgularının değerlendirilmesi. İnfertilite değerlendirmesinde skrotal US, rutin tarama yöntemi olarak değil ancak, özellikle fizik muayenede arada kalınan ya da zorlanılan durumlarda ve infertiliteyle birlikte testis kanseri risk faktörleri (kriptorşidizm, testis tümörü öyküsü, azo/oligozoospermi gibi) bulunan olgularda kullanılması önerilen bir tetkik olarak kabul edilmektedir.

### Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS, ejakulatuar kanal obstrüksiyonu şüphesi varsa (azospermi/şiddetli oligospermi ve semen volümü  $<1$  ml, asidik pH, semen fruktozu negatif ise) kullanılması önerilen bir görüntüleme yöntemidir. TRUS ile ölçülen seminal vezikül ap çapının  $>12-15$  mm veya ejakulatuar kanal çapının  $>2.3$  mm olması obstrüksiyon lehine bulgulardır.

## TESTİS BİYOPSİSİ

Çalışmalarda, tanısal testis biyopsisi, spermatogenez değerlendirilmede en önemli prognostik faktör olarak

**Tablo 3.** Çeşitli klinik durumlardaki bazal hormon düzeyleri

Klinik durum	FSH	LH	T	PRL
Normal spermatogenez	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Anormal spermatogenez	Yüksek/Normal	Normal	Normal	Normal
Komplet testiküler yetmezlik / Hipergonadotropik hipogonadizm	Yüksek	Yüksek	Normal/Düşük	Normal
PRL salgılayan pitüiter tümör	Normal/Düşük	Normal/Düşük	Düşük	Yüksek

Öneriler	Öneri Düzeyi
İnfertil erkeklerin teşhis ve yönetimi sırasında, karar verme sürecinde zamanlama ve tedavi stratejilerini (örneğin, yardımcı üreme teknolojisi (ART) ve cerrahi müdahale) belirleyebilecek kadın partnerin fertilité durumu ve over rezervi de paralel olarak değerlendirilmelidir.	Güçlü
Fertilité sorunları için tıbbi yardım arayan tüm erkekler, semen parametreleri anormal olanlar da dahil olmak üzere, muayene edilmelidir.	Güçlü
Tam bir tıbbi üreme ve aile öyküsü alınmalı, yaşam tarzı ve davranış risk faktörleri değerlendirilerek fizik muayene ve semen analizi yapılmalıdır.	Güçlü
İnfertil erkekler veya semen parametreleri anormal olan erkekler, ilişkili sağlık riskleri konusunda bilgilendirilmelidir.	Zayıf
Testis hacmi Prader orşidometresi veya testis ultrasonu (US) ile değerlendirilmelidir.	Zayıf
Semen analizleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) İnsan Semeni İnceleme ve İşleme Kılavuzu'nun en son baskısına göre yapılmalıdır. İlk analiz anormal ise, en az iki ardışık semen analizi yapılmalıdır.	Güçlü
İnfertil çiftlerdeki erkek partnerin tanı ve yönetiminde rutin olarak reaktif oksijen türleri (ROS) testi kullanılmamalıdır.	Zayıf
Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin veya açıklanamayan infertilite yaşayan erkeklerin değerlendirilmesinde sperm DNA fragmantasyon (SDF) testi yapılmalıdır.	Güçlü
Ejakülatta yüksek SDF bulunan hastalarda deneysel olarak ICSI için testiküler sperm kullanımı değerlendirilebilir.	Zayıf
Oligozoospermi ve azospermi olan tüm vakalarda serum total testosteron ve Folikül Uyarıcı Hormon/Luteinizan Hormon dahil olmak üzere hormonal değerlendirme yapılmalıdır.	Güçlü
Tanı amaçlı olarak, azospermi ve oligozoospermi (spermatozoa < 5 milyon/mL) olan tüm erkekler standart karyotip analizi ve genetik danışmanlık sunulmalıdır.	Güçlü
Klinefelter sendromu olan erkekler uzun vadeli endokrin takip ve uygun tıbbi tedavi sağlanmalıdır.	Güçlü
Sperm konsantrasyonu < 5 milyon sperm/mL olanlarda Y-kromozom mikrolezyon testi değerlendirilebilir. Sperm konsantrasyonu ≤ 1 milyon sperm/mL olan erkeklerde mutlaka yapılmalıdır.	Güçlü
İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapmayı düşünen Yq mikrolezyonu olan erkekler ve eşlerine, mikrolezyonların oğullarına geçeceği konusunda bilgi verilmelidir.	Güçlü
AZFa ve AZFb bölgelerini içeren tam delezionlara sahip hastalarda testiküler sperm ekstraksiyonu yapılmamalıdır.	Güçlü
Yapısal vaz deferens anomalileri olan (unilateral veya bilateral yokluk ve renal anomali bulunmayan) erkekler ve eşleri kistik fibrozis transmembran ileyici regülatör gen mutasyonları için test edilmelidir.	Güçlü
Klinik veya genetik inceleme sonucunda genetik anomali bulunan tüm çiftlere ve potansiyel olarak kalıtsal bir hastalık taşıyan hastalara genetik danışmanlık verilmelidir.	Güçlü
İnfertilite sorunu yaşayan hastalarda testis kanseri riski daha yüksek olduğundan skrotal US yapılmalıdır.	Zayıf
US ile tespit edilen belirsiz testis lezyonları olan infertil erkeklerde invaziv tanı yöntemleri (örneğin, US rehberliğinde testis biyopsisi ile dondurulmuş kesit, radikal orşiektomi veya izleme) tartışılmalı, özellikle malignite için ek risk faktörleri varsa multidisipliner bir ekip ile birlikte karar verilmelidir.	Zayıf
Transrektal US, parsiyel veya tam distal obstrüksiyon şüphesi varsa yapılmalıdır.	Güçlü

belirtilmektedir. Ancak, testis biyopsisi TESE ile kombine edilmeli ve eş zamanlı sperm elde etme işlemi yapılmayacak ise testis biyopsisi (ince iğne aspirasyonu dahil) yapılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2013;99:63.
3. Guideline Group on Unexplained Infertility, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility. Hum Reprod. 2023;38:1881.
4. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R, Shah R, et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. World J Mens Health. 2019;37:296.
5. Pozzi E, Ramasamy R, Salonia A. Initial andrological evaluation of the infertile male. Eur Urol Focus. 2023;9:51-54.
6. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. Male reproductive health and dysfunction. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag; 2010.
7. Kasman AM, Yland J, Toh S, Williams PL, Gaskins AJ, Minguez-Alarcon L, et al. Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data. Hum Reprod. 2020.
8. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Anamnesis and physical examination. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag; 2010.
9. Jorgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia, and Finland. Hum Reprod. 2002;17:2199.
10. WHO. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. 2021.
11. Check ML, Check JH, Katsoff D, Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. Arch Androl. 2000;45:125-30.

12. Nicopoulos J, Vicens-Morton A, Lewis SE, Lee H, Larsen P, Yap T, et al. Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. *Hum Reprod*. 2019.
13. Fallara G, Pozzi E, Belladelli F, Boeri L, Capogrosso P, Corona G, et al. A systematic review and meta-analysis on the impact of infertility on men's general health. *Eur Urol Focus*. 2024;10:98-106.
14. Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA fragmentation: consequences for reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1166:87.
15. Yifu P, Xi Q, Xianghe L, Mingqing Y, Hongjuan W. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020.
16. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019;112:54.
17. Tan J, Lu S, Xing H, Liu W, Zhang Y, Li L, et al. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019;38:951.
18. Kim GY. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45:101.
19. Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA). *Methods Mol Biol*. 2013;927:147.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3)
21. Martin-du-Pan RC, Bischof P, Campana A. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod*. 1995;10:1940.
22. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertil Steril*. 2006;86:332-8.
23. Clementini E, Palka C, Papiccio M, Tiboni GM, Siligato R, Barbaro G, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005;20:437.
24. Vincent MC, Daudin M, De MP, Massat G, Miesusset R, Pontonnier F, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*. 2002;23:18.
25. Deebel NA, Yu AC, Lo KC, Lamb DJ. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26:58.
26. Vockel M, Kamp C, Stouffs K, Cools M, Stankiewicz P, Veltman JA, et al. The X chromosome and male infertility. *Hum Genet*. 2019.
27. Davila Garza SA, Patrizio P, Gosden LV. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25:229.
28. Akglaede L, Juul A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2013;168
29. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23:265.
30. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020.
31. McBride JA, Coward RM, McKenzie LJ, Pastuszak AW. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcomes in men with cystic fibrosis disease versus congenital bilateral absence of the vas deferens. *Asian J Androl*. 2020.
32. Krausz C, Forti G. Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl*. 2007;53:125.
33. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M, Uhl GR. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol*. 1996;155:1644.
34. Drake MJ, Rowe L, Crosbie RB. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol*. 1996;77:756.
35. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tuttlmann F, European Academy of Andrology, European Molecular Genetics Quality Network, et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*. 2014;2:5.
36. Bansal SK, Jaiswal D, Gupta N, Sankhwar SN, Rajender S. Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses. *Sci Rep*. 2016;6:19798.
37. Navarro-Costa P, Goncalves J, Plancha CE. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update*. 2010;16:525.
38. Abur U, Daloglu H, Ulker V, Secilmis O, Balci N, Bektas H. Chromosomal and Y-chromosome microdeletion analysis in 1,300 infertile males and the fertility outcome of patients with AZFc microdeletions. *Andrologia*. 2019;51
39. Kohn TP, Kohn JR, Sistrunk JW, Ramasamy R. The prevalence of Y-chromosome microdeletions in oligozoospermic men: a systematic review and meta-analysis of European and North American studies. *Eur Urol*. 2019;76.
40. Repping S, Skaletsky H, Brown L, van Daalen SK, Korver CM, Pyntikova T, et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet*. 2003;35:247.
41. Agarwal A, Roychoudhury S, Bjugstad KB, Cho CL. Oxidation-reduction potential as a new marker for oxidative stress: correlation to male infertility. *Investig Clin Urol*. 2017;58:385.
42. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2015;21:56.
43. Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC, Jarvi K. Prevalence and management of incidental small testicular masses discovered on ultrasonographic evaluation of male infertility. *J Urol*. 2018;199:481.
44. Agarwal A, Said TM. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril*. 2005;84:850.
45. McQuaid, J.W., et al. Ejaculatory duct obstruction: current diagnosis and treatment. *Curr Urol Rep*, 2013. 14:291.
46. Ager, M., et al. Radiological features characterising indeterminate testes masses: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2023. 131:288.



# Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi

BÖLÜM  
120

Selahittin ÇAYAN, Oktay KUŞ, Erdem AKBAY

Erkek infertilitesine yol açan faktörler başlıca 4 başlık altında toplanır ve görülme sıklıklarları aşağıda belirtilmiştir:

1. Hipotalomo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (% 1-2)
2. Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (% 30-40)
3. Post-testiküler hastalıklar (% 10-20)
4. Açıklanamayan (% 40-50)

Bu faktörlerin çoğunluğu medikal veya cerrahi yolla tedavi edilebilmektedir. Tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır.

Erkek infertilitesinde medikal tedavi nedene yönelik (spesifik) ve ampirik olarak uygulanabilir. Fertilitede prognostik faktörler infertilite süresi < 4 yıl, total motil sperm sayısı < 5 milyon, kadın yaşı < 37 yaş varlığı göz önünde bulundurularak, medikal tedavi kararı verirken çiftlerin infertilite süresi, semen analizi bulguları, kadın yaşı ve fertilite durumu mutlaka gözden geçirilmelidir. İnfertil obez erkeklerde tek başına kilo kaybı bile serum testosteron düzeyinde artışa yol açarak sperm parametrelerinde iyileşme sağlayabilmektedir.

## NEDENE YÖNELİK SPESİFİK MEDİKAL TEDAVİ

Aşağıda belirtilen durumlar varlığında nedene yönelik medikal tedavi uygulanır: Hipogonadizme yol açan endokrin bozukluklar, lökospermiye yol açan genitoüriner infeksiyonlar, immünolojik infertilite, gonadotoksin hasarı varlığı ve ejakülasyon bozukluğuna yol açan anejakülasyon ve retrograd ejakülasyon varlığı.

## ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Erkek infertilitesine yol açabilecek endokrin bozukluklar; hipofiz bezi hastalıkları, izole hipogonadotropik hipogonadizm, izole LH eksikliği, izole FSH eksikliği, androjen fazlalığı, östrojen fazlalığı, hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları ve glukokortikoid fazlalığıdır.

Hipogonadizmin hipogonadotropik, hipergonadotropik ve ögonadotropik olmak üzere üç tipi vardır. Hipogonadotropik hipogonadizm nedenleri; idiyopatik, Kallmann sendromu, Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon-Bardet-Biedle sendromu gibi doğumsal nedenler, puberte gecikmesi, aşırı egzersiz, travma, granülatöz hastalıklar, yer kaplayan tümörler, hipofiz adenomu ve psikojenik stres gibi edinsel nedenlerdir. Hipergonadotropik hipogonadizm nedenleri anorşi veya cerrahi kastrasyon, Klinefelter sendromu başta olmak üzere bazı genetik hastalıklar, testis tümörleri, osteoporoz ve karaciğer sirozu gibi sistemik hastalıklardır. Ayrıca androjene duyarlılık durumlarında testiküler feminizasyon ve Reifenstein sendromu düşünülmelidir.

Hipogonadotropik ve normogonadotropik hipogonadizm varlığında tedavi stratejisi endojen testosteron üretimi ve spermatogenezi uyarmaktır. Bu amaçla gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), insan korionik gonadotropin (hCG), insan menopozal gonadotropin (hMG), arıtılmış folikül uyarıcı hormon (FSH) preparatları, rekombinan FSH (rFSH), selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs) ve aromataz inhibitörleri (AIs) tedavide kullanılabilir. Cochrane analizine göre tedavide hCG, hMG, pFSH veya rFSH kullanımıyla spontan gebelik oranlarında (16%), kontrol grubuna (7%) göre anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Gonadotropin tedavisiyle serum testosteron düzeyinde artış fertilite olasılığını artırmaktadır. Bununla

**Tablo 1.** Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2024 Erkek infertilitesi Kılavuzu önerileri

Öneri	Kanıt düzeyi
Doğumsal nedenler de dahil sekonder hipogonadizme yol açan hipogonadotropik hipogonadizm tedavisi başlangıç hCG ve sonrasında FSH, recFSH veya GnRH ile tedavi edilmelidir.	Güçlü
Hipogonadotropik hipogonadizmde spermatogenezi uyarmak için hCG, hMG, recFSH ve idrar yolu FSH preparatları kullanılabilir.	Güçlü
Hipogonadotropik hipogonadizmin GnRH ile tedavisi diğer tedavi yollarına göre daha pahalı olmakla birlikte ek bir avantaj sağlamamaktadır.	Güçlü
FSH düzeyi normal sınırlarda idiopatik oligospermik erkeklerde FSH tedavisi spermatogenezin iyileşmesine katkısı olabilir.	Zayıf
İdiopatik infertil erkeklerde ve testisten sperm eldesi öncesi yüksek doz FSH tedavisi önerilmemelidir.	Zayıf
Erkek infertilitesinde eksojen testosteron tedavisinin yeri yoktur.	Güçlü
Fertilite (gebelik) düşünülmeyen primer ve sekonder hipogonadizm tedavisinde testosteron tedavisi düşünülmelidir.	Güçlü
Hiperprolaktinemi varlığında dopamin agonistleri ile tedavi spermatogenezi iyileştirebilir.	Güçlü

birlikte gonadotropin tedavisinin erkek infertilitesinde kullanımına bağlı yan etkiler, tedavi ile testosteron düzeyinde aşırı artış ve doz protokollerinin tam olarak oluşturulamaması kullanım dezavantajlarıdır.

Hipogonadotropik hipogonadizmin ilk basamak tedavisinde hCG ve gereğinde hMG kullanılabilir. Hipotalamik orijinli hipogonadotropik hipogonadizm durumlarında uzun süreli GnRH tedavisi spermatogenezin indüksiyonu için gonadotropinler kadar etkindir (Tablo 1). Genelde kullanılan gonadotropin tedavisi 1500-2000 I.U. hCG'nin haftada 2-3 kez intramuskuler ya da subkutan yolla bir yıla kadar kullanılması şeklindedir. Son zamanlarda hCG'ye bağlı otoantikör gelişen olgularda rekombinant hCG tedavisi ile (haftada 2 kez 125-250 mIU) serum total testosteron düzeyi artırılabilir. Bu şekilde testosteronun yeterli artışı sonrası hCG tedavisinin 4-6. ayında hCG tedavisine ek olarak üriner veya rekombinant folikül uyarıcı hormon (FSH) tedaviye eklenir. Rekombinant FSH, haftada 2-3 kez olmak üzere subkutan yolla 100-150 I.U. olarak 6-18 ay kullanılabilir. Bu tedavi ile spontan gebelik oluşabileceği gibi, gebeliğe ulaşılamayan olgularda sperm parametrelerindeki iyileşme ile ejakülattaki sperm sayısına göre üremeye yardımcı tedavi yöntemleri uygulanır.

Hipergonadotropik hipogonadizmin tanısı FSH ve luteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksekliği ile birlikte serum total testosteron düzeyinin düşüklüğü ile konulur. Serum total testosteron düzeyinin 300 ng/dl'den daha az olduğu durumlarda testisten sperm elde etme başarısı azalacağından serum total testosteron düzeyini 300 ng/ml üzerine yükseltme tedavisi uygulanmalıdır.

Hiperprolaktineminin tedavisinde dopamin agonistlerinden kısa etkili olan bromokriptin (2.5-10 mg, 2-4 doza bölünme) ve uzun etkili sentetik ajan olarak

kabergolin (0.5 mg, haftada 2 kez) kullanılmaktadır. Hiperprolaktinemi tedavisi sonrası serum prolaktin ve testosteron seviyeleri mutlaka izlenmelidir. Semen parametreleri normale dönmeyen erkeklerde infertilitenin diğer nedenleri araştırılmalıdır.

## GENİTAL İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ:

İnfertil erkeklerin % 10-20'sinde lökospermi vardır. Erkek genital infeksiyon varlığının doğal yolla gebeliği engellediği tam olarak kanıtlanamamış olsa da, genital sistem infeksiyonuna ait semptomu olan olguların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 3). Genital salgılarda üretilen mikro-organizmaya göre uygun antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 2a). 35 yaşın altındaki erkeklerde epididimitin en sık nedeni "chlamydia trachomatis" ve "neisseria gonorrhoea"dir. Gonore'de tedavi seçeneği tek doz intramuskuler 1000 mg. seftriakson ile birlikte eşlik edebilen "üreoplazma" etkeni için 10 gün boyunca oral yolla günde 2 kez 100 mg. doksisisiklidir. Sadece "Chlamydia trachomatis" etken ise 10 gün boyunca oral olarak günde 2 kez 100 mg. doksisisiklin yeterlidir. Uygulanan antibiyoterapi ile sperm parametrelerinde anlamlı iyileşme gösterilmekle birlikte tedavinin doğal gebeliğe katkısı net olarak ortaya konamamıştır (EAU Kılavuzu, kanıt düzeyi: 2a).

## Gonadotoksinler:

Değişik mesleklere özgü spesifik gonadotoksinler tanımlanmıştır. Bunlar değişik pestisitler, organofosfatlar, organoklorinler (örneğin DDT), karbamatlar (örneğin karbaril), fumigantlar, herbisitler ve fungisitlerdir. Tedavi stratejisi bu etkenlerden uzak kalma ya da ko-

runmadır. Erkek infertilitesinde endüstriyel ve tarımsal gonadotoksinlere maruz kalımın en aza indirgenmesiyle infertilite riski azaltılabilir. Ayrıca çeşitli organ tümörlerinin tedavisinde uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin fertilitiyi etkilediği bilinmelidir. Fertilitate planlayan erkeklerde bu tedavilerin fertilitate planına göre uygulanması konusunda çiftler bilgilendirilmelidir. Bu olgularda gerekirse kemo-radyoterapi öncesi sperm/testis dokusu dondurma işlemi uygulanmalıdır.

## AMPİRİK TEDAVİ

İnfertilite nedeniyle hekime başvuran çiftlerde çeşitli nedenlerle (doktor veya hasta isteği nedeniyle) ampirik tedavi kullanılma oranları Amerika Birleşik Devletlerinde % 29, Kanada'da % 31, İngiltere'de % 40 ve Türkiye'de % 62'dir.

Belirgin patolojinin saptanamadığı oligospermi ve açıklanamayan infertilite varlığında sonuçları tartışmalı olmakla birlikte ampirik tedavi yöntemleri mevcuttur. Hasta seçimindeki büyük değişkenlik, tedavi sonuçlarının tanımlanmasının standardize edilememesi, yetersiz hasta ve partner değerlendirmesi, tedavi dozunun ve süresinin değişkenliği, kontrol grup yetersizliği ve yetersiz takip süresi nedeniyle ampirik medikal tedavinin etkinliğini değerlendirmek oldukça zordur. Ampirik tedavinin bir parçası olarak da yaşam stili değişiklikleri, kilo kaybı, fiziksel egzersiz, sigara gibi tütün ürünleri ve alkol tüketiminin kesilmesi mutlaka önerilmelidir.

Ampirik tedavi hormonal ve non-hormonal olarak ikiye ayrılır. Hormonal tedaviler içinde GnRH tedavisi, gonadotropinler, testosteron tedavisi, antiöstrojen tedavi, selektif östrojen reseptör modülatörleri olarak kломifen sitrat ve tamoksifen sitrat, aromataz inhibitörleri, büyüme hormonu ve klonidin sayılabilir. Hormonal olmayan ampirik tedaviler ise; karnitin, oral kallikrein, folat, koenzim Q10, çinko, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, pentoksifilin, antioksidanlar, alfa blokerler ve mast hücre inhibitörleridir.

## Gonadotropinler:

İdiyopatik infertilite tedavisinde spermatogenezi uyararak ve üremeye yardımcı tedavi yöntemleri başarısını artırmak amacıyla hCG, hMG, RecFSH ve reLH preparatları kullanımı sonrası sperm parametrelerinde anlamlı iyileşme çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Ancak plasebo kontrollü prospektif çalışmaların azlığı idiyopatik infertilitede gonadotropin tedavisini tartışmalı hale getirmektedir.

## Antioksidanlar:

Oksidatif stresin son ürünü olan serbest oksijen radikallerinin semende artışı idiyopatik infertilitenin en önemli nedeni olarak kabul edilir. Güncel çalışmalarda fertil erkeklere göre infertil erkeklerin semenlerinde karnitin, L-asetil karnitin, folat, çinko ve koenzim Q10 düzeyinin anlamlı oranda düşük bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca semende folat seviyesi düşüklüğünde artmış sperm DNA hasarı saptanmaktadır. Folat seviyesi yükseldikçe DNA fragmantasyon indeksinde azalma fertilizasyon ve gebelik oranlarını artırmaktadır. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalardan oluşan metaanalizde L-karnitin ve L-asetil karnitin tedavisinin spontan gebeliği 4.1 kat artırdığı saptanmıştır. Metaanalizde saptanan bu iyileşme son yıllarda karnitin ve L-asetil karnitin gibi sperm canlandırıcıların serbest oksijen süpürücülerini azaltarak sperm DNA hasarını azaltması bu tedaviyi son yıllarda çok popülerize etmiştir. Cochrane sistematik derlemede 2876 çiftin içerdiği 34 randomize kontrollü çalışmada üremeye yardımcı tedavi öncesi kullanılan antioksidan tedavi ile gebelik ve canlı doğum oranlarında kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır. Bununla birlikte EAU infertilite kılavuzunda antioksidanların sperm parametreleri üzerine olumlu iyileşme göstermesine rağmen ampirik tedavi olarak kullanılmasını zayıf öneri olarak desteklemektedir.

Sperm DNA hasarının erkek infertilitesinde önemi profesyonel dernek kılavuzlarında aşağıdaki şekilde özetlenmektedir:

1. Kapsamlı bir negatif tanısal çalışmaya dayanan açıklanamayan veya idiyopatik infertilitesi olan tüm erkeklerde sperm DNA hasarı (SDF) testi yapılmalıdır.
2. SDF testi, geleneksel semen parametrelerinden bağımsız olarak herhangi bir tekrarlayan gebelik kayıplarında çalışmasında endikedir.
3. Açıklanamayan infertilite varlığı ve Üremeye yardımcı tedavi yöntemleri başarısızlığı durumunda 40 yaşın üzerindeki erkeklerde ve yüksek SDF için risk faktörleri olan erkeklerde, kadın partnerin normal bir incelemeye sahip olması koşuluyla SDF testi önerilmektedir.
4. SDF'nin yönetimi, altta yatan nedenlerin ve risk faktörlerinin ele alınmasını, yaşam tarzı değişikliği stratejilerini, sık ejakülasyon (12-24 saat) ve bilinen risk faktörleriyle ilişkili olgularda ampirik antioksidanları içerir. Bu stratejiler erkek infertilitesi tekrarlayan gebelik kayıpları, IUI (intrauterin inseminasyon) başarısızlığı ve yardımcı üreme teknikleri başarısızlığı ile ilişkili yüksek SDF için önerilmektedir.



**Tablo 2.** Meta-analizlerde antioksidan tedavisinin fertilité sonuçlarına etkisi

Sonuç	Agarwal ve ark, 2023 meta-analizi		Cochrane meta-analizi	
	Sonuçlar	Çalışma sayısı	Sonuçlar	Çalışma sayısı
Spontan gebelik oranı	1,97 kat artış	1,355 (16 RCT)	2,97 kat artış	786 (11 RCT)
Canlı doğum oranı	1,21 kat artış	388 (4 RCT)	1,79 kat artış	750 (7 RCT)
Düşük oranı	1,01 kat artış	459 (4 RCT)	1,74 kat artış	247 (3 RCT)
Sperm konsantrasyonu	5,93 mil/mL ortalama fark	4.310 (36 RCT)	Genel etki değerlendirilmemiştir	3,456 (26 RCT)
Progresif sperm hareketliliği	%7,21 ortalama fark	2,345 (20 RCT)	Genel etki değerlendirilmemiştir	1.523 (15 RCT)
Toplam sperm hareketliliği	%7,52 Ortalama artış	4.452 (36 RCT)	Genel etki değerlendirilmemiştir	3,456 (25 RCT)
Sperm morfolojisi	%3,28 ortalama fark	1.828 (18 RCT)	Değerlendirilmemiş	Değerlendirilmemiş
Sperm DNA parçalanması	-0,63 standartlaştırılmış ortalama fark	135 (3 RCT)	-5,0 standartlaştırılmış ortalama farkı	254 (6 RCT)
Seminal total antioksidan kapasite seviyeleri	1,87 ortalama fark	316 (6 RCT)	Değerlendirilmemiş	Değerlendirilmemiş
Seminal malondialdehid asit seviyeleri	-0,39 ortalama fark	403 (7 RCT)	Değerlendirilmemiş	Değerlendirilmemiş

Tablo 2’de infertil erkeklerde antioksidan tedavisinin doğal sonuçları ve semen parametreleri üzerine etkisinin randomize kontrollü çalışmalarda sistematik incelemesi ve meta analizinin karşılaştırması incelenmektedir.

### Selektif östrojen reseptör modülatörleri:

İdiyopatik kaynaklı infertil erkeklerin tedavisinde selektif östrojen reseptör modülatörleri ampirik olarak kullanılmıştır. Etki mekanizmaları hipotalamus düzeyinde östrojen reseptörlerini bloke ederek GnRH salgısının artmasıyla hipofizer uyarılmanın sağlanması üzerinedir. Çalışmalar tamoksifenin sperm motilite veya morfolojisi üzerine etkisi olmadığını, sperm sayısında ise artırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Tamoksifen ile yapılan çalışmalarda % 0-40 gebelik oranı bildirilirken, kontrollü çalışmalar gebelik oranlarını artırmadığını göstermiştir. Tamoksifen ve düşük doz androjenin kombine kullanımının sinerjik etkisi ile sperm motilite ve dansitesinde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Tamoksifenin sperm parametrelerinde ve gebelik oranlarında anlamlı düzelmeye yaptığını veya yapmadığını gösteren birçok çalışmanın bulunması nedeniyle seçilmiş hastalarda etkili olabileceği düşünülmektedir.

### Aromataz inhibitörleri:

Son yıllarda popüler olan teori östrojen / testosteron oranındaki artış lehine dengesizliğin sperm üretiminde bozulmaya yol açmasıdır. Aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek serum ve intratestiküler testosteron seviyesini artırır ve spermatogenezini düzeltirler. Ülkemizde piyasada olmayan testolaktan meme kanseri tedavisinde kullanılan bir aromataz inhibitörüdür. İdiyopatik oligospermide günlük 100 mg.- 2 gr. dozlarında, oral, 6-12 saatte bir kullanılır. Sperm motilitesi ve semen hacmi üzerine belirgin etkisi bulunmamaktadır. Önemli bir yan etkisi yoktur. Ülkemizde piyasada bulunan aromataz inhibitörleri ise anastrozol ve letrozol’ dür. Östrojen/testosteron oranı artan, bir başka deyişle testosteron/östradiol oranının 10’un altında (Normali > 15) olduğu olgularda kullanılır. Oligospermik erkeklerde iyi tolere edilen ve güvenilir bu ilaçlardan anastrozol’ün günlük tedavi dozu 1 mg, letrozol’ün günlük tedavi dozu 2.5 mg’dır. Tedavi süresince serum testosteron, östrojen, testosteron/östradiol oranı, karaciğer fonksiyon testleri ve semen analizi takibi yapılır. Bununla birlikte aromataz inhibitörleri kullanımına bağlı % 15.2 yan etki sıklığı bildirilmektedir. Bu yan etkiler azalmış libido, subklinik karaciğer yetmezliği, ciltte kızarıklık, baş ağrısı ve diğer rahatsızlıklardır.

## ANEJAKÜLASYON TEDAVİSİ

Ejakülasyonun gerçekleşmemesi olan ejakülatör yetmezlik veya anejakülasyon, diyabet, multipl skleroz, abdominal-pelvik cerrahi ve spinal kordon yaralanmasına bağlı pelvik sinirlerin hasarı sonucu veya psikojenik nedenlerden dolayı oluşabilir. Penil titreşimli stimülasyon ve rektal prob yardımıyla elektroejakülasyon, anejakülasyonun tedavisinde sıklıkla uygulanan yöntemlerdir.

Spinal kordon yaralanmasına sahip erkeklerde semende artmış sitokinler ve “caspase” aktivitesi vardır. Yaralanmadan 24 saat kadar kısa bir süre geçmesine rağmen testis ve epididimde inflamatuvar süreç başlamaktadır. Oksidatif strese artış ile doğru orantılı testosteron üretiminde azalma da görülmektedir. Yine oksidatif stresin artışıyla ters orantılı olarak sperm motilitesinde azalma olmaktadır.

### Penil vibratör stimülasyonu:

Anejakülasyon tedavisinde penil vibratör uyarısı, invaziv olmayan, ucuz, güvenli ve kolay uygulanabilen bir işlem olması nedeniyle birinci basamak tedavidir. Vibratörün yaklaşık 10 dakika süre ile penis dorsal kısım veya frenulumu uygulanması ile yapılır. Aralıklı uygulama veya antegrad ejakülasyonun oluşmasına kadar da devam edilebilir. Antegrad ejakülasyonun oluşmadığı olgularda elektroejakülasyona geçmeden önce nadiren ikinci vibratörün de kullanıldığı ve bu şekilde antegrad ejakülasyonun oluştuğunu bildiren olgu sunumları mevcuttur. Penil vibratör stimülasyonu uygulaması ile olguların %15-86'sında antegrad ejakülasyona ulaşılmıştır.

Spinal kordon yaralanmasına bağlı anejakülasyon olgularında ayrıca retrograd ejakülasyon olasılığı elektroejakülasyon kadar yüksek olmamakla birlikte penil vibrasyon uygulama öncesi mesane alkali ortama getirilmesi işlemi uygulanmalıdır. Spinal kordon yaralanma seviyesinin T6 üzeri olduğu olgularda otonomik disrefleksi riski de yüksektir.

### Elektroejakülasyon:

Elektroejakülasyon, rektal prob yardımıyla pelvik düz kas sinirlerin elektriksel uyarısı ile prostat ve seminal vezikül sıvısıyla birlikte uyarılmasına bağlı antegrad ejakülasyonun sağlanmasıdır. Anejakülasyon olgularında birinci basamak tedavi olan penil vibrasyonun başarılı olmadığı olgularda ikinci basamak tedavisi olarak kullanılır. Elektroejakülasyon uygulamasıyla antegrad ejakülasyon sağlanamayan olgularda retrograd ejakülasyon varlığından şüphelinmeli ve bir üret-

ral kateter yardımıyla toplanan idrar santrifüj edilerek sperm varlığına bakılmalıdır. Elektroejakülasyon uygulaması sırasında özellikle T6 kesisi üstü spinal kordon yaralanmasına sahip olgularda ani hipertansiyon riskine karşı işlem hemen öncesi nifedipin verilmelidir. Elektroejakülasyon uygulaması ile çeşitli yayınlarda olguların % 64-92'sinde antegrad ejakülasyon başarıyla gerçekleşmiştir. Elektroejakülasyona bağlı minimal yan etkiler çizgili kasların istemsiz kasılması, istemsiz işeme ve ereksiyon, kan basıncında artış ve dartos kasların kontraksiyonlarıdır.

## RETROGRAD EJAKÜLASYON VE TEDAVİSİ

Retrograd ejakülasyon, ejakülasyon sırasında semenin kısmi veya tam olarak mesaneye geri akışı olarak tanımlanır. İnfertilite ile başvuran erkeklerin % 0.3-2'sinde retrograd ejakülasyon saptanır. Kısmi olgularda semen hacminde azalma ve komplet olgularda antegrad ejakülasyonun hiç olmaması (kuru ejakülasyon) şeklinde hissedilir. Nörolojik hasara bağlı retrograd ejakülasyon kontrolsüz diyabet, multipl skleroz, sinir koruyucu yapılmayan retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ve spinal kordon yaralanmasına bağlı olmaktadır.

Retrograd ejakülasyon tanısı için ejakülasyon sonrası mesanedeki idrarın santrifüjü yapılır. Postejakülatör idrarın santrifüj sonrası mikroskop altında yüksek büyütmede her sahada 10-15 sperm varlığı veya analizde toplamda 1 milyon ve üzeri sperm varlığı retrograd ejakülasyon olarak kabul edilir. Elde edilen spermle uygulanan IVF ile gebelik oranları % 25-40 civarındadır.

Antegrad ejakülasyonu sağlamak amacıyla alfa-adrenerjik agonistler veya antikolinergikler retrograd ejakülasyon tedavisinde kullanılabilir. Mesanedeki idrarın sodyum bikarbonat ile alkalizasyonu sonrası boş mesaneye sperm medyumunu verilmesi sonrası mesanedeki sıvının alınmasıyla sıvıdaki spermin canlılığı sağlanmış olur. Mesane sıvısından elde edilen canlı sperm miktarına göre üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılabilir.

## OBSTRÜKTİF OLMAYAN AZOSPERMİDE SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ ÖNCESİ MEDİKAL TEDAVİNİN YERİ VAR MI?

Subfertiliteyle başvuran erkeklerin yaklaşık %4-10'unda azospermi saptanır. Azospermik erkeklerin bir kısmı medikal veya cerrahi yolla tedavi edilebilmesine karşın tedavinin başarısız veya mümkün olmadığı olgularda üreme kanalından sperm elde edilerek üremeye yardımcı tedavi yöntemleri kullanılır.

Azospermik erkeklerin üçte birinde obstrüktif nedenler, üçte ikisinde obstrüksiyon dışı nedenler saptanır. Obstrüktif olmayan azospermik olgularda testiküler sperm elde etme işlemi öncesi spermatogenez uyarma amacıyla hormonal tedavi verilen çalışmalar mevcuttur. Hormonal tedavideki amaç serum total testosteron düzeyinin endojen yolla artırılmasına yöneliktir. Bu amaçla hipofizer yolla uyarılma amaçlı gonadotropinler ve aromatazasyonun önlenmesi amacıyla kullanılan aromataz inhibitörleri en sık kullanılan farmakolojik ajanlardır.

Çeşitli çalışmalarda gonadotropinler olarak FSH, LH, hCG ve hMG preparatları kullanılmış ve testisten sperm elde etme oranlarında iyileşme bildiren çalışmaların çokluğu yanında, faydasının olmadığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Gonadotropin tedavisi ile ilgili çalışmalarda daha fazla fayda sağlanan olgu grubu testis biyopsilerinde hipospermatogenez ve spermatid düzeyinde maturasyon duraklaması saptanan olgulardır. Tablo 3'te testisten sperm elde etme işlemi öncesi spermatogenez uyarma amaçlı kullanılan farmakolojik ajanlar ve önerilen dozları belirtilmektedir. Çalışmalar, önceden başarısız TESE'ye sahip olgularda aromataz inhibitörleri kullanımıyla sperm bulma oranlarında, fertilizasyon ve gebelik elde etme oranlarında anlamlı artış sağlandığı yönündedir.

Klinefelter sendromu da dahil olmak üzere nonobstrüktif azospermikli 1706 hasta ile yapılan 22 çalışmadan oluşan sistematik bir inceleme ve meta-analizde, hormonal tedavi ile 1,96 kat daha yüksek testiküler sperm elde etme oranı sağlanmıştır. Bununla birlikte yalnızca hipergonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerden oluşan 4 çalışmada, hormonal tedavi ile 1.73 kat daha yüksek testiküler sperm elde etme oranı sağlamış ancak

istatistiksel olarak bir anlamlılık ortaya koyamamıştır. Birkaç çalışmada hCG, rFSH ve aromataz inhibitörlerinin kombinasyon tedavisi sonuçlarını bildirmiştir ve tüm bu çalışmalar kontrol gruplarına kıyasla sperm elde etme, gebelik veya canlı doğum oranlarında iyileşme bildirmiştir. Literatürdeki en büyük hipergonadotropik hipogonadal kohortta (n:542), HCG ve saflaştırılmış ürener FSH ile tedavi, kontrollere kıyasla sperm elde etme oranında önemli bir artış sağlamış, ancak gebelik ve canlı doğum oranları kontrollerden farklı olmamıştır (Peng ve ark 2022). Kanıt eksikliği nedeniyle, profesyonel toplulukların klavuzlarında bu konuyla ilgili herhangi bir öneri sunulmamıştır.

10 çalışmadan oluşan bir meta-analizde letrozol veya anastrozol, sperm yoğunluğunda, toplam sperm sayısında, serum FSH, LH ve toplam testosteronda anlamlı iyileşme sağladı fakat libido azalması, subklinik karaciğer fonksiyon bozukluğu, deri döküntüsü baş ağrısı ve diğer rahatsızlıklar dahil olmak üzere %15,2 yan etki oranına sahiptir. Bununla birlikte, bu ilaçları genellikle 6 aydan daha uzun süre almak gerekir ve gerçek klinik etki, özellikle azospermisi olan erkeklerde, ejaküle edilen semen parametrelerinde önemli bir iyileşmeye dönüşmeyebilir. Del Giudice ve arkadaşları, 517 hastayı içeren 8 çalışmadan oluşan bir başka meta-analizde, steroidal (testolakton) veya nonsteroidal (anastrozol ve letrozol) aromataz inhibitörlerinin, güvenli bir tolere edilebilirlik profili ile değerlendirilen tüm hormonal ve seminal sonuçları istatistiksel olarak iyileştirdiğini bildirmiştir. Azospermik olgularda aromataz inhibitörleri ile tedavi 6 aydan uzun süre planlanmalıdır.

Sonuç olarak düzeltilebilir patolojisi saptanmayan infertil erkeklerin bir kısmında medikal tedaviye gerek-

**Tablo 3.** Testisten sperm elde etme işlemi öncesi spermatogenez uyarma amaçlı kullanılan farmakolojik ajanlar ve önerilen dozları

Tedavi ajanları	Önerilen dozları
<b>Gonadotropinler</b>	
İnsan korionik gonadotropin (hCG)	1500–5000 IU, 2–3 kez/hafta, subkutan yolla
Rekombinan hCG	250 IU, 2 kez/hafta, subkutan yolla
Ürener FSH	75–150 IU, 2–3 kez/hafta, subkutan yolla
Rekombinan FSH	75–150 IU, 2–3 kez/hafta, subkutan yolla
İnsan menopozal gonadotropin (hMG)	75–150 IU, 2–3 kez/hafta, subkutan yolla
<b>Anti-östrojenler</b>	
Klomifen sitrat	25–50 mg, 2 kez/gün, oral yolla
Tamoksifen	10 mg, 2 kez/gün, oral yolla
<b>Aromataz inhibitörleri</b>	
Anastrozol	1 mg, bir kez/gün, oral yolla
Letrozol	2,5 mg, bir kez/gün, oral yolla

sinim vardır. Erkek infertilitesinin medikal tedavisinde spesifik nedenler tedavi edilebilirken sperm parametreleri ve gebelik oranlarını artırmak amacıyla ampirik medikal tedavi önerilmemektedir. Destekleyici tedaviler arasında sperm canlandırıcıların olumlu etkisi gösterilmiştir. Ampirik destek tedavisi (L-karnitin, asetil L-karnitin, selenyum, koenzim Q10, çinko ve folik asitten oluşan kombinasyon tedavisi) spontan gebelik şansını isteyen veya üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde gebelik olasılığının artmasını isteyen çiftlerde faydalı olabilir (EAU kanıt düzeyi zayıf).

## KAYNAKLAR

- Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. European Association of Urology guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: the 2024 update.
- Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part 2. *Fertil Steril.* 2021;115(1): 62-68.
- World Health Organization (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edn. WHO press, Geneva.
- Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol* 3(1): 9-16, 2014.
- Wang C, Swerdloff RS. Treatment of male infertility. [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)
- Tek M, Çayan S: Azoospermik olgunun değerlendirilmesi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 232-237, 2004.
- Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril.* 95: 809-811, 2011.
- Efesoy O, Çayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male factor infertility at a single university hospital. *J Androl.* 30(6):679-684, 2009.
- Ross C, Morriss A, Khairy M, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 20:711-713, 2010.
- Wang C, Swerdloff RS. Treatment of male infertility. [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)
- Çayan S, Lee D, Conaghan J et al. A comparison of ICSI outcomes with fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from the same couples. *Hum Reprod.* 2001; 16: 495-9.
- Orhan I, Onur R, Çayan S, Koksall IT, Kadioğlu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *BJU Int.* 1999; 84: 1050-3.
- Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril.* 95: 809-811, 2011.
- Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl.* 2017;19(1):80-90.
- Çayan S, Yaman Ö. Administration of pharmaceutical agents prior to testicular sperm extraction procedures: A meaningful or meaningless approach? *Curr Pharm Des.* 2020; Doi: 10.2174/1381612826666200213095737.
- Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillon W, Minhas S, Jayasena C. The role of hormone stimulation in men with nonobstructive azoospermia undergoing surgical sperm retrieval. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; e4896-e4906.
- Gupta S, Sharma R, Agarwal A, et al. A comprehensive guide to sperm recovery in infertile men with retrograde ejaculation. *World J Mens Health.* 2021; Doi: 10.5534.
- Amorini AM, Listorti I, Bilotto G, et al. Antioxidant-based therapies in male infertility: Do we have sufficient evidence supporting their effectiveness? *Antioxidants.* 2021; 10: 220-251.
- Zhang X, Ibrahim E, de Rivero Vaccari JP, et al. Involvement of the inflammasome in abnormal semen quality of men with spinal cord injury. *Fertil Steril.* 2013; 99: 118-124.
- Barbonetti A, Vasallo MRC, Pacca F, et al. Correlates of low testosterone in men with chronic spinal cord injury. *Andrology.* 2014; 4: 721-728.
- Ohl DA, Sonksen J, Wedemeyer G, et al. Canine model of infertility after spinal cord injury: time course of acute changes in semen quality and spermatogenesis. *J Urol.* 2001; 166: 1181-1184.
- Brackett NL, Ibrahim E, Iremashvili V, Aballa TC, Lynne CM. Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: An 18-year single center experience. *J Urol.* 2010; 183: 2304-2308.
- Kasum M, Orescovic S, Kordic M, Cehic E, Hauptman D, Ejubovic E, et al. Acta Clin Croat. Improvement of sexual and reproductive function in men with spinal cord lesion. *Acta Clin Croat.* 2018; 57: 149-156.
- Ibrahim E, Lynne CM, Brackett NL. Male fertility following spinal cord injury: An update. *Andrology* 2016; 4: 13-26.
- Di Bello F, Creta M, Napolitano L, Califano G, Passaro F, Morra S, et al. Male sexual dysfunction and infertility in spinal cord injury patients: State of the art and future perspectives. *J Pers Med.* 2022;12: 873-884.
- Gupta S, Sharma R, Agarwal A, Parekh N, Finelli R, Shah R, et al. A comprehensive guide to sperm recovery in infertile men with retrograde ejaculation. *J Mens Health.* 2022;
- Mehta A, Sigman M. Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. *Fertil Steril.* 2015; 104: 1074-1081.
- Fedder J, Kaspersen MD, Brandslun I, Hojgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology.* 2013; 1: 602-606.
- Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril.* 2012; 97: 306-312.
- Cannarella R, Condorelli RA, Mongioli LM, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(12):1517-1525.
- Huijben M, Huijsmans RLN, Lock MTWT, et al. Clomiphene citrate for male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2023;11:987-996.
- Guo B, Li J, Ma Y, et al. Efficacy and safety of letrozole or anastrozole in the treatment of male infertility with low testosterone-estradiol ratio: A meta-analysis and systematic review. *Andrology.* 2022;10:894-909.
- Peng T, Liao C, Ye X, Chen Z, Lan Y, Fu X, An G: Gonadotropins treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: a single-center cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2022, 20:61).
- Guo B, Li J, Ma Y, et al. Efficacy and safety of letrozole or anastrozole in the treatment of male infertility with low testosterone-estradiol ratio: A meta-analysis and systematic review. *Andrology.* 2022;10:894-909.
- Del Giudice F, Busetto G, Berardinis E, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl* 2020; 22 (4): 360-367.

36. Cayan S, Yaman O. Administration of Pharmaceutical Agents Prior to Testicular Sperm Extraction Procedures: A Meaningful or Meaningless Approach? *Curr Pharm Des* 2021; 27(23): 2692-2696.
37. Agarwal A, Cannarella R, Saleh R, Harraz AM, Kandil H, et al: Impact of Antioxidant Therapy on Natural Pregnancy Outcomes and Semen Parameters in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Mens Health*. 2023 Jan;41(1):14-48.

# Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedaviler ve Sperm Elde Etme Yöntemleri

Turgay KAÇAN, Ahmet Halil SEVİNÇ, Ateş KADIOĞLU

## ERKEK İNFERTİLİTESİNDE CERRAHİ TEDAVİLER

Erkek infertilitesinde cerrahi tedaviler infertilitenin etyolojisine göre iki kategoriye ayrılır:

- 1) Kausal tedavi edilebilir patolojiler ve cerrahisi
  - Varikozel- Varikozelektomi
  - Proksimal obstrüksiyon- Vazovazostomi, epididimovazostomi
  - Distal obstrüksiyon- Transuretral ejakülatör kanal rezeksiyonu
- 2) Kausal tedavi edilemeyen patolojiler ve cerrahisi
  - Non-obstrüktif azospermi- mikro-TESE

### Varikozelektomi

Varikozelektomi erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılan en sık cerrahi işlemdir. Varikozel genel nüfusun yaklaşık %15'inde görülürken, anormal semen analizi olan erkeklerin %25'inde ve infertilite nedeniyle başvuran erkeklerin %35-40'ında bulunmaktadır. Primer infertil erkeklerde varikozel insidansı %35-44 olduğu tahmin edilmektedir. Sekonder infertil erkeklerde ise bu oran %45-81'e yükselmektedir. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında varikozelin ilerleyici testis hasarıyla seyrettiği, Leydig hücre fonksiyonlarında azalma ve spermatogenez ile spermiogenezde olumsuz etkilemeyle iliş-

kili olduğu bildirilmiştir. Güncel kılavuzlarda varikozel tedavisi aşağıdaki faktörler bir arada ise önerilmektedir;

- 1) Bir yılı geçmiş infertilite süresi
- 2) Erkek partnerin semen parametrelerinde veya sperm fonksiyon testlerinde bir ya da daha fazla anormal parametre tespit edilmesi
- 3) Varikozelin palpabl olması
- 4) Kadın partnerin fertilité açısından normal veya düzeltilebilir patolojiye sahip olması

Varikozelektominin son yıllarda olan endikasyonları NOA (hipospermatogenez veya geç matürasyon arrest varlığında), testosteron yetersizliğinde ve yüksek DNA kromatin hasarı ile normal semen parametrelerinin varlığı olarak sayılmaktadır. Normal semen değerlerine sahip (yüksek DNA hasarı yokluğunda) veya subklinik varikozeli olan hastalarda ise tedavi önerilmemektedir. Esteves ve ark. ile Kim ve ark. tarafından yapılan meta-analizlerde klinik varikozeli olan (dik pozisyonda ve Valsalva manevrası sırasında maksimum ven çapı >3 mm ve >2 sn venöz reflü olması) anormal semen değerlerine sahip hastaların varikozelektomi sonrası semen parametrelerinde düzelme olduğu gösterilmiştir. Özellikle yüksek dereceli varikozeli olan hastalarda semen parametrelerinde daha fazla düzelme ve gebelik oranlarında artış olduğu belirtilmiştir.

Varikozel tedavisinde cerrahi tedavinin yanında diğer yöntemler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1.

Teknik	Rekürrens %	Komplikasyon
Mikroskopik varikozelektomi	0,4	Hidrosel (%0,4)
Laparoskopik varikozelektomi	3-6	Hidrosel (%7-43)
Açık varikozelektomi	3-13	Hidrosel (%7)
Retrograd embolizasyon	3-11	Hidrosel (%10), Teknik başarısızlık (%7-27)
Antegrad skleroterapi	5-9	Hidrosel (%5,5), Teknik başarısızlık (%1-9)
Retrograd skleroterapi	6-10	Hidrosel (%3,3), Teknik başarısızlık (%6-7,5)

Güncel kanıt düzeylerine göre mikroskopik varikoselektomi en etkili tekniktir, ayrıca daha az rekürrens ve komplikasyon oranlarına sahiptir. Mikroskopik varikoselektomi inguinal veya subinguinal yaklaşımla yapılabilir. İnguinal yaklaşımda daha az venle ilişkili olan eksternal oblik aponevrozun açılması gerekirken, subinguinal yaklaşımda bu aponevrozun açılmasına gerek kalmaz. Bu nedenle subinguinal yaklaşımda daha hızlı ve daha az ağrılı bir iyileşme süreci olur. Ancak subinguinal yaklaşımda daha fazla ven bağlanması ve diseksiyon sırasında daha fazla sayıda arterle karşılaşılması gerekmektedir. Bu yöntemlerin avantajlarının birleştirilip, komplikasyonlarının azaltılması amaçlanarak Wu ve ark tarafından “pulling tekniği” tanımlanmıştır. Bu teknikte subingunal yaklaşımdaki gibi insizyon yapılarak spermatik kord eksternal inguinal halkadan yaklaşık 2-5 cm distale doğru çekilerek midinguinal bölgedeki spermatik kord üzerinde ven bağlama işlemi gerçekleştirilir. Bu teknikle midinguinal bölgede daha az sayıda ve daha kalın venlerin bağlanması mümkün olmaktadır.

NOA hastalarında varikoselektominin başarısını etkileyen en önemli prediktif faktör testis histopatolojisidir. Hipospermatogenez ve geç (spermatid) matürasyon arrest iyi, erken matürasyon arrest ve Sertoli-cell only sendromu (SCO) ise kötü prognostik faktörlerdir. NOA olan erkeklerde varikoselektomi sonrası gebelik oranında artış ve oligozoospermik olan erkeklerde canlı doğum oranında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca klinik varikoseli olan NOA hastalarında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonuçlarını inceleyen bir meta-analizde varikoselektominin hem gebelikte hem de canlı doğum oranında artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmada izole teratozoospermi saptanan hastalarda varikoselektominin etkinliği gösterilmiştir.

### Vazovazostomi-Epididimovastomi

Obstrüktif azoospermi (OA) spermatogenezdeki patolojiden ziyade sperm iletim kanallarında meydana gelen bir obstrüksiyona bağlı olarak ejakülatta sperm bulunmamasıdır. OA azoospermik hastaların %20-40'ını oluşturmaktadır. OA olan hastalarda genellikle normal testis hacmi ile normal hormon profili saptanır. Proksimal obstrüksiyonda fizik muayenede epididim kaudasında nodül ve buna bağlı dilate epididim saptanırken, vaz deferens agenezisi mevcudiyetinde unilateral vaz deferens veya bilateral vaza deferensia palpe edilemez. Veziküloseminalis agenezisi olan hastalarda semen analizinde düşük volüm (<1.5 cc), azoospermi ve asidik ejakulat (pH<7.0) saptanır. NOA olan olgularda ise

genellikle yüksek FSH, normal/yüksek LH ve normal/azalmış testosteron değerlerine düşük testis volümleri eşlik eder. Fizik muayenede, NOA yapan etyolojiye göre (Klinefelter sendromu vb.) bulgular da saptanabilir.

Obstrüktif azoospermi tipik olarak obstrüksiyonun anatomik lokalizasyonuna göre (intratestiküler, epididimal, vazal, ejakülatör kanal veya distal seminal kanalların fonksiyonel obstrüksiyonu) sınıflandırılır. Tedavi obstrüksiyonun seviyesine göre değişmektedir. İntratestiküler OA'da önerilen tedavi seçeneği TESE'dir. Epididimal obstrüksiyona bağlı azoospermi ve iyi over rezervine sahip partneri olan hastalarda ise mikrocerrahi epididimovazostomi (MEV) uygulanabilir. MEV için son yıllarda uç-yan- intususepsiyon yöntemi tercih edilmektedir.

Operasyon sonrası rekanalizasyon 3-18 ay arasında sağlanabilmektedir. Açıklık oranı %60-87, gebelik oranları %10-43 arasında bildirilmiştir. Cerrahi öncesi tüm hastalardan sperm dondurma için epididimal spermatozoa aspirasyonu yapılmalıdır. Uç-yan- intususepsiyon yöntemi yüksek açıklık (>%80) ve düşük kapanma (<%10) oranları tespit edilmiştir. Deferenşiyel arter koruyucu MEV'de standart MEV'ye göre açıklık oranları daha fazla olduğu konusunda çalışmalar mevcuttur (%83,6 vs. %65,2). Robot destekli epididimovazostominin de benzer başarı oranları mevcut olsa da maliyet etkinliği ve uygulama yaygınlığı dezavantajları açısından popülerite kazanmamıştır.

Mikroskopik epididimovazostomide yüksek açıklık oranı için epididimal sıvıda hareketli spermlerin olması, bilateral ve distal anastomoz pozitif prediktif faktörlerdir.

Vaz deferens obstrüksiyonunun en sık edinsel nedeni vazektomidir. Vazektomi uygulanan hastaların yaklaşık %2-6'sı vazektominin geri döndürülmesini istemektedir. Vazektomi sonrası mikrocerrahi vazovazostomi birinci basamak tedavi seçeneğidir. Güncel tedavi yöntemi çift kat anastomoz tekniğidir. Operasyon sırasında epididimal düzeyde obstrüksiyon olup olmadığı da değerlendirilmelidir. İntraoperatif vazal sıvıda spermatozoa olmaması, özellikle kalın diş macunu görünümü epididimal obstrüksiyon düşündürür. Vazektomi süresi arttıkça başarı düşmektedir. Bu durumda mikrocerrahi epididimovazostomi endike olabilir. Başarılı bir vazovazostomi anastomozu için;

- 1) Mukoza-mukoza yaklaştırılması
- 2) Sızdırmaz anastomoz
- 3) Gergin olmayan anastomoz
- 4) İyi kanlanmanın sağlanması
- 5) Sağlıklı mukoza ve kas tabakası
- 6) Atravmatik anastomoz sağlanmalıdır.

Operasyon sonrası 1. 3. ve 6. aylarda semen analizi yapılmalıdır. Altıncı ayda azoospermi hala devam ediyorsa tekrar operasyon düşünülmelidir. Robot yardımcı vazovazostominin benzer başarı oranları mevcuttur ancak maliyet-fayda analizleri standart prosedüre göre daha yüksektir ve bu nedenle popülerite kazanmamıştır.

### Transuretral Ejakülasyon Kanal Rezeksiyonu (TUR-ED)

Distal ejakülasyon kanal obstrüksiyonları (EDO) konjenital ve edinsel olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Konjenital patolojiler ejakülasyon kanallarının atrezi veya stenozu ile Müller ve Wolfian kanal kistleridir. Edinsel patolojiler ise enfeksiyöz, taşla bağlı, travmatik ve uretral girişimlere bağlı gelişen iyatrojenik obstrüksiyonlardır. Obstrüksiyonlar komplet ve parsiyel olmak üzere ikiye ayrılır.

Tanıda en değerli parametre semen analizidir. Özellikle komplet obstrüksiyonlarda düşük semen volümü (<1.4 ml) saptanır. Tanıda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi transrektal ultrason (TRUS)'dur. TRUS'da kistler, dilate seminal veziküller (transvers çap>15 mm), dilate ejakülasyon kanalları (>2,3 mm), ejakülasyon kanalında taş veya peri-ejakülasyon kanal kalsifikasyonu saptanabilecek başlıca patolojilerdir. Parsiyel obstrüksiyonda ise düşük ejakülasyon volümü, izole astenospermi gibi parametreler bulunur.

Distal ejakülasyon kanal obstrüksiyonlarında en sık kullanılan tedavi yöntemi TUR-ED'dir. Prostat tabanında verumontanum 24F loop rezektoskop ile rezektore edilir. Ejakülasyon kanallardan efflux geldiği görüldükten sonra işlem sonlandırılır. 18F Foley kateter konularak 24 saat takip edilir. Orta hat kisti mevcudiyetinde kist dekortike edilir. Rezeksiyon sırasında distal ejakülasyon kanala termal hasar gelmesini önlemek için ejakülasyon kanal ağzında koagülasyondan kaçınılır.

Çeşitli serilerde TUR-ED tedavisiyle, sperm parametrelerinden sayıda %50, volümde %90 artış bildirilmiştir. TUR-ED'den sonra gebelik oranları %20-25'tir. Azoospermik hastaların %60'ında ejakülasyon sperm elde edilir. Azo-oligozoospermik hastaların %38'inde normal semen parametreleri bildirilmiştir. Parsiyel obstrüksiyonda başarı daha yüksektir. TUR-ED sonrası komplikasyon oranı %4-26 arasında gözlenmiştir. Bu komplikasyonlar, restenoz, ejakülasyon kanalları idrar reflüsü, kanama, enfeksiyon (sistit, epididimit) ve retrograd ejakülasyondur. Semen volümünde artış saptanan ancak ejakülasyon sperm çıkmayan hastalarda proksimal darlık düşünülüp tedavi uygulanmalıdır. Postoperatif fibrozise bağlı %4 hasta işlem öncesi oligozoospermi mevcut iken azoospermi gelişebilmektedir.

### Transüriküler Seminal veziküloskopi (TSV)

Yang ve ark. 2002 yılında TSV tekniğini ilk tanımlayanlar olmuştur. Bu teknikte 6 veya 9F veziküloskop ile ejakülasyon kanalının doğal orifisinden veya olası orifis bölgesinin insizyonu yoluyla retrograd bir şekilde ilerlenmesi amaçlanmıştır. Ancak ejakülasyon kanalının distal çapının 0.3 mm olduğu düşünüldüğünde bu yöntemde kullanılan alet çaplarının anatomiye uygun olmadığı ve komplikasyonlara yol açacağı görülmektedir. İlerleyen teknolojik gelişmeler ile seminal veziküllere ve vas deferense ilerlemeyi sağlayabilecek 1 Fr kalınlığında, 3000 piksel görüntü kalitesinde vezikülovazoskopi üretilmişse de rutin uygulamaya konulamamıştır.

### Müller kisti Aspirasyonu

Müller kanal kistleri konjenitaldir ve sperm ihtiva etmezler. Ejakülasyon kanalla herhangi bir anatomik ilişki olmadığı için lokal anestezi ve TRUS rehberliği altında kistin tek seferlik aspirasyonu ile tedavi edilebilir.

## SPERM ELDE ETME YÖNTEMLERİ

Azoospermi, infertil erkeklerin yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Azoospermi saptanan hastaların %40'ında OA, %60'ında ise NOA saptanmaktadır. Sperm elde etmek için OA'de obstrüksiyonun lokalizasyonuna göre TURED, VV, VE gibi tedaviler kullanılırken, bu yöntemlerin uygun olmadığı durumlarda TESA veya TESE kullanılır. NOA'da ise yardımcı üreme tekniklerinde kullanılmak üzere sperm elde etmek için farklı yöntemler kullanılmaktadır.

Genel olarak sperm elde etme yöntemleri şunlardır;

- 1) Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)
- 2) Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)
- 3) Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)
- 4) Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)
- 5) Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE)

Konvansiyonel ve mikrocerrahi TESE NOA tedavisinde seçkin yöntemdir.

**1) Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA):** PESA özellikle vas deferens agenezisi durumunda ve vas deferensin cerrahi rekonstrüksiyonunun mümkün olmadığı diğer durumlarda endikedir. Bu yöntem teknik olarak TESA'ya benzemektedir. TESA'dan farklı



olarak aspirasyon epididimden yapılmaktadır. Vasküler yaralanma ve hematoma gelişme oranlarının diğer yöntemlere göre daha yüksek olması ve yeterli sperm elde edilememesi yöntemin dezavantajıdır.

**2) Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA):** MESA için en uygun hasta grubu rekonstrüksiyona uygun olmayan konjenital bilateral vaza deferensia agenezisi (CBAVD) saptanan hasta grubudur. Genel veya lokal anestezi ile uygulanabilirken, m-TESE’de olduğu gibi mikroskop ve mikrocerrahi deneyimi gerektirir. Teknik olarak, 2-3 cm’lik skrotal insizyonla testis doğurtulur. Tunika vajinalis açılarak epididime ulaşılır. Epididim tunikası 15- 20x büyütmeyle altında sedef renkli dilate tubüllerin üzerinden açılır. Dilate tubüller mikro makas ile açılarak sperm elde edilir veya eritrosit kontaminasyonunu engellemek için 24G anjiocath trokarı ile tubül ponksiyone edilir. Testis ve epididim hafifçe komprese edilip gelen sıvı miktarı arttırılabilir. MESA ile genellikle hem sperm dondurma hem de IVF/ICSI için yeterli sperm alınabilmektedir ( $\approx$  15-95 milyon sperm).

**3) Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA):** Lokal anestezi altında, spermatogenezin normal olduğu hastalarda uygulanır. Skrotal ciltten iğne ile testis içinden aspirasyon yöntemine dayanır. Sperm elde etme oranı %90’a ulaşır. Komplikasyon görülme oranı az olup, çoğunlukla skrotal hematoma ve skrotal ağrı görülür. TESE ile karşılaştırıldığında başarı oranının düşük olması nedeniyle NOA’lı hastalarda uygulanması önerilmemektedir.

**4) Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (c-TESE):** Testislerden optik büyütme kullanmadan sperm elde etme işlemidir. NOA’da, testiste sperm üretiminin heterojen dağılımı nedeniyle farklı bölgelelerinden örneklemeler gereklidir. Bir testiste sperm bulunmadığında diğer testise geçmek gereklidir. Diğer tekniklere göre komplikasyon gelişme oranı daha yüksek ve başarı oranı düşüktür.

**5) Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE):** m-TESE konvansiyonel TESE’ye göre uzun öğrenme eğrisi, operasyon süresinin uzun olması ve mikroskop kullanma yeteneği gerektirmesi ile farklılık göstermektedir. m-TESE’de testis parankimi 15-20x büyütme altında incelenir. Spermatogenez olan tubüller diğerlerine göre daha geniş, opak ve beyaz olarak görülür. Avantajları az miktarda testis dokusu elde edilmesi ve düşük komplikasyon oranıdır. Konvansiyonel TESE ile sperm bulma oranı %35 iken, m-TESE ile bu oran

%52’ye kadar çıkmakla birlikte son yapılan çalışmalarda sperm elde etme oranları arasında fark bulunmadığı bildirilmeğe de SCO sendromlu hastalarda başarı oranı daha yüksek bulunmuştur. Teknik olarak genel veya regional anestezi altında uygulanır. Skrotum orta hattından 4 cm insizyon yapılarak testise ulaşılır. Testis damarları ön yüzde transvers olarak seyrettiğinden transvers insizyon ile daha az damar hasarı izlenir. Ancak daha geniş yüzey elde etmek için longitudinal insizyon yapıldıktan sonra testis dokusu transvers olarak disseke edilerek tüm alanlar detaylı şekilde incelenebilir.

TESE işleminde sperm bulma oranlarını etkileyen faktörler şunlardır;

1. Cerrahi öğrenme eğrisi: m-TESE sonuçları ilk 50 vakadan sonra istatistiksel olarak artmaktadır.
2. Testis histopatolojisi: NOA’lı erkeklerde sperm elde etmede en önemli prediktif faktördür. Sertoli cell only sendromu (SCOS) saptanan hastalarda ortalama m-TESE ile %37 ve TESE ile %14, maturasyon arresti saptanan hastalarda m-TESE ile %49 ve TESE ile %27, hipospermatogenez saptanan hastalarda ise m-TESE ile %85 ve TESE ile %73 oranlarında sperm bulma oranları bildirilmiştir.
3. Y kromozom delesyonları: NOA hastalarında artmış kromozomal, genetik ve Y kromozom anomalileri riski nedeniyle genetik testler yapılmalıdır. Genetik anomali saptanan hastalarda ICSI öncesi genetik danışmanlık sağlanmalıdır. Y kromozomunun kısa kolunda spermatogenez ile ilgili olan AZFa, b ve c bölgeleri bulunmaktadır ve bu bölgelerde ortaya çıkan delesyonlar fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir. Azoospermik hastalarda sıklığı %8-12’dir. Komplet AZFa delesyonunda SCOS görülürken, komplet AZFb delesyonunda erken maturasyon arrest veya SCOS görülmektedir. AZFc delesyonu olan hastaların %70’inin ejakulatında sperm bulunmaktadır fakat tipik olarak 1milyon/cc’nin altındadır. AZFc delesyonu olan azospermik hastalarda sperm bulma oranı ise %50-60 arasındadır. AZFc delesyonu sperm elde etmede iyi prognostik faktörken, AZFa ve b delesyonları kötü prognostik faktörlerdir. Komplet AZFa ve b delesyonlarında sperm bulunamazken, parsiyel AZFa ve b delesyonlarında sperm bulunabilmektedir. m-TESE’de matur spermatozoa bulunamayan hastalarda elde edilen round spermilerin enjeksiyonu denenmiş başka bir yöntemdir. Ancak sonuçlar beklentilerin altında kalmıştır.

## NONOBSTRÜKTİF AZOOSPERMİDE TESE ÖNCESİ MEDİKAL TEDAVİ

Non-obstrüktif azoospermi olan hastalarda m-TESE öncesi medikal tedavi tartışmalıdır. Hipotalamik-pitüiter aksın disfonksiyonuna bağlı azoospermiyle başvuran erkeklerin çoğu medikal tedaviden fayda sağlamaktadır. Testiküler disfonksiyona bağlı azoospermi hastalarında hedef, medikal tedavi ile hem testosteron hem de FSH düzeylerini arttırarak spermatogenezi uyarmaktır. Kullanılan ilaçlar; klomifen sitrat, gonadotropinler ve aromataz inhibitörleridir. Klomifen sitrat, selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir. Hipotalamusa etki ederek östrojenin bloke edici etkisini ortadan kaldırmakta ve böylelikle FSH ile LH salınımını stimüle etmektedir. Bu etki sonucunda testiküler testosteron üretimi artar. Önerilen tedavi dozu 25-50 mg/gün'dür. hCG, LH analogudur ve Leydig hücrelerindeki LH reseptörlerine bağlanarak testosteron üretimini stimüle eder. Önerilen doz 1500 – 5000 IU/hafta'dır. Aromataz inhibitörleri, testosteronun östradiol (E<sub>2</sub>) dönüşümünü bloke ederek testosteron düzeylerini artırırlar. Bu amaçla aromataz inhibitörleri anastrozol 1mg/gün ve testolakton 100-200 mg/gün dozlarında uygulanmaktadır. Medikal tedavinin potansiyel faydası ile ilgili altta yatan mekanizma kesin olmamakla birlikte, artmış intratestiküler testosteron seviyesinin rezidüel spermatogenik aktivitedeki spermatogonium DNA sentezini ve spermiogenezi uyarak etki ettiği öne sürülmektedir. Aromataz inhibitörleri için hastada serum TT ve E<sub>2</sub> değerlerinin ölçümü sonucu düşük TT (<300 ng/dl) ve düşük TT/E<sub>2</sub> (<10) oranı varsa tedavi önerilmektedir. Tedavide minimum üç ay boyunca TT'nun >450 ng/ dl seviyelerinde ve TT/E<sub>2</sub> oranının >10 olarak kalması için dozları titre edilmelidir. Kontrol semen analizi üç ay sonra yapılmalıdır. TESE tekrar edilebilir bir yöntemdir. İlk TESE ile sperm bulunduğu taktirde tekrarlayan TESE'lerde de sperm bulma oranları yüksektir. Başarısız konvansiyonel TESE sonrası yapılan m-TESE'de %25-44 oranında sperm saptanabilirken, başarısız m-TESE sonrası yapılan ikinci m-TESE'de sperm bulma oranları oldukça düşüktür (%6-10). TESE'nin tekrarlanması planlandığında altı ay beklenmelidir. İdiyopatik NOA'lı hastalarda sperm elde etme şansını arttırmak için hormon stimülasyonu önerilmiştir ancak etkinliği konusunda yeterli kanıt elde edilememiştir. O nedenle günümüzde rutin uygulamada önerilmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Agarwal, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocelectomy in improving

semen parameters: new metaanalytical approach. *Urology*, 2007; 70: 532.

- Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility (abstract). *Fertil Steril*. 2004;82:142-5
- EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2024.
- Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016 Mar-Apr;18(2):246-53.
- Kim, H.J., et al. Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis. *Andrologia*, 2016. 48: 654.
- Ding, H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*, 2012. 110: 1536.
- Johnson D, Sandlow J. Treatment of varicoceles: techniques and outcomes. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):378-384.
- Dursun M, Beşiroğlu H, Aydın R, Kaçan T, Sevinç AH, Kadioğlu A. Is varicocelectomy indicated in infertile men with isolated teratozoospermia? a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2024 Feb 12.
- Campbell-Walsh Urology, 12th Edition 2020.
- Modgil V, Rai S, Ralph DJ, Muneer A. An update on the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *Nat Rev Urol*. 2016 Jan;13(1):13-20.
- Etafy M, Gudeloglu A, Brahmabhatt JV, Parekattil SJ. Review of the role of robotic surgery in male infertility. *Arab J Urol*. 2017 Dec 13;16(1):148-156.
- Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelmann Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Nov 5;25(6):733-757.
- Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev*. 2004;16(5):561-72. 11.
- Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S210-5.
- Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1099-103.e1-3.
- Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):590-3.
- Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Soffer Y, Ron-El R. Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia: a comparative study. *Hum Reprod*. 2002 Dec;17(12):3114-21.
- Mitchell V, Boitrelle F, Pigny P, Robin G, Marchetti C, Marcelli F, Rigot JM. Seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B are not predictive of testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: a study of 139 men. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2147-50.
- Ishikawa T, Nose R, Yamaguchi K, Chiba K, Fujisawa M. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2010 Aug;92(3):1008-11.
- Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm

- extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod.* 2006 Jun;21(6):1551.
21. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology.* 2014 Jan;2(1): 20-4.
  22. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2015 May-Jun;17(3):459-70.
  23. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cile-siz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzich-ristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Salonia A; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guide-lines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021 Nov;80(5):603-620.
  24. Fallara G, Capogrosso P, Pozzi E, Belladelli F, Corsini C, Boeri L, Candela L, Schifano N, Dehò F, Castiglione F, Muneer A, Montorsi F, Salonia A. The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials. *Eur Urol Focus.* 2023 Jan;9(1):154-161.
  25. Tharakan T, Corona G, Foran D, Salonia A, Sofikitis N, Gi-wercman A, Krausz C, Yap T, Jayasena CN, Minhas S. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2022 Aug 25;28(5):609-628.

Şaban Oğuz DEMİRDÖĞEN, İsa ÖZBEY

## 1. ERKEK HIPOGONADİZMİNİN TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ VE SINIFLANDIRILMASI

### 1.1. Giriş ve Tanım

Erkek hipogonadizmi, testosteron (T) eksikliğine ait biyokimyasal kanıtlarla birlikte testosteron eksikliğinin sebep olduğu belirtilerin eşlik ettiği veya etmediği klinik bir sendromdur. Hipogonadizm, testis fonksiyonunun ve androjen üretiminin azalması ve/veya sperm üretiminin bozulması ile ilişkilidir. Hipogonadizm, birden fazla organ fonksiyonunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Androjen eksikliğiyle beraber cinsel istekte azalma, libido kaybı, entelektüel becerilerde azalma, halsizlik, uykusuzluk, osteoporoz, kas ve kemik kitlesinde azalma gibi semptom ve bulgular sık görülür.

### 1.2. Epidemiyoloji

Toplumdaki yaşlı birey popülasyonunun artmasıyla hipogonadizm daha sık görülmeye başlanmıştır. Baltimore Longitudinal Yaşlanma Çalışması'nda (BLSA: The Baltimore Longitudinal Study of Aging) serum total testosteron eşik değerini 325 ng/dL olarak belirlenmiş ve elli, altmış, yetmiş ve seksenli yaşlardaki erkeklerde sırasıyla; % 12, % 20, % 30 ve %50 oranlarında hipogonadizm saptandığı bildirilmiştir. Kronik hastalıklar, obezite ve kullanılan ilaçlar, serum testosteron düzeyinde azalmayı etkileyebilir. Bununla beraber yaşlanmanın obezite, diabetes mellitus ve hipertroidizm gibi kronik medikal durumlardan bağımsız olarak tek başına hipogonadizm için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yakın zamanda yapılan birçok çalışma düşük

testosteron düzeylerinin COVID-19'lu erkeklerde daha sıklıkla daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

### 1.3. Erkek Hipogonadizminin Sınıflandırılması

Mevcut kılavuzlar erkek hipogonadizmini sınıflandırırken yaşlanan erkek hipogonadizmine özel bir atıf yapmakta ve bu konuyu ayrıca ele almaktadır. Genel olarak erkek hipogonadizmi testis fonksiyonunun bozulması (*hipergonadotropik hipogonadizm veya primer hipogonadizm*) veya hipotalamus-hipofiz aksının testisleri yetersiz uyarması (*hipogonadotropik hipogonadizm veya sekonder hipogonadizm*) veya nadiren testosteronun hücresel düzeyde androjen reseptörünü uyarma yeteneğinin azalması nedeniyle oluşabilir.

Primer hipogonadizm, serum T düzeylerinde düşüklük ile beraber artmış gonadotropin düzeyleri ve bozulmuş spermatogenez ile karakterizedir. İdiopatik olabileceği gibi Klinefelter sendromu, kabakulak orşiti, testiküler radyoterapi, kemoterapi, inmemiş testis, ilaçlar, toksinler, sistemik hastalıklar, testiküler travma, testis torsiyonu, varikosel gibi birçok sebep primer hipogonadizm sebebi olabilmektedir.

Sekonder Hipogonadizm, hipotalamus veya hipofizer düzeydeki defektlere bağlı gelişen klinik bir formdur. En sık sebebi prolaktinomalardır. Bunun dışında; ilaçlar, travma, radyasyon, kemoterapi, hipofiz tümörleri, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, genetik hastalıklar sebepler arasında sayılabilmektedir.

Bu bölümde, güncel kılavuzdakilere benzer şekilde özellikle yaşlanan erkek hipogonadizmi ayrıntılı bir şekilde incelenerek, erkek hipogonadizmi ve yönetimi güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

## 2. YAŞLANMAYLA BİRLİKTE TESTİSTE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

### 2.1. Endokrin Testis

Epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmalarda, yaşlanan erkeklerde kademeli olarak serum testosteron düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Yaşlanan erkeklerde testosteron düzeylerinin azalması; andropoz, erkek klimakterik, erkek menapozu, geç başlayan hipogonadizm (LOH: Late onset hypogonadism) ve yaşlanan erkekte parsiyel androjen yetmezliği (PADAM: partial androgen deficiency in the aging male) veya kısaca "hipogonadizm" olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan mekanizmaların anlaşılabilmesi için Leydig hücreleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Leydig hücreleri, erişkin erkeklerdeki testosteronun % 95'ini sentezlemektedir. Yapılan çalışmalar, yaşla birlikte total Leydig hücre sayısında önemli derecede azalma olduğunu göstermektedir. 20 yaşlarındaki bir erkekte her iki testiste toplam 700 milyon Leydig hücresi bulunduğu ve yaşamın her dekatında yaklaşık olarak 80 milyon hücre kaybı olduğu tahmin edilmektedir. Yaşlanan erkekte testosteron düzeylerinde azalma primer olarak Leydig hücre kitlesinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Testosteron düzeylerinde azalmanın bir nedeni de Leydig hücrelerinin luteinleştirici hormona (LH) olan duyarlılığının azalması olarak gösterilmektedir. Bu nedenle, yaşla birlikte testosteronun azalmasının testiküler-hipotalamik-hipofizer aks düzeylerindeki mekanizmaların her ikisinden de kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca toplum bazlı bazı çalışmalar, yaşlanma ve birkaç medikal komorbitenin seks hormon bağlı globülin (SHBG) artışı ile birlikte olduğunu göstermiştir. SHBG'deki bu artış testosteronun bağlanarak inaktif hale geçmesine ve biyo-yararlanılabilir androjen düzeylerinin azalmasına yol açmaktadır.

### 2.2. Egzokrin Testis

Yaşa bağlı olarak Sertoli hücreleri azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda, yaşlı erkek testislerinde 300 milyona karşılık genç erişkinlerde 500 milyon Sertoli hücresi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca eş zamanlı olarak testiküler kitle ve round spermatid sayısında da azalma olduğu gözlemlenmiştir.

## 3. SPERMATOGenez VE FERTİLİTE

Yaşlanmayla birlikte seminifer tübül sayısı ve uzunluğundaki azalmaya bağlı olarak total testis volümü azalmaktadır. Yaşa bağlı sperm üretimi azalmaktadır. Yaşa bağlı yaşlı testislerde sperm üretiminin azalmasının hücresel dejenerasyondan ziyade, primer spermatosit sayısının veya spermatogonial proliferasyonun azal-

masından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla koordineli olarak, yaşlanma ile birlikte follükül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde önemli derecede artış olmakta ve yaşlılarda ortalama FSH düzeyi gençlerdekini 3 katı seviyelere ulaşmaktadır.

Üçüncü dekattan sonra yılda yaklaşık olarak sperm motilitesinde % 0.7'lik bir azalma olmaktadır. Birçok çalışma sperm motilitesinin yaşlılarda gençlerdekinden daha düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte testis biyolojisinde ölçülen değişiklikler ile semen kalitesinde bir azalma beklenirken, bu değişiklikler klinik olarak açık bir şekilde gösterilememiştir.

Erkek partner yaşının fertilité üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bu konuda yapılmış olan çalışmaların en önemli sınırlılıkları yaşlı erkeklerde kadın partnerin yaşının ileri olması ve cinsel ilişki sıklığının yaşla azalması olarak öne çıkmaktadır. Bu sınırlamalara rağmen, birkaç çalışmada kadın partner yaşı benzer olan 35 yaşından büyük olan erkeklerde gebeliğe ulaşma zamanının 30 yaşından daha genç olan erkeklerden daha uzun olduğu gösterilmiştir. İleri paternal yaşın, doğacak bebeklerde gelişimsel ve kromozomal anormallikler için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sperm DNA fragmantasyonu, tek gen mutasyonları ve sperm kromozomal anormalliklerinin yaşlanma ile birlikte artmaktadır. Bunlara ilave olarak, düşük, bebek ölümü ve konjenital anomali riskinin yine paternal yaş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklerin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen çalışmalar yaşlı erkeklerin semenlerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) arttığını ve genetik anomali riskinin yüksek olduğunu göstermiştir.

## 4. TESTOSTERONUN FONKSİYONLARI

Testosteron birçok sistem ve organ üzerinde etkisi olan, eksikliğinde kişinin hayat kalitesini bozabilen ve önemli komorbiditelere sebep olabilen bir hormondur. Testosteronun insan vücudundaki fonksiyonları Tablo 1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Testosteronun Fonksiyonları

- Büyüme, gelişme, sekonder seks karakterlerinin devamı, sperm üretimi, ereksiyon
- Libido artışı, ruhsal durum, hafıza/bellek ve enerji
- Koroner vazodilatasyon
- Lineer büyüme, epifizlerin kapanması ve kemik-mineral dansitesinde artış
- Eritropoietin üretiminin uyarılması
- Vücut ve visseral yağ dokusunda azalma
- Serum proteinleri üretiminin uyarılması
- Pıhtılaşma faktörlerinin supresyonu (II, V, VII), düşük HDL kolesterol
- Kök hücre üretiminin stimülasyonu
- Kılırlarda büyüme ve uzama
- Anabolik kas dokusunda artış

## 5. ANDROJEN EKSİKLİĞİNİN TANISI

Androjen eksikliği tanısı; androjen eksikliği sonucu oluşan semptom ve bulgularla beraber, sabah saat 07:00-11:00 arası ve aç karnına alınan kandan bakılan en az iki kez ölçülen serum testosteron seviyesinin düşük olmasıyla konulur.

### 5.1. Semptomlar

Androjen eksikliği olan erkeklerde en sık görülen semptomlar, cinsel aktivite ve istekte azalma, erektil disfonksiyon ve sıcak basmaları sayılabilir. Cinsel istek azalmasına çoğunlukla cinsel ilişki sıklığının azalması eşlik etmektedir. Bunların yanında gece ereksiyonlarının azalması, vücut kıllarının kaybı ve kas gücünün azalması meydana gelebilir. Terleme, memelerde huzursuzluk, jinekomasti ve infertilite gibi belirtiler testosteron yetmezliğinin daha spesifik semptomlarıdır. Bu hastalarda daha az spesifik olmakla beraber kişilik değişiklikleri, öfke, bitkinlik, tükenmişlik hissi, depresyon, hafıza veya diğer bilişsel fonksiyonlarda azalma, çalışma performansında azalma ve uyku bozuklukları olarak meydana gelebilir.

### 5.2. Bulgular

Androjen eksikliği olan erkeklerin fizik muayenesinde jinekomasti, memelerde hassasiyet, kas gücünde ve kitlesinde azalma, visseral yağ kitlesinde artış saptanabilir. Ayrıca anemiyi düşündüren soluk görünüm, yüz ve göğüs kıllarında azalma, yüzde buruşukluk gibi cilt değişiklikleri saptanabilir. Anemi genellikle hafif-orta ve normokromik-normositik şekilde görülmektedir. Bu hastalarda düşük kemik-mineral dansitesi ile birlikte osteopeni veya osteoporoz meydana gelebilir. Genital muayenede testislerde volüm azlığı ve testislerde yumuşama saptanabilir.

Hipogonadizm tanısı için, bu semptom ve bulguların hepsinin olması gerekli değildir. Bu semptom ve bulguların çoğu hipogonadizme spesifik değildir. Birçok erkekte sahip olduğu komorbiditeler ve yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak bu semptom ve bulgular gözlenebilir. Ayrıca testosteron yetmezliğine ait olduğu düşünülen semptom ve bulguların çoğu normal testosteron düzeyi olan erkeklerde de görülebilmektedir. Bu gözlemlere rağmen, eğer bu semptom ve bulgularla birlikte tekrarlayan düşük testosteron düzeyleri saptanıyorsa altta yatan nedenin hipogonadizm olduğu düşünülebilir.

### 5.3. Laboratuvar Testleri

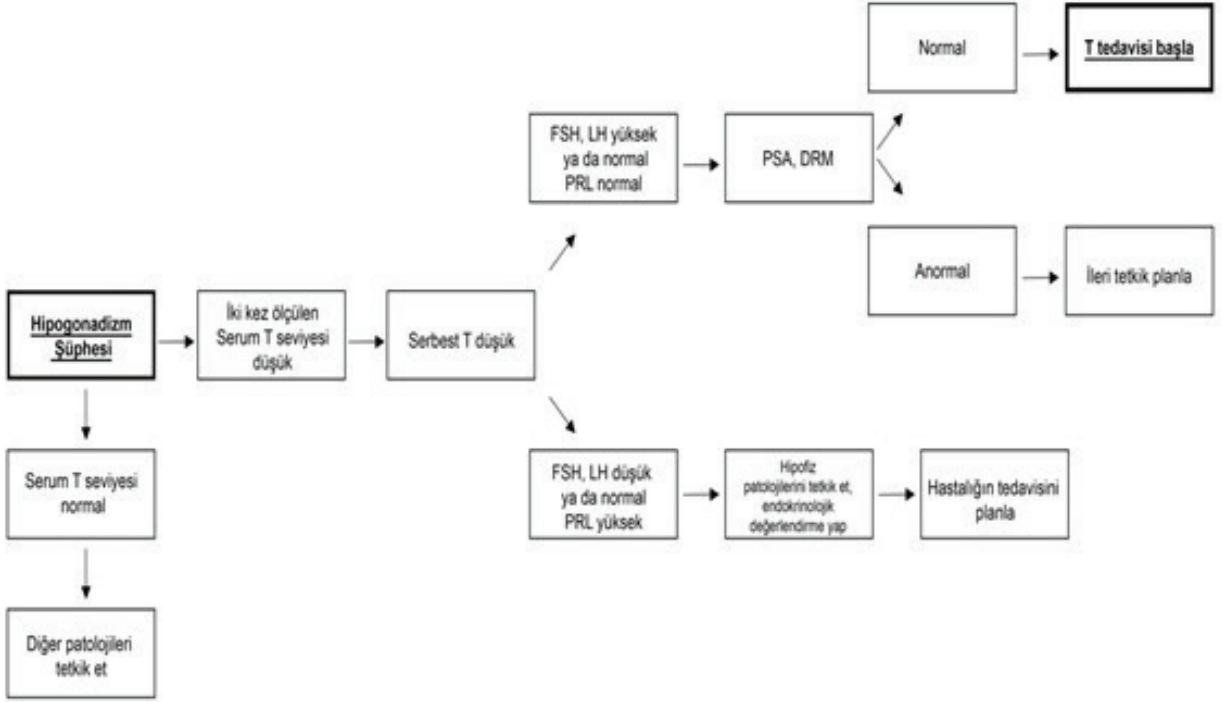
Erkeklerde androjen yetmezliği tanısı için hangi laboratuvar testlerinin isteneceği ve testosteron kesme değeri olarak neyin kullanılacağı konusu güncel kılavuzlar arasında farklılıklar göstermektedir. European Association of Urology (EAU) kılavuzları hipogonadizm tanısı için testosteron kesme değeri olarak normal popülasyonun 2.5 persantil altını ölçü alırken, American Association of Urology (AUA) kılavuzları ise hipogonadizm tanısı için testosteron replasman tedavisinden fayda gören testosteron seviyesini ölçü almaktadır. Güncel kılavuzların erkek hipogonadizmi tanısında optimal tedavi için kullandığı testosteron kesme değerleri Tablo-2'de özetlenmiştir.

Ülkemizdeki ürologlar tarafından da yakından takip edilen EAU-2024 kılavuzu incelendiğinde, hipogonadizm tanısı için sabah saat 7:00-11:00 arasında alınan açlık serum TT ölçümünün başlangıç testi olduğu görülmektedir. Geç başlangıçlı hipogonadizm (LOH) tanısı koymak için güvenilir bir eşik değeri olarak 12 nmol/L seviyesinin kullanımı önerilmektedir. TT seviyesi < 12 nmol/L olduğunda testosteron tedavisine başlamadan önce tekrar ölçülmelidir. SHBG ve ST düzeylerinin ölçümü başlangıç testleri olarak önerilmektedir.

**Tablo 2.** Güncel kılavuzların erkek hipogonadizmi tanısında optimal tedavi için kullandığı testosteron kesme değerleri

Kılavuz	T.T Değeri	S.T Değeri	Kaç kere Testosteron Ölçülmeli	Anket
ISSAM	12.1 nmol/L	225 pmol/l	öneri yok	Tavsiye ediliyor
EAU	12.1 nmol/l	243 pmol/l	2 kere	Tavsiye edilmiyor
ESE VE EAA	320 ng/dl	220 pmol/l	2 kere	Tavsiye edilmiyor
AUA	300 ng/dl	öneri yok	2 kere	Tavsiye edilmiyor
CANADIAN MEN'S Health Foundation	öneri yok	öneri yok	öneri yok	Tavsiye edilmiyor

T:Testosteron TT:Total Testosteron ST:Serbest Testosteron ISSAM: International Society for the study of aging Male EAU:European Association of Urology ESE:European Society Of Endocrinology EAA:European Academy of Andrology AUA:American Association of Urology



**Şekil 1.** Erkek Hipogonadizminin Yönetimi. T: Testosteron, PRL: Prolaktin, PSA:Prostat spesifik antijen, DRM:Dijital rektal muayene

Düşük cinsel istek (veya diğer düşündürücü işaretler/semptomlar) ve sekonder hipogonadizm belirtileri varsa prolaktin (PRL) düzeylerini ölçülmelidir. Sekonder hipogonadizmde, yüksek PRL'de veya hipofiz kitlesine özgü semptomlarda ve/veya diğer ön hipofiz hormon eksikliği varlığında hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Ayrıca  $TT < 6$  nmol/L olan durumlarda hipofiz MRG yapılması önerilmektedir.

Serum FSH ve LH seviyeleri primer ve sekonder hipogonadizmin ayırt edilmesi amacıyla değerlendirilmelidir. Hastalık için tedavi başlanmadan önce prostat parmakla rektal muayene ve serum prostat spesifik antijen (PSA) ile değerlendirilmeli ve gerekirse ileri tetkik edilmelidir.

Kırmızı kan hücresi kitlesinin hemoglobin veya hematokrit ölçümü ile değerlendirilmesi, hipogonadal anemiye doğrulamak ve tedaviye başlamadan önce bazal değerleri bilmek açısından önemlidir. Erkek hipogonadizminin yönetimi Şekil-1'de özetlenmiştir.

#### 5.4. Radyolojik Testler

Hipogonadizm sıklıkla düşük kemik mineral yoğunluğu ve artmış kırık riski ile ilişkili olduğundan, başlangıçta kalça ve vertebra kemik dansitometrisi yapılmalıdır. Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) şu anda

bu amaçla kullanılacak en doğru yöntemdir. Ayrıca non-invazif ve hızlıdır. Test iki şekilde puanlanır:

- T skoru, normal kemik kitlesi olan aynı cinsiyetten genç bir yetişkine kıyasla mevcut kemik miktarıdır. -1'in üzerinde bir puan normal kabul edilir. -1 ile -2,5 arasında bir puan kemik kaybının ilk aşaması olan osteopeni olarak sınıflandırılır. -2,5'in altında bir puan osteoporoz olarak tanımlanır ve kırık gelişme riskini öngörmek için kullanılabilir.
- Z skoru, benzer yaş, vücut yapısı ve cinsiyetteki diğer insanların kemik yoğunluğu ile karşılaştırılmasıdır. Seçilen tedaviden bağımsız olarak, yeterli kemik kitlesinin korunup korunmadığını belirlemek için kemik yoğunluğu değerlendirmeleri 1-2 yıl içinde tekrarlanmalıdır.

## 6. TEDAVİ

### 6.1. Hormon Replasman Tedavisinin Amacı ve Şekli

Hipogonadizm için testosteron replasman tedavisi (TRT)'nin amacı, testosteron seviyelerini fizyolojik sınırlara getirmek ve hipogonadizm bulgu ve semptomlarını iyileştirmektir. Hormon replasman tedavilerinin yan etki potansiyelini en aza indirerek, kişinin yaşam kalitesinin artırılması, ruhsal sağlığın

ve cinsel sağlığın korunması tedavinin en önemli hedefleridir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), FDA (Food and Drug Administration) onayı alan dört tip hormon replasman tedavisi mevcuttur. Bunlar enjektabl form, transdermal bantlar, bukkal mukozal sistemler ve pelletlerdir. En sık tercih edilen formülasyonlar, sırasıyla transdermal jeller, enjektabl pelletler ve transdermal bantlardır. Oral testosteron tedavisi, yüksek karaciğer toksisitesi nedeniyle FDA tarafından onaylanmamıştır. Testosteron tedavilerinin % 95'inden fazlası transdermal veya enjektabl yolla uygulanır. Hangi formun tercih edileceğine hastanın klinik özellikleri, komorbid durumları, uygulama şekli ve yan etki potansiyeli göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Olası yan etkileri gözlemek ve yan etkilere karşı daha erken ve hızlı önlem alabilmek için başlangıçta kısa etkili formlar tercih edilebilir.

Testosteron replasman tedavisiyle hipogonadizmle ilişkili semptomlarda belirgin iyileşme sağlanır. Ancak bu hastalarda tatmin edici sonuçlara ulaşmak için varsa eşlik eden komorbid hastalıkların tedavisi, obez hastalarda kilo verme ve yaşam tarzı modifikasyonları tedavinin bir parçası olarak benimsenmelidir.

Erektile disfonksiyonu olan hipogonadizimli hastalarda fosfodiesteraz-5 inhibitörlerine yeterli cevap alınmadığında tedaviye testosteron eklenmelidir.

## 6.2. Hormon Replasman Tedavisinde Kullanılan Testosteron Formları

### 6.2.1. Testosteron Enanthate ve Testosteron Spiyonat

Kısa etkili, intramuskuler olarak uygulanan testosteron formlarıdır. Etkileri yaklaşık 2-3 hafta sürer. Testosteron seviyelerinde, supra-fizyolojik pikler ve düşük hormon seviyeleri gibi dalgalanmalara sebep olabilirler. Bu dalgalanmalar ruh halinde dalgalanmaların yanında ilacın etki ve yan etkisinde de dalgalanmalara sebep olabilir.

### 6.2.2. Testosteron Undecanote

Testosteron undekanoatın kullanılan oral formu yanında uzun etkili (3 ay) intramuskuler formu mevcuttur. Oral formun etkisi ve dolayısıyla yan etkisi azdır. En güvenli oral form olarak kabul edilir.

### 6.2.3. Transdermal Bantlar

Skrotal bant ve skrotal olmayan bant formları mevcuttur. Yaklaşık 1 günlük normal testosteron seviyesi sağlarlar. Uygulanan cilt bölgesinde reaksiyona sebep olabilirler.

### 6.2.4. Transdermal Jel

Vücutta kılsız, temiz ve kuru bölgelere uygulanan jel formlarıdır. Yaklaşık 1 günlük normal testosteron seviyesi sağlarlar. Bazı formülasyonlarda kötü koku olabilir. Jel formları kullanan hastalar temas yoluyla ilacın başka bir kişiye geçme ihtimaline karşı dikkatli olmalıdırlar.

### 6.2.5. Testosteron Pelletleri

Abdomen ya da üst kalçaya yaklaşık 2 mm'lik bir insizyonla yerleştirilen formlardır. Uzun süreli (6 ay) ve düzenli testosteron seviyesi sağlar. Pelletler yerleştirildikleri yerden çıkabilirler. Uygulandıkları yerde enfeksiyona neden olabilirler.

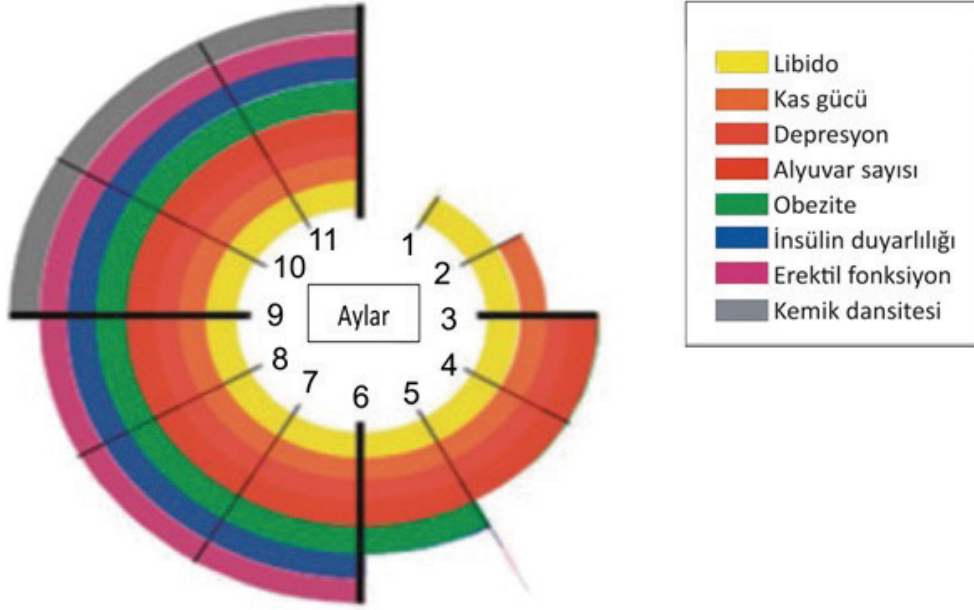
## 6.3. TESTOSTERON REPLASMAN TEDAVİLERİNİN YAN ETKİLERİ

TRT başlanmadan önce tedavi planlamasında olası yan etkiler hesaba katılmalı ve tedavi boyunca replasman tedavisine bağlı gelişebilecek yan etkiler açısından hasta dikkatlice izlenmelidir.

Testosteron replasman tedavisinin yan etkileri aşağıda sıralanmıştır;

1. Testosteron undekanoat enjeksiyonu ile pulmoner yağ mikro-emboli bulguları ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden anafilaksi ortaya çıkabilir.
2. Özellikle enjektabl testosteron formlarının kullanılmasında sonra hastalarda polistemi görülebilir.
3. Eksojen testosteron spermatogenetik arreste yol açar. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavinin kesilmesiyle yaklaşık 18 ayda genellikle geri dönüşümlü azospermi meydana gelmektedir. Ancak bazı hastalar azospermik kalabilir. Çocuk sahibi olmayı düşünen erkeklerde androjen eksikliğinin tedavisinden klomifen sitrat, human koryonik gonadotropin (hCG) veya aromataz inhibitörleri gibi non-testosteron tedaviler iyi alternatifler olabilir.
4. Metil testosteron ve floksimesteronun oral kullanımında hepatotoksiste bildirilmiştir.
5. Testosteron tedavisi mevcut uyku apnesini kötüleştirebilir.
6. Androjen tedavisi ile sıvı retansiyonunun meydana gelmesi yaşanan erkeklerde hipertansiyona, periferik ödeme ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir.
7. Testosteron replasman tedavisi, alan hastalarda, testosteron metaboliti olan östrojenin artması nedeniyle jinekomasti ya da meme hassasiyeti gözlemlenebilir. Bu yan etkinin tedavisinde östrojen reseptör blokerleri kullanılabilir. Tedavi ile gerilemeyen





Şekil 2. Testosteron Tedavisi ile Semptomlarda Düzelme Zamanı (30)

jinekomasti durumunda cerrahi redüksiyon tercih edilebilir.

8. Testosteron replasman tedavisi alan hastalarda akne, baş ağrısı, duygusal değişkenlik, uykusuzluk ve sıcak basması meydana gelebilir.
9. Transbukkal formülasyonlar ağızda acı tat duygusuna, diş eti iltihabına, batma hissine, diş ağrısına neden olabilir.
10. Testosteron replasman tedavisi ile idrar akım hızında, alt üriner sistem semptomlarında veya işeme sonrası rezidü idrar miktarında değişiklik kaydedilmemiştir. Yine de androjen bağımlı bir süreç olan BPH'da işeme semptomlarının rutin izlemin standart bir parçası olarak kabul etmek akıllıca olacaktır.
11. Testosteron replasmanının kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki uzun süreli etkileri henüz belirlenmemiştir. Bu yüzden kardiyovasküler hastalığı olan kişiler, tedavi öncesi açıkça bilgilendirilmeli ve tedavi sürecinde yakın takip edilmelidir.

#### 6.4. Testosteron Replasman Tedavilerinin Kontraendikasyonları

Prostat kanseri, meme kanseri, melanom ve hastanın çocuk sahibi olmak istemesi, TRT için kontrendike durumlardır. Bunun yanında BPH'ya bağlı belirgin mesane çıkım obstrüksiyonu, şiddetli uyku apnesi, politemisi ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar TRT öncesi dikkatlice değerlendirilmelidir.

#### 6.5. Testosteron Replasman Tedavisinin İzlemi

Başlangıçta dijital rektal muayene, serum PSA, işeme fonksiyonu ve uyku-apne değerlendirmesi zorunludur. Tedavi öncesi tüm hastalar prostat kanseri, meme kanseri ve melanom açısından değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi hastaların hematolojik ve kardiyolojik değerlendirilmeleri dikkatlice yapılmalıdır.

Hastanın izlenmesi başlangıçta, tedaviye başladıktan 3-12 ay sonra ve daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır. Tedaviye başladıktan 3-6 ay sonra, hematokrit ile birlikte tedavinin etkinliği ve serum testosteron düzeyleri değerlendirilmelidir. Testosteron seviyeleri, özellikle İM uygulamadan sonra dalgalanabileceği için klinik göstergeler testosteron dozunu ayarlama yardımcı olabilir. 40 yaşından büyük veya prostat kanser riski yüksek hastalarda tedaviye başladıktan 3-6-12 ay sonra serum PSA ölçülmeli ve parmakla rektal muayene yapılmalıdır. Bu takiplerdeki öykü ve fizik muayenede; jinekomasti varlığı, üriner yan etkiler, uyku apnesindeki değişiklikler değerlendirilmelidir.

İlk yılda stabil kalan hastalar daha sonra yıllık olarak takip edilebilir. Yıllık değerlendirmeler testosteron, karaciğer fonksiyon testleri, hemoglobin, lipit profili ve PSA ölçümlerini içermelidir. Tedaviye başlangıç endikasyonuna bağlı olarak kemik yoğunluğu incelemesi ve psikolojik değerlendirmeler takiplerde dikkate alınmalıdır. Testosteron tedavisi ile semptomlardaki düzelme zamanı şekil-2'de gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May 30;5(1):38.
- Cauley JA, Fluharty L, Ellenberg SS, et al. Recruitment and Screening for the Testosterone Trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(9):1105-1111.
- Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res*. 2006;18(2):115-120
- Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Pharmacotherapy of male hypogonadism. *Curr Opin Pharmacol*. 2023 Feb;68:102323.
- Cinislioglu AE, Cinislioglu N, Demirdogen SO, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):24-33.
- Behre H, Nieschlag E (eds) *Andrology - male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn., in Springer-Verlag. 2010: Berlin. p.169-192.
- Smith JF, Schmidt B, Walsh TJ. The Aging Male. In: McAninch JW, Lue TF, eds. *Smith and Tanagho's General Urology*. 19th ed. McGraw Hill Medical Books; 2020:chap 45.
- Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383(9924):1250-1263.
- Herati AS, Zhelyazkova BH, Butler PR, Lamb DJ. Age-related alterations in the genetics and genomics of the male germ line. *Fertil Steril*. 2017;107(2):319-323.
- Zirkin BR, Tenover JL. Aging and declining testosterone: past, present, and hopes for the future. *J Androl*. 2012;33(6):1111-1118.
- Deutschbein T, Mann K, Petersenn S. Total Testosterone and Calculated Estimates for Free and Bioavailable Testosterone: Influence of Age and Body Mass Index and Establishment of Sex-Specific Reference Ranges. *Horm Metab Res*. 2015;47(11):846-854.
- Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2430-2439.
- Johnson L, Zane RS, Petty CS, Neaves WB. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers, and age-related decline. *Biol Reprod*. 1984;31(4):785-795.
- Fode M, Salonia A, Minhas S, Burnett AL, Shindel AW. Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy - A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. *Eur Urol Focus*. 2019 Jul;5(4):539-544.
- McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian J Androl*. 2015;17(2):177-186.
- Dimai HP. Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T- and Z-score, and reference databases. *Bone*. 2017;104:39-43.
- Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423-432.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-624.
- Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality?. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13539. Published 2012 Mar 19.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724-731.
- Krakowsky Y, Connors W, Davidson E, Rawji A, Morgentaler A. Initial Clinical Experience With Testosterone Undecanoate Therapy (AVEED) in Men With Testosterone Deficiency in the United States. *Urology*. 2017;109:27-31.
- Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ, et al. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):491-499.
- Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med*. 2001;111(4):261-269.
- Dimitropoulos, K., Verze, P., Van den Broeck, T. et al. What are the benefits and harms of testosterone therapy for male sexual dysfunction?—a systematic review. *Int J Impot Res* 31, 380–391 (2019).
- Jones SD Jr, Dukovac T, Sangkum P, Yafi FA, Hellstrom WJ. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev*. 2015;3(2):101-112.
- Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(3):161-166.
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005;26(6):833-876.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
- Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*. 2004;350(5):482-492.
- Kalkanlı A, Kadioğlu A. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu. *Türk Üroloji Derneği*



**Muhammed Arif İBİŞ, Timur Kürşad ÜLGEN, Kaan AYDOS**

Üreme hakkı, bireylerin istedikleri zaman, istedikleri sayıda ve aralıklarla çocuk sahibi olma kararını özgürce verebilme hakkıdır. Çiftler, istediklerinde çocuk yapma hakkına sahip oldukları gibi, istemediklerinde de hamilelikten korunma imkanına sahip olmalıdırlar. Bu amaçla kullanılan doğum kontrol yöntemlerine kontraseptif yöntemler denir.

Türkiye’de kürtaj yasası, 1983 tarihli Türk Ceza Kanunu’nun 99. maddesi ile düzenlenmiştir. Bu maddeye göre, gebeliğin 10. haftasına kadar, kadının psikolojik veya sosyal açıdan ciddi bir risk taşıması durumunda kürtaj yapılabilir. 10. haftadan sonra ise kürtaj, yalnızca annenin hayatının tehlikede olduğu veya fetüsün ciddi bir sağlık sorunu bulunduğu özel sağlık durumlarında mümkündür. Kürtaj işlemi için kadının onayı gereklidir. Kadın evliyse, eşinin de onayı alınmalıdır. 18 yaşın altındaki kişilerde ise ebeveyn izni gereklidir. Türkiye’de kürtajın yasal durumu bu şekilde iken, Amerika Birleşik Devletleri’nde durum biraz daha karmaşıktır. Amerika’da tüm kadınlar, 1973’teki tarihi “Roe vs. Wade” kararıyla yasal kürtaj hakkı kazandılar. Bu karara göre, Amerikalı kadınlar hayatlarını tehdit eden bir durum olduğunda, herhangi bir yasal sınırlama olmaksızın hamileliklerini sonlandırabilirlerdi. Herhangi bir sağlık problemi olmadığında, kadınlar ilk trimesterde gebeliklerini sonlandırma konusunda tam hakka sahiptiler. İkinci trimesterde ise bazı eyaletlerde sınırlamalar bulunsada genellikle büyük bir engelle karşılaşmazlardı. Fakat 2022 yılında ABD Yüksek Mahkemesi, kürtaj hakkını anayasal olarak güvence altına alan 1973 tarihli “Roe vs. Wade” kararını iptal etti. Kadınlar için çok çeşitli doğum kontrol yöntemleri olmasına rağmen, istenmeyen gebelik oranı yüksek kalmaya devam ediyorken böyle bir kararın alınması, dünya genelinde erkek kontrasepsiyonu üzerine yapılan

araştırmaların hızlanmasına ve erkek kontrasepsiyonunun daha popüler hale gelmesine neden oldu.

Günümüzde kadın kontrasepsiyonu ile ilgili etkinliği ve güvenliği kanıtlanmış pek çok yöntem bulunmasına rağmen, erkek kontrasepsiyon yöntemleri daha sınırlı çeşitliliğe sahiptir. Şu anda küresel kontraseptif kullanımının yalnızca %20’si erkekler için ayrılmıştır. Kadın kontrasepsiyonu için kullanılan yöntemlerden bazıları belirli yan etkilere yol açabildiği gibi, bazı kadınlar bu yöntemlerin kullanılmasını kısıtlayan komorbid hastalıklara sahip olabilmektedir. Araştırmalar, erkeklerin %50’sinden fazlasının geri dönüşümlü bir kontraseptif yöntemi kullanmayı tercih edeceğini, kadınların ise %90’ının kontraseptif kullanımı için partnerlerine güveneceğini göstermektedir. Kılavuzlar, kontrasepsiyonun tek bir cinsiyet üzerinden değil, çift merkezli doğum kontrolü danışmanlığı altında yapılmasını ve reproduktif adaletinin sağlanmasını vurgulamaktadır. Çiftlere, erkek ve kadın doğum kontrol yöntemlerinin türleri, nasıl çalıştıkları, avantajları ve dezavantajları hakkında bilgi sağlanmalıdır. Her bir partner sağlık hizmetlerine erişim, ilaçlar ve yan etkiler açısından bilgilendirilmeli, beklentileri ve tercihleri değerlendirilerek, ortak bir karar alma süreci oluşturulmalıdır. Çiftlerin ihtiyaç ve isteklerine saygı gösterilmeli, biz sağlık profesyonelleri tarafından kişisel yargılarımız ve görüşlerimiz bir kenara bırakılmalıdır. Ayrıca, tüm erkek kontraseptif yöntemleri cinsiyet, cinsel yönelim, cinsiyet kimliği, yaş, ırk, dil, ekonomik veya sosyal statüye dayalı herhangi bir ayrımcılık yapılmaksızın planlanmalıdır.

Doğum kontrol yönteminin başarısızlığı, kadın partnerde gebelik oluşması olarak kabul edilmelidir. Cinsiyet rolleri değiştiğçe (Erkeğin daha feminen, kadının ise daha maskülen bir yapıda olmasının, partnerlerin cinsel yaşamını olumsuz etkileyebileceği unutul-

mamalıdır) ve cinsiyet eşitliği sağlandıkça, erkeklerin kontrasepsiyon konusundaki katkıları artacaktır. Bu bağlamda, hormonal veya hormonal olmayan, tercihen geri dönüşümlü, etkili ve güvenli erkek kontrasepsiyon yöntemlerinin değerlendirilmesi ve klinik uygulamaya alınması önemlidir. Bu bölümde, erkek kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili önerilerin tamamı, yakın zamanda *Andrology* dergisinde yayımlanan “Avrupa Androloji Akademisi ve Amerikan Androloji Derneği'nin Erkek Kontrasepsiyonunun Uygulanması ve Geliştirilmesi” başlıklı kılavuzuna dayanarak ele alınmıştır. Bu kılavuzda kanıt derecelendirmesi dört kategoriye ayrılmıştır: “çok düşük kaliteli kanıt”, “düşük kaliteli kanıt”, “orta kaliteli kanıt” ve “yüksek kaliteli kanıt”.

## 1- HORMONAL OLMAYAN KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİ

### 1.1. Davranışsal Yöntemler:

#### a) Geri çekme (Coitus interruptus)

Geri çekme, cinsel ilişkinin vajinal boşalma olmadan sona erdiği geleneksel bir erkek kontrasepsiyon yöntemidir. Genellikle doğum kontrol yöntemi olarak dikkate alınmayan geri çekme, kürtajla birlikte, sanayi öncesi tarım toplumlarında aile planlamasının başlıca yöntemlerinden biri olarak kullanılmış ve yüksek doğum oranlarından nispeten düşük doğum oranlarına geçişte önemli bir rol oynamıştır. Günümüzde de milyonlarca çift tarafından uygulanmaktadır. Bu yöntem, maliyetsiz ve cihaz gerekliliği olmamasına rağmen, beceri ve öz kontrol gerektirdiği için güvenilirliği sınırlıdır. Sıklıkla uygulayan erkekler için güvenli ve makul derecede etkili olsa da, koit sırasında boşalmayı engelleme çabası, yüksek başarısızlık oranlarına yol açabilir. Bir yıllık başarısızlık oranı %10 ile %55 arasında değişmekle birlikte, genel başarısızlık oranı %18-19 kabul edilir ve yöntem yüksek bir dikkatle uygulandığında başarısızlık oranı %4'e kadar düşebilir. Başarısızlık oranlarının preejakülatuar sıvıdaki birkaç spermatozoaya bağlandığı kısıtlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Vajinal boşalmayı önlemek için geleneksel olarak kullanılan diğer yöntemler arasında mastürbasyon, oral ve anal ilişki bulunmaktadır. Güncel kılavuzlar aile planlaması amacıyla geri çekme yöntemi önermemektedir (çok düşük kaliteli kanıt).

#### b) Fertilité bilincine dayalı yöntem (Kadın siklusunun takibi) ve periyodik abstinens

Fertilité bilincine dayalı yöntemler, menstrüel siklus boyunca fertil günlerin tanımlanmasını içerir. Siklu-

sun 8-19. günlerinde cinsel ilişkiden kaçınılır ve fertil dönemde cinsel abstinens veya bariyer yöntemlerle birlikte uygulanır. İki gün metodu, servikal sekresyonun varlığına dayalı olarak menstrüel siklustaki fertil günlerin belirlenmesini sağlar. Araştırmalar, çiftlerin %2-3'ünün bu yöntemi kullandığını ve yalnızca %50'sinin yüksek doğurganlık dönemlerini doğru bir şekilde zamanladığını göstermiştir. Yöntemin avantajları arasında yan etkilerin minimal olması, hormonal kontrasepsiyon ve rahim içi araçların risklerine göre daha güvenli kabul edilmesi ve ekonomik olması yer alır. Dezavantajları ise, çiftlerin yöntemi öğrenmede karşılaştıkları güçlükler, uygulama zorlukları ve cinsel ilişkilerin zamanlamasındaki uyumsuzluklardır.

Siklus takibini kolaylaştırmak için akıllı telefonlar kullanılabileceği gibi, idrar hormon konsantrasyonlarını, servikal mukusu ve bazal vücut sıcaklığını gözlemleyen kitler de mevcuttur. Bu yöntem, ideal şekilde kullanıldığında bir yıllık başarısızlık oranını %3-5'e kadar düşürebilir; ancak başarısızlık oranları %29-35 arasında değişebilir. Bu nedenle, periyodik abstinans yöntemi, mükemmel şekilde uygulandığında oldukça etkili olabilir; ancak genel nüfusta, motivasyon eksikliği veya yöntem hakkında sınırlı eğitim fırsatları nedeniyle etkisiz olabilir. Güncel kılavuzlar aile planlaması amacıyla bu yöntemi önermemektedir (çok düşük kaliteli kanıt).

### 1.2. Bariyer yöntemleri (Kondom)

Erkek kondomu (prezervatif), cinsel ilişki sırasında vajinaya semen birikmesini engellemek için penisin glans ve korpusu üzerine yerleştirilen ince bir kılıftan oluşan geri dönüşümlü bir bariyer yöntemidir. Bu yöntem gebeliği ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları önlemede etkili olan, herhangi bir olumsuz etkisi bulunmayan tek geri dönüşümlü erkek doğum kontrol yöntemidir. Çoğu ticari kondom lateksten üretilirken, lateks allerjisi olan hastalar için poliüretan film veya sentetik elastomerlerden yapılmış lateks içermeyen alternatifleri de bulunmaktadır. Kondom, dünya genelinde en yaygın kullanılan erkek kontrasepsiyon yöntemi olmasına rağmen (%10-20), çiftlerin yalnızca %20-25'inin her cinsel ilişkide kondom kullandığı gözlemlenmiştir. Yüksek eğitilmiş erkekler, hispanik veya siyah kökenli bireyler ve daha fazla cinsel partneri olan erkeklerin kondomu her cinsel ilişkide kullanma olasılığı daha yüksektir. Kondomların dikkatli kullanımda yönteme özgü tahmini başarısızlık oranı %2-3 iken, genel kullanımda bu oran %13-14'tür. Bu fark, kondomun cinsel ilişkide yanlış veya düzensiz kullanımı ile ilişkilendirilmektedir.

Erkek kondomu, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), trikomoniyazis, klamidy, gonore ve insan papilloma virüsü (HPV) gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara karşı etkili korumayı sağlar. Ancak HPV, cilt teması yoluyla da bulaşabileceği için kondomla kapatılmayan genital bölgeler vasıtasıyla bulaş ihtimali içerir. Yöntem ucuzdur, kullanımı kolaydır, hormon yan etkileri yoktur, reçete gerektirmez ve herhangi bir muayene ya da test yapılmasına gerek kalmadan kullanılabilir. Ayrıca, diğer doğum kontrol yöntemleriyle birlikte ek koruma sağlar. Özellikle ergenler ve genç yetişkinler için etkili bir doğum kontrol ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyon önleme aracıdır. Farklı malzemeler, boyutlar ve şekillerde üretilen prezervatifler, güvenliği ve cinsel hazzı artırmak amacıyla çeşitli kayganlaştırıcı seçenekleriyle de sunulmaktadır. Ayrıca, hassasiyeti azaltarak erken boşalmayı önlemeye yardımcı olabilir.

Prezervatifler, doğru kullanılması gerektiğinden ve etkinliği kullanıcının beceri ve deneyimine bağlı olduğundan, genel kullanımda yüksek bir başarısızlık oranına sahiptir. Prezervatifin yırtılması, kayarak penisten çıkması ve ejakülatın sızması gibi sebeplerle hem kadın hem de erkek partner prezervatif kullanmaktan hoşlanmayabilir. Ek olarak, lateks içermeyen prezervatiflerin daha yüksek yırtılma oranlarına sahip olduğu bilinmelidir. Güncel kılavuzlar cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunma ve aile planlaması amacıyla bu yöntemi tek başına veya diğer doğum kontrol yöntemleriyle birlikte önermektedir (yüksek kaliteli kanıt).

### 1.3. Fiziksel ajanlar

Normal spermatogenezin sürdürülebilmesi için testislerin vücut sıcaklığının 2-3°C altında tutulması gerekmektedir. Bazı araştırmalar, kısa süreli ısı artışlarının bile (günde 30 dakika boyunca 6 gün, 4-6°C artmış ortam sıcaklığı, örneğin saunalar) sperm konsantrasyonunda geçici düşüslere neden olabildiğini ve sıkı iç çamaşırlarının testisleri inguinal kanala iterek spermatogenez geçici olarak bozabileceğini göstermiştir. Ancak, bu tür yöntemlerin sperm DNA hasarı veya aneuploidi riskini artırıp artırmayacağı henüz belirsizdir. Radyasyonun spermatogeneze ciddi ve geri dönüşsüz hasar vererek infertiliteye yol açtığı bilinmektedir, fakat genomik instabiliteye neden olacağı için erkek kontrasepsiyonu için kullanılmamalıdır. Mikrodalga ve elektromanyetik gibi diğer fiziksel ajanların spermatogenez üzerindeki etkileri ve güvenliği ise yeterince araştırılmamıştır. Daha geniş kapsamlı araştırmalar, etkinlik, geri döndürülebilirlik, doku hasarı ve neoplazi ile ilgili uzun vadeli veriler sunana kadar, ısı veya radyasyon yöntemleri erkek kontrasepsiyonu için tavsiye edilmemektedir.

## 1.4. Cerrahi yöntemler

### a) Vazektomi

Çocuk sahibi olmayı tamamlamış ve minör cerrahi için uygun olan erkekler için vazektomi, çok güvenli ve oldukça etkili bir prosedürdür (yüksek kaliteli kanıt). Vazektomi, kalıcı sterilizasyon için hızlı, basit ve kullanışlı bir yöntemdir; fakat erkek kontrasepsiyon yöntemi olarak en büyük dezavantajı sınırlı geri dönüşümünün olmasıdır. Bu nedenle işlem öncesi hastalar mutlaka ilerleyen zamanlarda ortaya çıkabilecek “pişmanlık duygusu” açısından bilgilendirilmelidir. Rölatif kontrendikasyonlar arasında kanama bozuklukları, lokal anesteziye alerji, aktif genitoüriner enfeksiyonlar veya yara yeri enfeksiyonlarından kaynaklanan riskler yer alır. Bunların dışında mutlak kontraendikasyonu yoktur.

Vazektomi, lokal anestezi altında skrotal kesi yoluyla gerçekleştirilir ve genellikle her iki vas deferens'in bir bölümünün çıkarılmasını içerir. Kesilen uçların obstrükte edilmesi ve uçlar arasına çevre dokulardan oluşan bir bariyer yerleştirilmesi ve fasyal interpozisyon sağlanması rekanalizasyon nedeniyle başarısızlık riskini önemli ölçüde azaltır. Çin'de geliştirilen “no-scalpel” tekniği ile cilt kesisi ve olası komplikasyon ihtimali en aza indirilebilir.

Vazektomi sonrası komplikasyonlar arasında kanama, yara veya genito-üriner enfeksiyonlar, fistüller ve kronik skrotal ağrı bulunur. Ağrı dışındaki komplikasyonlar nadir görülse de, kronik post-vazektomi ağrısı vazektomiden 7 ay sonra yaklaşık %15 oranında görülebilir. Bu ağrı, cinsel ilişki, ejakülasyon veya eforla tetiklenebilir ve kasık veya testis ağrısı olarak kendini gösterir, ayrıca bu tabloya hassas ve gergin epididimler eşlik edebilir. Ağrılar genellikle non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlarla kontrol altına alınabilir.

Distal vas deferens'in ameliyat sırasında serum fizyolojik, su veya spermidlerle yıkanmasının net bir faydası gösterilememiştir. Vazektomi sonrası 3. ayda tekrarlayan tahlillerde pellet negatif azoospermi gösterilene kadar ek kontrasepsiyona devam edilmelidir. Gerçek ameliyat başarısı tanımı postoperatif dönemde değerlendirilen semen örneğinde hiçbir spermatozoa görülmemesi ile sağlanır. Kılavuzlar daha fazla veri elde edilene kadar, evde yapılan testlerin, laboratuvar tarafından yapılan bir semen analiziyle doğrulanmasını önermektedir (düşük kaliteli kanıt). Post-vazektomi ejakülasyon sıklığı kanalların spermden temizlenmesini hızlandırmaz. Ejakülasyon sayısından ziyade vazektomiden sonra geçen süre, kanalların spermden temizlenmesini daha iyi tahmin edebilir.

Erken dönem başarısızlıklar genellikle sperm temizliğini beklemekten veya nadiren intraoperatif vas deferens'in yanlış tanımlanmasından kaynaklanırken, geç başarısızlıklar kendiliğinden oluşan vas rekanalizasyonundan (~%0.1) kaynaklanır. Vazektomi, dolaşımdaki hormonlarda, cinsel işlevde veya kardiyovasküler hastalıklar ve testis kanseri dahil diğer hastalık risklerinde bir değişikliğe neden olmaz. Prostat kanseri riskini arttırdığına dair bilgiler sınırlıdır. Sperm antikoları çoğu vazektomili erkekte gelişir, ancak bu antikoların vazektomi geri dönüşünden sonra doğurganlığı azaltma dışında bilinen zararlı bir etkisi yoktur.

Vazektomi geri dönüşü olmayan bir kontrasepsiyon yöntemi olarak kabul edilir. Ancak, mikrocerrahi vazovazostomi ile ileride yeniden fertilitenin sağlanması mümkün olabilir. Yapılış tekniğine ve cerrahın tecrübesine bağlı olarak vazovazostominin başarısı değişmekle birlikte, uygun olgularda ve teknikle yapıldığında erkeklerin %80-100'ünde ejakülatta sperm bulunur, ancak normal sperm konsantrasyonu çok daha nadirdir. 12 ayda kümülatif gebelik oranı, kontrasepsiyon kullanmayan sağlıklı genç çiftlerde maksimum %50'dir. Robotik mikrocerrahinin vazovazostominin teknik başarısını artırabileceği gösteren kanıtlar henüz bulunmamaktadır.

## b) Vaz oklüzyonu

Vazektominin etkinliği ve güvenliği iyi bilinmekle birlikte, geri dönüşümünün zor olması, vazektomiye benzer ancak daha kolay geri dönüşümlü vaz oklüzyon tekniklerinin aranmasına yol açmıştır. Bu amaçla obstruktif tıkaçlar oluşturan polimerler ve üretan kaplı naylon iplikli vaz-ıçi cihazlar gibi teknikler uygulanmış, ancak vazektomide sağlanan azospermi oranları elde edilememiştir. Klinik çalışmalar planlanmaktadır, ancak günümüzde insanlarda yeterli klinik çalışma verisi bulunmamaktadır.

Vasalgel™ isimli ürün, Dimetil sülfoksit (DMSO)'da çözülmüş stiren-alt-maleik asit kullanılarak geliştirilmiştir. Vas deferens'e implante edildiğinde hidrojel oluşturan ve spermatozoanın geçişini engelleyen bir polimerdir. ADAM™ ise spermatozoanın vaz boyunca ilerlemesini engellemek için bir bariyer oluşturan başka bir hidrojeldir ve vaz deferens'e enjekte edilebilir. Bu hidrojel bir süre sonra sıvılaşarak vaz deferens'i tekrar açık hale getirir. ADAM™'ın faz I çalışmasında birkaç erkekte erken olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Son zamanlarda, vaz deferens'e enjekte edildiğinde hidrojel oluşturan ve spermatozoanın geçişini engelleyen başka bir ürün geliştirilmiştir. Bu hidrojel, tiyoketal, titanyum dioksit ve kalsiyum klorür içeren sodyum aljinattan oluşur. Do-

ğurganlık istendiğinde, non-invaziv bir yöntem olan ultrason, titanyum oksidi uyarır. Titanyum oksit ise hidrojel parçalayabilen reaktif oksijen türleri üretir. Ayrıca DMSO ve stiren maleik anhidrit (SMA) gibi farklı ürünlerin kullanıldığı hayvan çalışmaları devam etmektedir. Bu prosedürlere "Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance" adı verilmektedir. Kılavuzlar, FDA/EMA onaylı olmayan yeni intravazal vaz oklüzyon yöntemlerini önermemektedir (yüksek kaliteli kanıt).

## 2. HORMONAL KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİ

1990'larda Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlıklı erkeklerle 18 ay boyunca haftada 200 mg testosteron enantat verilen iki önemli klinik çalışma yürütmüştür. "WHO Azospermia trial" denilen ilk çalışmada, 225 erkeğin %70'inde sperm konsantrasyonu azospermi seviyesine düşürülmüş, genel kontraseptif başarısızlık oranı (Pearl İndeksi) 100 kişi-yıl başına 0,8 (95% CI 0,02-4,5) olarak bulunmuştur. İkinci çalışmada ise, 357 erkeğin %98'inde sperm konsantrasyonu azospermi veya şiddetli oligozoospermi ( $\leq 3$  milyon/mL olarak tanımlanmıştır) seviyesine düşürüldüğünde, Pearl İndeksi 100 kişi-yıl başına 1,4 (95% CI 0,4-3,7) olarak bulunmuştur. Ancak, azospermik grup için Pearl İndeksi 0,0 (95% CI 0,0-1,6) ve oligozoospermik grup için 8,1 (95% CI 2,2-20,7) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalar haftalık testosteron enantat enjeksiyonlarının kontraseptif etkinliğinin kadın hormonal kontrasepsiyon yöntemlerine benzer olduğunu göstermiştir. Daha sonra, bir faz II ve bir faz III klinik denemesi, 1000'den fazla Çinli çiftte 30 ay boyunca aylık testosteron undekanoat (TU) enjeksiyonlarının uygulanmasının çok yüksek doğum kontrol etkinliği sağladığını doğrulamıştır (Pearl İndeksi 1.1). Başka bir çalışmada ise, 36 çiftin katıldığı bir klinik denemede testosteron implantları kullanılmış ve kadın partnerlerde gebelik oluşmamıştır. Çalışmalarda gösterilen kısmi başarısızlıklar ilerleyen zamanlarda spermatogenezi daha etkili bir şekilde baskılamak amacıyla testosterona ek olarak başka bir gonadotropin baskılayıcı ajanın araştırıldığı çalışmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Güncel çalışmaların sonuçlarına göre, kılavuzlar androjenlerin tek başına veya progestin kombinasyonlarıyla kontrasepsiyona yüksek yanıt veren hastalarda doğum kontrolü için uygulanabileceğini belirtmektedir (orta düzey kanıt). Ancak, maliyet nedeniyle androjen ve GnRH antagonistlerinin kombinasyonunu önermemektedir (orta düzey kanıt).

Androjenlerin progestin ile kombinasyonuna bakıldığında, androjenik kaynaklı progestinler, testoste-

ronla birlikte kullanıldığında kilo alımı, akne, HDL kolesterolünde düşüş ve bazı ruh hali değişimlerine neden olabilir. Öte yandan, siproteron asetat gibi antiandrojenik progestinler, spermatogenezi baskılayan dozlarda kullanıldığında hematokrit ve libido düşüşüne yol açmıştır. Segesteron asetat (Nestorone®) gibi androjenik olmayan progestinler ise lipitleri etkilemez ve iyi tolere edilmeleri beklenir.

Şu anda onaylanmış reversibl erkek kontraseptif yöntemi bulunmadığından, kılavuz bilgileri yalnızca testosteron tek başına veya progestinle ya da benzer androjenik bileşiklerle kombine edilmiş hormonal kontraseptif rejimlerinin klinik verilerine dayanmaktadır. Hormonal yöntemler önerilmeden önce uygun danışmanlık verilmeli, doğum kontrolü hakkında tavsiyede bulunan ürologlar, mevcut yöntemlerin etkinliği, riskleri, yan etkileri, avantajları ve dezavantajları ile doğum kontrolü dışındaki faydaları hakkında bilgi verebilecek yetkinliğe sahip olmalıdır. Ekzojen testosteron veya benzer androjenik bileşiklerin uygulanması, tedavinin zorunlu bir parçası olduğundan, erkek hipogonadizmi için testosteron replasman tedavisine dair en son yönergeler takip edilmelidir. TRAVERSE çalışmasından elde edilen veriler, 45-80 yaş arası hipogonadal erkeklerin 21,7 ± 14,1 ay boyunca testosteron jel ile tedavi edildikten sonra, 33,0 ± 12,1 aylık takipte, majör kardiyak olaylarda bir artış göstermediğini ortaya koymuştur. Ancak, progestin güvenilirliği ile ilgili klinik veriler hala mevcut değildir. Östrojenler kullanılmadığından ve östradiol konsantrasyonları ciddi miktarda yükselmediğinden, kadın hormonal kontrasepsiyonuna bakarak güvenlik veya uygunluk değerlendirilmemelidir. Gelecekteki Faz III çalışmaları ile bu kılavuz bilgilerinin muhtemelen değişeceği akılda tutulmalıdır.

Hormonal yöntemlerle erkek kontrasepsiyonu hakkında güncel kılavuz önerileri şu şekildedir:

- 1- Gelecekte fertilitte isteği olabilecek erkekler için irversibl erkek kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmamalıdır.
- 2- 18 yaş altı ve 50 yaş üstü erkeklerde bu yeni hormonal erkek kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanımını önerilmemektedir.
- 3- Prostat kanseri (lokal olarak ilerlemiş veya metastatik), meme kanseri (tedavi edilmiş veya edilmemiş) ve diğer aktif kanserler (metastatik, tedavi halinde veya klinik remisyonundan sonraki 6 ay içinde) olan erkeklerde, melanom dışı cilt kanseri hariç, erkek hormonal kontrasepsiyon yöntemleri önerilmemektedir.
- 4- Şiddetli kalp yetmezliği, yakın zamanda geçirmiş ciddi kardiyovasküler olay (inme dahil),

şiddetli ve kontrolsüz hipertansiyon, polisitemi, böbrek yetmezliği, kontrolsüz diyabet veya ciddi karaciğer hastalığı olan erkeklerde hormonal kontrasepsiyon yöntemlerinin dikkatli kullanılması önerilmektedir. (Geç başlangıçlı hipogonadizm tedavisinde uygulanan testosteron replasman tedavisi yönergeleri takip edilmelidir)

- 5- Reçete öncesi tam bir bireysel ve aile öyküsünün alınması önerilmektedir.
- 6- Sağlıklı erkeklerde (yaş <50) erkek kontrasepsiyon yöntemlerine başlamadan önce, öyküde belirtilmediği sürece genel bir fizik muayene ve androlojik muayene gerekli görülmemektedir.
- 7- Reçete öncesi bazal ağırlık ve vücut kitle indeksinin (VKI) kaydedilmesi ve kan basıncının ölçülmesi önerilmektedir.
- 8- Klinik etkililik çalışmalarında erkeklerin %99'unda reversibilitate gösterildiğinden, erkek hormonal kontrasepsiyonuna başlamadan önce semen analizlerinin rutin olarak yapılması önerilmemektedir.
- 9- Ekzojen androjenler eritropoezi uyurabileceği için hemoglobin ve hematokrit ölçümleri yapılmalıdır.
- 10- Prostat spesifik antijen (PSA) testi, <50 yaşındaki erkekler için (prostat kanseri riski yüksek olan bireylerde <40 yaş, örneğin Afroamerikalılar veya prostat kanseri olan birinci derece akrabaları olanlar) gerekli görülmemektedir.
- 11- Bilinen tıbbi sorunları veya diğer özel durumları olan erkeklerin, erkek kontraseptif yöntemleri için uygun adaylar olarak belirlenmesi amacıyla muayene veya testlere ihtiyaç duyabilirler.

Erkek hormonal kontrasepsiyon klinik deneme aşamaları üç aşamadan oluşur. "Baskılama aşaması", erkeklerin sperm konsantrasyonlarını klinik denemenin etkililik aşamasına geçirebilecek seviyeye düşürmek için hormonal ürünü kullandıkları dönemi ifade eder. Bu süreçte, çiftlerin gebeliği önlemek amacıyla başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları gerekmektedir. Çiftlerin yeni tedaviyi tek kontrasepsiyon yöntemi olarak uyguladıkları döneme "Etkinlik aşaması" denir. "İyileşme aşaması" ise, erkeklerin yeni tedaviyi bıraktığı ve çiftlerin gebelik istenmediği sürece başka bir kontrasepsiyon yöntemine döndüğü dönemi tanımlar. Yapılan bir çalışmada, sperm konsantrasyonunun 20 milyon/mL'ye geri dönme olasılığı 6, 12 ve 16 ay içinde sırasıyla %67, %90 ve %96 olarak gösterilmiştir. Tedavi mekanizması, GnRH'nin ve her iki gonadotropinin üretimini baskılamak amacıyla ekzojen olarak uygulanan androjenin (tek başına ya da genellikle bir progestinle



birlikte) kullanımına dayanır. LH'nin baskılanması, testosteronun intratestiküler üretimini azaltır. FSH'nin eş zamanlı baskılanması ise spermatogonial kök hücrelerini etkilemeden spermatogenez ve sperm üretiminin belirgin şekilde azalmasına yol açar. Hormonal kontrasepsiyonun beklenen etkinliği, sperm konsantrasyonunun çok düşük seviyelere düşürülmesi olarak tanımlanır; bu seviye, şu anda  $\leq 1$  milyon/mL ejakülat olarak kabul edilmektedir (vazektomide 100.000 idi) ve vazektomiden farklı olarak hormonal kontrasepsiyon spermatozoaların hareketlerini ve morfolojilerini de önemli ölçüde etkiler. Ekzojen hormonların kesilmesi durumunda, LH, FSH ve testosteron seviyeleri hızla geri döner ve spermatogenez yeniden başlar. Bu nedenle, mevcut verilerle hormonal kontrasepsiyon, geri dönüşümlü bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Güvenlik ve etkinliğinin doğrulanabilmesi için Faz I, Faz II ve Faz III klinik çalışmaları gerekmektedir.

### 3. DİĞER KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİ

Gossypol, pamuk çekirdeğinden elde edilen bir bileşik olup, 1970'ler ve 1980'lerde Çin'de gerçekleştirilen iki büyük faz III klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar, Gossypol'un sperm üretimini, hareketliliğini ve morfolojisini azalttığını, çoğu erkekte azospermiye yol açtığını ve gebeliği önlemede %90 oranında etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, bu ilacı kullanan erkeklerin %20'sinde spermatogenez tam olarak geri döndürülemediği görülmüştür. Ayrıca, hipokalemik periodik paraliziye neden olması nedeniyle çalışmalar sonlandırılmıştır. Triptolid, erkek kontrasepsiyonu amacıyla prelinik ve klinik çalışmalarda test edilmiştir, ancak potansiyel immünosüpresif etkileri nedeniyle bu çalışmalar durdurulmuştur. Gendarussa'nın Endonezya'da yapılan bir çalışmada kontraseptif aktiviteye sahip olduğu bildirilmiş, ancak bu bulgular prospektif klinik çalışmalarla desteklenmemiştir. Gaucher hastalığının tedavisinde kullanılan Miglustat'ın fare suşlarında spermatogenezi geçici olarak bozduğu gözlemlenmiştir. İndazol karboksilik türevleri olan Gamendazole, H2-Gamendazole ve Adjudin, kemirgenlerde Sertoli hücre-germ hücre etkileşimlerini hedefleyerek infertiliteye yol açabileceği ileri sürülmüş, ancak yüksek dozlarda geri dönüşümsüz advers etkiler yaratabileceği endişesiyle çalışmalar durdurulmuştur.

Bu araştırmalarda da görüldüğü üzere, erkek kontrasepsiyonu sağlamak amacıyla spermatogenez, spermiyasyon ve sperm hareketliliği gibi erkek germ hücre gelişiminin farklı aşamaları hedeflenmektedir. Bazı

hayvan çalışmalarının sonuçları, kullanılan kontraseptif yöntemlerin kemirgenlerde ve insanlarda farklı sonuçlara yol açabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, etik kurallar çerçevesinde insan olmayan primatların kullanılması, daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi için önerilebilir.

Günümüzde, erkek kontrasepsiyonu için Eppin, retinoik asit reseptör antagonistleri veya sentez inhibitörleri, testis-spesifik bromodomain inhibitörleri, CatSper, SLO3, adenilat siklaz, testis-spesifik serin/treonin kinazlar, triptonid ve laktat dehidrogenaz-izoform C gibi hedefler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Ayrıca, kontrasepsiyon aşuları da araştırılmaktadır. Eppin'in yanı sıra, GnRH ve FSH, kontrasepsiyon aşuları için potansiyel hedeflerdir. Hormonal olmayan erkek kontrasepsiyon yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik birçok aktif araştırma bulunmaktadır ve bazı ümit verici gelişmeler kaydedilmiştir.

### KAYNAKLAR

- Ross J, Hardee K. Use of male methods of contraception worldwide. *Journal of biosocial science* 2017;49(5):648-63.
- Glasier A. Acceptability of contraception for men: a review. *Contraception* 2010;82(5):453-6.
- Wang C, Meriggiola MC, Amory JK, Barratt CL, Behre HM, Bremner WJ, et al. Practice and development of male contraception: European Academy of Andrology and American Society of Andrology guidelines. *Andrology* 2023.
- Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Human Reproduction* 2005;20(2):549-56.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2004;70(2):89-96.
- Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodríguez G, Trussell J. Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort. *Human Reproduction* 2009;24(6):1387-92.
- Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982-2008: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2010.
- Obstetricians ACO, Gynecologists. Informed consent and shared decision making in obstetrics and gynecology: ACOG committee opinion, number 819. *Obstet Gynecol* 2021;137(2):e34-e41.
- Jennings VH, Landy HJ. Explaining ovulation awareness-based family planning methods. *Contemporary ob/gyn* 2006.
- Frank-Herrmann P, Heil J, Gnoth C, Toledo E, Baur S, Pyper C, et al. The effectiveness of a fertility awareness based method to avoid pregnancy in relation to a couple's sexual behaviour during the fertile time: a prospective longitudinal study. *Human Reproduction* 2007;22(5):1310-9.
- Trussell J, Aiken A, Micks E, Guthrie K. Efficacy, safety, and personal considerations. *Contraceptive technology* 2018;21.
- Whiting W, Pharr JR, Buttner MP, Lough NL. Behavioral interventions to increase condom use among college students in the United States: A systematic review. *Health Education & Behavior* 2019;46(5):877-88.
- Awsare NS, Krishnan J, Boustead GB, Hanbury DC, McNIC-HOLAS TA. Complications of vasectomy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2005;87(6):406.

14. Cook LA, Van Vliet HA, Lopez LM, Pun A, Gallo MF. Vasectomy occlusion techniques for male sterilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(2).
15. Leslie TA, Illing RO, Cranston DW, Guillebaud J. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU international* 2007;100(6):1330-3.
16. Eisner B, Schuster T, Rodgers P, Ahmed M, Faerber G, Smith G, Ohl D. A randomized clinical trial of the effect of intraoperative saline perfusion on postvasectomy azoospermia. *The Annals of Family Medicine* 2004;2(3):221-3.
17. Farber NJ, Flannigan R, Li P, Li PS, Goldstein M. The kinetics of sperm return and late failure following vasovasostomy or vasoepididymostomy: a systematic review. *The Journal of Urology* 2019;201(2):241-50.
18. Moller H, Knudsen LB, Lyng E. Risk of testicular cancer after vasectomy: cohort study of over 73 000 men. *Bmj* 1994;309(6950):295-9.
19. Holman C, Wisniewski Z, Semmens J, Rouse I, Bass A. Population-based outcomes after 28 246 in-hospital vasectomies and 1902 vasovasostomies in Western Australia. *BJU international* 2000;86(9):1043-9.
20. Chan P, Parekattil SJ, Goldstein M, Lipshultz LI, Kavoussi P, McCullough A, Sigman M. Pros and cons of robotic microsurgery as an appropriate approach to male reproductive surgery for vasectomy reversal and varicocele repair. *Fertility and Sterility* 2018;110(5):816-23.
21. Song L, Gu Y, Lu W, Liang X, Chen Z. A phase II randomized controlled trial of a novel male contraception, an intra-vas device. *International journal of andrology* 2006;29(4):489-95.
22. Guha SK. Biophysical mechanism-mediated time-dependent effect on sperm of human and monkey vas implanted polyelectrolyte contraceptive. *Asian journal of andrology* 2007;9(2):221-7.
23. Wang Z-Q, Liu Z-Q, Zhao C-H, Zhang K, Kang Z-J, Qu T-R, et al. An Ultrasound-Induced Self-Clearance Hydrogel for Male Reversible Contraception. *ACS nano* 2022;16(4):5515-28.
24. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Reversibility of Vasalgel™ male contraceptive in a rabbit model. *Basic and clinical andrology* 2017;27:1-9.
25. MALE MFTRO. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *The Lancet* 1990;336(8721):955-9.
26. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94(6):1910-5.
27. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *New England Journal of Medicine* 2023;389(2):107-17.
28. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology guidelines on sexual and reproductive health—2021 update: male sexual dysfunction. *European urology* 2021;80(3):333-57.
29. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2020;8(5):970-87.
30. Warren AM, Grossmann M. Haematological actions of androgens. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2022;36(5):101653.
31. Aaltonen P, Amory JK, Anderson RA, Behre HM, Bialy G, Blithe D, et al. 10th Summit Meeting consensus: recommendations for regulatory approval for hormonal male contraception. *Journal of andrology* 2007;28(3):362-3.
32. Kamischke A, Heuermann T, Krüger K, von Eckardstein S, Schellschmidt I, Rübigen A, Nieschlag E. An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(2):530-9.
33. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *The Lancet* 2006;367(9520):1412-20.



KISIM **11**

# ÜROLOJİK ACİLLER



Erhan DEMİRELLİ, Ural OĞUZ

Akut skrotum, skotal kese, testis ve eklerinin ani başlangıçlı ağrı, kızarıklık ve şişliği ile seyreden ürolojik acil bir durumdur. Akut skrotumun ayırıcı tanısında skrotum ve içeriğindeki organların iskemik, travmatik, enfeksiyöz, inflamatuvar bozuklukları ile beraber skrotum dışı patolojilere bağlı yansıyan ağrılar sayılabilir. En sık görülen nedenler testis torsiyonu (TT), apandix testis torsiyonu (ATT) ve akut epididimoorşittir. Akut skrotum ayırıcı tanısı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Akut skrotum görülme sıklığını bildiren çok az veri vardır. Akut skrotum, erkek genitoüriner şikayetlerine bağlı olarak tüm acil servis başvurularının %0,5-2,5' ni oluşturmaktadır. Etyolojik faktörler yaşa göre değişir. TT yıllık görülme sıklığının 4000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir. TT görülme sıklığı erişkin yaşta önemli ölçüde düşer. Çocuklarda daha sık görülür. Buna rağmen çocukluk döneminde testiküler ağrıya sebep olan en sık neden ATT'dir. Epidimoorşit, yetişkinlerde akut skrotal ağrının en yaygın nedenidir. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri (ABD) acil

servislerinde 600.000'den fazla vakanın teşhis edildiği tahmin edilmektedir

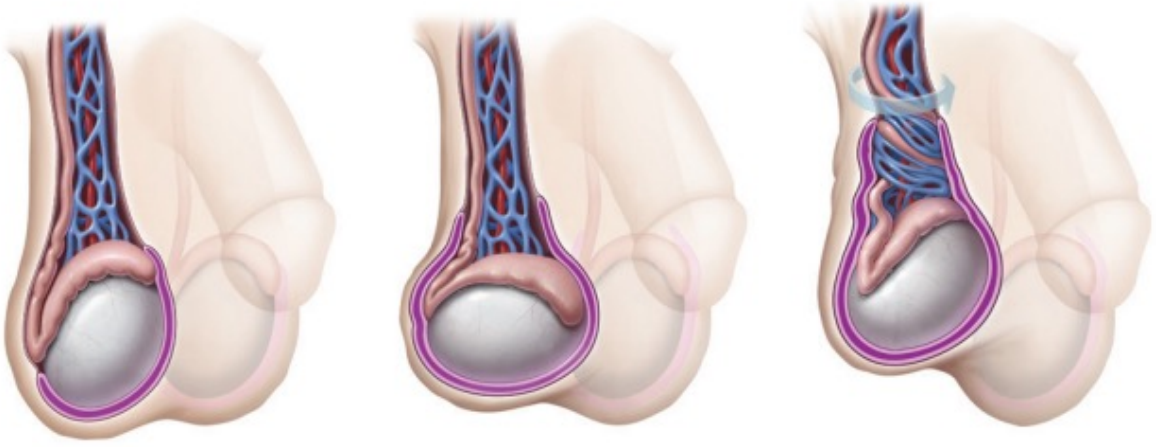
Akut skrotum ayırıcı tanısında detaylı anamnez, ayrıntılı bir fizik muayene ile uygun laboratuvar ve görüntüleme teknikleri doğru tanıya ulaşmayı sağlar. Akut skrotumlu hastayı değerlendirmenin ilk basamağı anamnezdur. Anamnezde semptomların başlangıç zamanı, süresi, ağrının şiddeti, tipi ve seyri sorgulanır. Hastanın eşlik eden semptomları, yakın dönemde travma öyküsü, daha önce benzer şikayetlerinin olup olmadığı veya sistemik hastalığının olup olmadığı sorgulanır. Fizik muayene skrotumun inspeksiyonu ile başlar. Etkilenen testisin konumu, boyutu, kıvamı ve hassasiyet derecesi karşı testisle karşılaştırılmalı olarak yapılır. Testis ve epididim ayrı ayrı muayene edilir. Ardından inguinal kanal ve batin muayenesi yapılır ve kremaster refleksinin olup olmadığı test edilir. Laboratuvar tetkikleri arasında TT tanısı koyduracak veya dışlayacak spesifik bir test yoktur. Tam kan sayımında lökositöz görülmesi ve C-reaktif protein (CRP) artışı epididimoorşitte görülebilecek bulgulardır. Ayrıca idrar analizi de üriner sistem enfeksiyonunu dışlamak açısından mutlaka istenmelidir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemlisi ve hızlı tanı koyma aracı olarak Skrotal Doppler ultrasonografi kullanılır.

**Tablo 1.** Akut skrotum ayırıcı tanısı

<b>İskemik/travmatik</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Testis torsiyonu</li><li>• Testis uzantılarının torsiyonu (Apendiks testis/epididim torsiyonu)</li><li>• Testis hematomu</li><li>• Tromboze varikosel</li><li>• İnguinoskrotal herni (tıkalı/boğulmuş)</li></ul>
<b>Enfeksiyöz/inflamatuvar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Epididimit</li><li>• Epididimoorşit</li></ul>
<b>Nöropatik/yansıyan ağrı</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Orta üretra taşı</li><li>• Kasık fıtıkları (tıkalı/boğulmuş)</li><li>• Aort/cammon iliak arter anevrizması</li><li>• Sinir sıkışması</li><li>• Diyabetik nöropati</li></ul>

## TESTİS TORSİYONU

TT, testisin çevresi etrafında dönmesi sonucu spermatik kordun rotasyonu sonucu testise giden kan akımının bozulması ile oluşan klinik tabloyu ifade eder. Spermatik venlerin oklüzyonuna bağlı olarak testiste ödem, venöz dönüşte bozulma ve arteriyal akımın durması ya da azalması ile karakterize tablodur. İki pik yaşı vardır. İlk pik yaşı yenidoğan dö-



Şekil 1. Çan Tokmağı Deformitesi

neminde ve ikinci pik yaşı ise ergenlik (12-16 yaş) civarındadır. Spermatik kordon torsiyonu **intravajinal** veya **ekstravajinal** olabilir. Yenidoğan döneminde izlenen TT genelde prenatal dönemde gözlenir. Bu dönemde izlenen TT çoğunlukla ekstravajinaldır ve %11-21 oranında bilateral olarak görülebilir. İntrauterin olarak gelişen ekstravajinal TT sonucunda testis tamamen kaybolur. Bu duruma Vanishing Testis adı verilir. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde, testis torsiyonu genellikle intravajinaldır. TT için etyolojik bir risk faktörü olan Çan Tokmağı Deformitesi tunika vajinalisin testise anormal fiksasyonu sonucu testisin tunika vajinalis içindeki hareketliliğinin artmasına neden olur. (Şekil 1) Diğer etyolojik risk faktörleri olarak testisin ani soğuk ortam maruziyeti, kremasterik refleksin aktive olması (yüzme, cinsel aktivite), inmemiş testis varlığı, inguinal ve skrotal cerrahi öyküsü, travma sayılabilir.

## KLİNİK BULGULAR

Genellikle tek taraflıdır ve sağ tarafta daha fazla görülür. Nadiren bilateralidir. Adölesan dönemdeki hastalar genelde skrotal ağrı ile başvurur. Kusma (%10-60) ile birlikte “ani başlayan, şiddetli” testis ağrısı TT ve ATT için tipiktir. Ağrı fiziksel aktivite sırasında olabileceği gibi uykuda da ortaya çıkabilir. TT’da hastaneye başvuru süresi hastaların yaklaşık %70’inde 12 saatten kısadır. Tanının erken döneminde TT’de ağrı daha çok testis ile sınırlıdır. Fizik muayenede, TT’de testisin pozisyonu yer değiştirir, inguinal kanala doğru retrakte olur ve daha çok horizontal yerleşim gösterir. Epididimler lateral ya da anterior pozisyonda plpe edilirler. Epididimit de izole epididim hassasiyeti varken, TT’de testisin ta-

mamında non-spesifik hassasiyet görülür. Kremasterik refleksin varlığı, sağlam testis kan akışı ile ilişkilidir. Kremasterik refleks kaybı TT’da görülür, muayenesi ve tanınması kolay bir fizik muayene bulgusudur. Epididimite testis elevasyonu ile ağrıda azalma görülürken, TT’da ağrı artar. Buna “**Phren bulgusu**” denir. Torsiyon süresi arttıkça bulgular silinir ve muayene daha az güvenilir hale gelir. Ayrıca intermitan TT hastalarında da rekürren şiddetli ağrı epizodları görülür. Anormal testis ve epididim pozisyonu ve ipsilateral kremasterik refleks kaybı olan yüksek yerleşimli asimetric bir testis, akut testis torsiyonunun klasik sunumu olarak tanımlanmıştır.

## Laboratuvar ve Radyoloji

Testis torsiyonu tanısında spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Torsiyon varlığında, epididimit/epididimo-orşitte görülen dizüri gibi irritatif yakınmalar görülmez ve laboratuvar testlerinde idrar ve kan tahlilleri normal sınırlardadır. Torsiyonun ileri dönemlerinde kan tahlilinde inflamasyona sekonder lökositoz görülebilir.

Skrotal Doppler ultrasonografi, olası torsiyon vakalarında cerrahi eksplorasyonu geciktirmediği takdirde akut skrotumun değerlendirilmesi için en uygun görüntüleme yöntemidir. Renkli Doppler ultrasonunun %63,6-100 duyarlılık ve %97-100 özgüllük, pozitif prediktif değerinin %100 ve negatif prediktif değerinin ise %97,5 olduğu bildirilmiştir. Testis torsiyonunu düşündüren Doppler ultrason bulguları arasında, artmış vasküler direnç indeksi, santral testiküler kan akımında azalma, homojen, hipoekoik bir testis bulunur. Doppler ultrason ile hem venöz hem de arteriyel kan akımı değerlendirilmelidir. Spermatik kordon torsiyonu doğru-



**Resim 1.** Detorsiyon sonrası beslenmesi düzelmeyen TT operasyon görüntüsü.

dan ultrasonla da gözlemlenebilir; “girdap” veya “sal-yangoz” işareti olarak tanımlanan bir bulgudur.

Bunun tersine, akut skrotumun enfeksiyöz etyolojileri, Doppler görüntüleme testis veya epididimise kanlanma artışı olarak görülür. Testisin rezistif indeksleri anormal derecede düşük olabilir ve testis veya epididim yine asimetri tarafından daha v büyük olacaktır. Ayrıca apseler ve skrotal duvarda subkutan gaz varlığı da tanımlanabilir.

### Tedavi

Güçlü bir şekilde TT’den şüpheleniliyorsa, gecikmeden acil cerrahi eksplorasyon gereklidir. TT’da testisin kurtarılması için “klasik” sınır, semptomların başlangıcından itibaren altı saattir. Ancak bu, semptomların altı saatten uzun süredir mevcut olduğu hastalarda acil değerlendirme ve kesin cerrahi eksplorasyonun ertelenmesi gerektiği anlamına gelmez. Kurtarma oranları 12 saatte %80-88 arasına, 24 saatte %31’e ve 48 saatte yalnızca %2,6’ya düşer. TT’un kesin tedavisi cerrahi eksplorasyon ve detorsiyondur. Genellikle tekrarlayan torsiyonu önlemek için ipsilateral ve kontralateral testisler fikse edilir. Manuel detorsiyon yatak başında denenebilir Başarı oranlarının %25-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Testis torsiyonu olan hastalarda, etkilenen testis medial yönde rotasyona uğrar. Bu nedenle, manuel detorsiyon medialden laterale doğru “kitabın açılması” hareketi şeklinde olmalıdır. Yani sağ testisin saat yönünde döndürülmesi gerekirken, sol testis saat yönünün tersine döndürülür. Hasta başı ultrasonu, bu manevranın yönünü ve etkinliğini değerlendirmede yararlı olabilir. Başarılı manuel detorsiyon, ağrının ne-

redeyse anında giderilmesiyle sonuçlanmalıdır. Manuel detorsiyon başarılı olsa bile cerrahi eksplorasyon ve testis fiksasyonu hala zorunludur. Manuel detorsiyonun başarısız olduğu vakalarda ivedilikle skrotal eksplorasyon ve açık detorsiyon yapılır ve sıcak uygulama ile beraber testis kanlanması 15-20 dakika kadar gözlemlenir. Testis rengi mor renkten pembe renge dönmüş ise testis fikse edilerek bırakılır. Şüphede kalınan olgularda tunika vaginalis kesilerek testis seminifer tübül dokusunun canlılığı değerlendirilir. Etkilenen testiste canlı doku görüntüsü yoksa veya aşırı nekrotik görünüyorsa, seminifer tübüllerde canlılık görülüyorsa orşiektomi yapılır. (Resim 1) Orşiektomi oranları başvuru süresiyle doğrudan ilişkili olup %39-71 arasında değişiklik gösterir.

### EPİDİDİMİT/EPİDİDİMO-ORŞİT

Akut skrotum ayırıcı tanısında enfeksiyöz patolojiler özellikle erişkinlerde sıktır. Etken patojenler hastanın yaşına göre değişiklik gösterir. Etken patojen 35 yaş altı genç erkeklerde çoğunlukla cinsel yolla bulaşan üretrit etkenleri olan Chlamydia trachomatis ve/veya Neisseria gonorrhoeae’dir. Otuzbeş yaş üzeri yaşlı hastalarda ise etken patojen sıklıkla Escherichia coli’dir (E.coli). Mikroorganizmalar ejakulatuar kanal ve vaz deferens aracılığıyla, desendan yolla epididime ulaşır. Uzun süreli üretral kateterli olmak, prostatektomi operasyonlarından sonra, üriner sistemin konjenital anomalileri, üretral obstrüksiyonlar, sünnetsiz olmak (olanlara göre 3 kat artmış risk) epididimit/epididimoorşite zemin hazırlayan faktörlerdir.



## Klinik Bulgular

Epididimit/Epididimo-orşit ani başlayan testis torsiyonunun aksine, daha yavaş seyirlidir. Hastalar hafif şekilde başlayıp, giderek artan skrotal ağrıdan şikayetçidir. Hastaların büyük bir kısmı ağrı başlangıcından en az 24 saat sonra acil servislere başvurur. Anamnezde ağrının seyri ile beraber eşlik eden ateş, cinsel yolla bulaşan bir mikroorganizma için şüpheli cinsel ilişki öyküsü veyakın zamanda geçirilmiş endoskopik ürolojik operasyonlar veya kateterizüretal girişim öyküsü de sorgulanmalıdır.

Epididimite fizik muayenede testisin posteriorunda ve lateralinde hassasiyet ve ısı artışı vardır. Ağrının sebebi enflamasyon ve ödeme bağlı meydana gelen şişlik ve buna bağlı olarak epididim üzerindeki tunika albugineanın gerilmesidir. Ayrıca spermatik kord, ödem nedeniyle inguinal kanalda sıkışır ve ağrıya neden olur. Yerçekimi etkisi ile testisin sarkması spermatik kordu gererek ağrıyı artırır. Testisin elevasyonu ile gerginlik azalacağından, ağrı da azalır. (Prehn bulgusu negatif).

## Laboratuvar ve Radyoloji

Epididimit/Epididimo-orşit olgularında tam kan sayımında lökositöz görülür. Bununla beraber C-Reaktif Protein (CRP) değeri yüksek saptanır. Bu hastalarda mutlaka orta akım idrarından idrar kültürü çalışmalıdır. Üretrit semptomlarının eşlik ettiği olgularda üretral akıntidan sürüntü örneği alınarak gram boyama ve kültür yapılabilir. Klamidya veya Neisseria gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, ilk idrarda bakılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile belirlenebilir. Skrotal Doppler ultrasonografide epididim kanlanması artmış, testisin kanlanması artmış veya normaldir. Bu durum enfeksiyonu torsiyon ve travmadan ayırmada önemlidir. Epididimde veya epididim çevresinde meydana gelen abse formasyonları da ultrasonografide görülebilir. Epididimoorşitin ilerlemiş olgularında, Doppler ultrasonografide tıpkı testis torsiyonunda olduğu gibi kanlanma görülmeyebilir. Her iki durumda da testiste kanlanmanın olmaması, cerrahi eksplorasyonu gerektirir.

## Tedavi

Epididimit/epididimo-orşit olgularında tedavi antibiyotik, anti-inflamatuar ilaçlar, ağrı kesici ilaçlar, istirahat ve skrotal elevasyonu içermektedir. Skrotal soğuk uygulama, ödemi ve ağrıyı azaltacağından önerilmektedir. Ağrının şiddetli olduğu olgularda,

spermatik korda anestezi madde enjeksiyonu ağrıyı azaltabilir. Yaşlı olgularda en sık etken E. Coli olduğundan ötürü idrar kültür sonucu çıkana kadar ampirik olarak ofloksasin 2x200 mg veya siprofloksasin 2x500 mg başlanması önerilir. Kültür sonucuna göre tedavi 21 güne tamamlanır. Cinsel aktif genç erişkinlerde, Seftriakson 500 mg IM. Tek doz + Doksisisiklin 200 mg başlangıç dozu ve sonrasında 100 mg günde 2 defa 10-14 gün süreyle olmak üzere hem gonoreye hem de klamidyaya karşı etkili bir antibiyotik kombinasyonu önerilir.

## APPENDİKS TESTİS TORSİYONU

Appendiks testis müllerian kanal kalıntısı ve appendiks epididimi ise wolf kanalı kalıntısıdır. Henüz işlevi tam olarak bilinmeyen bu embriyolojik kalıntıların görülme sıklığı appendiks testis %76-83 ve appendiks epididimi %22-28 arasında değişmektedir. Bu yapılan özellikle prepubertal çocuklarda torsiyone olurlar ve akut skrotal ağrıya neden olurlar. Prepubertal çocuklarda akut skrotumun en yaygın nedenidir ve prepubertal akut skrotum olgularının %40-60'nı oluşturur.

Tanıda semptom süresi genelde kısadır ve vakaların %62'si ilk 12 saatte başvurur. Ağrı; hafif veya şiddetli, fiziksel aktivite ile aralıklı, ani veya yavaş başlangıçlı olabilir. Testis ve epididim normal lokalizasyonlarında palpe edilir. Bu olgularda kremastrik refleks kabolmaz ve ağrı lokalizasyonu da daha çok testisin üst polünde sınırlıdır. Erken dönemde, testisin üst kutbunda iskemik appendiksi temsil eden bir renk değişikliği olan “**Mavi nokta işareti-Blue dot sign**” hastaların %10-23'ünde gerilmiş skrotal deride görülebilir. (Resim 1) Uzamış olgularda inflamasyonun artışı ile beraber gelişen skrotal ödem, testis ve epididim sınırının kaybolması ve gelişen eritem ATT'nun TT veya epididimden ayırt edilmesini zorlaştırabilir. Skrotal Doppler ultrasonografide nadiren anormal bir appendiks saptanır. Testiste kanlanma bozukluğu görülmez ve genellikle epididimde hipervaskülarite bulunur.

ATT tedavisinde, anti-inflamatuar analjeziklerin kullanımı, soğuk uygulama, fiziksel aktivite kısıtlaması yeterlidir. Kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Takiplerde klinik olarak ve ultrason ile kontrolde testis atrofi ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Cerrahi eksplorasyon, TT'nin dışlanmadığı veya nadiren uzun süreli ve şiddetli ağrı veya tekrarlayan atakların olduğu vakalarla sınırlıdır. Appendiks testisin metakron torsiyonu %8,5'e varan oranlarda meydana gelebilmesine rağmen, ATT'nin iyi huylu yapısı düşünüldüğünde karşı tarafın araştırılmasına gerek yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Raghavendran M, Venugopal A, Kiran Kumar G. Thrombosed varicocele - a rare cause for acute scrotal pain: a case report. *BMC Urol*. 2018 May 08;18(1):34.
2. Tanaka K, Ogasawara Y, Nikai K, Yamada S, Fujiwara K, Okazaki T. Acute scrotum and testicular torsion in children: a retrospective study in a single institution. *J Pediatr Urol*. 2020 Feb;16(1):55-60.
3. Roth B, Giannakis I, Ricklin ME, Thalmann GN, Exadaktylos AK. An Accurate Diagnostic Pathway Helps to Correctly Distinguish Between the Possible Causes of Acute Scrotum. *Oman Med J*. 2018 Jan;33(1):55-60.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
5. Kim JS, Shin YS, Park JK. Clinical features of acute scrotum in childhood and adolescence: Based on 17years experiences in primary care clinic. *Am J Emerg Med*. 2018 Jul;36(7):1302-1303.
6. Pogorelić Z, Mustapić K, Jukić M, et al. Management of acute scrotum in children: a 25-year single center experience on 558 pediatric patients. *Can J Urol*. 2016 Dec;23(6):8594-8601.
7. Callewaert PR, Van Kerrebroeck P. New insights into perinatal testicular torsion. *Eur J Pediatr*. 2010;169(6):705-712.
8. Witherington R, Jarrell TS. Torsion of the spermatic cord in adults. *J Urol*. 1990;143(1):62-63.
9. Favorito LA, Cavalcante AG, Costa WS. Anatomic aspects of epididymis and tunica vaginalis in patients with testicular torsion. *Int Braz J Urol*. 2004;30(5):420-424.
10. Yalçın MY, Kısa E. Testiküler Torsiyon. İstanbul: Ürolojik Aciller. 2022 s.183-191.
11. Sharp VJ, Kieran K, Arlen AM. Testicular torsion: diagnosis, evaluation, and management. *Am Fam Physician*. 2013 Dec 15;88(12):835-40.
12. Güneş M, Umul M, Çelik AO, Armağan HH, Değirmenci B. A novel approach for manual de-torsion of an atypical (outward) testicular torsion with bedside Doppler ultrasonography guidance. *Can Urol Assoc J*. 2015 Sep-Oct;9(9-10):E676-8.
13. Kitami M. Ultrasonography of pediatric urogenital emergencies: review of classic and new techniques. *Ultrasonography*. 2017 Jul;36(3):222-238.
14. Ufuk F, Herek D, Herek Ö, Akbulut M. Diffusion-Weighted Imaging and Color Doppler Ultrasound in Evaluation of Partial Testicular Torsion in Rat Model. *Pol J Radiol*. 2017;82:542-546.
15. Ayvaz OD, Celayir AC, Moralioglu S, et al. Four-year retrospective look for acute scrotal pathologies. *North Clin Istanbul*. 2015;2(3):182-188.
16. Howe AS, Vasudevan V, Kongnyuy M, et al. Degree of twisting and duration of symptoms are prognostic factors of testis salvage during episodes of testicular torsion. *Transl Androl Urol*. 2017 Dec;6(6):1159-1166.
17. Jefferson RH, Pérez LM, Joseph DB. Critical analysis of the clinical presentation of acute scrotum: a 9-year experience at a single institution. *J Urol*. 1997;158(3 pt 2):1198-1200.
18. Kaye JD, Shapiro EY, Levitt SB, et al. Parenchymal echo texture predicts testicular salvage after torsion: potential impact on the need for emergent exploration. *J Urol*. 2008;180(4 suppl):1733-1736.
19. Çiftçi S, Çulha MM. Akut Skrotum. İstanbul. Güncel Üroloji 3. Baskı 2022. P. 165-172.
20. Jacob M, Barteczko K. Contribution to the origin and development of the appendices of the testis and epididymis in humans. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209:287-302.



Mehmet UZUT, Memduh AYDIN

## 1. GİRİŞ

Priapizm, cinsel uyarın olsun ya da olmasın orgazm olmadan 4 saatten fazla süren ereksiyon hali olarak tanımlanır. Priapizmin genel insidansı 1,5/100,000/yıl olarak tahmin edilmektedir. Bu düşük insidans oranı, priapizm ile ilgili güçlü prospektif veya randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına engel olmaktadır. Priapizm ile ilgili uluslararası kılavuzlar retrospektif çalışmalara, küçük vaka serilerine ya da otör görüşlerine dayanmaktadır. Priapizm; iskemik, non-iskemik ve stuttering (rekürren veya intermittant) olmak üzere üçe ayrılır. İskemik priapizm acil müdahale gerektiren klinik bir tablodur ve hızlı detümesansın sağlanamaması geri dönüşsüz korporal doku nekrozu ile sonuçlanabilmektedir. Erektile dokulardaki nekrotik hasar fibrozis ile sonuçlanarak, erektil fonksiyonun kaybı ve penisin kısılmasına sebep olabilmektedir. Uzamış priapizmin yönetiminde detümesansın sağlanması için adım adım yaklaşım yapılması yönünde fikir birliği vardır. Priapizmin (iskemik veya non-iskemik) şekline göre ilk yapılacak müdahale farklılık gösterir ve invaziv olmayandan invaziv olana doğru bir sıra izlenir. Detümesansı sağlamak için yapılan müdahalelerin tümü korpora kavernoza zarar verebilmektedir ve erektil fonksiyonlar üzerine negatif etkisi mevcuttur.

## 2. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

### 2.1 İskemik (Düşük Akımlı veya Veno-okluziv) Priapizm

İskemik priapizm, kavernoza arterde akımın tamamen kesildiği ya da çok az olduğu, korpora kavernoza

dört saatten uzun süren persistan ve ağrılı ereksiyonu olarak tanımlanır. İskemik priapizm tüm priapizm tipleri içinde %95 oranı ile en sık görülendir.

İskemik priapizmde zamana bağlı olarak korpus kavernoza içerisnde metabolik değişikliklere bağlı ilerleyici hipoksi, hiperkapni, glukopeni ve asidoz izlenmektedir. İskemik priapizm kavernoza dolaşımın kesildiği bir kompartman sendromudur. Acil detümesansın sağlanması; geri dönüşsüz düz kas nekrozu, korporal fibrozis ve erektil fonksiyon kaybının önüne geçilmesi için önemlidir. İskemik priapizmin süresi ED gelişimi için en önemli prediktif faktördür. İskemik priapizmde detümesansın sağlanmasının süresi 48-72 saati geçtiği durumlarda ağrının kontrolü sağlanır ancak uzun dönemde ortaya çıkacak ED'nin önlenmesine faydası yoktur.

Korporal düz kasın histolojik değerlendirmesinde iskemik priapizmin 12-24. saatinde; intertisyal ödem, sinüzoidal endotelin destruksiyonu ve trombosit agregasyonu gözlemlenir. İskemik priapizmin 48. saatinde sinüzoidal boşlukların trombozu, düz kas nekrozu ve fibrozis izlenir.

Vakaların büyük bölümünde priapizmin spesifik nedeni ortaya konulamaz ancak en sık etyolojik faktörler orak hücreli anemi (OHA), hematoloji diskraziler, nepolastik sendromlar ve farmakolojik ajanlar olarak sıralanabilir (tablo.1: priapizm sebepleri). Eretojenik ajanların intrakavernoza enjeksiyonundan sonra iskemik priapizm meydana gelebilir (%0,4-35) Papaverin bazlı kombinasyonlarda risk daha yüksektir, prostaglandin E1'de bu oran %1'in altındadır. Antipsikotikler ve alfa blokörler, priapizme sebep olan, en sık rapor edilen ajanlardır. Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerine bağlı izole vakalar bildirilmiştir. Çocukluk çağındaki priapizmin %63'ünü, erişkinlerde %23'ünü OHA hastaları oluşturur.

**Tablo 1.** İskemik priapizm etyolojisi.

İdiyopatik
Hematolojik diskraziler (orak hücreli anemi, talasemi, lösemi, multiple myelom, hemoglobin Olmsted varyantı, yağ embolisi, hemodiyaliz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu)
İnfeksiyonlar (toksin aracılı), akrep sokması, yılan sokması, örümcek ısırığı, kuduz, malarya
Metabolik bozukluklar (amiloidozis, Fabry hastalığı, gut)
Nörojenik bozukluklar (sifiliz, spinal kord yaralanmaları, kauda equina sendromu, otonom nöropati, lomber disk hernisi, spinal stenoz, serebrovasküler olaylar, santral sinir sistemi tümörleri, spinal anestezi)
Neoplazmlar (metastatik ya da rejyonel infiltrasyon) (prostat, üretra, testis, mesane, rektum, akciğer, böbrek)
İlaçlar
- Vazoaktif erektil ajanlar (papaverin, fentolamin, prostaglandin E1)
- Alfa adrenerejik agonistler (prozasin, terazosin, doksazosin, tamsulosin)
- Anksiyolitikler (hidroksizin)
- Antikoagülanlar (heparin, varfarin)
- Antidepresanlar ve antipsikotikler (trazadon, bupropion, fluoksetin, sertralin, lityum, klozapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, tiyoridazin, fenotiyazin)
- Hormonlar (gonadotropin salgılatıcı hormon, testosteron)
- Uyuşturucular (alkol, marijuana, kokain, eroin)

OHA ile ilişkili priapizmin mekanizmaları, penis-teki çeşitli sinyal yollarının bozulmalarını içerebilir. Geleneksel inanışın aksine, fizyolojik testosteron seviyelerinin korunması priapizme neden olmaz, aksine penil homeostazı korur ve normal erektil fonksiyonu destekler. Testosteron eksikliği tartışmalı bir risk faktörü olarak kabul edilir: OHA hastalarında yaygındır, ancak son kanıtlar bunun priapizm için bir risk faktörü olmayabileceğini göstermektedir.

Tümörün metastatik veya bölgesel infiltrasyonundan kaynaklanan priapizm nadirdir. Farmakolojik tedaviye dirençli ve terapötik yaklaşımların etkisiz olduğu vakalarda akılda tutulmalıdır ve penis MR çekilerek bu yönden değerlendirilmelidir.

## 2.2. Non-İskemik (Yüksek Akımlı veya Arteriel) Priapizm:

Non-iskemik priapizm hastaları nadiren tam ereksiyon ve ağrı ile başvururlar. Vakalarda genellikle ağrısız veya çok az rahatsızlık veren tam olmayan bir rijidite gözlenir. Korporal kan gazı analizinde arteriel kan ile uyumlu değerler ( $pO_2 > 90$ ,  $pCO_2 < 40$ ,  $pH = 7,4$ ) izlenir. Tüm priapizm vakalarının %5'ini oluşturur.

Non-iskemik priapizm genellikle künt perineal veya penil travma ve penis metastatik malignite gibi patolojilere bağlı kavernozaal arter veya dalları ile korporal sinüzoidal boşluklar arasında oluşan artmış arteriel akıma yol açan bir fistüle bağlı meydana gelir. Kavernozaal arter veya dallarının laserasyonu sonucu artmış arteriel kan akımı uzamış ereksiyona neden olur. Travma sonrası nokturnal ereksiyon veya cinsel aktivite sonrası priapizm oluşur. Sporadik olarak spinal kord

yaralanmaları, internal uretrotomi, iskemik priapizm için yapılan şant cerrahileri, sünnet, Nesbit prosedürü, transrektal prostat biyopsisi, OHA ve prostat kanseri için yapılan brakiterapi sonrası gelişen non-iskemik priapizm vakaları bildirilmiştir. Non-iskemik priapizm ivedilikle tedavi edilmesi gereken klinik bir tablodur ve hastaların %62'sinde spontan rezölüsyon gerçekleşir. Vakaların %40'ında erektil fonksiyon kaybı izlenir. Yapılan çalışmalarda klasik görüşün aksine non-iskemik priapizmde de suprafizyolojik oksijen düzeylerinin korporal düz kas ve erektil fonksiyon kaybına yol açtığı bu nedenle non-iskemik priapizm tedavisi geciktirilmeden (ivedilikle) yapılması gerektiği ortaya konulmuştur.

## 2.3. Stuttering (rekürren veya intermittant) Priapizm:

Stuttering priapizm, iskemik priapizmin tekrarlayıcı hali olarak tanımlanır. Ereksiyonlar kendini sınırlayıcıdır ve aralıklı detümesans periodları içerir. Ereksiyon süresi iskemik priapizme göre daha kısadır. Atakların sıklığı ve uzunluğu değişkendir. Tek bir atak uzamış iskemik priapizme progrese olabilir. Tedavisiz olgular, iskemik priapizmde olduğu gibi korporal fibrozis ve ED ile sonuçlanmaktadır. Tekrarlayıcı priapizm epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. OHA'lı hastalarda %42-64 oranında priapizm görülebileceği bildirilmiştir. Adölesanlarda ise bu oran %72'ye çıkmaktadır.

Stuttering priapizmin etyolojisi iskemik priapizme benzer. OHA en sık karşılaşılan etyolojik faktör olmakla birlikte nörolojik hastalıklara bağlı ya da idiyopatik olarak görülebilir. İnflamasyon, nitrik oksit (NO) metabolizması, vasküler reaktivite ve koagülasyon bozuklukları altta yatan patofizyolojik mekanizmalar olarak

gösterilir. Özellikle endotelial NO yetersizliği, siklik guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı protein kinaz ve fosfodiesteraz tip 5 azalmasına yol açarak korporal düz kas tonusunda azalmaya ve sonuç olarak tekrarlayıcı priapizme yol açar. Bununla birlikte penil detümesans-ta rol oynayan RhoA ve Rho-kinaz seviyeleri, NO azalmasına bağlı azalmaktadır. Bu mekanizmalar birlikte azalmış vazokonstrüksiyona, kavernoza düz kas tonusu azalmasına ve cinsel uyarana artmış yanıtı neden olur.

Penisteki NO/cGMP sinyal yolunun düzensizliğinin, tekrarlayan iskemik priapizmin birincil moleküler mekanizması olduğu düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde azalmış endotelial ve nöral NO sentaz enzimi düzeylerinin abartılı erektil tepki fenomenine neden olduğu gösterilmiştir.

Tartışmalı olmakla birlikte, androjenlerin de priapizm ile ilişkisi olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, tekrarlayan priapizminin tedavisi için seçeneklerden biri, serum testosteron seviyelerini hipogonadal seviyelere düşürmek ve böylece tekrarlayan priapizmin tetiklenmesinde rol oynadığına inanılan androjenle ilişkili mekanizmaları baskılamaktır.

### 3. TANI

#### 3.1. İskemik (Düşük Akımlı veya Venö-ozklüziv) Priapizm:

Uzamış ereksiyon ile başvuran hastanın medikal geçmişi sorgulanmalı ve daha önceden priapizm atağı geçirip geçirmediği sorulmalıdır. OHA ve diğer hematolojik hastalıklar ile pelvik, perineal ve genital travma sorgulanmalıdır. Ereksiyonun süresi, ağrının şiddeti,

ilaç kullanımı ve priapizm atağı öncesi erektil fonksiyon değerlendirilir. Anamnez priapizm çeşidini belirlemede önemli yer tutar. İskemik priapizm, rijit ereksiyona şiddetli ağrının eşlik ettiği durumlarda akla gelmelidir.

Non-iskemik priapizmde ereksiyonun rijiditesi fluktuasyonlar gösterir ve genellikle ağrı yoktur. Fizik muayenede penis tam rijit halde ve hassastır ancak glans yumuşaktır. Batın, pelvis ve genital muayene altında yatan bir maligniteyi gösterebilir.

Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı ve koagülasyon parametreleri değerlendirilir. Beyaz hücre sayısı, kan hücrelerindeki değişiklikler, trombosit sayısı gibi değerler gözden geçirilerek hematolojik patolojiler dışlanmalıdır. Korpora kavernozaadan aspire edilen kan koyu iskemik görünümündedir. Aspirattan yapılan kan gazları ölçümü iskemik ve non-iskemik priapizm ayırıcı tanısında kullanılır. İskemik priapizmde  $pO_2 < 30$ ,  $pCO_2 > 60$  ve  $pH < 7,25$  değerlerindedir (tablo.2). Altta yatabilecek hastalıklara göre ileri laboratuvar testleri (hemoglobin elektroforezi vb.) yapılabilir (tablo 3).

Renkli Doppler ultrasonografi (USG) ile iskemik ve non-iskemik priapizm ayırıcı tanısında kullanılabilir. Var olan bir fistül %100 sensitivite ve %73 spesifite ile ortaya konulabilir. Penise yönelik yapılacak USG değerlendirilmesi aspirasyondan önce yapılmalıdır. Aspirasyondan sonra yapılacak olan USG iskemik priapizimli bir hastanın reaktif hiperemi, aberran kan akımı ve reperfüzyon nedeniyle, non-iskemik priapizm tanısı almasına neden olabilir. Penil MR priapizmin tanısında ve 24-48 saati geçmiş hastalarda korporal fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Korporal düz kasların nekrozu tedavi tercihinde (şant cerrahileri veya erken protez implantasyonu) en önemli parametredir. İskemik priapizmi olan 38 hasta üzerinde yapılan pros-

**Tablo 2.** Priapizmde kan gazı değerlendirmesi

Kaynak	pO <sub>2</sub> (mmHg)	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	pH
Arteriel Kan	>90	<40	7.4
Venöz Kan	40	50	7.35
İskemik Priapizm	<30	>60	<7.25

**Tablo 3.** Priapizmde ayırıcı tanı

Semptom	İskemik Priapizm	Arteriel Priapizm
Tam rijidite	Tipik	Nadiren
Ağrı	Tipik	Nadiren
Anormal kan gazı	Tipik	Nadiren
Hematolojik bozukluk	Tipik	Nadiren
İntrakorporal enjeksiyon öyküsü	Sıklıkla	Bazen
Penil/Perineal Travma	Nadiren	Tipik

pektif bir çalışmada, korpus kavernozum biyopsileri ile korele edildiğinde, MR'ın canlı olmayan düz kası ön-görmedeki duyarlılığı %100 olmuştur.

### 3.2. Non-İskemik (Yüksek Akımlı veya Arteriel) Priapizm:

Anamnezde birkaç hafta öncesinde meydana gelmiş perineal, pelvik ve genital travma varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede penis semi-rijit haldedir. Pelvik ve genital muayenede travmaya ait izler değerlendirilmelidir. Nörolojik muayene ile bu tarz patolojiler ekarte edilmelidir.

Laboratuvar testleri hematolojik patolojileri dışlamak için tam kan sayımı ve koagülasyon parametrelerini içermelidir. Korporal aspirat parlak, oksijenize kırmızı renktedir. Korporal aspiratta kan gazları ölçülmeli ve iskemik priapizm dışlanmalıdır. Non-iskemik priapizmde kan gazları ölçümü arteriel kan gazı ile uyumludur.

Renkli Doppler USG ile hasta kurbuğa pozisyonunda iken penis ve perine değerlendirilmelidir. USG eşliğinde kavernozaal arter veya dallarındaki fistülün yeri karakteristik turbulan yüksek velositeli akımın görülmesi ile tespit edilebilir. Fistülün kavernozaal arter veya dallarından olup olmadığının ayırımı tedavi algoritmini etkileyebileceğinden önemlidir. Pudendal

arteriografi ile fistül tanısı ve tedavisi yapılabilir. Arteriografi invaziv bir işlemdir ve non-iskemik priapizm için embolizasyon planlanan hastalarda yapılmalıdır.

### 3.3. Stuttering (rekürren veya intermittant) Priapizm:

Anamnezde tekrarlayıcı, ağrılı ve uzamış ereksiyonların varlığı önemlidir. Ataklar ağır vakalarda günlük olabildiği gibi, birkaç ayda bir veya düzenli şekilde tekrarlayabilir. Genellikle ataklar nokturnal başlar ve hastanın uyanması sonrası detümesans gelişmez. Fizik muayenede penis iskemik priapizmde olduğu gibi tam ereksiyonda, ağrılı ve hassastır. Laboratuvar bulguları iskemik priapizm ile benzerdir. Altta yatan hastalık varlığı araştırılmalıdır.

## 4. TEDAVİ

### 4.1. İskemik (Düşük Akımlı veya Venokluziv) Priapizm:

Akut iskemik priapizm acil ürolojik bir tablodur ve hızlı müdahale gerektirir. Tedavide amaç penil detümesansı sağlamak, ağrıyı gidermek, düz kas nekrozunun önüne geçmek ve ilerde oluşabilecek ED'yi engellemek olmalıdır (Tablo.4).

**Tablo 4.** İskemik priapizmin yönetilmesi

Konservatif Yaklaşım		
Penisin lokal anestezisi	16-18 G kelebek iğnenin kopus kavernozauma yerleştirilmesi	Parlak kırmızı arteriel kan gelene kadar aspirasyon
Kavernozaal İrrigasyon		
%0.9 salin ile irrigasyon		
Farmakoterapi		
İntrakavernozaal adreno-reseptör agonisti (tercihen selektif) enjeksiyonu		
Cerrahi tedavi		
Şant cerrahileri	48 saati geçen olgularda erken penis protez implantasyonu	

#### 4.1.1. Medikal Tedavi:

Herhangi bir cerrahiden önce iskemik priapizm için birinci basamak tedaviler şiddetle önerilmektedir. Ancak, 48 saatten sonra başlanan birinci basamak tedaviler priapizmi hafifletirken, uzun vadeli erektil fonksiyonun korunması açısından çok az etkilidir. Bunun sebebinin, 48 saatten sonra düz kas hipoksisi ve hasarının başlamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 5 tedavide kullanılan ajanların dozajını ve uygulamasını özetlemektedir.

##### 4.1.1.1. Penil Anestezi/Analjezi

Kan aspirasyonu ve semptomimetik bir ajanın intrakavernozal enjeksiyonu herhangi bir anestezi olmadan gerçekleştirilebilir; ancak şiddetli penis ağrısı olduğunda anestezi gerekebilir. Anestezi iskemik ağrıyı hafifletmeyebilirken, kutanöz anestezi sonraki tedavileri kolaylaştırır. Anestezi seçenekleri; dorsal sinir bloğu, sirkumferansiyel penil blok, cilt altı lokal penil shaft bloğu ve pediatrik hastalar için sedasyondan oluşur.

##### 4.1.1.2. Aspirasyon ve İrrigasyon:

Tarihte egzersiz, ejakülasyon, buz uygulama, soğuk su enemaları gibi birçok tedaviler denenmiştir, ancak günümüz literatürüne göre bu tedavilerin tümü etkisizdir. Günümüzde iskemik priapizm için ilk basamak tedavi korporal aspirasyon ve izotonik irrigasyonudur. Bu tedavi ile korpora kavernoзалardaki hipervizkoz kanı boşaltarak kompartman sendromunu sonlandırmak hedeflenir. Aspirasyon 16-18 G anjiyo kateter iğnesi veya kelebek iğne ile glanstan geçilerek veya perkütan olarak direkt korporadan yapılabilir. Aynı anda iki kateter yerleştirilerek drenajın artırılması veya eş zamanlı irrigasyon yapılabilmesi sağlanabilir. Aspirasyon

kırmızı, parlak oksijenize kan gelene kadar devam etmelidir. Aspirasyon ve irrigasyonun %70 detümesans sağlama etkisi vardır ve %30 nüks oranı bildirilmiştir.

##### 4.1.1.3. Aspirasyon ve İrrigasyon + Farmakolojik Ajan Enjeksiyonu:

###### 4.1.1.3.1. Sempatomimetikler:

Kullanılan semptomimetik ajanlar fenilefrin, etilefrin, efedrin, epinefrin, norepinefrin (adrenalin) ve metaraminol ile detümesans oranı %58 olarak bildirilmiştir. Sempatomimetiklerin, aspirasyon ve irrigasyon ile kombinasyonu ile detümesans oranı %80'in üzerine çıkmaktadır. Sempatomimetikler alfa ve beta reseptörler üzerine agonist etki yaparak kavernoзал düz kasların ve arteriollerin vazokonstriksiyonunu sağlayarak korporal sinuzoidlere arterioller kan akımını azaltır. Ayrıca beta-2 reseptör aktivasyonu ile venöz dönüşü artırır. Fenilerfin 100-500 µg/mL izotonik irrigasyonu şeklinde veya her 3-5 dk aralıkla kavernoзал enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. Maksimum doz fenilefrinde 1 mg/ saat'tir. Adrenalin 1/100000 izotonik ile sulandırılarak 2 mL dozunda intrakavernozal olarak uygulanabilir ve doz en fazla beş kez olmak üzere 20 dakikada bir tekrar edilir. Sempatomimetiklerin potansiyel kardiyak yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Sempatomimetiklerin iskemik priapizm için kullanıldığı durumlarda hastaların kalp tepe atımları ve tansiyonları 15 dakikada bir kontrol edilmelidir. Sempatomimetiklerin baş ağrısı, sersemlik, hipertansiyon, refleks bradikardi, taşikardi, çarpıntı ve sporadik subarakinoid kanama gibi yan etkileri olabileceği bilinmelidir. Monoamin oksidaz inhibitörü kullanan ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda semptomimetik kullanılması kontrendikedir.

**Tablo 5.** İskemik priapizmin tıbbi tedavisi

İlaç	Doz/Kullanım talimatları
Fenilefrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Her 3-5 dakikada bir 200 µg intrakavernöz enjeksiyon.</li> <li>Maksimum doz 1 saat içinde 1 mg'dır.</li> <li>Çocuklarda ve ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda daha düşük dozlar önerilmektedir.</li> </ul>
Etilephrine	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-2 mL normal salin içinde 2,5 mg konsantrasyonda intrakavernozal enjeksiyon.</li> </ul>
Metilen mavisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>İntrakavernöz 50-100 mg enjeksiyon, 5 dakika bekletilir. Daha sonra aspire edilir ve penis 5 dakika daha sıkıştırılır.</li> </ul>
Adrenalin	<ul style="list-style-type: none"> <li>İntrakavernöz 2 mL 1/100.000 adrenalin solüsyonunun 20 dakika içinde beş defaya kadar enjeksiyonu.</li> </ul>
Terbutalin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vazoaktif ajanların intrakavernöz enjeksiyonundan sonra 2,5 saatten fazla süren priapizm için 5 mg oral uygulama.</li> </ul>



#### 4.1.1.3.2. Metilen Mavis:

Guanilat siklaz inhibitörü olup kavernozaal düz kas gevşemesi sağlar. İntrakavernozaal 50-100 mg enjeksiyon olarak uygulanır ve 5 dk sonra aspire edilir. Penis, uygulama sonrası komprese edilir. Peniste yanma ve mavi renk oluşumu gibi yan etkiler bildirilmiştir.

#### 4.1.1.3.3. Antitrombotik Tedavi:

Aspirasyon ve irrigasyon ile birlikte semptomimetik uygulanan hastalarda işlem öncesi heparin veya asetil salisilik asit uygulaması ile nöks oranının azaltıldığı bildirilmiştir.

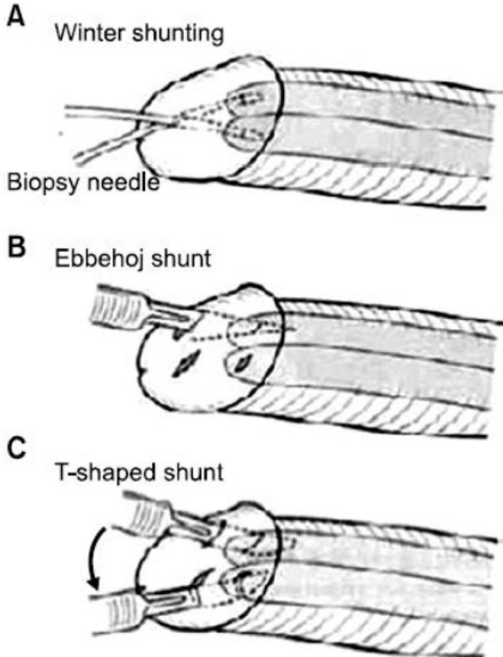
#### 4.1.2. Cerrahi Tedavi:

İskemik priapizmde cerrahi tedavi penil şant cerrahileri ve penis protez implantasyonunu (PPI) içerir. İlk basamak tedavilerden cerrahi tedaviye geçiş süresi net olarak belirlenememiş olsa da, iskemik priapizmlili hastalarda en az bir saat süreyle aspirasyon ve irrigasyon ile farmakolojik ajan enjeksiyonuna rağmen, detümesans gerçekleşmemiş ise cerrahi tedaviye geçmek düşünülmelidir. İlk basamak tedavinin başarısızlığı; devam eden korporal rijitide, korporal asidoz, anoksi, kavernozaal arter kan akımının olmaması ya da çok az olması ile anlaşılabilir.

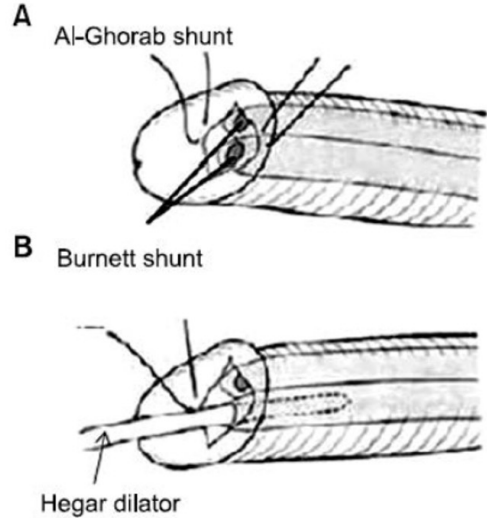
#### 4.1.2.1. Penil Şant Cerrahileri:

Korporal iskemik kanın boşaltılması ve normal kan sirkülasyonunun restorasyonu hedeflenerek tunik albuginea ile glans, korpus spongiosum veya bir ven arasında şant oluşturulmasına dayanan cerrahi tekniklerden oluşur. Şantın lokalizasyonuna göre distal ve proksimal şantlar olarak ikiye ayrılır. Şant cerrahi tiplerinin birbirine üstünlüğü net olarak ortaya konulamamış olmasına rağmen geleneksel olarak proksimal şant cerrahilerinin erektil fonksiyon kaybı riskinin yüksek olması nedeniyle tedavide öncelikli olarak daha az invaziv olan distal şant cerrahileri yapılmalıdır (Şekil.1). Şant cerrahisi tipinin seçimi cerrahin tercihin ve tecrübesine göre değişiklik gösterebilir. Gadolinyumlu MR ile korporal düz kasta kanlanmanın olmadığı ve nekroz mevcudiyetinin 48 saati geçen uzamış vakalarda gösterilmesi önemlidir. Şant cerrahisi sırasında korpus kavernozaumdan biyopsi alınarak mediko-legal açıdan teşhis doğrulanabilir. Korpus kavernozaumda nekroz gözükten hastalarda erken PPI düşünülmelidir. Şant cerrahileri sonrası erektil fonksiyonların kaybı sıklıkla izlenebilir ve hastanın yaşı, priapizm süresi, önceki erektil fonksiyon gibi parametreler şant cerrahileri sonrası erektil fonksiyonların en önemli belirleyicileridir. Priapizm süresi 24 saatten az olan vakalarda erektil fonksiyonlar %78-100 oranında korunurken, 48 saati

#### Perkütan distal şantlar



#### Açık distal şantlar



Şekil 1. Distal şant cerrahileri

geçen olgularda ED %90 üzerinde izlenir ve bu vakalarda şant cerrahileri detümesansın sağlanması ve ağrı kontrolü sağlamak amacıyla yapılabilir. Şant cerrahilerinde anti-trombotik tedaviler (preoperatif 325 mg asetilsalisilik asit, intraoperatif 5000 IU heparin, postoperatif 5 gün boyunca 81 mg asetilsalisilik asit ve 75 mg klopidogrel) kullanılmasının priapizm rezolüsyonu ve rekürrensın önlenmesi üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir.

#### 4.1.2.1.1. Distal Şant (korporo-glanüler) Cerrahileri:

Winter prosedürü Trucut biopsi iğnesi ile glans penis ile her bir korpus kavernozum arasında şant oluşturulması tekniğine dayanır. Kolay uygulanabilirliğine rağmen iğne boyutlarının dolayısıyla açılan şant çapının çok küçük olması (1,6 mm) ve şantın erken kapanmasına bağlı olarak tüm şant cerrahileri arasında en az başarılı olanıdır.

Ebbehoj prosedürü 11 numara bisturi ile glans ve korpus kavernoza arasında çok sayıda pencereler açılmasına dayanan bir tekniktir.

T-şant prosedürü 10 numara bisturinin glanstan korpora kavernoza ileletilmesi ve lateral yönlü 90 derece döndürülmesine dayanan bir tekniktir. Tek taraflı yapılan işlem ile detümesansın sağlanamaması durumunda karşı tarafada aynı işlem uygulanır. Priapizm süresi 48 saati geçen vakalarda tünel oluşturulması gereklidir. Bilateral T-şant yapılmasına rağmen başarısızlık halinde 7/8 numara Hegar veya 7 mm metal dilatatörler ile uretral yaralanmadan kaçınarak tünel oluşturulur. Tünel oluşturulması ile distal ve proksimal şant tekniklerinin kombinasyonu yapılmış olunur ve profibrotik koyu iskemik kanın proksimal korpus kavernozumdan da tamamen boşaltılması sağlanmış olur. Detümesans sağlandıktan sonra glans insizyonu yüzeysel eriyebilen sütür ile kapatılmalıdır.

Al-Ghorab prosedürü glans üzerine yapılan transvers bir insizyondan bilateral korporaların distal uçlarının konik bir şekilde kesilip çıkarılmasına ardından glans insizyonunun kapatılması esasına dayanır. Derin dorsal arterin dalları glansa longitudinal olarak seyrederek bu nedenle bu teknik glans kanlanması üzerine negatif etki oluşturabilir.

Snake manevrası, Al-Ghorab tekniğinin tünel oluşturma ile kombine edilmiş modifiye halidir. Korpora kavernoza yapılan açıklıklardan 7/8 Hegar dilatatör ile tünel oluşturulur.

#### 4.1.2.1.2. Proksimal Şant Cerrahileri:

Quackle tekniği trans-skrotal veya -perineal olarak korpus kavernozum ile korpus spongiozum arasında

şant yaratılmasına dayanan bir tekniktir. Distal şantlara göre daha invaziv ve ED riski daha yüksektir.

Penoskrotal dekompresyon tekniğinde glans penisin korunarak, proksimal bölgeden korpus kavernozumların açılması ve hem proksimal hemde distal yönde tünel oluşturulmasını içeren yeni bir tekniktir. Glans penisin korunması şant sonrası erken penis protezi takılması durumunda protezin glans penisten protezasyonunu önleyecektir. Uzun dönem potansiyel ED üzerine etkileri henüz bildirilmemiştir.

Grayhack prosedürü safen venin femoral ven bileşkesi altından mobilizasyonu ve korpus kavernoza end-to-side anastomozunu içeren bir tekniktir. Safeno-femoral tromboz ve pulmoner emboli komplikasyonları bildirilmiştir.

#### 4.1.2.2. Penis Protezi İmplantasyonu:

Birinci basamak tedavilere ve şant cerrahilerine yanıt alınamayan, gadolinyumlu MR veya biyopsi ile korporal nekroz gösterilmiş veya 48 saati geçmiş priapizm olgularının tamamında uzun dönemde ED ve penis kısılması oluşacağından erken PPI yapılmalıdır. Ertelemiş PPI komplikasyon oranının yüksek olması ve tekniğin zorluğu nedeniyle önerilmemektedir. Erken PPI yapılması hastalarda penis boyu ve kalınlığının korunması, kavernoza fibrozis gelişiminin önlenmesi açısından da önemlidir. Erken PPI, geç PPI'ya göre daha düşük enfeksiyon ve revizyon oranlarına sahiptir (Tablo.6).

Erken PPI için optimal süre priapizm sonrası ilk üç haftadır. Priapizmin iğne aspirasyon veya şant cerrahisindeki makas ve dilatatör girişimlerine bağlı enfeksiyon riski normal protez implantasyonuna göre enfeksiyon riskini 7 kata kadar artırmaktadır. Bu sorundan kurtulmak için protez implantasyonunun yaklaşık 1 hafta ertelenmesi, geniş antibiyoterapiye imkan sağlayacağı için bakteri kontaminasyon riskini minimize edecektir. Bu erteleme sürecinde vakum cihazları ile fibrozis, kısılma ve deforme oluşumunun önlenmesi çalışılabilir.

**Tablo 6.** Erken ve geç Penis Protez İmplantasyonu karşılaştırması

	Erken PPI	Geç PPI
Enfeksiyon oranı	%6-7	%19-30
Penis kısılması	%3	%40
Revizyon oranı	%9	%27
Genel memnuniyet	%96	%60

Erken PPI yapılacak hastalarda protez tipinin seçimi cerrahın tecrübesine, malzeme tedarikine ve hastanın ekonomik düzeyine göre yapılabilir. Priapizm sonrası yapılan PPI'da enfeksiyon oranları daha yüksek olmasına rağmen, şişirilebilir protezler ilk tercih olmalıdır. İnfeksiyon riski veya fibrozisin yoğun olduğu durumlarda önce malleable bir protez implantasyonu penis uzunluğuna katkı sağlayacaktır. İnfeksiyon gelişmesi durumunda protezin çıkarılması da daha kolay olacaktır. Malleable protez takılan hastalara daha sonra (3-6 ay) şişirilebilen penis protez implantasyonu yapılabilir. Malleable ya da şişirilebilir protezlerin uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar mevcut değildir. Şant cerrahisi geçirmiş olgularda bükülebilir bir protez takılacaksa kesinlikle gerekli olmamakla birlikte distal erozyonu minimize etme amacıyla protez ucunun veya korporotomi insizyonu seviyesinde penis tunika albugineasının emilmeyen bir süturla tespit edilmesi ile erozyon/perforasyon olasılığının önlenmesi bildirilmiştir.

Geç dönemde priapizm nedeniyle uygulanacak protez olgularında fibrotik dokuların çoğu zaman eksizyonu gerekmektedir. Priapizmin tedavisi nedeniyle şant cerrahisi uygulanan olgularda protez implantasyonu sırasında distal erozyon/perforasyondan korunma amacıyla çok dikkatli olunmalıdır. Priapizm sonrası geç vakalarda penil skar, penis boyunda kılma ve aşırı fibrozis nedeniyle PPI tekniği zorlaşmakta ve komplikasyon oranları artmaktadır. Bu tarz hastalarda özel cerrahi teknik uygulamak gerekir. Korporotomiler, korporal ekskavasyon, optik korporotomi, farklı kavernotomların kullanılması (Carrion-Rosello, Uramix, Mooreville), skar dokunun eksizyonu, ince penis protezinin kullanılması ve greftleme bu tekniklerden bazılarıdır.

Protez implantasyonu sırasında eş zamanlı kavernoza doku biyopsisinin frozen incelemesi, doku nekrozunu göstermede altın standarttır

#### 4.2. Non-İskemik (Yüksek Akımlı veya Arteriel) Priapizm:

Non-iskemik priapizmin tedavisinde paradigma son yıllarda değişmiştir. Arteriel artmış kan akımı ve suprafizyolojik oksijen düzeyleri korporal düz kas hücrelerinde atrofi/nekroza yol açabilmektedir. Non-iskemik priapizm sonrası %40 ED görülebileceği bildirilmiştir. Non-iskemik priapizm tedavisi konservatif tedavileri, selektif arteriel embolizasyonu ve cerrahi içerir. Konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalarda embolizasyon düşünülmelidir.

#### 4.2.1. Konservatif Tedaviler:

Perineal buz uygulaması ve elastik bandaj ile kompresyon fistülün spontan kapanmasını sağlayabilir. Androjen deprivasyon tedavisi (leuprolid, bikalutamid, ketakonazol) ile nokturnal ereksiyonların önlenerek fistülün spontan kapandığını belirten vaka serileri bildirilmiştir. Korporal aspirasyon ve sempatomimetik tedavileri arteriel priapizmde kullanılmaz.

#### 4.2.2. Selektif Arteriel Embolizasyon:

Embolizasyon işlemi için geçici otolog pıhtı ve jel köpüğü veya kalıcı mikro-coil kullanılabilir. Embolizasyon tedavisinde geçici materyaller (otolog pıhtı) ile yapılan işlem ile ED riski daha düşüktür. Yapılan bir derlemede selektif arteriel embolizasyon ile başarı oranı %61,7-83,3 işlem sonrası ED oranı %0-33.3 arasında olduğu bildirilmiştir.

#### 4.2.3. Cerrahi Tedavi:

Cerrahi fistül ligasyonu transkorporal veya inguinokorotal insizyonla ve intraoperatif Doppler USG kullanılarak yapılabilir. Non-iskemik priapizm için yapılan cerrahi, teknik olarak zor ve yüksek postoperatif uzun dönem ED oranları (%0-50) nedeniyle ancak arteriel embolizasyonun kontrendike olduğu veya tekrarlayan başarısızlığı durumlarında nadir olarak uygulanmaktadır. Non-iskemik priapizme bağlı uzun dönem ED'ye bağlı PPI uygulanabilir.

#### 4.3. Stuttering (rekürren veya intermittant) Priapizm:

Tedavide amaç tekrarlayan atakları medikal tedavi ile engellemektir. Medikal sistemik tedaviye rağmen sık tekrarlayan atakları olan ve korporal fibrozise bağlı ED oluşan hastalarda PPI uygulanabilmektedir. Atak esnasında başvuran hastalarda tedavi iskemik priapizm ile aynıdır.

- **Alfa adrenerjik agonistler:** Tekrarlayıcı priapizmde günlük oral kullanımının kullanılabilmesi bildirilmiştir. Psodoefedrin ilk basamak tedavide önerilmektedir. OHA'ya bağlı tekrarlayan priapizmde etilefrin (oral 5-10 mg/gün) %72 oranında atakları önleyerek kullanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda psodoefedrin ve etilefrin etkileri benzer bulunmuştur.
- **Hormonal tedaviler:** Hormonal manipülasyon ile T seviyelerinin düşürülerek androjenlerin ereksiyon üzerindeki etkileri süperse edilmesi amaçlanır. Bu amaçla GnRH agonistleri veya an-

tagonistleri, antiandrojenler ve östrojenler benzer etkinlikle kullanılmaktadır. Bu tedavilere bağlı libido kaybı, jinekomasti, ED vb. yan etkiler görülebilir. Bu hormonal tedavilere ek olarak 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin fayda sağlayabileceği bildirilmiştir. Hormonal tedavilerde ilaç dozu ve kullanım süresi hakkında bir konsensus yoktur. Adölesanlar ve çocuklarda kullanımı önerilmez veya pediatrik endokrinolog ile birlikte karar verilmelidir. Fertilité beklentisi olan hastalarda spermatogenez üzerine olası olumsuz etkileri nedeniyle önerilmemektedir.

- **Digoksin:** Kalp yetersizliğinde kullanılan pozitif inotrop kardiyak glikozittir. Digoksin düz kas tonusunu artırıcı etkisiyle penil detümesansı kolaylaştırır. Tekrarlayıcı priapizmde digoksin kullanımı ile (0,25-0,5 mg/gün) atak sayısı, hastane ziyaret sayısı ve yaşam kalitesini artırıcı etkiler bildirilmiştir. Libido azalması, iştahsızlık, kusma, bulantı, konfüzyon, bulanık görme, baş ağrısı, jinekomasti ve aritmi yan etkileri bildirilmiştir.
- **Gabapentin:** Antikonvülzan, anksiyolitik ve analjezik etkileri olan gabapentin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek T ve FSH seviyelerini düşürür. Önerilen doz 300 mg/gün'dür. ED ve anorgazmi yan etkileridir.
- **Ketakonazol:** Günde üç kez 200-400 mg dozunda kullanılmaktadır. Adrenal bez ve testislerden testosteron üretimini baskılayan antifungal bir ajandır. Nokturnal ereksiyonların sayısını, amplitüdünü ve süresini azaltır. Ketakonazol kullanımı seks steroidleri yanında glukokortikoidleri de baskıladığı için prednizon ile beraber kullanılmalıdır. Kullanım öncesi ve sonrasında karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Libido kaybı, jinekomasti ve ED yan etki olarak görülebilir.
- **Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri:** Düşük doz (5mg/gün tadalafil) kullanımında paradoksal etki ile tekrarlayıcı priapizmde atakları önler. Kullanıma atak sırasında başlanmaz ve en az bir hafta sonrasında başlanmalıdır. Tekrarlayıcı priapizmin patofizyolojisinde rol oynayan NO-cGMP yolağı disfonksiyonunu düzelterek atakları önlediği varsayılmaktadır.
- **Intrakavernozal enjeksiyonlar:** Tekrarlayan priapizm olan ve sistemik tedavi alan hastalar, istenmeyen atak gerçekleştiğinde kendi kendine semptomimetik enjeksiyonlar uygulayabilmektedir. En sık kullanılan ilaçlar fenilefrin ve etilefrindir. Hipertansiyon, aritmi ve koroner iskemi yan etkileri olabilir.

## 5. ÇOCUKLARDA PRIAPİZM

Çocuklarda priapizmin sınıflandırılması yetişkinlerdekine benzerdir. İskemik, tekrarlayan ve iskemik olmayan priapizme ek olarak, dördüncü bir tip olan neonatal priapizm de tanımlanmıştır. Çocuklarda priapizm, prevalansı hakkında veri bulunmadığından nadir olarak kabul edilir. Orak hücreli anemi çocuklarda priapizmin başlıca nedenidir, bunu lösemi (%10), travma (%10), idiyopatik nedenler (%19) ve ilaçlar (%5) izlemektedir. Bir çalışma, çocukların %25'inin puberte öncesi dönemde OHA ile ilişkili priapizm yaşadığını göstermiştir. Başka bir çalışma, OHA'lı erkeklerin %90'ının ilk priapizm atağını 20 yaşından önce geçirdiğini ortaya koymuştur. Tedavi edilmeyen iskemik priapizm yetişkinlikte ED ve psikoseksüel bozukluklara yol açabileceğinden, çocuklarda priapizm zamanında değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Hematologlar ve pediatrik endokrinologlardan uzman görüşleri ile multidisipliner bir yaklaşım önemlidir.



Alim KOŞAR, Hakan Hakkı TAŞKAPU

## BÖBREK TRAVMALARI

### EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ

Böbrek yaralanmaları tüm travmaların yaklaşık %1-5'ini teşkil etmektedir ve erkeklerde kadınlara oranla üç kat daha sık gözlenmektedir. Abdominal travmaların %10'unu oluşturur. Genitoüriner sistemin travmatik yaralanmaları içinde en sık görüleni böbrek yaralanmalarıdır. Böbrek retroperitoneal bölgedeki konumu, gerota fasyasının sağladığı yağlı destek doku ve kostalar ile olan komşuluğu sebebiyle diğer abdominal organlara göre travmadan daha az oranda etkilenmektedir. Böbrek yaralanmalarının çoğunluğu, cerrahiye gereksinim olmadan konservatif olarak yönetilebilmektedir. Böbrek travmaları künt ve penetran olarak sınıflandırılmaktadır.

Künt böbrek travmaları (%71-95) daha sık görülmele birlikte bireysel şiddetin fazla olduğu bazı ülkelerde penetran travmalar daha fazla rapor edilmektedir. Künt böbrek yaralanmaları sıklıkla motorlu araç kazaları, yüksekten düşme ve şiddet içeren saldırılar sonrası meydana gelebilir. Künt travmaların en sık nedeni trafik kazalarıdır. Hareket halinde ani yavaşlamalar veya alınan darbeye bağlı ezilmeler böbrek parankiminde kontüzyon veya yırtılma ile sonuçlanabilir. Künt böbrek yaralanmalarında, böbrek damarlarında ki yaralanma % 5'ten az görülmektedir.

Penetran (delici-kesici) böbrek yaralanmalarının en sık nedenleri, ateşli silahlar (%86) ve delici-kesici eşyalar ile yapılan saldırılara bağlıdır. Genellikle hastalardaki klinik tablo ve seyir künt yaralanmalara göre daha ciddidir. Yaşanılan coğrafi bölgenin nüfus yoğunluğuna göre böbrek yaralanmasına neden olan etkenin tipi değişiklik arz etmektedir. Kentsel bölgelerde penetran travmaların görülme yüzdesi artar; bu oran %20 ve üzerine çıkabilir. Tüm böbrek yaralanmaları-

nın %4'ünü ateşli silah yaralanmaları oluşturmaktadır. Ateşli silahlara bağlı yaralanmalarda büyük parankimal hasarlar gözlemlenebilir ve genellikle çoklu organ yaralanması eşlik etmektedir. Ateşli silah yaralanmasının ilk değerlendirmesinde, neden olan silahın özellikleri ve merminin balistiği en önemli faktörlerdir. Yumuşak doku hasarında en önemli faktör merminin hızı ve boyutudur. Mermi hızı ne kadar yüksek olursa dokuda oluşturduğu kavite de o kadar geniş olur. Tabancalar genellikle düşük hızlı silahlar olarak nitelendirilirler. Penetran yaralanmalar; parankim, damar pedikülü veya toplayıcı sistemde direkt doku hasarına neden olurlar.

### BÖBREK TRAVMALARINDA SINIFLAMA

En sık kullanılan sınıflama sistemi AAST (American Association for the Surgery of Trauma) sistemidir. Valide olan bu sistem, klinik ve prognostik açıdan önemlidir ve hastaya müdahale ihtiyacını öngörmemizde yardımcı olmaktadır (Tablo 1, Resim 1). Bu sınıflama ürolojik travmalarda en yararlı sistem olmaya devam etmektedir fakat evre 1-4 yaralanmaların çoğunluğu artık konservatif olarak yönetilmektedir. Konu hakkındaki tartışmalar, erken anjiyografik embolizasyon, cerrahi onarım veya nefrektomiden kuvvetle muhtemel fayda göreceği ileri evre yaralanmaları tanımlayan sınıflama sistemlerinin güncellemesi etrafında toplanmıştır. Bu sistem, bilgisayarlı tomografi veya direkt eksplorasyonda elde edilen verilere dayanmaktadır.

### TANISAL DEĞERLENDİRME

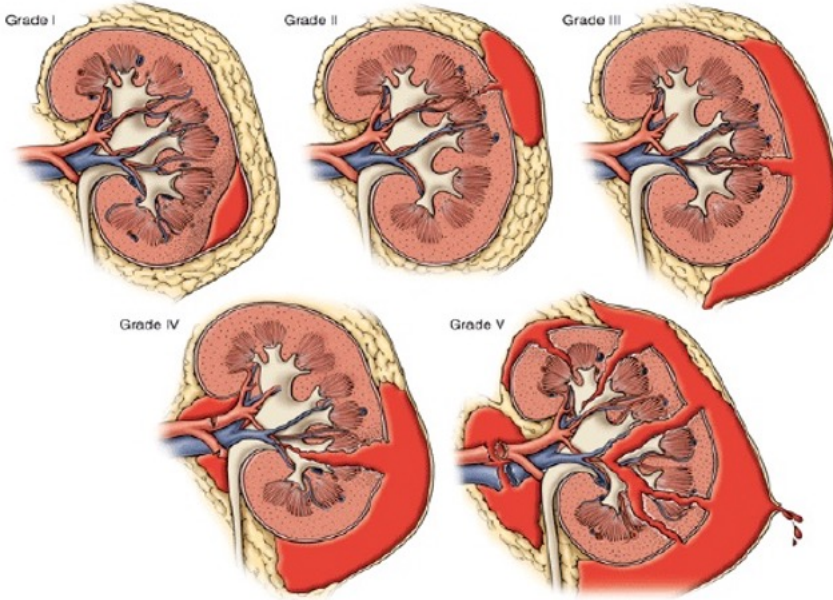
Travmaya maruz kalan kişinin vital bulguları ilk müdahaleden, hastanın durumu stabil hale gelip, değerlendirme ve evreleme süreci bitene kadar ölçülmeli ve düzenli olarak kaydedilmelidir. Hastanın hikâyesinden

**Tablo 1.** AAST böbrek yaralanması derecelendirme ölçeği

Derece *	Yaralanmanın Tipi	Yaralanmanın tanımı
1	Kontüzyon	Mikroskopik veya makroskopik hematüri, ürolojik çalışmalar normal.
	Hematom	Subkapsüler, Laserasyon yok ve genişleme yok
2	Hematom	Genişleme göstermeyen retroperitona sınırlı peri-renal hematom.
	Laserasyon	< 1 cm derinliğinde kortikal laserasyon, üriner ekstravazasyon yok.
3	Laserasyon	Üriner ekstravazasyonun veya toplayıcı sistem hasarının eşlik etmediği, > 1 cm kortikal laserasyon.
4	Laserasyon	Korteks ve medulladan toplayıcı sistemin içine uzanan parankimal laserasyon
	Vasküler	Hemaoraji ile birlikte ana renal arter veya ven yaralanması
5	Laserasyon:	Parçalanmış böbrek.
	Vasküler:	Böbreği devaskülarize edecek şekilde böbrek hilusunda avülsiyon

\*Bilateral yaralanmalarda derece III e kadar, bir üst derece olarak kabul edilir

## AAST sınıflaması



majör bir yaralanma ile mi yoksa minör bir yaralanma ile mi karşı karşıya olduğumuzu öngörmeye çalışmalıyız. Mesela majör yaralanma açısından hızlı deselarasyon (düşme, yüksek hızlı motorlu araç kazaları) veya flank bölgeye alınan direkt darbe hikâyesi önemlidir. Hastanın travma öncesinde, bir böbrek rahatsızlığına veya anomalisine sahip olup olmadığının bilinmesi önemlidir. Önceden var olan anormallikler minör bir travmayı bile komplike hale getirebilirler.

Fizik muayene tam ve detaylı yapılmalıdır. Fizik muayene, delici-kesici alet yaralanmalarında ve kur-

sunlanmalarda ayrı bir önem arz eder. Giriş ve çıkış noktalarının tespiti önemlidir. Giriş deliğinin durumundan, penetran travmanın derinliğini ön görebilmek çoğu zaman mümkün değildir. Çıkış yaraları ise genelde daha büyüktür ve bir mermi nadiren direkt bir yol izleyerek vücuttan çıkar. Yumuşak doku ve kemik, merminin yönünü değiştirebilir ve eğer mermi parçalanırsa ikincil mermiler oluşur ki bunlar birden çok çıkış deliği oluşturabilir. Hematüri, yan ağrısı, ekimoz, abrazyon, kaburga kırığı, abdominal distansiyon ve/veya kitle ve hassasiyet durumlarında olaya böbreğinde eşlik

ettiğinden şüphelenilmelidir. Hastaneye kabulde hemodinamik stabilite değerlendirilmelidir. Bilinci açık hastaların kendisinden, olayın tanıklarından ve kurtarma ekibinden olayın zamanlaması ve oluş şekli ile ilgili mümkün olduğunca fazla bilgi alınmalıdır.

Tam idrar tetkiki, hematokrit ve bazal kreatinin seviyesi bilinmelidir. Hematüri (görünen veya görünmeyen) anahtar bulgudur, ancak UPB'nin parçalanması, pedikül hasarları, segmental arteriyel trombozlar ve bazı bıçak yaraları gibi büyük yaralanmalarda hematüri olmayabilir. Travma öyküsüyle uyumlu olmayan hematüri, önceden mevcut olan bir patolojiyi düşündürülebilir. İdrar dipstik hematüriyi hızlıca değerlendirir fakat %3-10 kadar yanlış negatif sonuçlar verebilir. Yüksek bazal kreatinin seviyesi genellikle önceden var olan bir böbrek patolojisini yansıtır.

Vital bulgular ile birlikte seri hematokrit ölçümlerinin kombinasyonu, hastanın değerlendirme sürecinde önemlidir. Çoğu travma hastası genellikle yaralanma meydana geldikten sonra 1 saat içinde değerlendirilir. Dolayısı ile ölçülen ilk kreatinin değerleri yaralanma öncesi böbrek fonksiyonunu gösterir.

Görüntülemenin amacı renal hasarı evrelemek, varsa önceden mevcut olan renal patolojiyi kanıtlamak, kontralateral böbreğin varlığını göstermek ve diğer organlara dair yaralanmaları tanımlamaktır. Potansiyel olarak acil girişim gerektirebilecek olan stabil olmayan hastalarda ilk görüntüleme yöntemini hastanın hemodinamisi belirleyecektir. Orta ve ağır travmalı hastaların çoğunluğuna acile girişlerinden kısa bir süre sonra BT çekilmiş olacaktır. Herhangi bir görüntülemesi olmayan hastalarda renal görüntüleme endikasyonları şunlardır:

- Makroskopik hematüri;
- Mikroskopik hematüri ve hipertansiyon epizodları
- Hızlı deselerasyon yaralanması öyküsü ve/veya eşlik eden ciddi yaralanma varlığı;
- Penetran travma;
- Böbrek travmasını gösteren klinik bulgular; Yan ağrısı, abrazyonlar, kırık kaburgalar, abdominal distansiyon ve/veya abdominal kitle ve hassasiyet.

### Ultrasonografi (USG)

Ciddi yaralanması olan bir hastanın ilk muayenesinde, hemoraji veya hipovoleminin sebebi olarak hemoperitoneumu tespit etmek amacıyla FAST (Travmaya Odaklı Sonografik Değerlendirme) kullanılır. Fakat solid organ yaralanmalarında duyarlılığının az olması, uygulayan kişiye bağımlı olması, hasarı iyi bir şekilde tanımlayamaması ve tanısal olarak BT'nin altında kal-

ması sebebiyle rutin olarak kullanılmaz, takip için kullanılabilir bir seçenektir.

### İntravenöz Piyelografi (İVP)

Standart intravenöz pyelografinin böbrek travmasının değerlendirilmesinde kullanımını kısıtlı olup alternatif görüntüleme metodlarının bulunmadığı durumlarda kullanılmaktadır. İVP böbrek travmasında kullanıldığı zaman böbreklerin varlığını ortaya koymalı, böbrek parankimini göstermeli ve toplayıcı sistemi değerlendirmeye olanak sağlamalıdır. İVP ile böbreklerde fonksiyon olmaması, kontrast ekstrevasasyonu, kontur deformitesi olması ciddi böbrek hasarını düşündürmekte olup ileri görüntüleme yöntemlerinin gerekliliği ortaya çıkar. Fonksiyon olmaması yaygın travma veya pedikül hasarı (vasküler kopma ya da tromboz) durumlarında olmaktadır. Kontrast madde ekstrevasasyonu ise kapsül, parankim ya da toplayıcı sistemi içeren ciddi düzeyde travmayı düşündürmektedir. Fonksiyonda gecikme, inkomplet dolum, kalikslerde distorsiyon gibi bulgular varsa anlamlılığı daha düşük olsa da travmayı düşündürülebilir.

### Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Böbrek yaralanmalarında tercih edilen görüntüleme yöntemi kontrastlı BT'dir. BT, stabil hastaların değerlendirilmesinde en iyi metottur. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT'nin; yaralanmanın yerleşimini doğru tanımlama, kontüzyonları ve devitalize segmentleri tespit edebilme, retroperitonu görüntüleyebilme ve hematomu ortaya koyma ve eş zamanlı abdomen ve pelvis incelenmesine olanak sağlama gibi avantajları vardır. Önemli anatomik detayları ortaya koyar; lase-rasyonun yerleşimini ve derinliğini, ilişkili abdominal yaralanmaların olup olmadığını ve karşı böbreğin var olup olmadığını ortaya koyar.

BT'de majör böbrek yaralanmasını düşündüren bulgular; vasküler hasarı düşündüren medial hematoma, renal pelvis veya UP bileşke avülsiyon hasarını düşündüren medial idrar ekstrevasyonu ve arteriyel hasarı düşündüren parankimal kontrast tutulumunun olmayışıdır. Toplayıcı sistem yaralanmaları, rutin spiral BT'de gözden kaçabilir. Bu nedenle, travma şüphesi olan olgularda tarama kontrast madde verildikten 10-15 dakika sonra tekrar yapılmalıdır. Özetle tomografinin arteriyel faz görüntüleri ile vasküler yaralanmalar ve ekstrevasasyon bulguları daha iyi değerlendirilebilirken, nefrogram fazında parankim kontüzyonları veya laserasyonlar ortaya konulabilir. Gecikmiş faz görüntüleri ise toplayıcı sistem hasarını daha iyi gösterebilir.



## Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Sintigrafi

Renal travmada MRG'nin tanısal doğruluğu BT'ninkiyle benzerdir. Fakat akut travmalarda MRG'nin lojistik zorlukları bu görüntüleme yöntemini kullanışsız hale getirmektedir. BT'nin olmadığı merkezlerde, BT kontrast madde alerjisi olan hastalarda, BT ile ayırıcı tanısı yapılamayan hastalarda, gebe hastalarda endikedir.

## Radyonükleid taramalar

Renal travma hastalarının acil değerlendirmesinde radyonükleer taramalar rol oynamamaktadır. Uzun vadede skar alanının, fonksiyon kaybının veya obstrüksiyonun tespit edilmesi açısından kontrol görüntülemeleri kullanılabilir.

## BÖBREK TRAVMALARINDA TAKİP VE TEDAVİ PROTOKOLLERİ

### A. Cerrahi Dışı Tedaviler

Önemli böbrek yaralanmaları (derece 4, 5), böbrek travma vakalarının sadece %5'ini oluşturur. Cerrahi dışı tedavi, travma türüne bakılmaksızın AAST derecesi 1-3, hemodinamik olarak stabil, iyi evrelenmiş hastalarda standart hale gelmiştir. Birçok cerrah grade 4 ve 5 travmalarda sıklıkla renal eksplorasyonun tercih edildiğini fakat seçili ve iyi derecelendirilmiş vakaların cerrahi dışı takip ve tedavi ile güvenle yönetilebileceğini bildirmişlerdir. Konservatif izlem yatak istirahati, antibiyotik ve hidrasyon yaklaşımını içermektedir.

#### • Künt Böbrek Travmaları

Hemodinamik olarak stabil künt renal travmalı hastalarda takip ve cerrahi dışı tedavi öncelikle tercih edilecek yöntemdir. Bu hasta grubu yatak istirahati, seri kan tetkikleri, düzenli gözlem, hidrasyon, komorbidite durumuna göre destek tedavisi ve gerekli hallerde tekrar görüntüleme yöntemleri ile takip edilir. Bu konservatif izlemin nefrektomi oranlarını düşürdüğü ve orta-uzun dönemde komorbidite oranlarında artışa neden olmadığı bildirilmiştir.

Evre 1-3 yaralanmalar nonoperatif olarak yönetilir. Evre 4 yaralanmalar da çoğunlukla konservatif olarak tedavi edilir ama akabinde bir girişim gerekliliği yüksektir. Künt travma sonrası fonksiyone bir böbrekten kaynaklanan persistan idrar kaçağı sıklıkla stent konulmasına ve/veya perkütan drenaja yanıt verir.

Evre 5 yaralanmalar sıklıkla hemodinamik instabilite ve eşlik eden büyük organ yaralanmalarıyla başvurlar. Bu nedenle cerrahi eksplorasyon ve nefrektomi

oranları yüksektir. Fakat birçok çalışma artık evre 4-5 yaralanmaları olan hastalarda konservatif yaklaşımını desteklemektedirler. Benzer olarak tek taraflı ana arteriyel yaralanmalar veya arteriyel tromboz genellikle hemodinamisi stabil olan hastalarda cerrahisiz yönetilir, cerrahi bilateral arter hasarları veya soliter fonksiyonel böbrekteki hasarlar için gerçekleştirilmektedir. Hastaneye ulaşmadan önceki uzamış iskemi ise genellikle geri dönüşümsüz hasar ve böbrek kaybıyla sonuçlanır.

#### • Penetran Böbrek Travmaları

Penetran renal yaralanmalara doğrudan cerrahi yaklaşım geleneksel olarak tercih edilmiştir. Penetran yaralanmalar için, yaranın yeri, hemodinamik stabilite ve tanısal görüntüleme, müdahale için ana belirleyici faktörlerdir. Penetran yaralanmalarda da son dönemlerde cerrahi dışı yaklaşımın stabil hastalar için geçerli bir seçenek olabileceği cerrahlar tarafından ortaya konmasıyla birlikte tam olarak değerlendirme daha da önem kazanmıştır. Eğer kesici aletin giriş bölgesi, anterior aksiller hattın posteriorunda ise bu tip yaralanmaların %88'i non operatif olarak yönetilebilir. Konservatif yöntemle tedavisi planlanan ve yüksek dereceli (grade 4-5) yaralanmaya sahip tüm hastaların düzenli aralıklarla yapılacak hematokrit takipleri ile yakından gözlemlenmesi gerekir. Düşük hızda ateşli silah ya da hafif düzeyde bıçak yaraları konservatif olarak tedavi edilebilmektedir. Yüksek hızda ateşli silah yaralanmaları daha yaygındır ve hastaların çoğunluğu ilişkili majör doku ve organ hasarları ile gelmektedirler. Ateşli silah yaralanmalarında; hilum etkilenmişse, devam eden kanama bulguları mevcutsa ve üreter yaralanması veya böbrek pelvis laserasyonu varsa eksplorasyon düşünülmelidir.

EAU Ürolojik Travma Kılavuzu'nun böbrek yaralanmalarındaki tedavi yönetim algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.

### Selektif Anjiyo Embolizasyon

Renal arteriyografi ve embolizasyon, renal travmada giderek daha fazla kullanılan bir yöntem olmuştur. Hemodinamik olarak stabil hastalarda künt renal travmanın cerrahi olmayan tedavisinde selektif anjiyoembolizasyon önemli bir role sahiptir. Doğru seçilen olgularda laparotomiye gerek kalmadan önemli böbrek kanamalarını durdurmak için kullanılabilir. Halen anjiyoembolizasyon gerektiren hastaları tanımlamak için net kriterler tanımlanmamasına rağmen bilgisayarlı tomografi bulgularında, kontrastın aktif ekstrasvazasyonu, arteriyovenöz fistül ve psödo-anevrizma olan olgularda tercih edilmektedir. Hem aktif kontrast

ekstravazasyonu hem de büyük bir hematoma (> 25 mm derinlik) ve yüksek dereceli böbrek travmasında (AAST> 3) en yararlı olması muhtemeldir. Renal travmanın cerrahi olmayan tedavisinde anjiyoembolizasyonun, derece 3'ün % 94,9'unda, derece 4'ün %89'unda ve Derece 5 yaralanmaların %52'sinde başarılı olduğu bildirilmiştir. Yüksek böbrek hasarı derecelerinde, başarısız anjiyoembolizasyon riski ve tekrarlayan müdahale ihtiyacı olmaktadır ve tekrar embolizasyon yapılan hastalarda %67 oranında nefrektomiye önlemektedir. Başarısız anjiyoembolizasyon sonrası cerrahi genellikle nefrektomi ile sonuçlanmaktadır. Penetran renal travmada anjiyoembolizasyonun yararını destekleyen kanıtlar daha azdır. Anjiyoembolizasyonun penetran travmada başarısız olma olasılığının üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

## Üretral Kateterizasyon

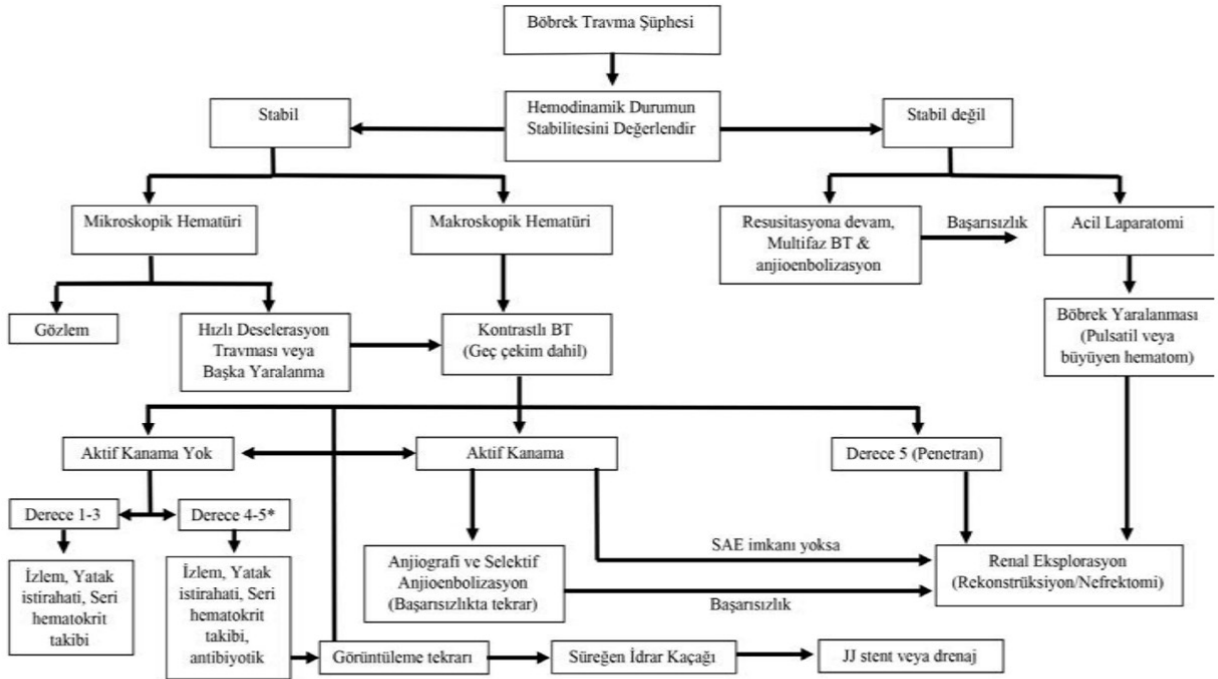
Düşük dereceli yaralanması olan stabil hastalarda üretral kateterizasyon gerekli değildir. Belirgin makroskobik hematüresi olan, monitörize edilmesi gereken veya stent takılması gereken hastalara kateterizasyon gereksinimi vardır. Hematüri açıldığında ve hasta mobilize olduğunda kateter çıkarılmalıdır.

## Erken dönemde görüntüleme tekrarı

Bilgisayarlı tomografi taramaları ateşi, açıklanamayan hematokrit düşüklüklerinde veya belirgin yan ağrısı olan hastalara yapılmalıdır. Tekrarlayan görüntüleme, yüksek dereceli yaralanmalarda ve penetran travmadan iki ile dört gün sonra, gözden kaçan organ hasarlarını saptamak için önerilmektedir. Klinik olarak stabil seyreden derece 1-3 renal travmalı hastalar için tekrar görüntüleme ihtiyacı rutin olarak yoktur.

## B. Cerrahi Tedaviler

Böbrek yaralanmalarının cerrahi tedavisinde asıl amaç kanama kontrolü ve böbreğin en az hasarla kurtarılmasıdır. Künt travma için genel olarak eksplorasyon oranı düşüktür. Renal eksplorasyon endikasyonları: İlk sıvı resüsitasyonuna yanıtın geçici olması veya hiç olmaması, derece 5 vasküler hasar, renal kanamaya bağlı hayatı tehdit eden hemodinamik instabilite, genişleyen / pulsatil renal hematoma, şüpheli renal vasküler pedikül avülsiyonu (derece 5) ve üreteropelvik bileşke hasarı renal eksplorasyon için mutlak endikasyonlardır. Böbrek parankimal devaskülarizasyonu ile idrar ekstravazasyonu, kolon / pankreas yaralanmasının eşlik ettiği böb-



\*Derece 5 penetran yaralanmalar hariç

BT: Bilgisayarlı Tomografi, SAE: Selektif Anjiyoembolizasyon

Şekil 1. Böbrek Yaralanması Yönetimi

rek ve arteriyel yaralanmalar göreceli endikasyonlar olup izlem tercihi durumunda komplikasyon oranlarının yüksek ve gecikmiş nefrektomi ile sonuçlanabileceği bilinmelidir.

### Cerrahi bulguları ve rekonstrüksiyon

Künt travmalarda genel eksplorasyon oranları düşüktür. Renal travmayı takiben eksplorasyonun amacı kanamanın kontrolü ve böbreği korumaktır. Pek çok seride cerrahi için transperitoneal yaklaşım tavsiye edilmektedir. Retroperitona girilmesi ve perinefrik fasya içinde sınırlı hematoma manipüle etmeden bırakılması önerilir; intraoperatif kanama durumunda laparatomik kompreslerle fossanın geçici olarak sıkıca tamponlanması böbreği koruyabilir. Pediküle ya aort üzerinden inferior mezenterik venin hemen medialinden posterior parietal peritondan bir insizyonla, ya da büyük damarlara komşu şekilde psoas kası fasyasının düzlemi boyunca künt bir şekilde disseksiyonla ulaşılır ve doğrudan hiluma vasküler bir klemp yerleştirilir.

Eşlik eden yaralanmalar için eksplorasyon yapılırken tespit edilen stabil hematoma dokunulmamalıdır. Santral veya büyüyen hematoma renal pediküller, aort, vena cava yaralanmalarını gösterir ve potansiyel olarak hayatı tehdit edicidir, daha detaylı inceleme gerektirir.

Renal rekonstrüksiyonun uygulanabilirliği cerrahi esnasında değerlendirilmelidir. Eksplorasyon sürecinde nefrektomiye giden hastaların genel oranı yaklaşık %30'dur. Diğer intraabdominal yaralanmalar da nefrektomi ihtimalini artırmaktadır. Mortalite genel olarak yaralanmanın şiddetiyle ilişkili olup sıklıkla böbrek hasarının sonucu değildir. Yüksek hızlı mermi yaralanmaları rekonstrüksiyonu zorlaştırır ve genellikle nefrektomiye ihtiyaç duyulur. Nefrektomi artmış mortalite riski ile bağımsız ilişkili olduğundan mümkün olduğunca nefrektomiden kaçınılmalıdır.

Renal rekonstrüksiyon rehberi :

- Renal eksplorasyonda gerato fasyasını açmadan önce vasküler kontrol sağlanır sonra gerato fasyası açılır,
- Geçici vasküler kontrol için önlemler alınır,
- Böbrek tam olarak açığa çıkarılır,
- Nekrotik dokular debride edilir,
- Kanayan damarların ligasyonu ile hemostaz sağlanır,
- Toplayıcı sistem mümkün olduğu kadar su geçirmez şekilde kapatılır,
- Parankimal defekt uygun şekilde yakınlaştırılır (renorafi) ve gerato fasya veya omentum ile örtülür,
- Uygun şekilde stent ve drenler yerleştirilir.

Renorafi en sık kullanılan rekonstrüktif tekniktir. Geniş cansız dokuların varlığında parsiyel nefrektomi gündeme gelir. Hasarlı toplayıcı sistem üzerindeki parankimin kapatılması kabul edilebilir olsa da toplayıcı sistemin su sızdırmaz, sıkı şekilde dikilmesi arzu edilir. Hemostatik ajan ve fleplerin kullanımı rekonstrüksiyona yardımcı olur. Tüm vakalarda ipsilateral retroperitonun drenajı önerilir. Vasküler hasarların onarımı nadiren etkilidir.

Vasküler onarım soliter böbreği veya bilateral yaralanması olan hastalarda yapılmalıdır. Ana arter hasarı için nefrektomi vasküler onarımla benzer sonuçlara sahiptir ve kısa vadede tedavi sonrası renal fonksiyonları kötüleştirmez. Ana renal arter kanaması veya diseksiyonu da stentle yönetilebilir.

### POSTOPERATİF İZLEM

Postoperatif izlem; fizik muayene, idrar tahlili, tanısal görüntüleme, kan basıncı ölçümü ve serum kreatinin ölçümünü içermektedir. Potansiyel komplikasyonlar öncelikle görüntüleme yöntemleriyle saptanmaya çalışılır ancak düşük dereceli komplikasyonsuz yaralanmalarda takip görüntülemeye ihtiyaç yoktur. Nükleer taramalar, böbrek hasarı ve rekonstrüksiyonunu takiben fonksiyonel iyileşmeyi saptamak için kullanılır. Renovasküler hipertansiyonu tespit için yıllık kan basıncı takibi yapmak gerekir.

### KOMPLİKASYONLAR

Erken (<1 ay) komplikasyonlar şunlardır; kanama, enfeksiyon, perinefritik apseler, sepsis, üriner fistül, hipertansiyon, üriner ekstrevasiyon ve ürinom gelişimidir. Geç komplikasyonlar ise kanama, hidronefroz, taş oluşumu, kronik piyelonefrit, hipertansiyon, arteriyovenöz fistüller ve psödoanevrizma gelişimidir. Elektif anjiyografik embolizasyon tedavisi tercihinde kanama hayatı tehdit edici olabilir. Perinefritik apse formasyonu ise ilk olarak perkütan drenaj ile tedavi edilir.

Hipertansiyon nadirdir, perirenal hematoma dıştan basısı (Page böbrek), kronik kompresif skar oluşumu, renal arter trombozu, segmental arteriyel trombozis, renal arter stenozu (Goldblatt böbrek) veya arteriyovenöz fistüllerden kaynaklı olarak akut hipertansiyon gelişebilir. Arteriyografi gerekebilir. Hipertansiyon devam ediyorsa medikal tedavi dahil olmak üzere iskemik parankimal segmentin eksizyonu, vasküler rekonstrüksiyon veya nefrektomi tedavileri endikedir.

Arteriyovenöz fistüller genellikle geç başlangıçlı ciddi bir hematüriyle gelirler, sık olarak da penetran bir

travma öyküsü vardır. Perkütan embolizasyon sıklıkla semptomatik AVF'ler için etkilidir ama büyük fistülere cerrahi gerekebilir. Künt travmayı takiben psödoanevrizma gelişimi ise nadir bir komplikasyondur.

## İATROJENİK RENAL HASARLAR

Morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için iatrojenik böbrek travmasının erken dönemde farkedilmesi ve yönetilmesi gerekir. İatrojenik böbrek yaralanmalarının en yaygın nedenleri böbreğe perkütan giriş, taş cerrahisi, onkolojik cerrahi ve transplantasyondur. Tanı ve tedavi, genel renal travma yönetimi ilkeleri ile aynıdır. İatrojenik böbrek yaralanmaları nedene bağlı olmakla birlikte (%1,8-15) en çok vasküler yaralanmalar tespit edilmiştir.

## ÜRETER YARALANMALARI

### Epidemioloji, etiyoloji ve patofizyoloji

Genel olarak, üreter travması idrar yolu travmalarının %1-2,5'ini oluşturur. Açık, laparoskopik ve endoskopik cerrahi sırasında iatrojenik yaralanma vakaların çoğundan sorumludur. Yaralanma genellikle intraoperatif olarak gözden kaçır ve önemli morbiditeye neden olabilir.

Ürolojik iatrojenik travmanın görülme sıklığı, teknik, alet teknolojisi, eğitim yöntemleri ve alt uzmanlık alanlarındaki gelişmeler sayesinde son yirmi yılda azalmıştır.

Penetran abdominal yaralanma vakalarının tümünde üreter yaralanmasından şüphelenilmelidir, ancak vakaların yalnızca %2-3'ünde görülür. Üreter yaralanmalarının %1'ini de künt travmalar oluşturur.

İatrojenik üreter travması şunlardan kaynaklanabilir:

- dikişle bağlama,
- cerrahi bir aletin aceleyle kullanılması,
- istenmeyen bistüri kesisi nedeniyle kısmi veya tam transeksiyon,

- termal yaralanma,
- veya devaskularizasyondan kaynaklanan iske-mi.

Yaralanmalar genellikle alt üreterlerde meydana gelir. Özellikle jinekolojik operasyonlar önemli iatrojenik travmanın en yaygın nedenidir. Ayrıca kolorektal operasyonlarda ve vasküler cerrahilerde de meydana gelebilir.

Üretere kılavuz tel yerleştirme, üreter dilatasyonu, üreteroskop geçişi, taş basketleri veya forsepsi ile manüplasyon, pnömotik litotripsi, lazer litotripsi ve ani beklenmedik hasta hareketi dahil olmak üzere prosedürün çeşitli aşamalarında yaralanabilir. Mukozal abrazyon insidansı %0,3-4,1, üreteral perforasyon insidansı %0,2-2 ve avülsiyon insidansı %0-0,3 olarak bildirilmektedir. Günümüzde perforasyon insidansı küçük kalibreli üreteroskopların kullanımı ile en düşük haline gelmiştir. Üreteropelvik ve üreterovezikal bileşkede kas desteğinin az olması nedeni ile üreteroskop kaynaklı üreter yaralanmaları açısından bu bölgeler yüksek risk altındadır. Üreter orifisini tutan veya yakın lokalizasyonlu mesanenin tümörlerinde rezeksiyon sonrası üreter alt ucu travmaları görülebilmekte ve üreter orifisi daralabilmektedir.

Üreteroskopi, bazı serilerde %71,6' ya kadar iatrojenik üreter travmasının nedeni olabilir. Özellikle erkek cinsiyeti, daha uzun ameliyat süresi ve üreter erişim kılıfı yerleştirme risk faktörleri arasında sayılabilir.

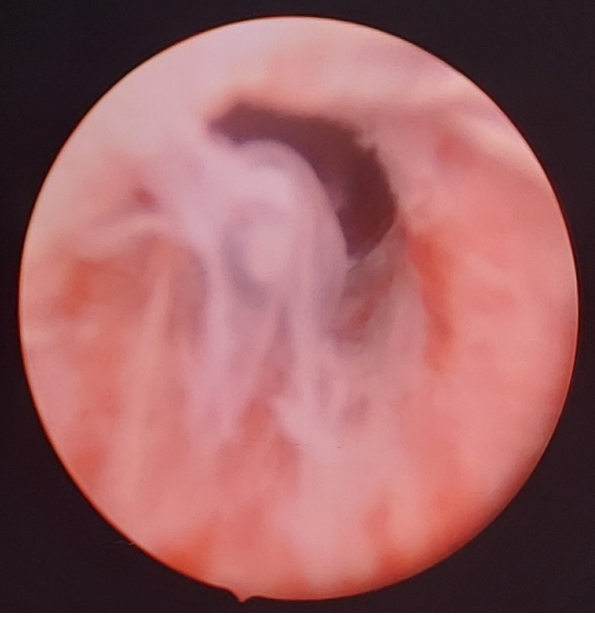
Üreter yaralanmalarını uygun şekilde tedavi edilmediği durumlarda ürinom, apse, üreter darlığı, üriner fistül ve böbreğin kaybı gibi komplikasyonlar görülebilir. Üreter yaralanmaları için geliştirilen sınıflama sistemi Tablo 2' de özetlenmiştir.

### Tanı

Son 30 yılda sistoskopi ve üreteroskopi gibi endürolojik cerrahi tekniklerin geliştirilmesi üreter hasarı tanısını kolaylaştırmıştır. Günümüzde tanı genellikle retrograd piyelografi veya üreteroskopi ile sağlanır (Şekil 2).

**Tablo 1.** Üreter Yaralanmaları için AAST Organ Hasarı Sınıflaması

Derece	Lezyon
<b>Grade 1</b>	Hematom (Devaskularizasyon olmaksızın kontüzyon veya hematom)
<b>Grade 2</b>	Çevresinin %50'sinden azında laserasyon
<b>Grade 3</b>	Çevresinin %50'sinden fazlasında laserasyon
<b>Grade 4</b>	Komplet yırtılma ile birlikte 2 cm'den kısa devaskularizasyon varlığı
<b>Grade 5</b>	Komplet yırtılma ile birlikte 2 cm'den fazla devaskularizasyon varlığı



**Şekil 2.** Jinekolojik operasyondan sonra kısmi üreter yaralanması üreterorenoskop görüntüsü

İntraoperatif tanının ilk adımı üreteral yaralanmanın varlığından şüphelenmektir. Üreter obstrüksiyonu veya kontrast ekstravazasyonu için altın standart yaklaşım sistoskopi ve bilateral retrograd piyelografi yapmaktır (Şekil 3). Kateteri üreterden böbreğe geçirmede zorlanma, yanlış yerleştirilmiş bir sütün neden olduğu üreteral bükülme veya ligasyon anlamına gelebilir.

Penetran travma genellikle vasküler ve bağırsak yaralanmalarıyla ilişkilendirilirken, künt travma pelvik kemiklerde hasar ve lumbosakral spinal yaralanmalarla ilişkilidir. Hematüri, hastaların yalnızca %50-75'inde



**Şekil 3.** Jinekolojik operasyon sonrası üreter yaralanmasına sekunder kontrast ekstravazasyon görüntüsü

mevcut olduğundan üreter yaralanmasının güvenilir olmayan ve zayıf bir göstergesidir.

Penetran yaralanmalarda eksplorasyona karar verildi ise kurşun veya bıçağın seyir trasesi dikkatle takip edilmeli ve üreter eksplore edilmelidir. Ateş, lökositöz ve lokal peritoneal irritasyon bulguları gözden kaçan bir üreter yaralanmasının en sık bulguları olup, bu durumda BT taraması yapılması önerilir. Klasik olarak İVP gecikmiş üreteral yaralanmaların teşhisinde doğru bir yöntemdir. İVP, toplayıcı sisteminin bütününe görüntülenmesini sağlar. Kaliks ve üreterin ayrıntılı görülmeye başlanması nedeniyle küçük lezyonların dahi erken evrede teşhis edilmesine izin verebilir. İVP, kesitsel görüntüleme teknolojilerinin kullanılmaya başlanmasına kadar üriner sistemi değerlendirmek için birincil yöntemdir.

Çok fazlı BT, travma hastaları için temel görüntüleme tekniğidir. Genellikle yaygın olarak bulunur ve pelvis ve karındaki tüm yapıların çok fazlı değerlendirilmesine olanak tanır. Üreter yaralanmalarından şüphelenildiğinde bilgisayarlı tomografi ürografisi (BTU) tercih edilen incelemedir. Gecikmiş fazda kontrast maddenin ekstravazasyonu, yaralanmanın ayırt edici işarettir. Belirsiz vakalarda, retrograd veya antegrad ürografi doğrulama için en iyi yöntemdir.

### İatrojenik travmanın önlenmesi

Üreterlere iatrojenik travmanın önlenmesi, üreterlerin görsel olarak tanımlanmasına ve yakınlıklarında dikkatli bir intraoperatif diseksiyona bağlıdır. Profilaktik preoperatif üreteral stent yerleştirmenin kullanımı görülmeye yardımcı olur ve daha karmaşık vakalarda palpasyon kullanılabilir. Üreterlere indosiyanın yeşili'nin geriye doğru damlatılmasının, karmaşık robotik destekli kolorektal cerrahilerde bunların güvenli bir şekilde tanımlanmasına ve korunmasına olanak sağladığı gösterilmiştir.

### Yönetim

Üreter travmasının yönetimi, etioloji, şiddet ve yaralanmanın yeri dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Bir operasyon sırasında ligasyon yaralanmasının hemen tanısı, deligasyon ve stent yerleştirilmesiyle yönetilebilir. Kısmi yaralanmalar, bir nefrostomi tüpü aracılığıyla stent veya idrar yönlendirmesiyle hemen onarılabilir. Stent takılması, kanalizasyon sağladığı ve darlık riskini azaltabileceği için yararlıdır. Bu yaralanmaların birçoğunda double-j stenti uzun süre tutmak ve üretral bir kataterizasyon ile mesane basıncını düşürerek iyileşmeye olanak sağlamak gerekmektedir. Üreter

orifisini tutan bir mesane tümörünün rezeksiyonu sonrası ve koagülasyonu esnasında üreter orifisinde daralma veya kapanma gerçekleşebilir. Bu gibi durumlarda işlemden sonra double-j stent takılarak takip etmek gerekebilir.

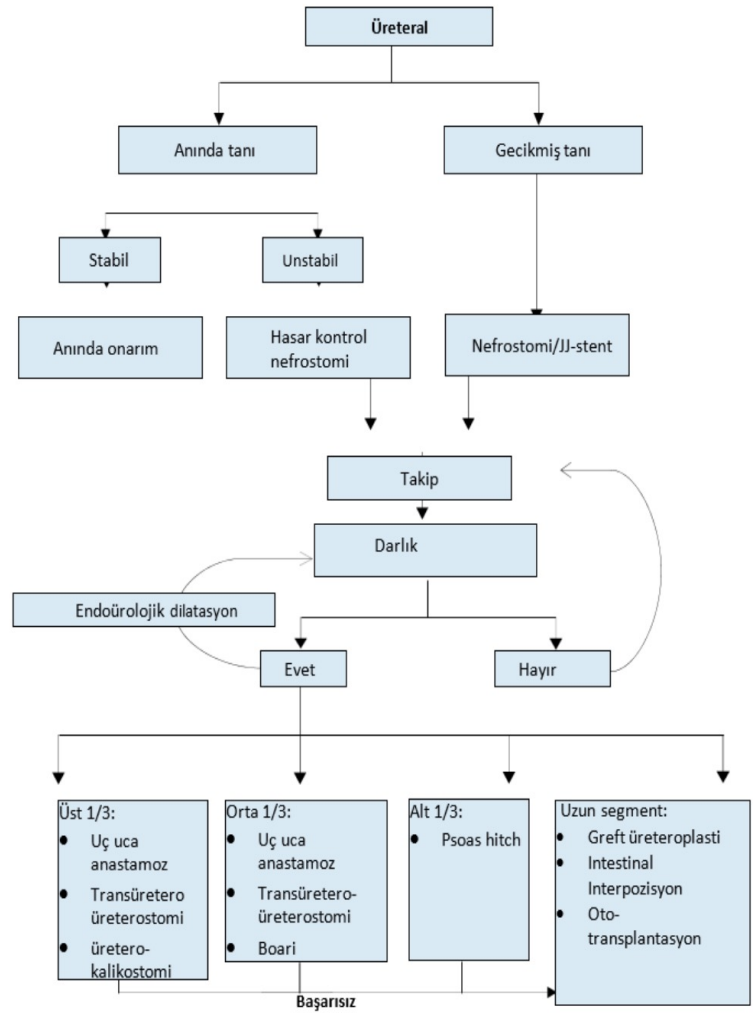
Tam üreter yaralanmasında kopan üreter parçasının hemen bir izotonik solüsyonuna koyarak muhafaza edilmesi ve ardından hemen laparoskopik veya açık prosedürler ile uç uca anastomoz ederek onarılması, gecikmiş onarımla karşılaştırıldığında ikincil veya üçüncül prosedürlere olan ihtiyacı önemli ölçüde azalttığı için önerilir.

Üreter her iki uçtan mobilize edilir ve spatula ile uçtan uca anastomoz gerçekleştirilir. Üretero-üreterostomi veya üreter reimplantasyonu ile birincil onarım, iatrojenik yaralanma sırasında iyi orta vadeli sonuçlarla laparoskopik olarak güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir. Stabil olmayan travma hastalarında, üreterin bağlanması, idrarın yönlendirilmesi (örneğin nefrostomi yoluyla) ve daha sonra ertelenmiş kesin onarım ile bir 'hasar kontrol' yaklaşımı tercih edilir.

2-3 cm'den kısa proksimal ve orta üreter yaralanmaları genellikle birincil üretero-üreterostomi ile tedavi edilebilir. Bu yaklaşım mümkün olmadığında, üreterokalikostomi düşünülmelidir. Büyük bir ekstrarenal pelvis ve UPJ'de darlık durumunda, pelvik spiral flep (Culp de Weerd) bir seçenektir.

Distal yaralanmalar, birincil travmanın distal üretere kan akışını tehlikeye atması nedeniyle üreteral reimplantasyon (üreteroneosistostomi) ile en iyi şekilde yönetilir. Mesane ile ipsilateral psoas tendonu arasında bir psoas bağı genellikle boşluğu kapatmak ve anastomozu gerilimden korumak için gereklidir (Psoas hitch prosedürü). Mesane hareketliliğini iyileştirmek için kontralateral üst mesane pedikülü bölünebilir. Geniş orta-alt üreter yaralanmasında, büyük boşluk tabularize L şeklinde bir mesane flebi (Boari flebi) ile kapatılabilir. Zaman alıcı bir operasyondur ve akut ortama uygun değildir. Başarı oranının %81-88 olduğu bildirilmiştir.

Daha uzun bir üreter yaralanması, genellikle ileum (ileal interpozisyon greft) olmak üzere bağırsakların bir



Şekil 4.

segmenti kullanılarak değiştirilebilir. Böbrek fonksiyonu bozuk veya bilinen bağırsak hastalığı olan hastalarda bundan kaçınılmalıdır. Takip, hiperkloremik metabolik asidozu teşhis etmek için serum kimyasını içerir. Geniş segment üreter kaybı vakalarında veya üreter onarımında birden fazla girişimden sonra böbrek pelvisine taşınabilir (ototransplantasyon). EAU Kılavuzu'nun üreter yaralanmaları için yönetim algoritması Şekil 4'de özetlenmiştir.

Üreter yaralanmasının cerrahi onarımının prensipleri
Nekrotik dokunun debridmanı
Üreter uçlarının spatülasyonu
Emilebilir dikişler kullanılarak su geçirmez, gerginliksiz mukozamukoza anastomoz
Üreteral stentleme
Eksternal dren yerleştirme ve periton veya omentum ile yaralanmanın izolasyonu

## KAYNAKLAR

- Elliott, S. P., & McAninch, J. W. (2006). Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urologic Clinics*, 33(1), 55-66.
- Pereira, B. M., Ogilvie, M. P., Gomez-Rodriguez, J. C., Ryan, M. L., Peña, D., Marttos, A. C.,... & McKenney, M. G. (2010). A review of ureteral injuries after external trauma. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 18, 1-11.
- Brandes, S., Coburn, M., Armenakas, N., & McAninch, J. (2004). Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU international*, 94(3), 277-289.
- Johnson, D. B., & Pearle, M. S. (2004). Complications of ureteroscopy. *Urologic Clinics*, 31(1), 157-171.
- Chou, M. T., Wang, C. J., & Lien, R. C. (2009). Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *International Urogynecology Journal*, 20, 689-693.
- Halabi, W. J., Jafari, M. D., Nguyen, V. Q., Carmichael, J. C., Mills, S., Pigazzi, A., & Stamos, M. J. (2014). Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Diseases of the colon & rectum*, 57(2), 179-186.
- Ding, G., Li, X., Fang, D., Hao, H., Li, X., & Zhou, L. (2021). Etiology and ureteral reconstruction strategy for iatrogenic ureteral injuries: A retrospective single-center experience. *Urologia Internationalis*, 105(5-6), 470-476.
- Loftus, C. J., Ganesan, V., Traxer, O., Schold, J. D., Noble, M., Sivalingam, S.,... & Monga, M. (2020). Ureteral wall injury with ureteral access sheaths: a randomized prospective trial. *Journal of endourology*, 34(9), 932-936.
- Kunkle, D. A., Kansas, B. T., Pathak, A., Goldberg, A. J., & Mydlo, J. H. (2006). Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. *The Journal of urology*, 176(6), 2503-2507.
- Siram, S. M., Gerald, S. Z., Greene, W. R., Hughes, K., Oyetunji, T. A., Chrouser, K.,... & Chang, D. C. (2010). Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. *The American Journal of Surgery*, 199(4), 566-570.
- Parpala-Spärman, T., Paananen, I., Santala, M., Ohtonen, P., & Hellström, P. (2008). Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 42(5), 422-427.
- Orcutt, D., Lee, Z., Maldonado, R., Hwang, C., Hagedorn, J. C., & Skokan, A. J. (2022). Ureteral injuries secondary to blunt abdominal trauma: a 15-year review of presentation, management, and outcomes at a level 1 trauma center. *Urology*, 164, 248-253.
- Alabousi, A., Patlas, M. N., Menias, C. O., Dreizin, D., Bhalla, S., Hon, M.,... & Katz, D. S. (2017). Multi-modality imaging of the leaking ureter: why does detection of traumatic and iatrogenic ureteral injuries remain a challenge?. *Emergency radiology*, 24, 417-422.
- Hird, A. E., Nica, A., Coburn, N. G., Kulkarni, G. S., Nam, R. K., & Gien, L. T. (2021). Does prophylactic ureteric stenting at the time of colorectal surgery reduce the risk of ureteric injury? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*, 23(5), 1060-1070.
- Kominsky, H. D., Shah, N. C., Beecroft, N. J., Diab, D., Crescenze, I. M., Posid, T., & Baradaran, N. (2021). Does timing of diagnosis and management of iatrogenic ureter injuries affect outcomes? Experience from a tertiary center. *Urology*, 149, 240-244..
- Fontana, F., Piacentino, F., Ossola, C., Casarin, J., Coppola, A., Cromi, A.,... & Venturini, M. (2021). Diagnostic and interventional radiology management of ureteral iatrogenic leakage after gynecologic surgery. *Diagnostics*, 11(5), 750.
- Kim, T. N., Kim, J. H., Oh, C. K., Lee, W., Nam, J. K., & Lee, K. S. (2021). Three different laparoscopic techniques for the management of iatrogenic ureteral injury: a multi-institutional study with medium-term outcomes. *Asian journal of surgery*, 44(7), 964-968.
- Mendonca, S. J., Jessica Pan, S. M., Li, G., & Brandes, S. B. (2021). Real-world practice patterns favor minimally invasive methods over ureteral reconstruction in the initial treatment of severe blunt ureteral trauma: A national trauma data bank analysis. *The Journal of Urology*, 205(2), 470-476.
- Khan, F., Ahmed, K., Lee, N., Challacombe, B., Khan, M. S., & Dasgupta, P. (2014). Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nature reviews urology*, 11(11), 629.
- Burks, F. N., & Santucci, R. A. (2014). Management of iatrogenic ureteral injury. *Therapeutic advances in urology*, 6(3), 115-124.
- Wenske, S., Olsson, C. A., & Benson, M. C. (2013). Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. *Urology*, 82(1), 231-236.
- Chung, B.I., et al. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. *J Urol*, 2006. 175: 179.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.

Muhammet Fırat ÖZERVARLI, Buğra YILDIZ, Mazhar ORTAÇ, Erdal APAYDIN

## GİRİŞ

Travma, dışarıdan gelen bir etki sonucunda canlı dokularda meydana gelen yaralanma olarak tanımlanır. Tüm dünyada meydana gelen ölümlerin en sık altıncı nedeni travmalar olup tüm ölümlerin yaklaşık %10'luk kısmını oluşturmaktadır. Travma nedeniyle ölümler genellikle genç popülasyonda görülmekte ve ölümlerin yarısı 15-45 yaş grubunda olmaktadır.

Ürogenital travmalar genellikle çoklu travması olan olgularda görülmektedir. Vakaların büyük kısmında önemli ek organ ve sistem yaralanmaları mevcuttur. Böbrekler, ureterler ve mesanenin abdominopelvik alan içinde oldukça iyi korunan organlar olmaları; penis ve testislerin ise mobil olmaları nedeniyle ürogenital sistem organlarının izole yaralanmaları nadirdir. Abdominal yaralanmaların yaklaşık %10'una ürolojik organ yaralanmaları eşlik etmektedir. Ürogenital travmalar kadınlara göre erkeklerde üç kat daha fazla görülmektedir.

## 1. MESANE YARALANMALARI

Mesane yaralanmaları oluş şekline göre iyatrojenik ve non-iyatrojenik olarak, lokalizasyonuna göre ise int-

raperitoneal, ekstraperitoneal ve kombine (intra-ekstraperitoneal) olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm mesane yaralanmalarının %60'ını ekstraperitoneal, %30'unu intraperitoneal, %10'luk kısmını ise kombine yaralanmalar oluşturmaktadır.

Ekstraperitoneal mesane yaralanmaları çoğunlukla pelvik kırıklarla ilişkilidir. Pelvik fraktür vakalarının %3'ünde mesane yaralanması görülmektedir. Hasar riski pelvik halkanın >1 cm yer değiştirmesi, simfizis pubisin >1 cm'lik diyastazi ve pubik ramus kırıklarında oldukça yüksektir.

Intraperitoneal yaralanmalar ise genelde mesane dolu iken alt abdominal bölgeye veya pelvise gelen ve lümen içi ani basınç artışına neden olan travmalara bağlı olarak gelişmektedir. Mesane çoğunlukla en zayıf noktası olan kubbe bölgesinden perforasyon olur.

Mesane yaralanmaları Amerikan Travma Cerrahisi Derneği (AAST) tarafından 5 gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır (Tablo-1).

Non-iyatrojenik mesane yaralanmaları genellikle künt travmalar sonucu oluşmaktadır. Başta motorlu taşıt kazaları olmak üzere yüksekten düşmeler, ezilme yaralanmaları ve alt abdomene yönelik travmalar en sık görülen nedenlerdir. Künt abdominopelvik travmalarda mesane rüptürü görülme oranı %1.3'tür. Künt

**Tablo 1.** Mesane yaralanma sınıflaması

Derece*	Yaralanma tipi	Yaralanmanın tanımı
I	Hematom Laserasyon	Kontüzyon, intramural hematom Parsiyel laserasyon
II	Laserasyon	Ekstraperitoneal mesane duvarı laserasyonu <2 cm
III	Laserasyon	Ekstraperitoneal (≥2 cm) veya intraperitoneal (<2 cm) mesane duvarı laserasyonu
IV	Laserasyon	İntraperitoneal mesane duvarı laserasyonu ≥2 cm
V	Laserasyon	Mesane boynuna veya ureter orifisine (trigon) uzanan intraperitoneal veya ekstraperitoneal mesane duvarı laserasyonu

\*: Derece III'e kadar birden fazla lezyon için bir derece yükseltilir. Tablo Moore ve arkadaşlarından uyarlanmıştır.



travmalara göre daha az olmakla birlikte, ateşli silah yaralanmaları ve bıçaklanma gibi nedenler penetran mesane yaralanmasına neden olabilmektedir.

İatrojenik girişimler mesane yaralanmalarının sık nedenleri arasındadır. İyatrojenik yaralanmalar en sık obstetrik ve jinekolojik işlemler sırasında oluşmaktadır. Bunu üroloji ve genel cerrahi ameliyatları sırasında meydana gelen yaralanmalar izlemektedir. Bu yaralanmaların meydana gelmesinde temel risk faktörleri geçirilmiş cerrahiler, enflamasyon ve malignitelere. Son yıllarda stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisinde yaygın olarak kullanılan midüretal sling ameliyatları sırasında %4.9'a kadar artan oranlarda mesane yaralanması görülmektedir. Retropubik yöntemle uygulanan midüretal slingler, transobturator yönteme göre daha fazla mesane yaralanmasına neden olmaktadır.

İyatrojenik mesane yaralanmalarının sık görülen bir nedeni de mesanenin transüretal rezeksiyonu (TUR-M)'dur. Özellikle büyük, mesanenin kubbesinde yer alan tümörler, hastanın önceden intravezikal tedavi alması, geçirilmiş TUR-M operasyonu olması, ileri yaş ve rezeksiyon sırasında obturator refleksin gelişimine müsait olan yan duvar tümörleri mesane yaralanması için risk oluşturan durumlardır. Daha çok ekstraperitoneal yaralanmalar görülürken, müdahale gerektiren yaralanmalar (%0.16- 0.57) oldukça nadirdir.

### 1.1. Klinik Prezantasyon

Mesane yaralanması vakalarının %67- 95'inde ana semptom makroskopik hematüri iken hastaların yaklaşık %5'inde sadece mikroskopik hematüri olabilmektedir.

Pelvik fraktürü olup sadece mikroskopik hematüri saptanan hastalarda mesane yaralanma ihtimali %1'in altındadır. Suprapubik hassasiyet, idrar yapmada zorlanma ve idrar yapamama mesane travmalarının diğer önemli klinik bulgularındandır. Ayrıca abdominal distansiyon, abdominal hematoma, perineal bölgede ve uyluk bölgesinde ödem, kreatinin yüksekliği veya şok tablosunda olan hastalarda da mesane yaralanması olabileceği akılda tutulmalıdır.

Eksternal iyatrojenik mesane yaralanmalarının önemli bulguları arasında cerrahi sırasında mesanede laserasyon, idrar ekstravazasyonu, mesanede kan veya gaz olması ve foley sondanın görülmesi yer almaktadır.

İnternal iyatrojenik mesane yaralanmalarında sistoskopi sırasında yağlı doku, karanlık tanımlanamayan alanlar veya barsak dokusu görülebilmektedir. Ayrıca mesanenin sıvı verilmesine rağmen şişmemesi, verilen irrigasyon sıvısının geri dönmemesi ve işlem sırasında giderek artan abdominal distansiyon da mesane perforasyonunun bulgusu olabilmektedir.

### 1.2. Tanı

Abdominal cerrahiler sırasında mesane yaralanmasından şüphelenilen durumlarda mesane bütünlüğünün kontrolü en iyi direkt inspeksiyon ile yapılır. İnspeksiyon ile saptanamayan küçük lezyonlar foley kateterden intravezikal sıvı/boya ile mesanenin doldurulması ile saptanabilir. Perforasyon saptanan alan trigona yakınına üreter orifisleri de kontrol edilmelidir.

Görüntüleme olarak direkt sistografi geleneksel olarak mesane yaralanmalarının değerlendirilmesinde ilk başvuru yöntemidir; ancak son yıllarda birçok merkez bilgisayarlı tomografi (BT) sistografisini kullanmaktadır. Sistografi mesaneye en az 300-350 ml kontrast madde verilip görüntü alınmasına dayanan bir yöntemdir. Mesanenin 250 ml'den daha az doldurulduğu durumlarda yalnızca negatiflikler olabilmektedir. Direkt sistografide kontrast öncesi, sonrası ve mesane serbest drenajla boşaltıldıktan sonra üç görüntü ile değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle posteriodaki yaralanmaları içeren %10'luk bir hasta grubunda yaralanma ancak post-drenaj görüntülerde saptanabildiği için mesane boşaltıldıktan sonra da görüntü alınması önemlidir. BT sistografide ise mesanenin posterioru da kesitlerde görüntülenebildiği için serbest drenaj sonrası görüntülemeye gerek yoktur. Hastada eğer intraperitoneal bir yaralanma mevcut ise kontrast madde barsak anslarının kıvrımları arasında görülür. Ekstraperitoneal yaralanmalarda ise mesane çevresindeki yumuşak dokular arasına sızan kontrast maddenin oluşturduğu tipik alev görüntüsü izlenir. Vajende kontrast madde görülmesi vezikovajinal fistüle işaret etmektedir. Direkt ve BT sistografinin hem sensitivitesi (%90-95) hem de spesifitesi (%100) birbirine benzerdir. Ancak BT sistografide mesane çevre dokuları, mesane içindeki kemik parçaları, mesane boynu, pelvik fraktürler ve ek organ patolojileri ile ilgili bilgi alınması ve kısa çekim süresi nedeniyle direkt sistografiye göre daha fazla tercih edilmektedir.

Ultrasonografi (USG) ise mesane çevresindeki ekstraperitoneal veya intraperitoneal sıvı koleksiyonlarını göstermede yararlı olabilir ancak mesane travmasını tanımda tek başına yeterli değildir.

Sistoskopi intraoperatif gelişen yaralanmalarda tanı için oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Perforasyonun direkt görülmesi tanı koydurucudur. Retropubik yöntemle yapılan midüretal sling cerrahisinde intraoperatif sistoskopi önerilmektedir.

Mesane yaralanmalarının tanınmaması ve atanması durumunda sepsis, peritonit, ileus, ürinom, abse, fistüller, reabsorbsiyon ile oluşabilecek elektrolit bozuklukları gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle ortaya konan klinik bulgular ışığında doğru değerlendirme oldukça önemlidir.

### 1.3. Tedavi

Mesanenin komplike olmayan ekstrapéritoneal yaralanmalarda üretral kateter ile sürekli drenajı sağlanarak konservatif izlem yapılması standart tedavidir.

Ekstrapéritoneal yaralanmaların birçoğu izlem ile iyileşmesine rağmen mesane içine girmiş kemik parçaları olması, yaralanmanın mesane boynunu içermesi, rektal veya vajinal yaralanmaların eşlik etmesi, persistan makroskopik hematüri görülmesi ve devam eden idrar ekstrasvazasyonu olması halinde konservatif izlem uygun olmayıp cerrahi onarım gerekmektedir. Literatürde tek ya da çift kat kapatmanın su sızdırmazlığı açısından birbirinden üstün olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. Olası idrar sızıntılarını drene etmek ve ürinom oluşumunu engellemek için retzius boşluğuna dren yerleştirilmesi gerekebilmektedir. Endoskopik girişimlere bağlı küçük ve izole ekstrapéritoneal penetran yaralanmalarda da konservatif izlem ilk seçenek iken bu hastalara proflaktik antibiyotik tedavisi verilmelidir.

İntraperitoneal yaralanmalar ise idrar ekstrasvazasyonuna bağlı ileus, sepsis ve hatta ölüme neden olabileceği için cerrahi onarım gerektirir. Batın içinde ürinom var ise peroperatif ya da preoperatif drenaj kateteri ile boşaltılmalıdır. İntraperitoneal rüptür açık ya da laparoskopik olarak da onarılabilir.

Ayrıca TUR-M sırasında gelişen komplike olmayan intraperitoneal yaralanmalarda eğer peritonit veya ileus tabloları yoksa konservatif izlem ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Böyle durumlarda lezyon büyükse intraperitoneal dren yerleştirilip konservatif izlenilebilir. Fakat peritonit, ileus ya da distansiyonun artması durumunda cerrahi onarım ön planda tutulmalıdır.

Penetran batın yaralanmalarda intraperitoneal veya ekstrapéritoneal olmasına bakılmaksızın ilk seçenek cerrahi onarım olmalıdır. Onarım sırasında canlılığını kaybetmiş dokular debride edilerek primer onarım yapılmalıdır. Ateşli silah yaralanmalarında kurşunun giriş ve çıkış delikleri bulunmalı ve onarılmalıdır.

Mesanenin travma riskinin olduğu her operasyonda üretral kateterizasyon ile mesane boşaltılarak mesane yaralanma riski azaltılabilir. Yerleştirilen kateterin balonu mesanenin tanımlanmasına da yardımcı olmaktadır. TUR-M operasyonları sırasında lateral duvardaki

tümörün rezeksiyonunda obturator refleksinin oluşmaması için yeterli kas gevşetici yapılması da mesane travma riskini azaltmaktadır.

### 1.4. Takip

Mesane travması olan hastaların takibi mesanenin düşük basınçta tutulması amacıyla üretral kateter ile yapılması gerekmektedir. Konservatif takip edilen hastalarda ekstrasvazasyonun dışlanması için yaralanmadan 10 gün sonra sistografi yapılmalı, sistografi sırasında ekstrasvazasyon yoksa sonda alınmalıdır. Ekstrasvazasyon olan durumlarda mesane içinde kemik parçası olma ihtimali ve diğer patolojileri dışlamak amacıyla sistoskopi yapılmalıdır. Ekstrasvazasyon olan hastalar bir hafta kateterli beklendikten sonra sistografi yapıp kateter alınmalıdır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) travma kılavuzu kontrol sistografide ekstrasvazasyon olan hastalarda haftalık sistografi kontrolünü, eğer dört haftanın sonunda hala ekstrasvazasyon devam ediyorsa açık cerrahi onarım yapılmasını önermektedir.

Açık onarım yapılan komplike olmayan yaralanmalarda üretral kateter 5-10 gün arasında sistografiye gerek duyulmadan çekilebilir. Trigon hasarı olan veya ureter reimplantasyonu yapılan kompleks vakalarda veya yara iyileşmesini bozabilecek komorbidite varlığında kontrol sistografi önerilmektedir. İatrojenik travmalar konservatif takip edilecekse üretral kateterin ekstrapéritoneal yaralanmalarda beş, intraperitoneal yaralanmalarda ise yedi gün tutulması yeterlidir.

## 2- ÜRETRA YARALANMALARI

Amerika Birleşik Devletleri'nde travmaların yaklaşık %10'unu pelvik travmalar oluştururken, bunların yaklaşık %2'sine üretral yaralanmalar eşlik eder. Erkeklerde, kadınlara göre 10 kat fazla görülen üretra travmaları genç yaşlarda daha sık (15-25 yaş) görülmektedir. Üretral travmaların %90'ından fazlasını ise künt travmalar (motorlu taşıt kazaları, ata biner tarzda düşmeler vb.) oluşturmaktadır.

Üretra yaralanmaları AAST tarafından 5 gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır (Tablo-2).

**Tablo 2.** Üretra yaralanma sınıflaması

Derece*	Yaralanma tipi	Yaralanmanın tanımı
I	Kontüzyon	Üretral meada kan görülmesi, RUG normal
II	Gerilme hasarı	RUG'da ekstrasvazasyon olmadan Üretrada elongasyon
III	Kısmi ayrılma	RUG'da ekstrasvazasyon olmasına karşın mesanede kontrast madde olması
IV	Komplet ayrılma	RUG'da ekstrasvazasyon var, mesanede kontrast madde yok, <2 cm üretral ayrılma
V	Komplet ayrılma	Üretrada ≥2 cm tam ayrılma ya da prostat veya vajene doğru ilerleme

\*: Derece III'e kadar birden fazla lezyon için bir derece yükseltilir. RUG: Retrograd uretrografi  
Tablo Moore ve arkadaşlarından uyarlanmıştır.

## 2.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji

### 2.1.1. Anterior Üretral Travmalar

Anterior üretral yaralanmalarda yaralanmanın çeşidine göre bulber üretra en sık etkilenen bölümdür. Bulber üretranın darbeyi oluşturan etken ile simfizis pubis arasında ezilmesi sonucu yaralanma gelişebilmektedir. Yaralanma genelde ata biner tarzda veya perineye direkt travma sonucu oluşmaktadır. Ayrıca Penil fraktür gelişen hastaların %15'ine üretral yaralanma eşlik edebilmektedir. Daha nadir olmakla birlikte üretranın yabancı cisim ile doğrudan travmatize edilmesi, ateşli silah yaralanmaları, hayvan ısırıkları, bıçak yaralanmaları da üretra travmalarına neden olabilmektedir.

İyatrojenik travmalar üretral yaralanmaların en sık nedeni olup bu tabloya en sık neden olan durumlar hatalı uretral kateterizasyon ve transüretral enstrümantasyondur. Transüretral kateterizasyon sırasında üretral yaralanma insidansı %1,34'tür. Travmatik kateterizasyonda risk faktörleri benign prostat hiperplazisine bağlı infravezikal obstrüksiyon, kullanılan uretral kateterlerin çeşidi (silikon veya lateks) ve kateterin çapıdır.

### 2.1.2. Posterior Üretral Travmalar

Posterior üretradaki künt yaralanmaların büyük çoğunluğu pelvik fraktürlerle ilişkili olup, travmanın şiddetine bağlı olarak üretral hasar riski artmaktadır. Pelvik fraktür üretra yaralanması (PFUI) olarak adlandırılan bu yaralanmalar genellikle motorlu taşıt kazaları (%68-84) ve yüksekten düşmeye (%6-25)bağlı olarak oluşmaktadır. Bu travmaların ortak özelliği yüksek enerjili travmalar olmasıdır. Pelvik halkanın bozulmasıyla, yapısı gereği çevre dokulara fikse olan posterior üretranın ligamanları yırtılır, kemik kırıklarının etkisiyle üretral bütünlük bozulmaktadır. En sık yaralanma proksimal bulber üretra ve distal membranöz üretrada, yani bulbomembranöz bileşkede olmaktadır.

## 2.2. Klinik Prezantasyon

Üretra yaralanmalarının temel bulgusu meada kan görülmesidir. Ancak kan görülmemesi üretral yaralanmayı dışlamaz. Komplet ayrılma görülen olgularda idrar yapamama bir diğer önemli bulgudur. İdrarın ekstravaze olması ve travmaya bağlı kanamanın etkisiyle skrotum, perine ve peniste ekimotik alanlar ve şişlikler saptanabilmektedir. Ayrıca rektal tuşede prostatın palpe edilememesi veya yüksek yerleşimli prostat da travma bulgusu olabilmektedir.

## 2.3. Tanı

Retrograd uretrografi (RUG) tanıda altın standart yöntemdir. Meadan 20-30 ml kadar seyreltilmiş kontrast maddenin verilmesini takiben direkt grafi görüntüsü alınma prensibine dayanmaktadır. Anatomik yapıların uygun görüntülenmesi için mümkünse hastaya, değilse de cihaza 30 derece oblik açı verilmektedir. Ekstravazasyon görülmesi üretral yaralanma için tanı koydurucudur. Komplet ayrılma veya stenoz olan olgularda tedavi öncesi sistostomi kateterinden verilen opak madde ile kombine (retrograd-antegrad) çekilen üretrografiler, anatomik yapı ve darlık segmentinin uzunluğu hakkında detaylı bilgi verir.

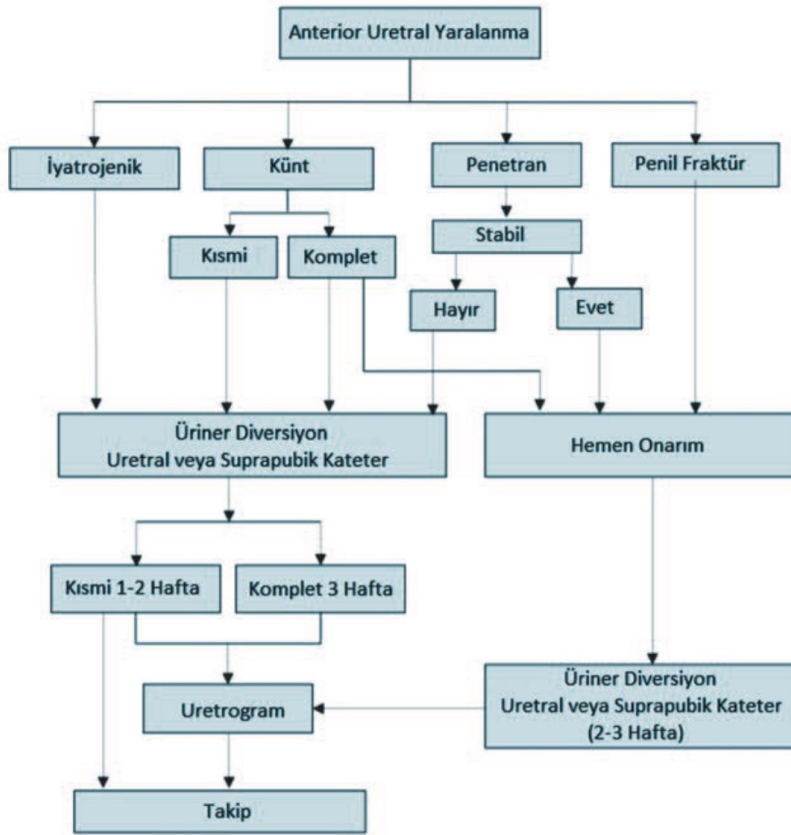
BT künt travmalarda organların genel taraması amaçlı ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Abdomendeki diğer organlar ve çevre organ patolojileri hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir. Ancak penil üretra ve yumuşak dokular net değerlendirilemeyeceği için BT üretra yaralanmaları için tam bir değerlendirme sağlamaz. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise ertelenmiş tedaviden önce cerrahi değerlendirme amacıyla kullanılabilir. Kemik pelvis, çevre yumuşak dokular ve üretra bütünlüğü açısından ayrıntılı bilgi vermektedir. MRG genelde erken dönemde tercih edilmez iken pediatrik vakalarda erken değerlendirme amacıyla kullanılabilir. USG erken dönemde glob vezikale nedeniyle suprapubik kateter takılacak olgularda rehber olarak kullanılabilir.

Erken dönemde üretral yaralanmanın değerlendirilmesinde kullanılacak önemli tanı yöntemlerinden biri de fleksibl sistoskopidir. Fleksibl sistoskopi ile tüm üretra antegrad ve retrograd değerlendirilerek, tam/kısmi rüptür ve darlık segmentinin yeri/uzunluğu saptanabilmektedir. Erken dönemde kısmi ayrılma olan vakalarda endoskopik görüş altında kılavuz tel üzerinden güvenli kateter takılmasında fleksibl sistoskopi önemli avantaj sağlamaktadır.

## 2.4. Tedavi

### 2.4.1. Anterior Üretral Travmaların Tedavisi

Anterior üretranın künt yaralanmalarında çoğu zaman üretral kontüzyon olmaktadır. Erken dönemde kontüzyona uğramış korpus spongiosumda sağlıklı ve hasarlı dokuların ayrımının yapılabilmesi her zaman mümkün olmadığından erken dönem erken onarım önerilmemektedir. Ayrıca hematoma ve iske mi erken dönem cerrahi girişimlerde komplikasyon oranını arttırmaktadır. Bu hastalarda ilk basamak tedavi üriner diversiyonu sağlamaktır. Üriner diversiyon için suprapubik kateter takılması veya transuret-



**Şekil 1.** Erkek anterior üretra yaralanmaları değerlendirme-tanı-tedavi algoritmi (Avrupa Üroloji Derneği travma kılavuzundan uyarlanmıştır.)

ral kateterizasyon ile erken endoskopik yaklaştırma yapılması ilk seçeneklerdendir. Bu iki yöntemin birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir. Kısmi ayrılmalarda diversiyon 7-14 gün; tam ayrılmalarda ise 21 gün sürdürülmelidir. Üretral idrar akımının sağlanabildiği basit iyatrojenik yaralanmalarda ve küçük kontüzyonlarda diversiyon şart değilken, komplet ayrılma ile sonlanan künt anterior üretral travmalarda suprapubik kateterizasyon sonrası gecikmiş üretroplasti (>3 ay) önerilen yöntemdir (Şekil-1).

Penetran yaralanmalarda hasta stabil ise vakit kaybetmeden cerrahi onarım gerekmektedir. Kısmi ayrılmalarda primer onarım yapılırken; tam kat ayrılmalarda anastomoz ile onarım uygulanmalıdır. Büyük defektlerde ve köpek ısırgığı gibi enfektif olabilecek durumda marsupiyelizasyon ile aşamalı onarım seçeneği düşünülmelidir. Penetran travmalarda perioperatif ve postoperatif dönemde antibiyotik tedavisi verilemelidir.

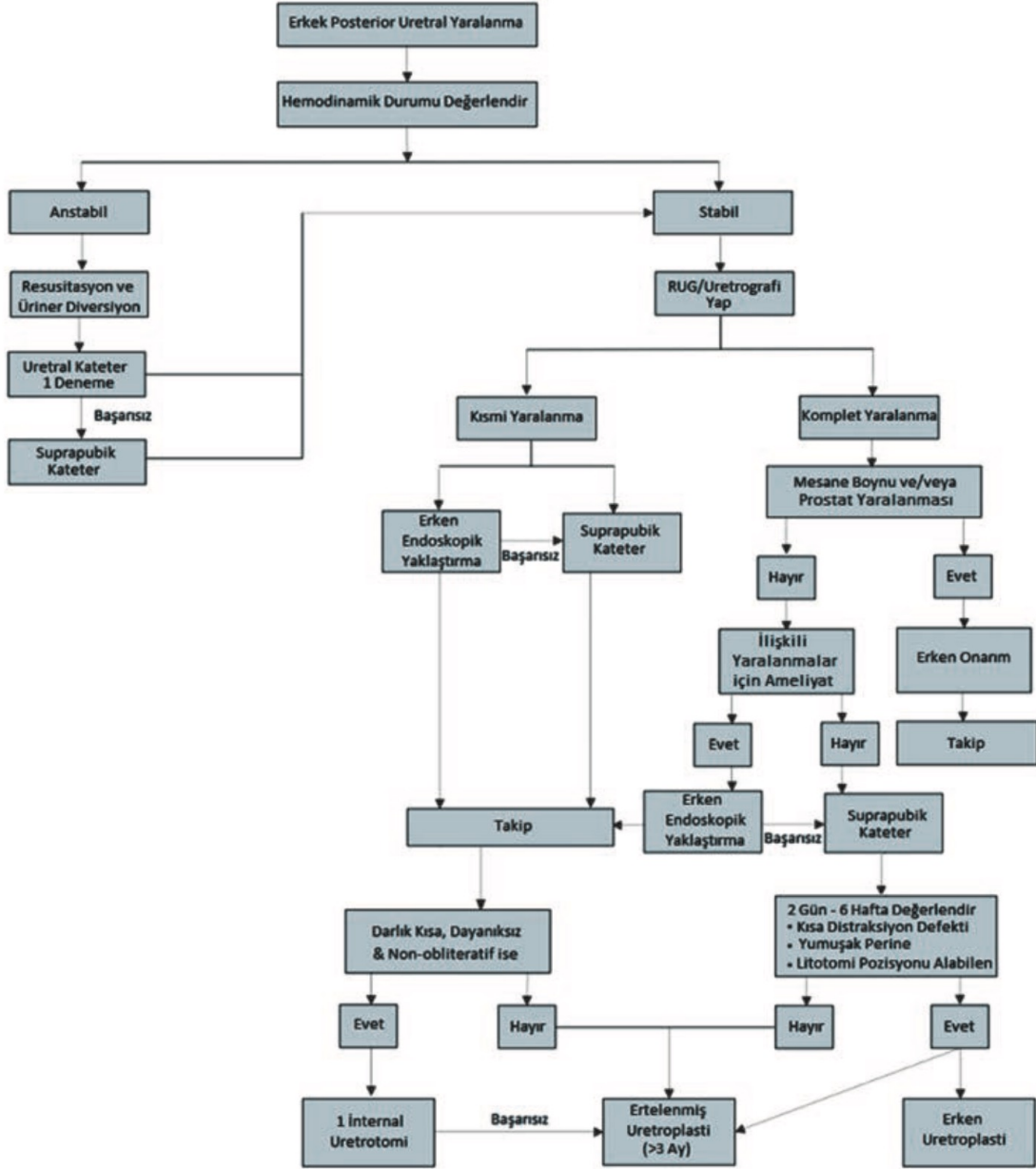
Üretral hasarın eşlik ettiği Penil fraktür vakalarında genelde kısmi ayrılma olurken üretra yaralanması eş zamanlı olarak fraktür onarımıyla yapılmalıdır.

Penil protez implantasyonu sırasında üretral yaralanma gelişirse protez implantasyonu bir başka seansa ertelenmelidir.

## 2.4.2. Posterior Üretral Travmaların Tedavisi

Posterior üretral yaralanmalar genelde çoklu organ yaralanmalarının da eşlik ettiği kompleks yaralanmalardır. Üretral yaralanmanın kendisi ölümcül sonuçlar doğurmasa da tüm vakaların %27'sinde ek intraabdominal organ yaralanmaları olmaktadır. Bu nedenle hastalarda ilk yapılması gereken hemodinaminin stabilizasyonudur. Üretral yaralanmalarda tedavide temel amaç üretranın lümen bütünlüğünün sağlanması olup, ürolojik açıdan tedavinin ilk basamağı ise üriner diversiyondur. Diversiyon için suprapubik kateter takılması veya transüretral kateterizasyon ile erken endoskopik yaklaştırma yapılması seçenekleri mevcuttur. Kısmi yaralanmalarda tek başına üriner diversiyon normal iyileşme için yeterli olabilirken, komplet ayrılma durumunda tek başına suprapubik kateter ile takip edildiğinde obliteratif komplet darlık gelişmektedir. Diversiyon sonrası üç ay beklendikten sonra ertelenmiş üretroplasti standart tedavi iken, bu süreyi beklemek istemeyen hastalarda bir üretral kateter yardımıyla erken endoskopik yaklaştırma diğer bir tedavi seçeneğidir.

Posterior üretral yaralanmalar, genel olarak erken tedavi ve ertelenmiş tedavi altında iki başlıkta incelenmektedir (Şekil-2).



**Şekil 2.** Erkek posterior üretra yaralanmaları değerlendirme-tanı-tedavi algoritmi (Avrupa Üroloji Derneği travma kılavuzundan uyarlanmıştır.)

### 2.4.2.1. Erken Tedavi

Erken tedavi de kendi arasında hemen üretroplasti (<48 saat) ve erken üretroplasti (2 gün ile 6 hafta arası) olarak ikiye ayrılmaktadır. Ayrıca erken endoskopik yaklaşırma da erken dönemde tedavinin bir parçasıdır.

#### 2.4.2.1.1. Hemen Üretroplasti (<48 saat)

Travma sonrası ilk 48 saat içinde travmaya sekonder gelişen şişlik, ekimoz, hematoma ve kanamadan ötürü üretral travma sınırları net değerlendirilememektedir.

Net sınırların seçilememesi anatomik diseksiyona imkan sağlamazken, sağlam dokuların da debride edilmesine neden olabilmektedir. Ayrıca hematomun temizlenmesi sırasında pelvik vasküler yapılardan masif kanamalar olabilmektedir. İlk 48 saatte yapılan üretroplastinin uzun dönem sonuçlarına bakıldığında vakaların %54'ünde üretral darlık, %23'ünde erektil disfonksiyon (ED) ve %14'ünde inkontinans gibi yüksek komplikasyon oranları bildirilmektedir. Bu nedenle Avrupa Üroloji Derneği (EAU) travma kılavuzu ilk 48 saat içinde üretroplasti yapılmaması gerektiğini güçlü öneri düzeyinde önermektedir.

### 2.4.2.1.2. Erken Üretroplasti (2 gün ile 6 hafta arası)

Travmanın üzerinden 48 saat geçtikten sonra; hastanın stabilizasyonu sağlandıysa, distraksiyon defekti kısa olan ve litotomi pozisyonunu verilebilen hastalarda erken üretroplasti (2 gün - 6 hafta) yapılabilir. Erken üretroplasti uzun dönem darlık, ED ve inkontinans oranları açısından ertelenmiş üretroplasti ile benzer sonuçlara sahiptir. Ancak mesane boynu ve prostatik uretradaki laserasyonların kendiliğinden iyileşmeyeceği bilinmeli ve onarım yapılmama durumunda iç sfinkter mekanizmasının olumsuz etkilenecek inkontinansa yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu yaralanmalar mümkün olan en kısa süre içinde tedavi edilmelidir.

### 2.4.2.1.3. Erken Endoskopik Yaklaştırma

Endoskopik yaklaştırma, fleksibl sistoskop yardımıyla suprapubik katater ile mesane boynundan antegrad yolla üretraya gönderilen bir kılavuz telin meadan bir başka sistoskop görüşü altında dışarı alınarak bu kılavuz tel üzerinden foley kateter yerleştirilmesidir. Bu sayede üretra yeniden hizalanmış olur. Bazı durumlarda açık cerrahi teknik de kullanılabilir. Endoskopik yaklaştırma, kısmi yaralanmalarda idrar ekstravazasyonunu önleyerek enflamatuvar yanıtı azaltmaktadır. Endoskopik yaklaştırma tam ayrılmanın olduğu vakalarda ise distraksiyonu engellemek amacıyla önerilmektedir. Suprapubik diversiyona göre %89-94 olan darlık oranını %44-49'a düşürdüğünü belirten çalışmalar mevcuttur; ED ve inkontinans riskini arttırdığına dair bir kanıt yoktur. Ayrıca endoskopik yaklaştırma yapılan hastalarda daha sonraki dönemde gelişen darlıkların daha kısa olması beklenmekte ve bu darlıklar daha kolay tedavi edilebilmektedir. Obliteratif olmayan vakalarda internal üretrotomi bir seçenektir ve vakaların %50'si bu şekilde tedavi edilebilmektedir. Ancak başarısız olunan vakalarda tekrarlayan endoskopik girişimler yerine üretroplasti planlanmalıdır. Erken yaklaştırma ile sağlanan daha kısa darlık segmentleri, ertelenmiş üretroplasti yapılacak olan vakalarda cerrahi tekniği oldukça kolaylaştırmaktadır.

### 2.4.2.2. Ertilenmiş Tedavi (>3 ay)

PFUI hastalarında başarılı bir erken endoskopik yaklaştırma yapılsa dahi darlık oranları yüksektir. Bu nedenle altın standart tedavi ertelenmiş üretroplastidir.

Ertelenmiş üretroplasti, travma sonrası en az üç ay beklendikten sonra yapılmalıdır. Bu süreçte pelvik bölgede oluşan hematoma tamamen gerilemekte, prostat normal pozisyonuna dönmekte, hasta klinik olarak sta-

bil hale gelmiş olup cerrahi için gereken litotomi pozisyonuna alınabilmektedir.

Cerrahi tedavi seçeneği olarak genelde tek aşamalı perineal anastomotik üretroplasti tekniği uygulanmaktadır. Bu teknik skarlı bölgenin tamamen eksize edilmesinin ardından iki uçtaki normal üretral dokunun uçlarının karşılıklı spatule edilerek birbiriyle gerilimsiz olarak anastomoz edilmesi prensibine dayanmaktadır. Ancak mesane boynunun etkilendiği veya rektouretral fistülün eşlik ettiği kompleks vakalarda kombine abdominoperineal yaklaşım gerekebilir. Genelde üretranın kendi esnekliği  $\leq 2$  cm'lik rezeksiyon sonrası sağlıklı bir anastomoz yapılmasına izin verirken üretral uçlar arasındaki mesafenin uzun olduğu veya yeterli üretral doku sağlanamayan durumlarda spatulasyon her iki tarafta da dorsalden yapılarak ventral kısma bukkal mukozal greft yerleştirilerek anastomoz bu şekilde tamamlanabilmektedir.

Belirtilen manüplasyonlara rağmen gerilimsiz bir anastomoz hattı oluşturulamayacak vakalarda krusların birbirinden ayrılarak üretral anastomoz için alan kazanılması veya kama pubektomi ve inferior pubektomi gibi teknikler ile gerilimsiz bir anastomoz hattı oluşturulması kullanılabilir diğer yöntemlerdir. Operasyon sonunda iyi bir drenaj sağlayacak kadar geniş; kateter kenarından kan ve diğer sekresyonların meadan dışarı çıkmasına izin verecek kadar da ince bir kateter olan 16f silikon kateter yerleştirilmesi önerilmektedir.

Literatürde ertelenmiş üretroplasti yapılan vakalarda genel başarı oranı %86 civarında iken, komplikasyon oranının hayli düşük olduğu rapor edilmektedir. Hastaların yaklaşık %5'inde inkontinans görülürken, bu hastaların çoğunda mesane boynu yetersizliği olduğu görülmektedir. De-novo ED ise hastalarda %7 oranında bildirilse de genel olarak gecikmiş üretroplastinin erektil fonksiyonları etkilemediği belirtilmektedir. Hatta Morey ve McAninch yaptıkları bir çalışmada üretroplasti öncesinde %54 olan ED oranının, iyileşme döneminde erektil fonksiyonların zamanla geri dönmesiyle birlikte üretroplasti sonrasında %38'e gerilediğini göstermişlerdir. Cerrahi sonrası ED saptanan hastalarda ise etioloji çoğunlukla travmaya bağlı nörovasküler hasar olarak gösterilmektedir.

## 2.5. Takip

Üretroplasti sonrası üretral kateterin genellikle üç hafta sonra alınması önerilmektedir. Bu sürenin sonunda perikateteral opak madde verilerek RUG çekilmelidir. Ekstravazasyon yok ise üretral kateter alınmalı, hastanın suprapubik kateteri klemplenmeli ve işeme sistou-

retrografisi çekilmelidir. Hasta birkaç gün zorlanmadan idrarını yapabilirse bu süre sonunda suprapubik kateter çıkarılmalıdır.

Hasta üç, altı ve 12. aylarda üroflovetri ve altıncı ayda sistoskopi kontrolü ile ta- kip edilmelidir. Üç, 12 ve 24. aylarda USS- PROM sorgulama formu (üretal darlık cerrahisi - hastanın sonucu değerlendirme) doldurulmalıdır.

Anterior üretoplastiden üç ay sonra yapılan endoskopik değerlendirme, bir yıl sonra tekrar girişim riskini gösterebilmektedir.

## KAYNAKLAR

- McAninch JW. Genitourinary trauma. *World J Urol.* 1999;17:65
- Coccolini F, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Leppaniemi A, Matsu-mura Y, et al. Kidney and uro-trauma: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg.* 2019;14:54.
- EAU Guidelines on Urological Trauma 2021.
- Pereira BMT, de Campos CCC, Calderan TRA, Reis LO, Fraga GP. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. *World J Urol.* 2013 Aug;31(4):913-7.
- Bryk DJ, Zhao LC. Guideline of guidelines: a review of urological trauma guidelines. *BJU Int.* 2016 Feb;117(2):226-34.
- Wirth GJ, Peter R, Poletti P-A, Iselin CE. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. *BJU Int.* 2010 Nov;106(9):1344-9
- Matlock KA, Tyroch AH, Kronfol ZN, McLean SF, Pirela-Cruz MA. Blunt traumatic bladder rupture: a 10-year perspective. *Am Surg.* 2013 Jun;79(6):589-93.
- Figler BD, Hoffer CE, Reisman W, Carney KJ, Moore T, Feliciano D, et al. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. *Injury.* 2012 Aug;43(8):1242-9.
- McGeady JB, Breyer BN. Current epidemiology of genitourinary trauma. *Urol Clin North Am.* 2013 Aug;40(3):323-34.
- Johnsen NV, Dmochowski RR, Young JB, Guillaumondegui OD. Epidemiology of Blunt Lower Urinary Tract Trauma With and Without Pelvic Fracture. *Urology.* 2017 Apr;102:234-239.
- Moore EE, Cogbill TH, Malangoni M, Jurkovich GJ, Champion HR. AAST Scaling system for organ specific injuries. 2018;
- Sandler CM, Goldman SM, Kawashima A. Lower urinary tract trauma. *World J Urol.* 1998;16(1):69-75.
- Cordon BH, Fracchia JA, Armenakas NA. İyatrojenik nonendoskopik bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. *Urology.* 2014 Jul;84(1):222-6.
- Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane database Syst Rev.* 2017 Jul;7(7):CD006375.
- El Hayek OR, Coelho RF, Dall'oglio MF, Murta CB, Ribeiro Filho LA, Nunes RLV, et al. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. *J Endourol.* 2009 Jul;23(7):1183-6.
- Kang L, Geube A. Bladder Trauma. In: Publishing S, editor. *Stat-Pearls.* 2020.
- Brandes S, Borrelli JJ. Pelvic fracture and associated urologic injuries. *World J Surg.* 2001 Dec;25(12):1578-87.
- Morgan DE, Nallamala LK, Kenney PJ, Mayo MS, Rue LW 3rd. CT cystography: radiographic and clinical predictors of bladder rupture. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jan;174(1):89-95.
- Morey AF, Iverson AJ, Swan A, Harmon WJ, Spore SS, Bhayani S, et al. Bladder rupture after blunt trauma: guidelines for diagnostic imaging. *J Trauma.* 2001 Oct;51(4):683-6.
- Tarney CM. Bladder Injury During Cesarean Delivery. *Curr Womens Health Rev.* 2013 May;9(2):70-6.
- Balbay MD, Cimentepe E, Unsal A, Bayrak O, Koç A, Akbulut Z. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2260-2, discussion 2262-3.
- Manikandan R, Lynch N, Grills RJ. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. *J Endourol.* 2003 Dec;17(10):945-7.
- Patel BN, Gayer G. Imaging of iatrogenic complications of the urinary tract: kidneys, ureters, and bladder. *Radiol Clin North Am.* 2014 Sep;52(5):1101-16.
- Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R, Kekre NS. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2014 Jun;191(6):1703-7.
- Phillips B, Holzmer S, Turco L, Mirzaie M, Mause E, Mause A, Person A, Leslie SW, Cornell DL, Wagner M, Bertellotti R, Asensio JA. Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017 Dec;43(6):763-773
- Mahat Y, Jy L, Ph C. A contemporary review of adult bladder trauma. *J Inj Violence Res.* 2019;11(2):101-6.
- Kong JPL, Bultitude MF, Royce P, Gruen RL, Cato A, Corcoran NM. Lower urinary tract injuries following blunt trauma: a review of contemporary management. *Rev Urol.* 2011;13(3):119-30.
- Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2013 Mar;121(3):654-673.
- Stember DS, Garber BB, Perito PE. Outcomes of abdominal wall reservoir placement in inflatable penile prosthesis implantation: a safe and efficacious alternative to the space of Retzius. *J Sex Med.* 2014 Feb;11(2):605-12.
- Morey AF, Broghammer JA, Hollowell CMP, McKibben MJ, Souter L. Urotrauma Guideline 2020: AUA Guideline. *J Urol.* 2021 Jan;205(1):30-5.
- Patel DN, Fok CS, Webster GD, Anger JT. Female urethral injuries associated with pelvic fracture: a systematic review of the literature. *BJU Int.* 2017 Dec;120(6):766-73
- Chapple CR. Urethral injury. *BJU Int.* 2000 Aug;86(3):318-26.
- Battaloglu E, Figuero M, Moran C, Lecky F, Porter K. Urethral injury in major trauma. *Injury.* 2019 May;50(5):1053-7.
- Barratt RC, Bernard J, Mundy AR, Greenwell TJ. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Transl Androl Urol.* 2018 Mar;7(Suppl 1):S29-62.
- Horiguchi A. Management of male pelvic fracture urethral injuries: Review and current topics. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc.* 2019 Jun;26(6):596-607.
- Johnson MH, Chang A, Brandes SB. The value of digital rectal examination in assessing for pelvic fracture-associated urethral injury: what defines a high-riding or nonpalpable prostate? *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Nov;75(5):913-5.
- Horiguchi A, Edo H, Soga S, Shinchi M, Masunaga A, Ito K, et al. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. *Urology.* 2018 Feb;112:198-204.
- Pichler R, Fritsch H, Skradski V, Horninger W, Schlenck B, Rehder P, et al. Diagnosis and management of pediatric urethral injuries. *Urol Int.* 2012;89(2):136-42.
- Chapple CR, Png D. Contemporary management of urethral trauma and the post-traumatic stricture. *Curr Opin Urol.* 1999 May;9(3):253-60.
- Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):310-27

41. Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. *BJU Int.* 2011 Sep;108(5):630–50.
42. Koraitim MM. Effect of early realignment on length and delayed repair of postpelvic fracture urethral injury. *Urology.* 2012 Apr;79(4):912–5.
43. Mundy AR, Andrich DE. Pelvic fracture-related injuries of the bladder neck and prostate: their nature, cause and management. *BJU Int.* 2010 May;105(9):1302–8.
44. Mundy AR. Anastomotic urethroplasty. *BJU Int.* 2005 Oct;96(6):921–44.
45. Morey AF, McAninch JW. Reconstruction of posterior urethral disruption injuries: outcome analysis in 82 patients. *J Urol.* 1997 Feb;157(2):506–10. PMID: 8996343.
46. Baradaran N, Fergus KB, Moses RA, et al. Clinical significance of cystoscopic urethral stricture recurrence after anterior urethroplasty: a multi-institution analysis from Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons (TURN). *World J Urol* 2019;37:2763–8.





# Penis, Skrotum ve Testis Travmaları

Salih AL, Fatih ÖZKAYA, Güray OKYAR

## EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Tüm ürolojik yaralanmaların %33-66'sında dış genital organlar da etkilenmektedir. Dış genital travmalar özellikle 15-40 yaş aralığında erkeklerde daha yaygındır. Anatomik olarak dış genitalyanın travmaya daha açık olması, fiziksel travmaya sebep olabilecek temaslı sporlara olan eğilim, suç ve savaş durumları gibi travma oluşturacak durumlarda bulunma sıklığı erkek cinsiyetinde travma riskini arttırır. Genital yaralanmalar genellikle künt yaralanmalarla meydana gelmektedir. Genellikle tek taraflı olarak meydana gelse de %1'i bilateral olabilmektedir. Koruyucu ekipmanların eksik olduğu her türlü temas sporu genital travma ile sonuçlanabilir. Bisiklet, motorsiklet kazaları çoğunlukla künt testis travması ile ilişkili olabilir. Ateşli silah yaralanmaları penetran travmalara neden olur ve cerrahi müdahale gerektirir.

Cinsel ilişki sırasındaki travmalar da genital yaralanmalara sebep olabilir ve sıklıkla genç erkek bireyler etkilenir. Cinsel ilişki sırasında penil fraktür, strangülasyon, nekroz ve çeşitli yaralanmalar ortaya çıkabilir. Künt penil travmanın en önemli sonucu penil fraktürdür. En sık görülen nedenler sırasıyla %46, %21, %18 ve %8.2 oranlarıyla cinsel ilişki, zorlu fleksiyon, masturbasyon ve yuvarlanmadır. Olağan yaralanma mekanizması, çoğunlukla süren ilişki içerisinde erekte penisin vajinadan çıkıp simfizis pubis veya perineye çarpmasıdır. Belirli pozisyonlarda penil fraktür olasılığı daha yüksektir. Penil fraktüre, kavernozaal tunika albuginea rüptürü neden olur ve %10-22'sinde cilt altı hematoma, korpus spongiosum veya üretral travma görülebilir. Cinsel istismardan sonra genital yaralanma yaygındır (%42).

Hayvan ısırıkları yaygın olmakla birlikte dış genital bölgeye zarar veren ısırıklar nadirdir. Yaralar geniş yüzeyli olmasa da enfeksiyon riski nedeniyle önemlidir.

Dış genital bölgede ateşli silah yaralanmaları nispeten az görünür. Hayati tehlike oluşturmaz; ancak, yaşam kalitesi üzerinde önemli bozulmalara sebep olabilirler.

Tüm penetran genitoüriner lezyonların yaklaşık %40-60'ı dış genital organları içerir. Bunların %35'i ateşli silah yaralanmalarıdır. Çoğunlukla patlayıcı mühimmat ve parçaları sebebi ile olurken daha az bir kısmı ise ateşli silah yaralanmaları ile ortaya çıkabilir. Hastaların %70'inde çoklu organ yaralanması mevcuttur. Erkeklerde penetran genital yaralanmalar vakaların %30'unda bilateral testisleri etkilerken, künt yaralanmalarda bu oran %1'dir.

Psikotik hastalar ve transeksüellerde dış genital organların hastaların kendisi tarafından yaralandığı da bildirilmiştir. Bu yaralanmaların çoğu penil avulsiyon ile sonuçlanır. Endüstriyel kazaların veya saldırıların bir sonucu olarak da penil avulsiyon meydana gelebilir.

Genital yanıklar izole olarak nadirse de kimyasal yanıklar ile karşılaşılabilir.

Her iki cinsiyette de genital piercingler, beklenmedik genital travmalara yatkınlık oluşturmaktadır.

Direkt künt skrotal travma vakalarının neredeyse yarısında testis rüptürü meydana gelir.

Travmayla birlikte testisin alt pubik ramusa veya simfizise sıkışması tunika albugineanın yırtılmasıyla sonuçlanabilir. Testis rüptürünün oluşabilmesi için yaklaşık 50 kg'lık bir kuvvet gereklidir.

Kadın genital sisteminin koital yaralanması cinsel saldırı sırasında meydana gelebilir. Kadınlarda tüm genital yaralanmaların %35'i ilk cinsel temas sırasında oluşmaktadır. En sık rastlanan yaralanmalar laserasyonlardır. Vulvada künt travma nadiren bildirilir ve genellikle büyük bir hematoma olarak ortaya çıkar. Vajinal doğumlardan sonra travmatik vulvar hematomların insidansı 310 doğumda 1 olarak bildirilmiştir. Vulvar

hematomun varlığı, artmış eş zamanlı vajinal, pelvik veya abdominal yaralanma riskiyle yakından ilişkilidir. Vulva ve vajinadaki künt yaralanmaların %30'u pelvik travma, %25'i rıza ile ilişki, %20'si cinsel saldırı ve %15'i diğer künt travmalar ile ilişkilidir.

## TANISAL DEĞERLENDİRİLME

### Hasta öyküsü ve fizik muayene

Penil fraktür, ani bir çatlama veya kırılma sesi, ağrı ve ani detümesans ile ortaya çıkar. Büyüyen hematoma nedeniyle penis şaftı lokalize olarak hızlıca şişer. Buck fasyası da yırtılmışsa, kanama penil şaftın fasiyal katmanları boyunca yayılabilir ve alt karın duvarına kadar uzanabilir. Bazen tunika yırtığı palpasyon ile hissedilebilir. Testis rüptürü, ani ağrı ile ilişkilidir. Hemiskrotum hassas, şiş ve ekimotiktir. Testisin izole palpasyonu hematoma sebebi ile zor olabilir. Kadınlarda künt vulvar veya perineal travma; kanama, ağrı ve işeme sorunları ile prezente olabilir. Genellikle mesane kataterizasyonu gerekir. Genital travmada tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Makroskopik hematüri varlığında erkeklerde retrograd üretrografi üretranın değerlendirilmesi için gereklidir. Kadınlarda üretra ve mesane yaralanmasını dışlamak için fleksible veya rijit sistoskopi yapılmalıdır. Genital yaralanması olan ve vajinal girişte kan bulunan kadınlarda daha fazla jinekolojik değerlendirme gereklidir.

### Görüntüleme

Şüpheli penil fraktür vakalarında ultrasonografi veya kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ile net karar verilemeyen vakalarda tunika albuginea yırtıklarını belirlemek için yaygın olmasa da kavernozaografi kullanılabilir. MRG, penil fraktürün tanısında USG'den daha üstündür. Eşlik eden üretral yaralanma şüphesi var ise değerlendirme yapılmalıdır.

Ultrason, testis içi ve/veya dışı hematoma, testis kontüzyonu veya rüptürünü belirlemek için yapılmalıdır. Bununla birlikte, literatür, tek başına klinik muayene ile karşılaştırıldığında USG'nin kullanılabilirliği konusunda çelişkilidir. Bazı çalışmalar, %98,6'ya varan özgüllük ile ikna edici bulgular bildirmiştir. Kontur tanımının kaybı ile birlikte testis parankiminin heterojen eko paterni, testis rüptürü için oldukça hassas ve spesifik bir radyografik bulgudur. Diğer çalışmalar testis rüptürü ile hematosel arasındaki ayırım için düşük özgüllük (%78) ve duyarlılık (%28) bildirirken, doğruluk oranı da %56 kadar düşüktür. Renkli Doppler-dupleks USG, testis perfüzyonunu değerlendirmek için kullanıldığında

faydalıdır. Skrotal USG sonuç vermezse, testis bilgisayarlı tomografi veya MRG yardımcı olabilir; bununla birlikte, bu teknikler testis rüptürünün tespit oranlarını spesifik olarak artırmamıştır.

## HASTALIK YÖNETİMİ

### Hayvan ısırıkları

Lokal yara yönetimi doku hasarının derecesine bağlıdır. Antibiyotikler lokal direnç paternlerine göre reçete edilmelidir. Kuduz enfeksiyonu olasılığı, coğrafi konum, ilgili hayvan, yaranın spesifik yapısı ve saldırı tipi (provokasyonlu/provokasyonsuz) dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalar insan kuduz immünoglobulin ve insan diploid hücre aşısı ile aşılanmalıdır.

### İnsan ısırıkları

İnsan ısırığı vakalarında, yara tedavisinin yanı sıra viral hastalıklar da bulaşabileceğinden enfeksiyon düşünülmeli, maruziyet sonrası gerekli ise Hepatit B aşısı/immünoglobulin profilaksisi önerilmelidir.

### Künt penil travma

Sarkık penise künt travma genellikle tunikada defekt oluşturmaz. Kavernozaal tunika albuginea rüptürü olmaksızın cinsel ilişkiden sonra subkutan hematoma cerrahi müdahale gerektirmez. Konservatif yaklaşım yeterlidir. Bu durumlarda, non-steroid analjezikler ve buz uygulaması önerilir.

### Penil fraktür

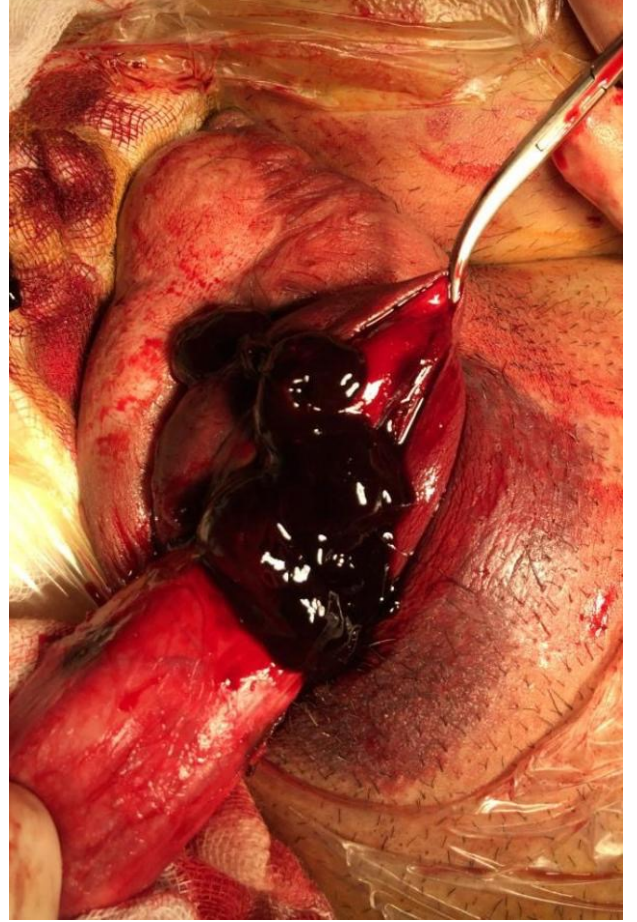
Penis fraktürü, nadir görülen ancak olduğundan az bildirilen ürolojik bir acildir. Penil fraktür genellikle genç erişkinlerde görülen gerçek ürolojik bir acil olup, doğru şekilde tedavi edilmez ise, önemli fiziksel, fonksiyonel ve fizyolojik sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle tanısı hızlı ve doğru konulmalı ve en uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Penil fraktür büyük çoğunlukta cinsel ilişki anında ya da masturbasyon ve zorlu fleksiyon ile oluşmaktadır. Penil fraktür, ani bir çatlama veya patlama sesi, ağrı, ani detümesans ve lokal şişlik ile ilişkilidir.

Flask haldeki peniste tunika albuginea yaklaşık 2 mm iken ereksiyon anında bu kalınlık 0.25-0,5 mm'e düşer. Bu nedenle travmatik yaralanmaya karşı daha savunmasızdır. Koital tunika albuginea rüptürü, genellikle tek taraflı, proksimale yakın ve ventralde oluşur.



**Resim 1.** Penil fraktür, patlıcan deformitesi (Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)



**Resim 2.** Penil fraktürün tamiri, hematoma boşaltılması (Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)

Sağ tarafa görülme sıklığı %75, sol tarafa ise %25 olarak bildirilmiştir. Bu da sağ-sol el kullanma oranları ile uyumlu olup, rüptürlerin çoğunluğunun erekte penisi bükme ile gerçekleştiğine işaret etmektedir. Bilateral korporal rüptür oranı % 4-10 olarak bildirilmesine rağmen, eşlik eden korpus spongiosum ve üretra rüptürü % 0 ila 40 arasında rapor edilmiştir.

Penis fraktürü tanısı için hikâye ve klinik değerlendirme genellikle yeterli olmaktadır. Penis ağrı, morarma ve hematoma oluşumuna bağlı "patlıcan görünümü" fraktür için patognomoniktir (Resim-1).

Penil deviasyon genellikle yırtığın aksi yönünde olur. Eğer tunika albuginea ile birlikte Buck's fasyası da zedelenmişse, hematoma Kolles fasyası boyunca perine, skrotum ve alt batına doğru yayılarak "kelebek (butterfly)" görünümü oluşturur. Ayırıcı tanıda izole yüzeysel dorsal ven rüptürü ve penis derisinde nekroza yol açan penil violasyon akıldan tutulmalıdır.

Üretral meada kan görülmesi, gros hematüri ve idrar yapamama eşlik eden üretral rüptür için uyarıcı olmalıdır. Ancak bu belirtilerin yokluğu üretral travma varlığını ekarte ettirmez. Üretrografi, üretral yara-

lanmayı göstermede çok yararlı olmasına rağmen, yalancı-negatiflik oranı % 15'tir. Bu nedenle günümüzde cerrahi eksplorasyondan hemen önce varsa dikkatlice fleksible üretroskopi yapılması önerilmektedir.

Ultrasonografi tunika defektinin değerlendirilmesi açısından kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme penil fraktürün tanısında diğer tüm görüntüleme tekniklerinden üstündür. Kavernozografi yıllarca kullanılmış ancak yalancı negatiflik, priapizm ve enfeksiyon riskleri taşıdığından günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır.

Penil fraktür teşhisi konulduğunda, tunika albugineadaki defektin kapatılması için cerrahi müdahale önerilir (Resim-2).

Penil fraktürün cerrahi onarımı ile uzun dönemde fonksiyonel ve psikolojik olarak en düşük komplikasyon oranları elde edilir. Yaklaşım genellikle koronal sulkus proksimalinden ve penisin tamamen deglove edilmesini sağlayan sirküler bir kesi ile yapılır. Giderek artan bir şekilde, fraktür alanı merkezli lokal longitudinal insizyonlar veya ventral longitudinal yaklaşımlar da kullanılmaktadır.

Penil fraktürlerin tedavisine ilişkin yeni bir sistematik derleme, acil onarımın başvurudan sonraki 24 saat içinde olması gerektiği sonucuna varmıştır; ancak gecikmiş başvuru eksplorasyona engel olmamalıdır. Gecikmiş cerrahide yapışık dokular nedeniyle sirkumsizyon insizyonu yerine rüptür alanının üzerinden direkt insizyon yapmak daha verimli olabilmektedir. Tunikanın cerrahi olarak onarımı emilebilir dikişler kullanılarak yapılmalıdır.

Penis fraktür öyküsü olan hastalarda ameliyat sonrası plak veya nodül gelişimi, eğrilik ve erektil disfonksiyon sırasıyla hastaların %13.9, %2.8 ve %1.9'unda meydana gelmektedir. Ameliyat sonrası erektil disfonksiyon, yaşlı ve bilateral defekt olan hastalarda daha sık oluşmaktadır. Penil fraktürün konservatif tedavisi, penil apse, gözden kaçan üretral hasar, penil kurvatur ve gecikmiş cerrahi müdahale gerektiren kalıcı hematom gibi komplikasyonları artırır. Konservatif tedaviden sonraki geç komplikasyonlar, %35'inde fibrozis ve eğrilikler, %62'ye varan oranlarda impotanstır.

### Penetran penil travma

Penetran penil travmada, Buck fasyasının sağlam olduğu küçük yüzeysel yaralanmalarda konservatif tedavi önerilir. Daha derin yaralanmalarda nekrotik dokunun cerrahi olarak eksplorasyonu ve debridmanı önerilir. Geniş yüzeyli yaralanmalarda dahi dokuların primer olarak düzenlenmesi güçlü penil kan akımı sayesinde tolere edilebilir bir iyileşme sağlayabilir. Tedavinin ana hatlarını canlı dokunun mümkün olduğunca korunarak cansız dokunun çıkarılması, yabancı cisimlerin çıkarılması, hemostazın sağlanması ve seçili vakalarda üriner diversiyon oluşturmaktadır. Canlılığı şüpheli dokular sonraki kesin cerrahi için bırakılarak şans verilebilir. Gecikmiş bir onarım gerekiyorsa 4-6 hafta sonra gerçekleştirilir. Subkoronal insizyon ile penisin deglove edilmesi genellikle iyi bir görüş sağlar. Başlangıçta, tunika albugineadaki defekt yoğun bir irrigasyon sonrası kapatılmalıdır. Çok fazla doku kaybı varsa, defekt ya hemen ya da ileri bir dönemde bir greft (otolog safen ven ya da ksenografttan) ile onarılabilir. Penis cildinin esnekliği defektin kapatılması için kolaylık oluşturur ancak ciddi cilt kaybı olan geniş yaralanmalarda tedavi daha zordur. Split-thickness cilt grefti, iyi bir kapatma sağlar ancak split-thickness cilt greftler, full-thickness greftlerden daha fazla kontrakte olur. Bu sebeple penil shaft üzerinde kullanımı minimize edilmelidir. Kontraksiyon riskini azaltmak için en az 0,4 mm kalınlığında deri greftleri kullanılmalıdır. Penis shaftı üzerine full-thickness deri grefti, daha az kontrakte olmaları daha iyi kozmetik görünüm ve cinsel iliş-

ki anındaki travmaya dirençli olmaları sebebiyle daha olumlu sonuçlar vermektedir. Donör bölge karın, kalça, uyluk veya aksilladan alınabilir.

### Penil avulsiyon yaralanmaları ve amputasyon

Akut tedavi, hastanın stabilizasyonunu ve penisin reimplantasyonunu hedefler. Tüm hastalar için cerrahi yeniden implantasyon ilk 24 saat içerisinde yapılmalıdır. Kesilen penis steril serum fizyolojik ile yıkanmalı, serum fizyolojik ile ıslatılmış steril spanç ile sarımalı, steril bir torbaya konulmalı ve buzlu suya batırılmalıdır. Penisin doğrudan buzla temasından kaçınılmalıdır. Kan kaybını önlemek için güdükte baskılı pansuman ya da turnike kullanılabilir. Mikrocerrahi kullanılmadan yapılan reimplantasyon daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir. Mikroskobik cerrahide önce korpus kavernozum ve üretra hizalanır ve onarılır. Daha sonra dorsal penil arterler, dorsal ven ve dorsal sinirler anastomoz edilir. Kavernozaal arterlerin anastomozu çok mümkün değildir. Fasya ve cilt katmanlar halinde kapatılır. Üretral ve suprapubik kateter yerleştirilir. Ampute kısım bulunamıyor ya da reimplantasyona uygun değil ise parsiyel penektomideki şekli ile güdük kapatılır. Daha sonra penisin uzatılması için rekonstrüktif yöntemler değerlendirilebilir.

### Testiküler dislokasyon

Testisin travmatik dislokasyonu nadiren meydana gelir ve en sık trafik kazalarında görülür. Dislokasyon ciltaltı ya da internal olabilir. Testisin travmatik dislokasyonu manuel olarak skrotuma indirilmeli, indirilemiyor ise orşiopeksi yapılmalıdır.

### Hematosel

Kontralateral testisin üç katına kadar olan hematosellerde konservatif yaklaşım önerilir. Büyük hematosellerde ise takip yapılsa dahi geç dönemde müdahale yapılması gerektiği bildirilmiştir. Büyük hematosellerde testis rüptürü olmasa dahi erken cerrahi yapılanlara göre orşiektomiye gidiş daha fazladır. Erken cerrahi yapılan hastaların %90'ında testis korunurken, gecikmiş cerrahi yapılan vakaların %45-55'i orşiektomi ile sonuçlanmıştır. Konservatif yönetim uzun hastanede kalış süreleri ile de ilişkilidir. Bu nedenle büyük hematoseller için testis rüptürü olmasa da cerrahi tedavi önerilmektedir. En azından, hastayı rahatlatmak ve iyileşmeyi hızlandırmak için hematom boşaltılmalıdır. Konservatif tedavi edilen hematosellerde enfeksiyon veya aşırı ağrı gelişimi de cerrahi müdahaleyi gerektirebilir.



**Resim 3.** Testiküler rüptür, tunika albuginea defekti (Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)

### Testiküler rüptür

Künt testis yaralanması çoğunlukla testisin inferior pubik ramus veya simfizis arasında sıkışması ile gerçekleşir. Testis rüptüründe ani ağrı, bulantı, kusma ile beraber olabilir. Skrotal ultrasonografi, testis travmasının tanısında tercih edilir. Ultrasonografik görüntüleme ile intra ve/veya ekstra testiküler kanama, testiküler kontüzyon veya testiküler parçalanma (tunika albuginea bütünlüğünde bozulma ve parankim ekojenitesindeki heterojenite görülmesi yüksek sensitif ve spesifik bir bulgu) tanımlanabilir.

Testis rüptürü olguları ve şüpheli olgular cerrahi olarak eksplore edilirse canlı testis dokusu kurtarılabilir. Cerrahi yaklaşım, kan pıhtılarının ve hematomun boşaltılmasıyla birlikte eksplorasyonu, nekrotik testis tübüllerinin eksizyonunu ve genellikle 3.0 emilebilir sütürlerle tunika albugineanın kapatılmasını içerir (Resim-3). Şüpheli olgular ve rüptürün izlendiği durumlarda cerrahi eksplorasyon gereklidir.



**Resim 4.** Bisikletten düşme sonucu gelişen skrotal yaralanma, pediatrik hasta (Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Arşivi'nden alınmıştır.)

### Penetran skrotal travma

Skrotumun penetran yaralanmaları, canlı olmayan dokunun debridmanı ile cerrahi eksplorasyon gerektirir (Resim-4).

Yaralanmanın boyutuna bağlı olsa da skrotum cildinin toleransı sayesinde genellikle skrotumun primer rekonstrüksiyonu yapılabilir. Spermatik kordun komplet hasarı söz konusuysa, cerrahi olarak mümkünse vazo-vazostomi yapılmadan realignment (yeniden hizalama) planlanabilir. Aşamalı sekonder mikrocerrahi vazo-vazostomi, daha sonrasında yapılabilir, ancak sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Tunika albugineada aşırı destrüksiyon varsa testisin kapatılması için serbest tunika vaginalis flebi mobilizasyonu yapılabilir. Stabilizasyon sağlanamıyor ya da rekonstrüksiyon mümkün değil ise orşiektomi endikasyonu vardır. Veriler kesin bir yaklaşım sunamayacak kadar az olsa bile skrotal penetran travma sonrası antibiyotik profilaksisi önerilir. Kapsamlı ilk yara debridmanı ve yıkama ile lokal yara yönetimi, skrotal iyileşme için önemlidir. Geniş genital doku kaybı durumunda, karmaşık ve aşamalı rekonstrüktif cerrahi prosedürler gerekebilir.

## KAYNAKLAR

- Brandes SB, Buckman RF, Chelsky MJ, Hanno PM. External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. *J Trauma*. 1995 Aug;39(2):266-71; discussion 271-2. doi: 10.1097/00005373-199508000-00013. PMID: 7674395.
- McCormick CS, Dumais MG, Johnsen NV, Voelzke BB, Hagedorn JC. Male genital trauma at a level 1 trauma center. *World J Urol*. 2020 Dec;38(12):3283-3289. doi: 10.1007/s00345-020-03115-0. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32077992.
- Monga M, Hellstrom WJ. Testicular Trauma. *Adolesc Med*. 1996 Feb;7(1):141-148. PMID: 10359963.
- Grigorian A, Livingston JK, Schubl SD, et al. National analysis of testicular and scrotal trauma in the USA. *Res Rep Urol*. 2018 Aug 10;10:51-56. doi: 10.2147/RRU.S172848. PMID: 30128306; PMCID: PMC6089605.
- Christian-Miller N, Lenis AT, Fero KE, et al. Risk factors for penile fracture compared with a surgical control cohort in the United States: the role of substance abuse. *Asian J Androl*. 2021 May-Jun;23(3):236-239. doi: 10.4103/aja.aja\_70\_20. PMID: 33243961; PMCID: PMC8152430.
- Yapanoglu T, Aksoy Y, Adanur S, Kabadayi B, Ozturk G, Ozbey I. Seventeen years' experience of penile fracture: conservative vs. surgical treatment. *J Sex Med*. 2009 Jul;6(7):2058-63. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01296.x. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19453898.
- Nagarajan VP, Pranikoff K, Imahori SC, Rabinowitz R. Traumatic dislocation of testis. *Urology*. 1983 Nov;22(5):521-4. doi: 10.1016/0090-4295(83)90233-9. PMID: 6649208.
- Wasko R, Goldstein AG. Traumatic rupture of the testicle. *J Urol*. 1966 May;95(5):721-3. doi: 10.1016/S0022-5347(17)63527-4. PMID: 5935538.
- Goldman HB, Idom CB Jr, Dmochowski RR. Traumatic injuries of the female external genitalia and their association with urological injuries. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):956-9. Erratum in: *J Urol* 1998 May;159(5):1650. PMID: 9474191.
- Ozbey, I., Penile fracture: Conservative vs. surgical treatment. *European Society for Sexual Medicine Today*, 2010(20): p. 9-11.
- Buckley JC, McAninch JW. Diagnosis and management of testicular ruptures. *Urol Clin North Am*. 2006 Feb;33(1):111-6, vii. doi: 10.1016/j.ucl.2005.11.002. PMID: 16488285.
- Dreesen DW, Hanlon CA. Current recommendations for the prophylaxis and treatment of rabies. *Drugs*. 1998 Nov;56(5):801-9. doi: 10.2165/00003495-199856050-00005. PMID: 9829154.
- Summerton DJ, Campbell A, Minhas S, Ralph DJ. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Aug;2(8):391-7. doi: 10.1038/ncpuro0261. PMID: 16474736.
- Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. *Urology*. 1998 Apr;51(4):616-9. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00701-2. PMID: 9586616.
- Penbegul N, Bez Y, Atar M, et al. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. *Int J Impot Res*. 2012 Jan-Feb;24(1):26-30. doi: 10.1038/ijir.2011.42. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21918532.
- Kominsky H, Beebe S, Shah N, Jenkins LC. Surgical reconstruction for penile fracture: a systematic review. *Int J Impot Res*. 2020 Jan;32(1):75-80. doi: 10.1038/s41443-019-0212-1. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31685943.
- Virasoro R, Tonkin JB, McCammon KA, Jordan GH. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. *Sex Med Rev*. 2015 Jul;3(3):214-222. doi: 10.1002/smrj.50. Epub 2015 Oct 8. PMID: 27784611.
- Babaei AR, Safarinejad MR. Penile replantation, science or myth? A systematic review. *Urol J*. 2007 Spring;4(2):62-5. PMID: 17701923.
- Tiguert R, Harb JF, Hurley PM, et al. Management of shotgun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. *Urology*. 2000 Feb;55(2):193-7. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00384-2. PMID: 10688077.
- Altarac S. Management of 53 cases of testicular trauma. *Eur Urol*. 1994;25(2):119-23. doi: 10.1159/000475264. PMID: 8137851.
- Cass AS, Luxenberg M. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocoele. *J Urol*. 1988 Apr;139(4):746-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42620-6. PMID: 3352037.
- Altarac S. A case of testicle replantation. *J Urol*. 1993 Nov;150(5 Pt 1):1507-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35828-7. PMID: 8411440.
- Sharma G, Mandal S, Bhowmik P, Gupta P, Bahal B, Sharma PK. Sexual function outcomes and risk factors of erectile dysfunction after surgical repair of penile fracture. *Turk J Urol*. 2021 Mar;47(2):106-112. doi: 10.5152/tud.2020.20311. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33052833; PMCID: PMC8018812.
- Bozzini G, Albersen M, Otero JR, et al.; European Association of Urology Young Academic Urologists Men's Health working party. Delaying Surgical Treatment of Penile Fracture Results in Poor Functional Outcomes: Results from a Large Retrospective Multicenter European Study. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):106-110. doi: 10.1016/j.euf.2016.02.012. Epub 2016 Mar 4. PMID: 28753754.
- Orvis BR, McAninch JW. Penile rupture. *Urol Clin North Am*. 1989 May;16(2):369-75. PMID: 2652861.
- Starmer BZ, Baird A, Lucky MA. Considerations in fertility preservation in cases of testicular trauma. *BJU Int*. 2018 Mar;121(3):466-471. doi: 10.1111/bju.14084. Epub 2017 Dec 10. PMID: 29164757.

Nezih TAMKAÇ, Sefa Burak PORGALI, Sadık GÖRÜR

Ürosepsis, üriner sistemden ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona konağın düzensiz tepkisinin neden olduğu yaşamı tehdit eden bir çoklu organ işlev bozukluğudur. Ürosepsis, tüm sepsis vakalarının %20-30'unu oluşturur ve potansiyel olarak septik şoka, tek başına sepsise göre daha şiddetli bir hastalığa ve yüksek morbidite ve mortaliteye yol açabilir (1-3). Hipotansiyon başlangıcından sonra gecikmiş tedavi mortalitede %7.6 artışla sonuçlandığından ürosepsisi hızlı bir şekilde tanımak ve zamanında etkili tedavi sağlamak çok önemlidir (4). Sepsis ve ürosepsis nadir görülmekte birlikte genel olarak dünyada yılda yaklaşık 31.5 milyon olguda görülmektedir. Bu olguların 5 milyonundan fazlasının ölümlü sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Ayrıca, sepsis geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde kognitif veya fiziksel sekel kalabildiği bildirilmiştir (2). Diğer sepsis tiplerinin aksine ürosepsiste en sık izole edilen patojen *Escherichia coli*'dir ve bunu daha sonra diğer Enterobacteriaceae türleri izlemektedir. Pulmoner veya abdominal sepsisin aksine, ürosepsise sıklıkla tek bir mikroorganizma neden olmaktadır. Bakteriyel direncin hızla artması nedeniyle mikrobiyal patojeni hızlı bir şekilde izole etmek çok önemlidir, çünkü uygun bir küratif tedavi ile Extended-spectrum beta lactamase pozitif (ESBL+) enfeksiyonu vakalarında hayatta kalma şansını önemli ölçüde artırmaktadır (5, 6). Ürosepsis için en sık gözlenen nedenler arasında konjenital anomaliler, üriner sistem taş hastalığı veya üriner sistemin herhangi bir bölgesinde staza neden olan ve idrarın normal akışını engelleyen obstrüksiyonlar yer almaktadır. Bunların dışında ürolojik girişimler ve transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan prostat biyopsileri de ürosepsise neden olabilmektedir. Son zamanlarda yanlış ve gereksiz kullanım sonucunda antibiyotiklere karşı gelişmiş olan direnç nedeniyle kinolon gibi üroloji pratiğinde sık kullanılan antibiyotik-

lerle sağlanan cerrahi profilaksi yetersizliği de ürosepsis nedenleri arasında yer almaya başlamıştır (7).

## SEPSİS VE SIRS MEKANİZMASI

Sepsis birçok antagonistik mekanizmayı içinde barındıran dinamik bir sendromdur. Toll benzeri reseptörler (örn., TLR-2, TLR-4) ve hasarla ilişkili moleküler şablon reseptörleri gibi patern tanıma reseptörlerinin stimülasyonu ve büyük miktarlarda proinflamatuvar sitokinlerin (örn., IL-1 ve IL-6) sekresyonu sonucu konak immun sistemi stimule olmaktadır (8). Klinik olarak hiperinflamatuvar cevap ve devam eden süreçte anergi veya immunoparalitik bir yanıt olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çoğunlukla bakteriler tarafından lipopolisakkarit salınımını takiben lökositler tarafından sitokinlerin sentezlenmesi ve salınımı ile inflamatuvar yanıt başlamaktadır. Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri veya Gram-pozitif bakterilerin peptidoglikan, teikon veya lipoteikon asitleri (PAMP) makrofaj, nötrofil ve endotel hücreleri üzerindeki TLR-2 ve CD-14 gibi hücresele reseptörlere bağlanmaktadır (9). IL-1, IL-6, IL-8, TNF ve PAF gibi medyatör sitokinlerin transkripsiyonunu indükleyen nükleer faktör- $\kappa$ B ve protein-kinaz C vb. hücre içi haberciler aktive edilir. Bu faktörler kemokinler, prostaglandinler, tromboksan, lökotrien veya nitrik oksit gibi mediatörleri aktive veya antagonize edebilmektedir (10-12). Ayrıca IL-17 sitokinler, lenfositler ve fagositler arasındaki çapraz iletişimi sağlar ve böylece doğal ve adaptif bağışıklık sistemini birbirine bağlamaktadır (13). Diğer sepsis türlerinde olduğu gibi ürosepsiste de konakçının tepkisi ciddiyeti belirlemekte ve sonucu açıkça etkilemektedir.

Sepsis aynı zamanda kompleman sistemi ve otonom sinir sistemini tetiklemektedir. Kompleman sistemi sepsiste aktive olmaktadır. Hematopoetik büyüme



faktörleri uyarılmakta, nötrofillerin salınmasına ve yeni nötrofillerin oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca, nötrofiller aktive olmakta ve sonuç olarak proteazlar ve serbest oksijen radikalleri gibi bakterisit maddeler üretilmektedir. B ve T lenfositleri, antikorların sentezi ve hücrel bağışıklık sistemi uyarılır. İkincil araçlar bu süreci güçlendirerek şiddetli bir pro-inflamatuar reaksiyona yol açmaktadır. Bu süreçte kas proteinleri bozulmakta ve salınan amino asitler antikor sentezi için kullanılmaktadır. Endotel hücrelerinde PAF ve nitrik oksit üretimi tetiklenmekte bu da hipotansiyona yol açmaktadır. Endotel hücrelerinin zarar görmesi aynı zamanda dokularda ödem oluşumuna yol açmaktadır. Endotelial pro-koagülantör aktivite ve plazminojenaktivatör inhibitör maddenin sentezi artmaktadır, bu da pıhtılaşma sistemini aktive etmektedir (9, 10, 14). Pıhtılaşma sistemi aktive olması ve Protein C gibi antikoagülan mekanizmalarının inhibe edilmesi tromboza ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya yatkınlık yaratmaktadır.

Bununla birlikte parasempatik sistem, sempatik sistem ve enterik sinir sistemin bileşenlerini oluşturduğu otonom sinir sistemi ve hipotalamo-hipofiz-adrenokortikal sistem, bağışıklık sistemi çapraz ilişki gösterip

birbirlerini regüle ederler (15). Sempatik sistem, lenfoid organları uyarır ve düzenler. Noradrenalin makrofaj yüzeyindeki  $\alpha_2$  reseptörlerini uyarabilir ve TNF- $\alpha$  salınmasına neden olurken,  $\beta$ -reseptörlerinin uyarılması pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe etmektedir (16). Pro-inflamatuar sitokinler, hipotalamustaki sempatik merkezi ve adrenokortikotropik hormonun ekspresyonunu indükleyen ve hipotalamo-hipofiz-adrenokortikal aksı aktive eden hipotalamik merkezleri uyarmaktadır. Art arda, kortizol adrenal bezlerden salınır ve nükleer faktör- $\kappa B$ 'yi baskılayarak ve anti-inflamatuar IL - 4 ve 10'u artırarak anti-inflamatuar yanıtı yol açmaktadır (17). Parasempatik sistem, vagal sinir yoluyla veya asetilkolin reseptörleri aracılığıyla inflamasyonu algılayarak ve beyindeki belirli merkezlere etki etmektedir. Asetil-kolin salınımı, TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokinleri ve ayrıca kolinerjik anti-inflamatuar yol olarak adlandırılan HMGB1 salınımını azaltmaktadır (13, 18). Önemli bir nokta da, dalağın vagal dalları dalakta sitokin sentezini baskılayabilir (13).

Sepsis sırasında kortikosteroidler gibi steroid hormonları veya seks hormonları, özellikle de testosteron etkilenir. Makrofaj inhibe edici faktör hipotalamus,

SOFA Kriteri

Puan	0	1	2	3	4
<b>Sistem</b>					
<b>Solunum</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) solunum desteği ile	<100 (13.3) solunum desteği ile
<b>Koagülasyon</b>					
Platelet sayısı × 10 <sup>3</sup> /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Karaciğer</b>					
Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>Kardiyovasküler</b>					
	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin veya dobutamin (tüm dozlar)	<5 Dopamin 5.1-15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 veya epinefrin >0.1 veya norepinefrin >0.1
<b>Santral S.S.</b>					
Glaskow Koma Skalası	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Renal</b>					
Kreatin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
İdrar Çıkışı				< 500	< 200

qSOFA (Quick SOFA) Kriteri

Puan	0 puan	1 puan
<b>Solunum sayısı &gt;22/dk</b>		
Evet		
Hayır		
<b>Mental durum değişikliği</b>		
Evet		
Hayır		
<b>Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg</b>		
Evet		
Hayır		

hipofiz ve adrenal bezler tarafından salgılanır ve kortikosteroidin anti-inflamatuar aktivitesini antagonize eder (13).

Sepsiste sistemik semptomları olan hastalar için SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) skoru ya da quick SOFA kriterleri ile değerlendirilmektedir (19). Sepsis; hastanın immun sisteminin enfeksiyona karşı verdiği disregüle yanıtın neden olduğu organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Organ disfonksiyonu ise SOFA ya da quick SOFA kriterleriyle belirlenir. SOFA skorunda 2 ya da daha fazla artış organ disfonksiyonu ile ilişkilidir. quick SOFA kriterlerinde ise 2 ve üzeri skor kötü prognoz göstergesidir.

## ÜROSEPSİS RİSK FAKTÖRLERİ

Ürosepsisin üroloji pratiğinde önemli mortalite ve morbidite nedeni olması sebebiyle literatürde sepsis gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörler hastaya yapılan cerrahi müdahaleye bağlı değişmekle birlikte genellikle birden fazla risk faktörü sepsis gelişimine neden olmaktadır. Ürosepsis risk faktörleriyle ilgili yapılan çalışmalarda 30 günlük mortaliteyle ilişkili faktörlerin başında hidronefroza yol açan üriner trakt bozuklukları gelmektedir. Sıklıkla ureterde obstrükte taş, böbrek absesi, ürolojik maligniteler, uygun konumda olmayan nefrostomi gelmektedir. Diğer obstrüksiyona yol açan ureteral striktürler, ureterosele, polikistik böbrek hastalığı ve gebelik gibi nedenler, enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı gibi verilen tedavilerin etkinliğini de azaltarak ürosepsise yol açabilmektedir (20). Bunlara ek olarak immün sistemlerini baskılayan diabetes mellitus, AIDS, kronik böbrek hastalığı, transplantasyon veya otoimmun hastalıklar nedeniyle immünsupresif kullanımı, kemoterapi sonrası gelişen nötropeni, ve kronik steroid kullanımı ürosepsis gelişimi açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Kalıcı üretral kateterler, nefrostomi ya da double j stent gibi yabancı cisimler, nörojen mesane ve vezikoureteral reflü gibi üriner sistemi etkileyen patolojiler ürosepsis oluşumu açısından risk faktördür. Son olarak da üriner sistem strelizasyonu sağlanmadan yapılan, perkütan nefrolitotomi, ureteronoskopi, retrograd intrarenal cerrahi vb. endoürolojik girişimler, prostat iğne biyopsisi, uretra darlıklarının endoskopik veya açık cerrahi ile tedavisi ve transüretral prostat rezeksiyonlar gibi ürolojik girişimler ürosepsis gelişimi açısından risk faktörleri arasında yer almaktadırlar. Ayrıca yapılan endoürolojik vakaların üriner sistem steril olmasına rağmen, uzun süren cerrahi, birden çok veya büyük taşlara müdahale, üst üriner sistemde yüksek basınca neden olan

işlemler yine ürosepsis için risk oluşturmaktadırlar. Literatürde retrograd intrarenal cerrahi (RIRS) operasyonu olan hastalarda böbrek anormalliği olması, operasyon süresinin 60 dk'dan fazla olması, 40 yaş altı, rezidü taş miktarı gibi faktörler operasyon sonrasında enfeksiyöz komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir (21). Yine böbrek taşı tedavisinde uygulanan peruktan nefrolitotomi de (PCNL) ürosepsis gelişimi açısından ana risk faktörlerinin artmış intrapelvik basınç, taş yükü, kompleks taş varlığı, operasyon süresi, rezidü taş varlığı olduğu gösterilmiştir (22-24). Transrektal biyopsi için de daha önce antibiyotik kullanımı olan hastalarda biyopsi sonrası enfeksiyon ve ürosepsise daha fazla rastlanmıştır. Transrektal USG eşliğinde prostat biyopsisi sonrası enfeksiyöz komplikasyonlarda en önemli faktörün diyabet varlığı olduğu bunun yanında daha önce üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş olmak veya yakın zamanda antibiyotik kullanımı, yurt dışı seyahat öyküsü ve daha önce biyopsi öyküsünün enfeksiyöz komplikasyonları arttırdığı bildirilmiştir (25, 26). Bu işlemler öncesinde idrar kültürlerinin alınması enfeksiyöz komplikasyonları azaltmakta oldukça önemlidir.

## PATOJENLER

Ürosepsis; diğer sepsis türlerinden farklı olarak sepsise neden olan en sık patojenler gram negatif bakteriler ve bunun içinde de *Escherichia coli* olup bu oran (%52)'dir.

Geri kalan diğer önemli patojenler:

- Proteus spp
- Enterobacter spp
- Klebsiella spp
- P.Aeruginosa
- Ve Enterococ gibi gram (+) bakterilerdir (27).

Geleneksel bilgilerin aksine, idrarın steril olmadığı son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan 16S ribozomal RNA sekanslama sonrası üriner sistem enfeksiyonu semptomu olmayan sağlıklı erkek ve kadınların idrar analizinde birçok bakteri türü saptanmıştır(28). Bu nedenle, ne zaman ve nasıl bakteriürisi tedavi etmemiz gerektiği ve bunun tüm bakterileri eradike etmeden yapmayı belirlememiz gerektiği ve de sağlığı iyileştirirken üriner sistem mikrobiyotasını da tekrar eski sağlıklı hale getirmek olduğu vurgulanmaktadır (29). Ürosepsiste 30 günlük mortalite ile ilişkili ikinci en sık faktör kültürlenmiş patojene ve duyarlılık paternine göre yetersiz empirik antibiyotik tedavisiydi. Ürosepsisi mümkün olan en kısa sürede tanımak ve zamana duyarlı antibiyotik tedavisini başlatmak bu açıdan çok önemlidir (3)

## TANI

Ürosepsis erken tanınması ve acil müdahale edilmesi gereken hayati tehdit eden bir durumdur. Sepsis farklı klinik semptomlarla karşımıza çıkabilir. Semptomlar genellikle non-spesifik olabilmektedir.

- Vücut ısısının  $\geq 38^\circ\text{C}$  veya  $< 36^\circ\text{C}$  olması
- Taşikardi:  $\geq 90$  atım/dakika
- Takipne:  $\geq 20$  soluk/dakika
- Respiratuvar alkaloz:  $\text{PaCO}_2 \leq 32$  mm Hg
- Lökosit:  $\geq 12.000/\mu\text{l}$  veya  $\leq 4.000/\mu\text{l}$  ile karakterize SIRS kriterleri uyarı semptomlarıdır. Ancak son çalışmalarda SIRS kriterleri sepsise dahil edilmemiştir (19).

Bu bulgulara ateş, bulantı-kusma, flank ağrı, kosto-vertebral açığı hassasiyeti, dizüri, üriner retansiyon, sık idrara çıkma, erkeklerde skrotal ya da prostatik ağrı eşlik edebilir. Ürosepsisten şüphelenildiğinde idrar tahlili, rutin biyokimyasal analizle birlikte böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum inflamatuvar markerları, idrar kültürü, çift kol kan kültürü alınmalıdır. Eğer üriner sistem absesi varsa, uygun hastalarda apse drene edilip drenaj sıvısından kültür gönderilmelidir.

Ürosepsiste ultrasonografi (USG) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) etyoloji açısından erken dönemde yapılmalı. USG kolay ulaşılabilir, maliyeti ucuz bir noninvaziv bir tetkik olmaktadır. Kontrast madde ihtiyacının olmaması ve radyasyon kullanılmaması da ayrıca bu tetkikin avantajları olmaktadır. Üriner sistem taşlarının, hidronefroz ve piyonefrozun görüntülenmesinde yararlıdır. Ancak hem cihaz kalitesine hem de uygulayan doktorun deneyimine bağımlı bir tetkiktir. USG akut pyelonefritde parenkimal patolojileri göstermede BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerine göre daha az sensitiftir. BT özellikle abse veya perirenal patolojileri göstere açısından veya üriner sistem obstrüksiyonunun değerlendirilmesi açısından daha faydalıdır. MRG kontrast madde allerjisi olan veya gebeler gibi radyasyondan kaçınılan hastalarda önemli bir tetkiktir.

## SEPSİS BİYOMARKERLARI

### C-Reaktif Protein (CRP)

Karaciğerde üretilen bir akut faz reaktandır. İnflamasyon başlangıcından 24–36 saat sonra üretilmeye başlar. CRP, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere bağlanarak lökositlerin adhezyonunu ve komplemana bağımlı yolak ile fagosite edilmelerini sağlar. Sağlıklı bireylerde kan CRP düzeyi  $<5$  mg/L'dir ve bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda kan CRP farklı düzeylerde yükselir. Otoimmün hastalıklar, onkolojik patolojiler, cerrahi sonrasında yükselen nonspesifik bir markerdir. High sensitive CRP (hs-CRP) ise daha düşük seviyelerdeki CRP değerini ölçen, özellikle iskemik serebrovasküler olaylar ya da kalp hastalığı taramalarında kullanılan bir markerdir. Bazı çalışmalarda perkütan nefrolitotomi operasyonundan önce ölçülen hs-CRP/Albumin oranı yüksek olan hastalarda PCNL operasyonu sonrası enfeksiyon ve SIRS görülme olasılığının arttığı bildirilmiştir (30).

siyonlarda kan CRP farklı düzeylerde yükselir. Otoimmün hastalıklar, onkolojik patolojiler, cerrahi sonrasında yükselen nonspesifik bir markerdir. High sensitive CRP (hs-CRP) ise daha düşük seviyelerdeki CRP değerini ölçen, özellikle iskemik serebrovasküler olaylar ya da kalp hastalığı taramalarında kullanılan bir markerdir. Bazı çalışmalarda perkütan nefrolitotomi operasyonundan önce ölçülen hs-CRP/Albumin oranı yüksek olan hastalarda PCNL operasyonu sonrası enfeksiyon ve SIRS görülme olasılığının arttığı bildirilmiştir (30).

### Prokalsitonin

Mevcut sepsis markerları içerisinde en değerli biyomarker Prokalsitonindir. CRP'ye kıyasla daha spesifik bir markerdir. Bakteriyel enfeksiyonun diğer enfeksiyon türlerinden ayırt edilmesinde daha etkindir (31).  $0,5$  ng/mL'nin altındaki değer ciddi sepsis ya da septik şoku dışlarken  $2$  ng/mL'nin üzerindeki değerler ise ciddi sepsis ya da septik şoku düşündürür. Febril idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda prokalsitonin  $0,25$  ng/mL cutoff değeri bakteriyemiye %95 sensitivite, %50 spesifite ile belirlendiği bulunmuştur. Sonuç olarak güncel pratikte CRP ve prokalsitonin en sık kullanılan biyobelirteçlerdendir.

### Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM)

Adrenomedullin; inflamasyon sürecinde ve sepsisten septik şoka ilerlemede rol oynayan başta vasküler endotel hücreler olmak üzere çeşitli organ ve dokulardan salgılanan bir moleküldür. Vücuttaki genel etkileri: vazodilatasyon, pozitifotropik, diüretik, natriüretik ve bronkodilatasyondur. Aktif Adrenomedullinin kanda tespiti zordur. Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM); aktif Adrenomedullin'in seviyelerini gösteren bir belirteçtir. Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM); farklı derecelerde organ yetmezliği olan sepsis ya da septik şoktaki hastaların tanı ve prognozunu belirleme açısından önemli bir belirteçtir (32).

**Serum Laktat düzeyi:** organ disfonksiyonun markerıdır. Sepsiste mortalite ile ilişki olduğundan yakından izlenmelidir.

### Interlökin-6 (IL-6)

IL-6 proinflamatuvar sitokin olmakla birlikte sepsisle ilişkili markerlardandır. İnflamasyon, malignite, nekroz gibi patolojilerde makrofaj, fibroblast, T-lenfosit, endotel gibi hücrelerden sentezlenir. Enfeksiyon oluştuğunda seviyesi hızla artan hassas bir biyobelirteçtir. Ürosepsis semptomları başlamadan 2 saat önce kanda

en yüksek seviyeye ulaşır. Bu amaçla bazı çalışmalar ürosepsis oluşumunu tanımlamak için en erken ve en değerli inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (33). PCNL operasyonu sonrası görülen sepsis olgularında postoperatif ikinci saatte ve ilk günde ölçülen IL-6, ürosepsis erken tanı belirteci olarak kullanılabilirliği açısından önem arz etmektedir (33). Fakat bu markerin ölçümü henüz klinik standartlara dahil edilememiştir.

**Nörit büyüme faktörü 2 (NEGF2)** midkine olarak bilinir, şiddetli sepsis ve septik şoklu hastalarda önemli ölçüde artar. Bu artış sepsisten kaynaklanan genelleştirilmiş doku hipoksisi ile üretilir. Midkine, SIRS'ye karşı sepsis ayırıcı tanısında ve kardiyovasküler yetmezlik ve şoka duyarlı sepsisli hastaların tanımlanmasında kullanılabilir (34)

### Sistemik İmmün İnflamasyon indeksi (Systemic immune inflammation –SII) ve Nötrofil, Platelet, Lenfosit, Monosit sayısına dayanan belirteçler

Son zamanlarda PCNL operasyonu yapılan hastalarda operasyon sonrası SIRS ya da sepsik komplikasyonları öngörmede yararlı olabilecek; Nötrofil, Platelet, Lenfosit, Monosit gibi kan hücrelerinin preoperatif ölçümüne dayanan bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Bunların en önemlisi Sistemik İmmün İnflamasyon (SII) indeksidir.

Sistemik İmmün İnflamasyon (SII) indeksi:

$$\frac{\text{nötrofil} \times \text{platelet}}{\text{lenfosit}}$$

ile ölçülen bir belirteçtir.

İlk olarak hepatosellüler karsinom başta olmak üzere, kolon kanseri, mide kanseri ve prostat kanserinde prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. PCNL operasyonu olan hastalarda operasyon öncesi bakılan SII indeksi, operasyon sonrasında SIRS gelişimiyle ilişkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (35). Aynı çalışmada NLR\*, LMR\*\*, PLR\*\*\* oranları incelenmiş, fakat SII indeksi diğer belirteçlerden daha üstün bir prediktif değer gösterdiği belirlenmiştir. PCNL'de preoperatif SII indeksinin kullanılmasının yüksek riskli hastaları belirlemede klinisyenlere rehberlik edeceği öngörülmektedir (35).

$$*NLR: \frac{\text{Nötrofil}}{\text{Lenfosit}} \text{ oranı}$$

$$**LMR: \frac{\text{Lenfosit}}{\text{Monosit}} \text{ oranı}$$

$$***PLR: \frac{\text{Platelet}}{\text{Lenfosit}} \text{ oranı}$$

### LncRNAs (long non-coding RNAs)

200 nükleotid uzunluğunda kodlamayan RNA'ların bir sınıfıdır. Proteinlere çevrilemezler, ancak çeşitli önemli fizyolojik işlevlere sahiptirler. Giderek daha fazla çalışma, LncRNA'ların sepsis ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. LncRNA NEAT1, sepsis nedeniyle ex olan hastalarda daha yüksek seviyelerde eksprese edildiği tespit edilmiştir (36). Huang ve ark., sepsis hastalarından periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC'ler) lipopolisakkaridin *vitro* ile uyarıldığında, nükleer paraspeckle montaj transkript 1'in (NEAT1) ekspresyonunun hızla arttığını ve endotoksin tedavisinden 2 saat sonra zirveye ulaştığını tespit ettiler (37). Bununla birlikte, sepsisteki bu LncRNA'ların spesifik mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik çalışmalar hala eksiktir. LncRNA'ların moleküler mekanizmasına daha fazla dikkat etmeli ve ürosepsisin tanı ve tedavisinde LncRNA'ların büyük potansiyelinden yararlanmak için sepsisteki LncRNA'ların rolünü daha iyi anlamamız gerekmektedir.

### Pentraxin 3 (PTX3)

Pentraxinler, kısa ve uzun pennektinlere bölünmüş bir polimerik protein ailesidir. CRP, kısa pentamer alt ailesinin prototipidir. Aradaki fark, CRP'nin karaciğerde üretilirken, PTX3'ün periferik dokularda üretilmesidir. Serum PTX3 seviyelerinin sepsis ve septik şoktan ölümü öngördüğü gösterilmiştir. Yüksek serum PTX3 seviyeleri, sepsis şiddeti ile ilişkiliydi ve başvuruda yüksek PTX3 seviyeleri olan hastalar, en düşük %25 düzeylerine sahip olanlara göre daha yüksek 90 günlük ölüm oranına sahiptir (38)

### Programlanmış ölüm ligand-1

Programlanmış ölüm ligand-1 (PD-L1), çeşitli bağışıklık hücreleri üzerinde eksprese edilen immünooglobulin süper ailesinin tip 1 transmembran proteini olan PD-1 için bir ligandır. Çalışmalar, sepsisli hastaların lenfositlerinde PD-L1 ve PD-1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir. sepsisli hastaların şiddetini ve klinik sonuçlarını yansıtabilir. Monosit PD-L1 ekspresyonunun belirlenmesinin septik şoklu hastalarda umut verici bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir(39).

### Ürosepsis Tedavi ve Yönetimi

Ürosepsis yönetimi; yoğun bakım uzmanı ve enfeksiyon hastalıkları uzmanıyla multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Yakın münitorizasyon takibi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmelidir.

Genel olarak ürosepsis tedavisi 3 ana kategoriden oluşur:

- Nedene yönelik: Enfeksiyon odaklarının ortadan kaldırılması ve Antibiyoterapi
- Destekleyici tedaviler: Hemodinamik ve Pulmoner stabilizasyon
- Ek-Yardımcı tedaviler: Glukokortikoid ve İnsülin tedavisi (27)

### Nedene yönelik tedaviler

(Antibiyoterapi tedavisi ve enfeksiyon odaklarının ortadan kaldırılması)

Ürosepsis tanısı konulduktan sonra hızlıca idrar kültürü ve 2 adet kan kültürü alınmalıdır. Ve en geç 1 saat içinde geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Başlangıçta 2'li ampirik antibiyoterapi başlanmanın ek faydası gösterilmemiş (Meronem+moksifloksasin ile yapılan çalışma) (40) (41).

Kültür sonuçlarına göre antibiyoterapiler gözden geçirilmelidir. Görüntülemeye böbrek veya perinefritik apse olgularında apse drenajı yapıp drenaj sıvısından kültür gönderilmeli. Üriner sistemde obstrüksiyon ve staz mevcutsa obstrüksiyon vakaya göre nefrostomi ya da double j stent ile giderilmelidir. Eğer prostatit ya da epididimit gibi vakalarda post voiding rezidü hacmi yüksekse suprapubik kateter ile drenaj sağlanmalıdır.

### Destekleyici tedaviler

Hemodinamik ve Pulmoner stabilizasyon (Erken Hedefe Yönelik Tedavi)

Hemodinamik stabilizasyon doku oksijenizasyonunun sağlanması açısından önemlidir. İlk saat içinde en az 30 mL/kg iv kristalloid sıvı iv verilmelidir (konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır). Kristalloidler ile yeterli kan basıncı sağlanmazsa human Albumin verilebilir.

Volüm replasmanına rağmen ortalama arter basıncı (mean arterial pressure-MAP) <65 mmHg ise vazopressör başlanmalıdır. Vazopressör olarak önerilen ilk seçenek Norepinefrindir. Volüm replasmanına rağmen ortalama arter basıncı hedeflenenin altında ve kardiyak output düşükse Dobutamin (20 µg/kg/dak) ilk tercihtir. Hemoglobin değerleri 7 g/dL'nin altında olan anemide eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Pulmoner stabilizasyon; arteriyel oksijen saturasyonunun %93' ün üzerinde, santral venöz oksijen saturasyonunun ise en az %70 olmalıdır. Mekanik ventilatörde tidal volüm:6 mL/kg, pik basınç ≤30 cm H<sub>2</sub>O olarak ayarlanmalıdır. Hemodinamik stabilizasyon ile pulse oksimetrede oksijen saturasyonu<%90 ise maske oksijen başlanmalıdır.

### Ek-Yardımcı tedaviler

#### Glukokortikoid ve İnsülin tedavisi

Glukokortikoid tedavisi tartışmalıdır. Yüksek doz glukokortikoid'in septik şokta fayda gösterdiği ile çalışmaların olmasında karşı, düşük doz glukokortikoid'in yüksek mortalite ve süper enfeksiyon riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Septik şokta vazopresöre rağmen tedaviye dirençli hipotansiyonda, hidrokortizon (200 mg/gün) uygulaması son çare olarak düşünülebilir. Fakat öneri derecesi düşüktür.

#### Ürosepsis tedavisinde kullanılacak antibiyoterapiler

Antibiyoterapi	doz	süre
Sefotaksim	2 gr.günde 3 kez	7-10 gün <sup>1</sup>
Seftazidim	1-2 gr.günde 3 kez	7-10 gün <sup>1</sup>
Seftriakson	1-2 gr.gün	7-10 gün <sup>1</sup>
Sefepim	2 gr.günde 2 kez	7-10 gün <sup>1</sup>
Piperasilin/Tazobaktam	4,5 gr.günde 3 kez	7-10 gün <sup>1</sup>
Seftolozan/Tazobaktam	1,5 gr.günde 3 kez	7-10 gün <sup>1</sup>
Seftazidim/Avobaktam	2,5 gr.günde 3 kez	7-10 gün <sup>1</sup>
Gentamisin <sup>2</sup>	5 gr.gün	7-10 gün <sup>1</sup>
Amikasin <sup>2</sup>	15 gr.gün	7-10 gün <sup>1</sup>
Ertapenem	1 gr.gün	7-10 gün <sup>1</sup>
İmipenem/Silastatin	0,5 gr.günde 3 kez	7-10 gün <sup>1</sup>
Meropenem	1 gr.günde 3 kez	7-10 gün <sup>1</sup>

1-Tedaviye yanıt yavaş seyirliyse tedavi uzatılabilir

2-Ürosepsiste tekli kullanımıyla ilgili çalışma yok

Glisemik kontrol: İnsülin, kan şekeri 180 mg/d L üstünde olduğunda başlanmalı ve glukoz seviyesi 110-180 mg/dL arasında tutulacak şekilde ayarlanmalı.

Derin ven trombozunu önlemek amacıyla düşük moleküler ağırlıklı heparin verilebilmektedir. Kanama risk faktörleri olan hastalara Üst gastrointestinal kanamayı önlemek için stres ülseri profilaksisi kullanılmalıdır. Septik şok ya da sepsis tanısı konduktan sonraki 48 saat içinde tolere edilebildiği kadarıyla oral ya da enteral beslenme desteklenmelidir...

## KAYNAKLAR

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
- Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):919-24.
- Holmbom M, Andersson M, Grabe M, Peekel R, Saudi A, Styrke J, et al. Community-onset urosepsis: incidence and risk factors for 30-day mortality - a retrospective cohort study. *Scand J Urol.* 2022;56(5-6):414-20.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
- Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, Çek M, Grabe M, Kulchavenya E, et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. *World J Urol.* 2016;34(8):1193-200.
- Lee JC, Lee NY, Lee HC, Huang WH, Tsui KC, Chang CM, et al. Clinical characteristics of urosepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* and their emergence in the community. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012;45(2):127-33.
- Tandogdu Z, Bjerklund Johansen TE, Bartoletti R, Wagenlehner F. Management of the Urologic Sepsis Syndrome. *European Urology Supplements.* 2016;15(4):102-11.
- Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(2):121-37.
- Dinarello CA. The endogenous pyrogens in host-defense interactions. *Hosp Pract (Off Ed).* 1989;24(11):111-5, 8, 21 passim.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-50.
- Van Amersfoort ES, Van Berkel TJC, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(3):379-414.
- Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis.* 2000;181(1):176-80.
- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(10):776-87.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858-73.
- Weismüller K, Bauer M, Hofer S, Weigand MA. [The neuroendocrine axis and the pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2010;45(9):574-8; quiz 9.
- Spengler RN, Allen RM, Remick DG, Strieter RM, Kunkel SL. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor. *J Immunol.* 1990;145(5):1430-4.
- John CD, Buckingham JC. Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(1):78-84.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 2000;405(6785):458-62.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):801-10.
- Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *Journal of global infectious diseases.* 2009;1(1):57-63.
- Ozgor F, Sahan M, Cubuk A, Ortac M, Ayranci A, Sarilar O. Factors affecting infectious complications following flexible ureterorenoscopy. *Urolithiasis.* 2019;47(5):481-6.
- Wang S, Yuan P, Peng E, Xia D, Xu H, Wang S, et al. Risk Factors for Urosepsis after Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy in Patients with Preoperative Urinary Tract Infection. *BioMed research international.* 2020;2020:1354672.
- Kreydin EI, Eisner BH. Risk factors for sepsis after percutaneous renal stone surgery. *Nature Reviews Urology.* 2013;10(10):598-605.
- Rivera M, Viers B, Cockerill P, Agarwal D, Mehta R, Krambeck A. Pre- and Postoperative Predictors of Infection-Related Complications in Patients Undergoing Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of endourology.* 2016;30(9):982-6.
- Sanders A, Buchan N. Infection-related hospital admissions after transrectal biopsy of the prostate. *ANZ journal of surgery.* 2013;83(4):246-8.
- Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology.* 2017;104:11-21.
- Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Arzteblatt international.* 2015;112(49):837-47; quiz 48.
- Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:41.
- Brubaker L, Wolfe AJ. The Female Urinary Microbiota/Microbiome: Clinical and Research Implications. *Rambam Maimonides Med J.* 2017;8(2).
- Xu H, Hu L, Wei X, Niu J, Gao Y, He J, et al. The Predictive Value of Preoperative High-Sensitive C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Systemic Inflammatory Response Syndrome After Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of endourology.* 2019;33(1):1-8.
- Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive care medicine.* 2000;26 Suppl 2:S148-52.
- Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana KE, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. *Healthcare (Basel, Switzerland).* 2018;6(3).
- Qi T, Lai C, Li Y, Chen X, Jin X. The predictive and diagnostic ability of IL-6 for postoperative urosepsis in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2021.
- Gulicic M, Maier AC, Maier IM, Kraft A, Cucuruzac RR, Marinescu M, et al. The Urosepsis-A Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9).

35. Peng C, Li J, Xu G, Jin J, Chen J, Pan S. Significance of preoperative systemic immune-inflammation (SII) in predicting postoperative systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2021.
36. Wu Y, Wang G, Huang Z, Yang B, Yang T, Liu J, et al. Diagnostic and therapeutic value of biomarkers in urosepsis. *Ther Adv Urol*. 2023;15:17562872231151852.
37. Huang K, Wang C, Vagts C, Raguveer V, Finn PW, Perkins DL. Long non-coding RNAs (lncRNAs) NEAT1 and MALAT1 are differentially expressed in severe COVID-19 patients: An integrated single cell analysis. *medRxiv*. 2021.
38. Bastrup-Birk S, Skjoedt MO, Munthe-Fog L, Strom JJ, Ma YJ, Garred P. Pentraxin-3 serum levels are associated with disease severity and mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One*. 2013;8(9):e73119.
39. Shao R, Fang Y, Yu H, Zhao L, Jiang Z, Li CS. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3-4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):124.
40. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *Journal of endourology*. 2010;24(2):185-9.
41. Bonkat G, Cai T, Veeratterapillay R, Bruyère F, Bartoletti R, Pirlatz A, et al. Management of Urosepsis in 2018. *European urology focus*. 2019;5(1):5-9.

# Fournier Gangreni

Ahmet BOYLU, Caner BARAN, Emre Can POLAT

Nekrotizan fasiit (NF), sepsise, sistemik toksisiteye, çoklu organ yetmezliğine ve potansiyel olarak ölümcül sonuçlara yol açabilen hızla ilerleyen bir bakteriyel yumuşak doku enfeksiyonudur. Temel olarak iki farklı tipi bulunmaktadır. Tip 1 NF, aerobik ve anaerobik bakterilerin (örn: Clostridium ve Bacteroides) polimikrobiyal enfeksiyonuna dayanırken, Tip 2 NF, Grup A streptokokların (bazen Stafilokoklar eşlik edebilir) neden olduğu enfeksiyonlardır. Fournier gangreni ise perineal, perianal ve genital bölgelerde spesifik ve nadir bir nekrotizan fasiit türü olup, polimikrobiyal bir enfeksiyon olması nedeniyle Tip 1 NF grubunda yer almaktadır.

Fournier gangreni, literatürde ilk kez 1883 yılında Fransız venerolog Jean Alfred Fournier tarafından genç bir erkek hastanın genital bölgesindeki gangren vakası olarak tanımlanmıştır. Hastalık uzun bir süre boyunca idiyopatik olarak kabul edilmiştir, ancak günümüzde vakaların sadece dörtte birinden azı idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Fournier gangreni nadir görülen bir hastalıktır ve hastane başvurularının sadece %0.02'sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 50.9 olan Fournier gangreni, erkeklerde 10 kat daha fazla görülür. Erkeklerde yıllık 1.6/100.000 oranında görülürken, insidansın 50 yaşın üstünde arttığı ve 3.3/100.000 erkeğe kadar çıktığı gösterilmiştir. Yaşlanan nüfus ve diyabet tanısının artması ile birlikte insidansı da artmaktadır. Mevsimsel dalgalanmalar, insidans için karakteristik olmadığı gibi, endemik bölgeler de tanımlanmamıştır.

## ETYOLOJİ

Fournier gangreni sıklıkla anorektal bölge enfeksiyonundan (%30-50), ürogenital sistemden (%20-40) veya

genital deri enfeksiyonundan (%20) kaynaklanır. Bu bölgelerde meydana gelen travma, enfeksiyona uygun ortam yaratır. Fournier gangreni; diyabet, kronik alkolizm, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), lenfoproliferatif hastalıklar, kronik steroid kullanımı ve sitotoksik ilaçlarla güçlü bir ilişki içerisinde. Tüm bu komorbiditelerin ortak noktası, konak bağışıklığını zayıflatıp enfeksiyon için uygun bir ortam oluşturmaktır. Yetersiz beslenme ve düşük sosyoekonomik düzey, Fournier gangreni gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu iki faktör, düşük bağışıklık ve zayıf perineal hijyen yolu ile Fournier gangreni oluşumuna katkı sağlar.

Enfeksiyon hızla yayılım göstererek doku nekrozu, çoklu organ yetmezliği, septik şok ve ölüme neden olabilir. Vakaların %80'den fazlasında enfeksiyon polimikrobiyaldir (aerobik ve anaerobik). En sık izole edilen mikroorganizmalar, genellikle perineum ve genital organlarda bulunan Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Bacteroides fragilis ve Staphylococcus aureus'tur. Etken patojen olarak mantar enfeksiyonları da bildirilmiştir.

## PATOGENEZ

Bakteriyemi, endotelyum hasarına neden olan sitokin kaskadını başlatarak, fasya nekrozunun gelişiminde başlangıç görevi görür. Oluşan endotel hasarı, tromboplastin aracılığıyla pıhtılaşma kaskadını başlatır. Fibrinolizin inhibisyonu ve fasyayı besleyen damarlarda yaygın mikrotromboz oluşumu kan akımını azaltarak iskemiye neden olur. İskemi sonucunda azalmış oksijen miktarı anaerob bakterilerin artmasına yol açar. Ayrıca, endotelyum hasarı, serum ekstrasvazasyonuna, dokuların şişmesine, lökosit infiltrasyonuna yol açarak fasyanın iskemik nekrozuna neden olur.

Fournier gangreni, fasyal düzlemlerden yukarıya doğru abdominal bölgeye ve aşağıya doğru uyluk böl-



gesine kadar inerek genişleyebilir. Fasyal düzlemlerin anatomisi, enfeksiyonun yayılma derecesini belirler. Superfisyel perineal fasyanın derin tabakası Colles fasyası, anterior abdominal duvarının Scarpa fasyası ile ve penis ile skrotumun Buck ve Dartos fasyası ile aralıksız olarak bağlantılıdır. Bu nedenle, enfeksiyon bu yollar aracılığıyla hızlıca yayılabilir. Colles fasyası, perineal cisim ve ürogenital diyaframa posteriordan ve ramus pubise lateralden bağlanır. Bu nedenle, enfeksiyonun bu yönlere ilerlemesini sınırlar. Özellikle, retroperitondan external ve internal spermatik fasya ile gelen kan damarları, ürogenital veya anogenital bölgenin vasküler beslenmesinden bağımsız olarak testisleri enfeksiyonlardan korur. Benzer şekilde, uretrayı ve corpus cavernosayı saran derin fasya (Buck fasyası), Fournier gangreninin yayılmasına karşı koruma sağlar.

## KLİNİK

Fournier gangreninde klinik, enfeksiyonun şiddetine ve hastanın eşlik eden komorbiditelerine göre değişebilmekle birlikte fizik muayenede krepitasyon ve nekrotik dokuların görülmesi ile hastalığın tanısı konulabilir. Hastanın anamnezinde diyabet, kronik alkol kullanımı, uzun süreli steroid kullanımı, HIV, kanser, lenfoproliferatif hastalıklar, kronik karaciğer hastalıkları, son dönemde yapılan kateterizasyon, enstrümantasyon ve perine travması gibi öyküler Fournier gangreni tanısına yardımcı olur. Hastalığın en yaygın belirtileri arasında 3-5 gündür devam eden skrotal ağrı, şişlik ve eritem bulunurken kadınlarda bu belir-



**Resim 1.** Skrotumda nekrotik doku görünümü.

tiler vajinal labialarda gözlenir. Sıklıkla ateş, titreme ve taşikardi gibi sistemik semptomlar mevcuttur. Ağrı, kızarıklık ve şişlik gibi bulgular sellülit ve erizipel gibi daha hafif enfeksiyonları taklit edebilir; ancak klinik muayene ile orantısız ağrı, Fournier gangreni olasılığı açısından uyarıcı olmalıdır. Sellülit ve erizipel, iyi sınırlanmış kızarıklık veya inflamasyon ile kendini gösterirken, Fournier gangreninde enfeksiyon bölgesinin sınırları net değildir ve enfekte cilt bölgesinin sınırları bir kalem ile çizildiğinde, enfeksiyon saatler içerisinde çizilen sınırın dışına taşarken, sellülit ve erizipelde enfektif alanın yayılım hızı düşüktür. Ağrı ve genel rahatsızlık belirtileri zamanla kötüleşme eğilimindedir. Fizik muayenede, enfeksiyöz akıntı, krepitasyon ve ödemli nekrotik doku, enfekte dokuda kötü koku gibi bulgular görülebilir. (Resim-1)

Fournier gangreni için spesifik laboratuvar testi olmayıp enfeksiyona bağlı olarak lökositoz ya da lökopeni, anemi, lenfopeni, artmış C-Reaktif protein ve prokalsitonin seviyeleri, sepsis ve organ yetmezliklerine bağlı olarak bozulmuş elektrolit değerleri, bozulmuş böbrek ve karaciğer fonksiyon değerleri ve kan gazında asit-baz dengesizliği görülebilir.

## RİSK SINIFLAMASI

Laboratuvar testleri, Fournier Gangreni gelişimi ve Fournier Gangreni mortalitesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Nekrotizan Fasiit Laboratuvar Risk Göstergesi (LRINEC) ve Fournier Nekrozunun Şiddet İndeksi (FGSI) bu amaçlar için kullanılan skorlama sistemleridir. LRINEC nekrotizan fasiiti diğer yumuşak doku enfeksiyonlarından ayırt etmek amacıyla kullanılır. Serum C-Reaktif protein düzeyi, serum sodyum düzeyi, serum glukoz düzeyi, lökosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve kreatin düzeyi LRINEC hesaplamasında kullanılır. Skorlama puanı 0 ila 13 arasında değişir ve 6 veya daha yüksek bir skor, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarını gösterir. Ancak bu skorlamanın acil şartlarında kullanılması sensitivitesini kısıtlamaktadır.

FGSI, Fournier gangreni için daha spesifik bir skorlama sistemidir. FGSI; vücut ısısı, kalp atış hızı, solunum sayısı, serum sodyum, potasyum ve kreatinin, toplam lökosit sayısı, hematokrit ve serum bikarbonat gibi dokuz klinik ve laboratuvar parametresini içerir. Her bir parametre 0 ila 4 arasında bir skalada puan alır, her bir parametrede alınan puanlar toplanarak FGSI skoru hesaplanır. FGSI'nin 9'un üzerinde olduğu durumlarda mortalite olasılığının %75 olarak belirlendiği, 9 veya daha küçük skorlarda ise hayatta kalma olasılığının %78 olduğu tespit edilmiştir.

## GÖRÜNTÜLEME

Radyografi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemleri ile etkilenen yumuşak dokudaki gaz görünümünü saptayabilir ve enfeksiyonun yayılımını gösterebilir. Ancak, Fournier gangreninde spesifik bir radyolojik yöntem olmadığı gibi, görüntüleme yapmak için vakit kaybedilmemeli, gerekli hallerde acilen cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır.

## TEDAVİ

Fournier gangreni gerçek bir ürolojik acildir. Fournier gangreni multidisipliner olarak yönetilmeli, temel olarak hemodinamik stabilizasyon, agresif cerrahi debridman ve geniş spektrumlu antibiyotikleri içeren çok yönlü tedavi uygulanmalıdır. Fournier gangreni vakası ile karşılaşıldığında hızlı bir şekilde hastanın vital bulgularına bakılmalı, tam kan sayımı, serum elektrolit düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, arteriyel kan gazı, idrar tahlili, idrar ve kan kültürü ve ameliyat öncesi rutin kan tahlilleri istenmelidir. Hastanın vital bulgularında septik şok veya hemodinamik bir instabilite mevcut ise hastaya sıvı resüsitasyonuna ve parenteral antibiyotik tedavisine başlanmalı, cerrahi debridman gerekliliği açısından anestezi hazırlığı yapılmalıdır.

Hastaya başlanacak olan antibiyotik tedavisi ampirik olarak tüm olası etken organizmaları kapsayan ve inflamasyonlu dokuya nüfuz edebilecek antibiyotikler olmalıdır. Önerilen tedavi rejimleri arasında; piperasilin-tazobaktam 4.5 g 6-8 saat aralıklarla ve vankomisin 15 mg/kg 12 saatte bir, imipenem-silastatin 1 g 6-8 saat aralıklarla, meropenem 1 g 8 saatte bir, ertapenem 1 g 24 saatte bir, gentamisin 5 mg/kg 24 saatte bir, sefotaksim 2 g 6 saatte bir ve metronidazol 500 mg 6 saatte bir veya klindamisin 600-900 mg 8 saatte bir, sefotaksim 2 g 6 saatte bir ve metronidazol 500 mg 6 saatte bir ve fosfomisin 5 g 8 saatte bir uygulanabilir. Antibiyotik tedavisi daha sonra mikrobiyolojik kültür sonuçlarına göre revize edilebilir.

Hasta hızlı bir şekilde debridman için ameliyata hazırlanmalı ve mümkün olan en kısa sürede operasyona alınmalıdır. Erken dönemde (<24 saat) yapılan debridmanın mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir. Fournier gangreninde enfeksiyon fasyalar üzerinden yayılmakta olup cilt tutulumu enfeksiyonunun yayılım derecesini tam olarak göstermeyebilir. Bu sebeple hastalığın yaygınlığı açısından dikkatli olunmalıdır. Debridman esnasında kan damarlarının trombozu nedeniyle kanamanın olmaması, kötü koku, nekrozdan



**Resim 2.** Fournier gangreni hastasında cerrahi debridman.

kaynaklanan yumuşak dokunun gri renk değişimi, “kirli bulaşık suyu” gibi sıvı, irin ve doku düzlemleri boyunca parmakla yapılan disseksiyonda doku direncinin eksikliği bulunur. Bu belirtiler, Fournier gangreninin göstergeleri olup ek debridmanın gerekliliğini görsel olarak onaylamada yardımcı olabilir. Debridmana, iyi kanlanan sağlam dokular görülene kadar devam edilmelidir. Gereklilik halinde daha sonra tekrar debridman yapılmalıdır. (Resim – 2)

Perineal bölgenin etkilendiği, anal sfinkteri içine alan, fekal kontinans ve yara yerinin sürekli kontaminasyonu ile yara iyileşmesinin etkileneceği vakalarda intestinal diversiyon gerekebilir. Üretra ve penis tutulumu durumlarında da üriner diversiyon düşünülmeli, hafif vakalarda üretral kateterizasyonla idrar drenajı sağlanırken, daha ciddi vakalarda sistostomi uygulanmalıdır. Kanlanmasının farklı olması sebebiyle testis tutulumu nadir görülmekle beraber, ağır vakalarda orşiektomi gerekebilmektedir.

Debridman sonrası postoperatif dönemde yara bakımına dikkat edilmeli, ıslak pansuman günde en az 2 defa uygulanmalıdır. Açık yaranın kontamine olmasına dikkat edilmelidir. (Resim -3) Pansumanın ağrılı olması sebebiyle gerekli aneljezik tedavisinin uygulanmasına dikkat edilmelidir.



**Resim 3.** Postoperatif dönemde fournier gangreni iyileşme süreci.

Yara iyileşmesini takiben granülasyon dokusunun oluşumundan sonra rekonstrüktif cerrahi tedavi uygulanır. Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), kapalı bir odada basınç altında 100% oksijen solunumunu içeren bir tedavi seçeneğidir. Hiperbarik oksijen tedavisi, dokuların perfüzyonunu artırır, anjiyogenezi ve kolajen sentezini artırır, dokulardaki oksijen seviyelerini artırır ve toksin üretimini inhibe eder. HBOT, aerobik veya anaerobik bakterilere bağlı enfeksiyonlarda bakterisidal etki gösterir. Bu nedenle, HBOT tedavisi aerob ve anaerob bakterilere bağlı gelişen mikst enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Fournier gangreni vakalarında standart tedavi olan geniş spektrumlu antibiyoterapi ve cerrahi debridman tedavisinin yanında ek olarak HBOT kullanımı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmalarda HBOT'nin mortalite oranını azalttığı görülmüş olsa da çalışmalardaki hasta gruplarının heterojentesi, randomize kontrollü çalışmaların azlığı, hiperbarik oksijen odasına ulaşımın kolay olmaması gibi kısıtlamalar sebebiyle standart tedavide nadiren kullanılır. Ancak seçilmiş hasta gruplarında ek tedavi olarak kullanılması düşünülebilir.

Vakum Destekli Kapanma Sistemi (VAC), cerrahi alanında sürekli negatif basınç oluşturan bir yara bakım sistemi olarak bilinir. Poliüretan köpük sünger ve yapıştırıcı ile yara kapatılarak negatif basınçlı bir pompaya bağlanır. Her 48-72 saatte bir yeniden konumlandırılabilir. Bu teknolojinin geniş kapsamlı olarak rekonstrüktif amaçlar için kullanımı araştırılmıştır. VAC yara vaskülarizasyonunu arttırır, fibroblast göçünü ve hücre çoğalmasını teşvik eder. Yaradaki mevcut oksijeni arttırır ve bu sayede anaerobik bakteri ortamını etkileyerek enfeksiyon kontrolünü destekler.

Bu özellikler komplike enfekte yaralar dahil olmak üzere daha hızlı yara iyileşmesini sağlar. Bazı çalışmalar, VAC'ın gerekli cerrahi küratif müdahalelerin sayısını azalttığını göstermektedir. Granülasyon dokusunun, greftleme veya flep ile kapatma için uygun duruma gelmesine kadar yara iyileşmesine katkı sağlar. Ayrıca rekonstrüktif prosedürlerden sonra iyileşme sürecine yardımcı olur.

VAC geleneksel ıslak pansuman ile karşılaştırıldığında daha az pansuman değişikliği gerektirir, daha az ağrıya ve daha az analjezik ihtiyacına yol açar, ancak anestezi gerektiren cerrahi müdahalelerin daha fazla olmasına neden olur. Ayrıca, VAC tedavisi yaranın ilk debridmanından kapanmasına kadar geçen süreyi kısaltmaz. Hastane kalış süreleri ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. VAC'ın geleneksel ıslak pansumana göre, belirli yönlerden avantajı olmasına sadece seçilmiş hastalarda kullanımı önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Salati S.A. Necrotizing Fasciitis a review. *Pol Przegł Chir.* 2022; 95(2): 1-8.
2. Chernyadyev S.A, Ufimtseva M.A, Vishnevskaya I.F et al, Bochkarev Y.M et al, Ushakov A.A et al, Beresneva T. A. et al, Galimzhanov F.V et al, Khodakov V.V et al. Fournier's Gangrene: Literature Review and Clinical Cases. *Urol Int.* 2018; 101(1): 91-97.
3. Chen L.L, Fasolka B, Treacy C. Necrotizing fasciitis: A comprehensive review. *Nursing.* 2020; 50(9): 34-40.
4. Vick R, Carson 3rd C.C. Fournier's disease. *Urol Clin North Am* 1999; 26(4): 841-9.
5. Sorensen M.D, Krieger J.N, Rivara F.P et al, Broghammer J.A et al, Klein M.B et al, Mack C.D et al, Wessells H. et al. *J Urol.* 2009; 181(5): 2120-2126.
6. Prohorov A.V. Fournier's gangrene. *Kazan Med J.* 2016; 97: 256-261.
7. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg.* 2000; 87(6): 718-28.
8. Pastore A.L, Palleschi G, Ripoli A. et al, Silvestri L. et al, Leto A. et al, Autieri D. et al, Maggioni C. et al, Moschese D. et al, Petrozza V. et al, Carbone A. et al. A multistep approach to manage Fournier's gangrene in a patient with unknown type II diabetes: surgery, hyperbaric oxygen, and vacuum-assisted closure therapy: a case report. *J Med Case Rep.* 2013; 7: 1.
9. Gadler T, Huey S, Hunt K. Recognizing Fournier's Gangrene in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J.* 2019; 41(1): 33-38.
10. Tang L.M, Su Y.J, Lai Y.C. The evaluation of microbiology and prognosis of fournier's gangrene in past five years. *Springerplus.* 2015; 4(1): 14.
11. Crowell W, Roberts R, Tarry S. Fungal Fourniers Gangrene in an Immunocompromised Patient. *Urol Case Rep.* 2016; 4: 1-3.
12. El-Qushayri A.E, Khalaf K.M, Dahy A. et al, Mahmoud A.R. et al, Benmelouka A.Y. et al, Ghozy S. et al, Mahmoud M.U. et al, Bin-Jumah M. et al, Alkahtani S. et al, Abdel-Daim M.M. et al. Fournier's gangrene mortality: A 17-year systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 92:218-225.
13. Singh A, Ahmed K, Aydin A, Khan M.S, Dasgupta P. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital Urol Androl.* 2016; 88(3): 157-164.

14. Tufano A, Dipinto P, Passaro F, Anceschi U. et al, Franco G. et al, Flammia R.S. et al, Proietti F. et al, Antonelli L. et al, Di Pierro G.B. et al, Prata F. et al, Rullo R. et al, Perdonà S. Et al, Leonardo C. et al. The Value of Fournier's Gangrene Scoring Systems on Admission to Predict Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2023; 13(9): 1283.
15. Chennamsetty A, Khourdaji I, Burks F, Killinger K.A. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. *Ther Adv Urol.* 2015; 7(4): 203-15.
16. Voelzke B. B, Hagedorn J. C. Presentation and Diagnosis of Fournier Gangrene. *Urology.* 2018; 114: 8-13.
17. Auerbach J, Bornstein K, Ramzy M, Cabrera J, Montrief T, Long B. Fournier Gangrene in the Emergency Department: Diagnostic Dilemmas, Treatments and Current Perspectives. *Open Access Emerg Med.* 2020; 9:12: 353-364.
18. Bowen D, Juliebø-Jones P, Somani B.K. Global outcomes and lessons learned in the management of Fournier's gangrene from high-volume centres: findings from a literature review over the last two decades. *World Journal of Urology.* 2022; 40(10): 2399–2410.
19. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. Presented at the EAU Annual Congress Milan. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
20. Raizandha M.A, Hidayatullah F, Klopung Y.P, Rahman I.A, Djatisoesanto W, Rizaldi F. The role of hyperbaric oxygen therapy in Fournier's Gangrene: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int Braz J Urol.* 2022; 48(5):771-781.
21. Schneidewind L, Anheuser P, Schönburg S, Wagenlehner F.M.E, Kranz J. Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Fournier's Gangrene: A Systematic Review. *Urol Int.* 2021; 105(3-4): 247-256.
22. Tanwar S, Paruthy S.B, Singh A, Pandurangappa V, Kumar D, Pal S. Evaluation of Negative Pressure Wound Therapy in the Management of Fournier's Gangrene. *Cureus.* 2023; 15(11): e48300.
23. Franco-Buenaventura D, García-Perdomo H.A. Vacuum-assisted closure device in the postoperative wound care for Fournier's gangrene: a systematic review. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53(4): 641-653.



# Fimozis, Parafimozis ve Sünnet

Erim ERSOY, Arif Bedirhan BAYRAKTAR

## 1. FİMOZİS VE PARAFİMOZİS

Prepüsyumun embriyolojik gelişimi 8. ve 16. haftalar arasında gerçekleşir. Yenidoğan bir çocuğun sünnet derisi, glans çevresini sıkı bir şekilde kapatır. Altta yatan epitelin proksimal yönde eksfoliyasyonu fizyolojik yapışıklıkların çözülmesine ve prepüsyal kese oluşumuna yol açar. Hayatın ilk aylarında sünnet derisi glansa yapışık ve geri çekilemez. Bu duruma fizyolojik fimozis denir (Resim 1). Yaşamın ilk yılının sonunda, erkek çocukların sadece %50'sinde glandüler sulkusun arkasındaki sünnet derisinin retraksiyonu mümkündür; 3 yaşına kadar bu durum %89'a yükselir. Kendiliğinden retraksiyon durumu özellikle ilk 3-4 yaşta smegma birikimine ve aralıklı ereksiyonlara bağlı gerçekleşir.



Resim 1. Fizyolojik Fimozis

Fizyolojik (primer) fimozis ile gerçek fimozis arasındaki ayrım dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Gerçek (sekonder) fimozis patolojik bir tablodur ve tedavi gerektirir. Sekonder fimozis; inflamasyona, balanitis kserotika obliterans (BXO) gibi skarlaşmaya sebep olan durumlara ve ebeveynlerin sünnet derisini gereksiz yere geriye çekmeleri sonucu oluşan mikrotravmalara sekonder oluşabilir.

Fimozis tanısı fizik muayene ile konur. Eğer sünnet derisi geri çekilemiyorsa ve glans penis üstünde geriye çekildiğinde sıkıştıran bir bant varsa, sünnet derisinin genişliği ile glans penisin çapı arasında bir orantısızlığın olduğu kabul edilmelidir. Fimozis; işeme sırasında balonlaşmaya, işeme sırasında rahatsızlık hissine, ağrı ve kızarıklığa sebep olabilir. Uzun dönemde ise işeme bozukluğuna bağlı böbrek hasarı ve BXO oluşabilir, fimozise sekonder kronik inflamasyona bağlı olarak penil karsinom riskinde artışa neden olabilir.

Çocuklarda fimozis tedavisi ebeveyn tercihine bağlıdır. 2 yaşından sonra radikal veya plastik (estetik) sünnet uygulanabilir. Plastik sünnette amaç, sünnet derisini eksize etmeden tam retrakte edilebilme özelliği sağlamaktır (dorsal insizyon, kısmi sünnet). Ancak bu yöntem uygulandığında fimozisin tekrarlama riski vardır. Aynı seanste frenulektomi ve gerekirse meatotomi uygulanır. Sekonder fimozis, mutlaka sünnet gerektiren bir durumdur. Primer fimoziste cerrahi endikasyonları; medikal tedaviye yanıt alınamaması, üriner sistem anormalleri (vezikoureteral reflü gibi), tekrarlayan balanopostit ve yinelenen idrar yolu infeksiyonlarıdır. Sünnet derisinin işeme sırasında basit balonlaşması, sünnet için kesin bir endikasyon değildir.

Primer fimoziste, alternatif olarak topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Bu tedavi ile %80'in üzerinde başarı elde edilebilir. Ancak fimozisin tekrarlama ihtimali vardır. Steroid kremlerin, fimozisin çözülmesi ile

sonuçlanan iki olası etki mekanizması vardır. İlk olarak antiinflamatuvar ve immunsupresif bir etki, ikinci olarak cilt inceltici etkidir. Topikal steroid tedavisinden sonra gözlenen fimozis rekürrensi 1 ay boyunca günde 2 kez az miktarda kortikosteroid krem, fimotik halka üzerine sürülmelidir. Sünnnet derisinin glansa yapışık olduğu hastalarda kortikosteroid tedavisine yanıt olmadığı gösterilmiştir. Prepüsyumun durumu, hasta yaşı ve prepüsyumun düzenli şekilde retraksiyon zorunluluğu ilacın başarı şansını etkileyen faktörlerdir.

Parafimozis acil bir durum olup, prepüsyumun zorlanarak geriye çekilmesi ve bunun sonucu olarak fimotik halkanın glansı boğması olarak tanımlanabilir. Önce lenfatik konjesyon, takiben venöz konjesyon, daha sonra da arteriyal dolaşım bozukluğu gerçekleşir. Bu durum dolaşım bozukluğuna neden olarak penis ve glansta ödem, ağrı ve idrar yapamamaya neden olur. Parafimozis, fimozisin bir komplikasyonudur. Sürecin uzun sürmesi gangrene kadar gidebileceğinden acil müdahale gerektirir. Nedeni sıklıkla iyatrojenik olup penil muayene, üretral kateterizasyon, sistoskopi ve cinsel ilişki sırasında prepüsyumun normal pozisyona dönmemesi sonucu oluşabilir. Çocuklarda ise sıklıkla kuvvet kullanılarak yapılan prepüsyum retraksiyonlarından sonra görülür. Parafimozis tedavisinde, vazelin gibi bir kayganlaştırıcı yardımıyla ödemli dokuya elle kompresyon uygulanarak redüksiyon yapılır. El ile redükte edilebilmesi durumunda elektif sünnnet yapılabilir. Dar bandın altına hiyaluronidaz enjekte edilmesi, bu bandın serbest kalmasına yardımcı olabilir. Bu girişim sonuç vermezse, sıkıştıran halkanın dorsal insizyonu gerekli olabilir. Lokal bulgulara bağlı olarak, sünnnet derhal uygulanabilir ya da ikinci bir seansa bırakılabilir.

## 2. SÜNNET

Sünnnet penisin uç kısmındaki sünnnet derisinin, glans penis gözükecek şekilde kesilerek çıkarılması işlemidir. Bilinen en eski cerrahi uygulamalardan olup, M.Ö 2300'lü yıllarda Mısır'da bulunan duvar resimleri bu işlemin binlerce yıllık tarihinin olduğunu göstermektedir.

Dini ve kültürel sebepler nedeniyle Müslüman ve Yahudi topluluklarında yüzyıllardır uygulanan sünnnet, 19. yüzyılda hastalıklardan korunmak amacıyla yaygınlaşmış, özellikle İngilizce konuşulan ülkelerde kabul görmüştür.

Sünnnet basit bir cerrahi işlem olmayıp, endikasyonları ve kontrendikasyonları, uygulama teknikleri ve komplikasyonları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

## SÜNNETİN POTANSİYEL FAYDALARI VE ENDİKASYONLARI

Amerikan Çocuk Akademisi'nin 2012 yılında yayınlanan raporuna göre sünnnetin faydasının, işlemin riskinden fazla olduğu belirtilmiştir. Bu yararlar yaşamın ilk yılındaki idrar yolu enfeksiyonu görülme riskinde azalma, HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların riskinde azalma olarak sıralanabilir. Fimozis, parafimozis ve balanit sünnnet olmayanlarda görülen özel durumlardır. Bu durumun sünnnetlilerde görülmemesi sünnnetin potansiyel faydalarından sayılabilir. Penis kanseri gelişiminde en önemli risklerden biri fimozistir ve sünnnet olan erkeklerde penil kanser riski azalmaktadır.

Sünnnetin cinsel fonksiyonlar (erektile disfonksiyon, prematür ejakülasyon) üzerine etkileri uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Sünnnetin, cinsel fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği belirtilse de uzun dönem çalışmalar bu düşüncüyü doğrulamamaktadır.

Sünnnet endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Fimozis
- Parafimozis
- Balanopostit
- Travma
- Vezikoüreteral reflü gibi durumlarda konservatif olarak

## SÜNNETİN KONTRENDİKASYONLARI

Sünnnet derisinin kullanılabileceği operasyonlara ihtiyaç duyulan genital anomali varlığında sünnnet kontrendikedir. Bu durumlar;

- Hipospadias
- Epispadias
- Penil kurvatur
- Dorsal hood deformitesi
- Gömük penis
- Mikropenis olarak sıralanabilir.

Sünnnetin rölatif kontrendikasyonları ise; akut balanopostit, kanama diyatezi, büyük hidrosel ve inguinal herni varlığı, prematürite ve ciddi sağlık problemleri olmasıdır.

## ANESTEZİ VE ANALJEZİ

Sünnnet, lokal anestezi altında, sedasyonla veya genel anestezi altında yapılabilir. Yenidoğan sünnneti yapılırken lokal anestetik kremler (EMLA krem %2.5 lidokain+%2.5 prilokain) veya penil blok uygulanabilir. EMLA, özellikle 3 aydan küçük infantlarda methemoglobin

lobinemiye neden olabilir. Bloklarda genellikle 0.5-2 cc arasında %1 lidokain veya benzerleri kullanılmakta ve ağrı kontrolü bakımından oldukça iyi sonuç vermektedir. Daha büyük bebekler ve çocuklarda sünnet genel anestezi ile yapılmalıdır.

## SÜNNET TEKNİKLERİ

Tüm sünnet tekniklerinde amaç, glansın açığa çıkarmak için yeterince sünnet derisinin eksize etmek ve sünnet derisine bağlı sorunları önlemektir. Birçok teknik tanımlanmakla birlikte klasik yöntemler (dorsal slit, giyotin, sleeve) ve özel aygıtlarla (Gomco klemp, Tara klemp, Winkelman klemp, Plastibell klemp vb.) yapılan teknikler olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Sünnette çeşitli enerji kaynakları kullanılabilir. Bunlar; lazer, elektrokoter ve termokoter (Diatermi)'dir. Elektrokoterin, penil kan akımına etki edip tromboz ve glans nekrozuna yol açma riski mevcuttur. Ayrıca sünnet yapılırken, elektrokoter metal bir klemp temas ederse ciddi penis yanıklarına neden ola-

bilir. Termokoter, sadece ısı enerjisi ile kanama kontrolü ve kesme işlemi sağlandığından elektrik yanığı yapma riski bulunmamaktadır ve metal klemplerle bile kombineler olarak güvenle uygulanabilir.

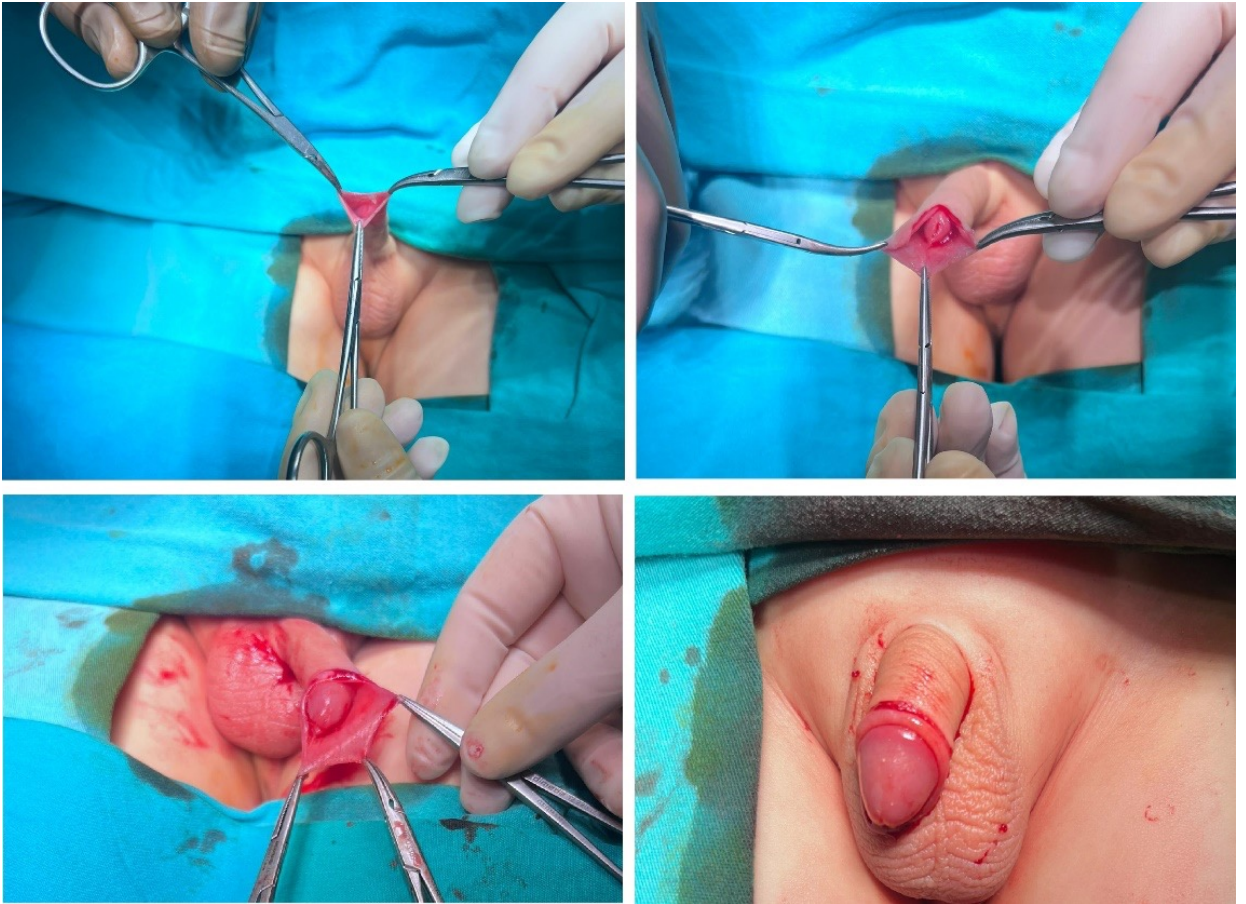
### Klasik Cerrahi Yöntemler

#### 1. Dorsal Slit Tekniği

Sünnet derisine saat 12 hizasından insizyon yapılarak glans ortaya çıkarılır. Sünnet derisi 360 derece kesilerek eksize edilir. Mukoza ve cilt dikilir (Resim 2). Kozmetik açıdan uygun bir yöntem olmaması nedeniyle parafimoziste acil uygulanan bir teknik olarak kullanılmalıdır.

#### 2. Sleeve Tekniği

Eksize edilecek cilt ve mukoza sınırlarına 360 derece insizyon yapıldıktan sonra arada kalan sünnet derisi kesilerek çıkartılır ve kanama kontrolü sonrası kalan cilt ve mukozanın dikilmesi ile işlem sonlandırılır.



**Resim 2.** Dorsal slit ve eksizyon tekniğinde Saat 12 hizasından dorsal slit yapılır daha sonra prepuşyum çepeçevre eksize edilir.



### 3. Giyotin

Bu yöntemde prepüsyum klemplerle askıya alındıktan sonra, cerrah bir elin baş ve işaret parmağı ile glansı aşağıya çekerken, diğer elindeki düz klemp, glansın üstünde kalacak şekilde prepüsyuma yerleştirir. Klempin üzerinden bistürü ile prepüsyum kesilir. Daha sonra mukoza klemplerle tutularak fazlası eksize edilir. Deri ve mukoza separe sütürlerle çepeçevre dikilir.

### Özel Sünnet Klempleri (Gomco, Plastibell, Mogen klemp bv.)

Genellikle yenidoğan sünnetlerinde tercih edilmektedir. Gomco ve Plastibell yöntemi benzerdir. Prepüsyum klemplerle askıya alındıktan sonra saat uygun boyutta Gomco klemp çanı glans üzerine yerleştirilir. Ardından prepüsyumu çan üzerinde sıkıştırarak ikinci bir aparat yerleştirilir. Bistüri ile çan üzerinden prepüsyum kesilir. Bu yöntem sütür gerektirmez ve kozmetik görünüm daha iyidir. Mogen yöntemi dorsal slit gerektirmemesi ile diğerlerinden ayrılır.

## SÜNNETİN KOMPLİKASYONLARI

Sünnet uygun anestezi ve cerrahi ekipmanla, tecrübeli doktorlar tarafından yapıldığında komplikasyon görülme ihtimali düşük bir işlemdir. Yenidoğanlarda sünnet sonrası komplikasyon oluşma oranı yaklaşık %0,2-0,6'dır. 1-9 yaş arası sünnet olanlarda bu oran 10 kat daha yüksek bulunmuştur.

Sünnet komplikasyonları erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Erken dönemde yara yeri enfeksiyonu, ağrı, kanama, ödem, yetersiz cilt eksizyonu gibi hafif komplikasyonlar görülebileceği gibi nadiren ölüm ve glans amputasyonu gibi ciddi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Geç dönemde ise; enfeksiyon, penis shaftı ile glans arasında cilt köprüsü, üriner retansiyon, inklüzyon kisti, meatal stenoz, meatal ülser ve üretrokutanöz fistül görülebilir.

En sık görülen komplikasyon kanamadır ve genellikle frenulum bölgesinden olur. Kanamayı durdurmak için baskı uygulama, koterizasyon, sütürasyon ve gümüş nitrat uygulaması yapılabilir. İkinci en sık komplikasyon ise yara yeri enfeksiyonudur. Genellikle antibiyotikli pomatlar kullanılarak önlenebilir.

Meatal stenoz sadece sünnetlilerde görülür. Frenular arter bağlanmasına veya eksternal meanın sürtünmeye bağlı mekanik irritasyonundan kaynaklanan meatite bağlı olarak gelişebilir.

Penis derisinin eksik, fazla ve asimmetrik olması da çeşitli kozmetik ya da fonksiyonel sorunlara neden olabilir. Fazla kesilmesi kordi, torsiyon ve lateral deviasyona yol açabilir. Bu gibi durumlarda eğer onarım gerekli ise deri flepleri kullanılabilir. Az kesilmesi ise penisin tuzak deformitesine neden olabilir. Ayrıca cilt köprüleri, penil kurvatür, kordi ve torsiyon gelişebilir. Glans yapışıklıkları ve cilt köprüleri genellikle penisin fizyolojik olarak suprapubik yağ nedeniyle gömülmesi ve bez iritasyonuna bağlı oluşur. Bu hastalarda düşük doz kortikosteroid kullanımının adezyonları önlemede başarısız oldukları bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Niku SD, Stock JA, Kaplan GW. Neonatal circumcision. Urol Clin North Am. 1995;22(1):57-65.
2. Riedmiller H, Androulakakis P, Beurton D, Kocvara R, Gerharz E. EAU guidelines on paediatric urology. Eur Urol. 2001;40(5):589-99.
3. Morris BJ. Why circumcision is a biomedical imperative for the 21(st) century. Bioessays. 2007;29(11):1147-58.
4. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur Urol. 2015;67(1):142-50.
5. Wiswell TE. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. Pediatrics. 2000;105(4 Pt 1):860-2.
6. Chu CC, Chen KC, Diau GY. Topical steroid treatment of phimosis in boys. J Urol. 1999;162(3 Pt 1):861-3.
7. Kestel M, Tarhan H, Şahin H. Erkek Sünneti. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2018;5(1):27-31.
8. DeVries CR, Miller AK, Packer MG. Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. Urology. 1996;48(3):464-5.
9. Dunsmuir WD, Gordon EM. The history of circumcision. BJU Int. 1999;83 Suppl 1:1-12.
10. Circumcision policy statement. Pediatrics. 2012;130(3):585-6.
11. Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision. Pediatrics. 1999;103(3):686-93.
12. Morris BJ, Krieger JN. The Contrasting Evidence Concerning the Effect of Male Circumcision on Sexual Function, Sensation, and Pleasure: A Systematic Review. Sex Med. 2020;8(4):577-98.
13. Tüfekçioğlu S. Pediatrik hastalarda sedasyon ve analjezi. Klinik Pediatri. 2003;2(3):118-23.
14. Şencan A, Çayırılı H, Şencan A. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2015;2(4):86-90.
15. Karaman Mİ, Öztürk M, Koca O. Sünnet komplikasyonları. Androloji Bülteni. 2013;15(53):75-8.
16. Bordon LM. Sleeve circumcision. Trop Doct. 1993;23(4):176-7.
17. Akyüz O, Çoban S, Bodakçı MN, Özdemir MDAA. Güncel bilgiler ışığında her yönüyle sünnet. Yeni Üroloji Dergisi. 2018;13(2):70-6.
18. Weiss HA, Larke N, Halperin D, Schenker I. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. BMC Urol. 2010;10:2.
19. KESTEL M, TARHAN H, ŞAHİN H. Erkek sünneti. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2018;5(1):27-31.
20. Brisson PA, Patel HI, Feins NR. Revision of circumcision in children: Report of 56 cases. J Pediatr Surg. 2002;37(9):1343-6.

**KISIM 12**

**BÖBREK YETMEZLİĞİ ve RENOVASKÜLER  
HASTALIKLAR**



Soner ÇOBAN, Abdullah GÜL, Çağlar BOYACI

## TANIM VE GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının saatler ve günler içerisinde azalmasıyla karakterize karmaşık bir klinik tablodur. Hastanede yatan hastalarda sık görülen bir durumdur. ABH, 7 gün ile sınırlı olan idrar çıkışının azalması/olmaması (Oligüri/Anüri) ve serum kreatinin düzeyinin yükselmesiyle karakterize ani böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. ABH tanısının genellikle geç konulması ve patofizyolojinin karmaşık ve henüz net olmamasından dolayı medikal tedavi için arayışlar günümüzde hala devam etmektedir. Akut böbrek hasarı derecelendirme ve sınıflamasında farklı tanımlamalar (AKIN, RIFLE, KDIGO) mevcut olmakla birlikte, bölümümüzde KDIGO tanımı ve derecelendirmesi anlatılmıştır.

Oligüri ve serum kreatinin düzeyi, sadece azalmış glomerüler filtrasyon düzeyi (GFR) değil ayrıca böbrek dışı GFR ilişkisiz faktörlerden de etkilenebilir. Ayrıca kreatininin uzun yarı ömrü nedeniyle, serum kreatinin düzeyinin GFR'yi yansıtması gecikebilir. Bu nedenle böbrekte gelişen disfonksiyonun tanısı geç koyulabilmektedir. 2 veya 4 saatlik kreatinin klirens ölçümü, 2

seri kreatinin ölçümü ile hesaplanan kinetik eGFR ve ioheksol gibi enjeksiyon sonrası plazmadan kaybolması böbrek klirensine bağlı olan bir bileşik kullanarak, azalmış GFR daha hızlı tespit edilebilir.

Yüksek gelirli ülkelerde ABH; daha çok hastane kaynaklıdır, komorbiditelere bağlı ileri yaşta ve yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise ABH yaklaşık %77 oranında toplum kaynaklıdır ve en sık nedeni ise dehidratasyondur. ABH, kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir. İleri yaş, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, multiple miyelom, dehidratasyon, sepsis, major cerrahi müdahaleler ve hiperürisemi gibi durumlar ABH için başta gelen risk faktörleri arasında bulunmaktadır.

## ETİYOPATOGENEZ

Bazı intrinsik böbrek patolojileri hariç ABH patolojisi; geri dönüşümlü, tübüler stres veya hasarlanma yoluyla sistemik ya da lokal, hemodinamik değişikliklerle azalmış GFR'den tübüler nekroza kadar değişebilmektedir. Böbrekler, vücudun sıvı ve elektrolit dengesini sağla-

**Tablo 1.** KDIGO Akut Böbrek Hasarı Tanım ve Evrelemesi

Aşağıdakilerden herhangi birini varlığında ABH tanısı konur		
Tanım 1	Serum kreatinin değerinin 48 saat içinde 0,3 mg/dL veya daha fazla yükselmesi	
Tanım 2	Serum kreatinin değerinin bazal değerden 1,5 kat veya daha yüksek olması (Bazal kreatinin: 7 günlük zaman diliminde bilinen veya varsayılan serum kreatinin değeri)	
Tanım 3	En az 6 saatlik zaman diliminde idrar hacmi <0,5 mL/kg/saat	
Evre	Serum Kreatinin	İdrar Miktarı
1	Bazal değer 1,5-1,9 katına yükselmesi veya $\geq 0,3$ mg/dL artış	<0,5 mL/kg/saat, 6-12 saat
2	Bazal değer 2-2,9 katına yükselmesi	<0,5 mL/kg/saat, $\geq 12$ saat
3	Bazal değer 3 kat veya daha fazlasına yükselmesi veya serum kreatinin $\geq 4$ mg/dL veya renal replasman tedavisi başlanması	<0,3 mL/kg/saat, $\geq 24$ saat veya anüri $\geq 12$ saat

makla birlikte osmolalite ve kan pH'sını da korur. ABH, vücut hemostaz mekanizmalarını da etkilediğinden dolayı tedaviye rağmen mortalite ile sonuçlanabilecek bir durumdur.

Böbrekler, kandaki küçük molekülleri filtreleyen glomerülleri ve filtreden geçen moleküllerin çoğunu geri emen, metabolik atık ürünlerini salgılayan ve günlük ortalama 1-2 litre idrarı yoğunlaştıran tübüleri içeren nefronlardan oluşur. Nefron sayısı 25 yaşından itibaren yaşla birlikte azalır. Bu nedenle yaşla birlikte, ABH hasarı sonrası gelişebilen ve tedavi gerektiren kronik böbrek yetmezliği insidansı artar. ABH etiyojisi, prerenal (%40-80), intrinsik (Renal) (%25-40) ve post-renal (%5-10) olarak 3 kategoriye ayrılır.

Prerenal ABH ve Akut tübüler nekroz (ATN), hastanede yatan hastalarda ABH'nın en önemli 2 nedenidir. GFR korunması, yeterli böbrek perfüzyonuna bağlıdır. Renal hipoperfüzyon, renal iskemiyin bir parçası olabilmektedir. Hacim azalması, kardiyopulmoner fonksiyonların bozulması, renovasküler hastalıklar ve intrarenal hemodinamik değişiklikler prerenal ABH'na neden olabilir. Böbrek kan akışını ve böbrek içi hemodinamiyi etkileyen ilaçların (örneğin diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)) kullanımı da ABH ile ilişkilidir. Böbreğin azalan renal perfüzyona karşı tipik tepkisi; idrarı mümkün olduğunca yoğunlaştırmak, intravasküler hacmi korumak veya artırmak ve renal perfüzyonu düzeltmek için sodyum geri emilimidir. Azalan renal perfüzyon, otoregülasyon mekanizmaları ile böbrekler tarafından bir miktar telafi edilir ve başlangıçta glomerüler ve tübüler işlev normal kalır. Hipoperfüzyon devam ettiğinde veya adaptif yanıt yetersiz kaldığında organ hasarı gelişebilir. Azalan böbrek kan akışı, iskemiyeye ve hücre ölümüne neden olur.

ABH'nın intrinsik nedenleri; glomerüler, interstisyel, tübüler veya vasküler yapılardan kaynaklı olabilmektedir. ATN, hastanede yatan hastalarda renal ABH'nın en yaygın sebebidir. ATN'nin ana nedenleri arasında; renal iskemi, sepsis ve nefrotoksik ajanlar bu-

lunur. Uzun süreli iskemi durumunda, iskemik ATN olarak da bilinen ATN tablosu gelişebilir. Ayrıca hemoliz veya rabdomiyoliz sonucu ortaya çıkan hemoglobin ve miyogloblin gibi endojen bileşikler ile ilaçlar veya radyokontrast maddeler gibi böbrek tübüllerine zarar veren ekzojen bileşikler de ATN nedenlerindedir. ATN ile ilişkili sepsis genellikle şiddetli ve devam eden prerenal faktörlerle ilişkilidir. Sepsis, immün sistem üzerine yaptığı etki ve ayrıca böbrek hipoperfüzyonuna da neden olması sepsis ilişkili ATN patogenezinde rol alır.

Akut interstisyel nefrit, en sık ilaçlar olmak üzere, enfeksiyon, lösemi, lenfoma ve sarkoidoz gibi parankim infiltrasyonuna neden olan infiltratif hastalıklar veya idiyopatik bir hastalıktan dolayı gelişebilmektedir. Akut interstisyel nefrite en sık neden olan ilaçlar; proton pompası inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), penisilin ve sefalosporinlerdir.

Büyük damarları etkileyen hastalıklarda ABH gelişmesi için iki taraflı tutulum veya soliter olan bir böbreğin etkilenmesi gereklidir. Tromboz veya aort diseksiyonu sonucu oluşan akut renal arter tıkanıklığı, renal enfarktüsle sonuçlanır. Kalp veya aorttan kaynaklanan emboli de renal arter tıkanıklığına yol açabilir. Tromboz, renal arterde kendiliğinden veya travma, cerrahi müdahale veya anjiyografi sonrasında gelişebilir. Akut renal ven trombozu nadir görülen bir durumdur ve genellikle nefrotik sendromla ilişkilidir. Küçük damar hastalıkları arasında vaskülit ve trombotik mikroanjiyopati gibi hastalıklar yer alır.

Renal ateroembolik hastalıklar, vasküler hasarın bir diğer yaygın nedenidir. Anjiyografi veya anjiyoplasti sırasında; kateter manipülasyonlarıyla mekanik olarak aterom plaklarının yapısı bozulabilir ve bu durum plağın böbreğin arteriyel damar dolaşımına katılmasına neden olur. Ayrıca cerrahi sırasında damar manipülasyonları veya damar klemplenmesi de mekanik etkiyle aterosklerotik plak yapısını bozabilir. Bu düzensiz kolesterol kristalleri renal arter veya dallarında kısmi ya da tam obstrüksiyona neden olarak iskemiyeye neden

**Tablo 2.** Prerenal ABH nedenleri

Durum	Volüm	Örnek
Intravasküler volüm düşüklüğü ve hipotansiyon	Hipovolemik	Artmış sıvı kaybı (Kusma, ishal, kanama, diüretik vb) Potansiyel boşluğa kayıp (ileus, pankreatit, rabdomiyoliz vb) Yetersiz sıvı alımı (Bilinç değişiklikleri, gastrointestinal sistem hastalıkları)
Azalmış kardiyak output	Hipervolemik	Kalp yetmezliği, kardiyorenal sendrom, kardiyak tamponad, pulmoner emboli, kalp kapak patolojileri
Renal otoregülasyonda bozulma	Övolemik	Medikal ajanlar (NSAİİ, ACEİ, ARB, siklosporin, takrolimus, radyokontrast madde), hepatorenal sendrom, hiperkalsemi, abdominal kompartman sendromu
Sistemik vazodilatasyon	Övolemik	Sepsis, septik şok, hepatorenal sendrom, antihipertansif ilaçlar, anestetik ajanlar

**Tablo 3.** İntrinsik ABH nedenleri

Böbrek parankim bölgesi	Olası nedenler
Tübüler	Akut Tübüler Nekroz; İskemik ATN (Uzamış prerenal durumlar), Toksik ATN (Endojen veya ekzojen nefrotoksik bileşikler) İnatübüler obstrüksiyon
İnterstisyel	Akut İnterstisyel Nefrit; ilaç, bitkisel ürünler, enfeksiyon İnterstisyel İnfiltrasyon; Lösemi, lenfoma, sarkoidoz
Glomerüler	Vaskülitler; trombotik mikroanjyopati, glomerülonefrit, Sistemik Lupus Eritematozus
Vasküler	Tromboembolik patolojiler; ateroembolik hastalıklar, renal ven trombozu, renal arter embolisi, Diseksiyon (Aort diseksiyonu)

olur. İskemi sonrası da doku inflamasyonu ve geri dönüşümsüz doku nekrozu gelişir.

Görüntüleme amacıyla kullanılan gadolinyum, özellikle ABH, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı olanlarda nefrojenik sistemik fibrozise (NSF) neden olabilir. GFR'nin 30 mL/dk'nın altında olması, yüksek doz gadolinyum kullanılması, tromboz veya inflamasyon varlığı gadolinyum kaynaklı gelişen NSF için risk faktörü olarak görülmektedir. NSF; simetrik eritematöz döküntü, gode bırakmayan ödem, parestezi ve kaşıntı bulgularıyla kendini gösterir. Sonrasında ciltte kalınlaşma ve organlarda fibrozis gelişebilir. İyotlu kontrast maddeler, yüksek dozlarda renal iskemi, vazokonstriksiyon, reaktif oksijen türlerinin oluşumu veya doğrudan tübüler toksisiteye yol açarak ATN tablosuna neden olabilmektedir. Serum kreatinin artışı, kontrasta maruz kaldıktan yaklaşık 24-48 saat sonra gerçekleşir ve genellikle oligüri görülmez. İleri yaş, kronik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, konjestif kalp yetmezliği, hemodinamik instabilite, yüksek ozmolar kontrast kullanımı, NSAİİ kullanımı, yüksek kontrast hacmi ve kontrasta maruz kalmadan önce dehidrasyon olması, kontrast nefropatisinin gelişme riskini artıran faktörlerdendir.

Üriner sistemin herhangi bir düzeyinde gelişen anatomik obstrüksiyon, ABH ile sonuçlanabilir. Üriner sistem obstrüksiyonları genellikle taşlar, tümörlerin dışarıdan basısı veya üriner sistem patolojilerinden kaynaklı oluşabilir. Tüm ABH ataklarının %5-10'u üriner sistem obstrüksiyonundan kaynaklanır. Bu insidans

yaşla birlikte artar. Benign prostat hiperplazisi, yaşlı erkeklerde obstrüksiyon nedenli postrenal ABH'nın en sık nedenidir. Üriner sistem obstrüksiyonuna bağlı böbrek fonksiyonunun bozulmasına obstrüktif nefropati denir. Obstrüktif nefropati daha çok hastane ortamında olmayan hasta popülasyonunda ortaya çıkar. Postrenal ABH gelişmesi için bilateral ureterlerde veya soliter böbrekte obstrüksiyon veya mesane seviyesi altında obstrüksiyon olmalıdır. Tam veya kısmi obstrüksiyon, ABH'na neden olabilmektedir. Tam obstrüksiyon anüriye neden olur. Kısmi obstrüksiyonda, oligüriden poliüriye kadar değişken hacimlerde idrar çıkışı olabilmektedir. Tek taraflı obstrüksiyonlarda, serum kreatinin seviyesi genelde normal seviyelerdedir. Kronik kısmi veya tam obstrüksiyon, sadece tübülointerstisyel atrofi ve fibrozis değil böbreğin geri dönüşümsüz fonksiyon kaybına da neden olabilir.

Üriner sistemde lümeninde gelişen obstrüksiyon durumunda, idrar üretimi düzenli olarak devam ettiği için lümendeki hidrostatik basınç artar. Bu basınç artışı, bowman boşluğundaki basıncı da yükseltir ve toplayıcı sistemde hidronefroz meydana gelir. Bowman boşluğundaki basınç arttıkça filtrasyon basıncı düşer ve bu durum GFR'nin azalmasına yol açar. Bu basınç artışı, filtrasyon basıncından daha yüksek bir değere çıkarsa, glomerüler filtrasyon durur. İlk dönemde bu olay fonksiyoneldir ve üriner sistemde idrar akışının tekrar sağlanmasıyla birlikte renal fonksiyonlar kısa bir sürede normale döner. Ancak süreç uzar ise kalıcı renal parankimal hasar gelişir ve artan basınçla birlikte

**Tablo 4.** Postrenal ABH nedenleri

Anatomik lokasyon	Olası nedenler
Renal pelvis	Üreteropelvik bileşke stenozu, taş, malignite
Üreter	Taş, pıhtı, papiller nekroz, malignite, eksternal bası (Tümör, retroperitoneal fibrozis), darlık
Mesane	Malignite, taş, hematoma, artmış basınç (nörojen mesane vb)
Prostat	Benign prostat hiperplazisi, malignite, enfeksiyon (prostatit)
Üretra	Üretral stenoz, malignite, posterior üretral valv

basınç atrofisi ortaya çıkarak renal parankim inceler ve artık böbrek hasarı kronikleşmeye başlar. Her iki böbrekte de patolojik bir durum yoksa, ABH ortaya çıkması için üriner sistemde bilateral idrar akışının olmaması gerekir. Hastada tek bir böbrek varsa veya yalnızca bir böbrek fonksiyon gösteriyor ise, bu tek böbrekteki tıkanıklık ABH gelişimi için yeterlidir.

Mesane çıkım obstrüksiyonu, mesane ya da ureter kaynaklı obstrüktif nefropatiler de giderildikten sonra postobstrüktif diürez tablosu ortaya çıkabilmektedir. 24-72 saat sürebilen yüksek miktarda sıvı ve elektrolit kaybı; dehidratasyon ve hipernatremi ile sonuçlanır. Yakın elektrolit takibi ile birlikte salin ve hipotonik solüsyonlar ile destek tedavisi uygulanır.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

ABH'nın klinik seyri asemptomatik veya hafif semptomlarla sınırlı olabileceği gibi mortaliteyle sonuçlanabilecek multisistemik hastalıklara neden olup ciddi komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Belirgin bir semptomu olmayan hastalarda tanı, sadece laboratuvar testleriyle dahi konabilir. İleri evre ABH olan hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık ve halsizlik gibi üreminin neden olduğu semptomlar ortaya çıkabilir. Kussmaul solunumu, hepatik ensefalopati, trombosit disfonksiyonu nedenli hemorajiler, enfeksiyon tablosu, kardiyak ritim bozuklukları ve akciğer ödemi gibi belirtiler olabilir. Hastaların idrar miktarı azalmış (oligürik <400-500 ml/gün, anürik <100 ml/gün), artmış (poliürik >3000 ml/gün) veya normal (nonoligürik) olabilir. ABH olan hastalar, gelişen komplikasyonlar ve patolojilere göre birbirinden farklı klinik tablolarla başvurabilirler.

Azalmış oral alım, ekstrasellüler sıvı kaybı, yanık, diyare, kusma, poliüri, diüretik kullanımı gibi hipovolemik, kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs, atriyal fibrilasyon, kardiyak tamponad, kalp kapak hastalıkları, pulmoner hipertansiyon gibi hipervolemik durumlar, ayrıca peritonit, pankreatit, ileus, rabdomyoliz gibi durumlar prerenal ABH lehine olan bulgulardır. Uzun süreli prerenal yetmezlik, toksin, ilaç ve bitkisel ürün ma-

ruziyeti, deri, akciğer ve karaciğer tutulumu olan multisistemik hastalıklar, yeni başlayan ödem, hipertansiyon veya hematüri, üst solunum yolu enfeksiyonu prodromu, ateş, döküntü veya artralji, sistemik semptomlar ise renal ABH lehine bulgulardır. Sık aralıklarla az miktarda idrar çıkarma, idrar miktarındaki düzensizlikler, üriner sistemde taş öyküsü, kolik ağrı, makroskopik veya ani başlayan hematüri, retroperitoneal veya pelvik hastalık öyküsü ise postrenal ABH lehine bulgulardır.

## TANI

ABH tablosu ile hastaneye başvuran hastalarda biyokimyasal parametreler, tam kan sayımı, idrar analizi, spot idrar ve kan gazı analizi ve böbrek ultrasonografisi ilk başvuru tetkikleridir. BUN ve kreatinin düzeyleri dışında serum sodyum, potasyum, ürik asit, fosfor, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz ve kalsiyum testleri tabloya neden olan etiyolojik faktör hakkında bilgi sağlayabilir. ABH'na eşlik edebilen metabolik asidozu değerlendirmek için kan gazı analizi kullanılır. İdrar analizinde; proteinüri ve dismorfik hematüri görülmesi, glomerüler kaynaklı bir sorunu düşündürürken; piyüri ve bakteriüri görülmesi enfeksiyöz nedenler hakkında bilgi verir. Tam kan sayımında elde edilen parametreler sonucunda; anemi (Hemoliz), trombositopeni (trombotik mikroangiopati), ve lökositoz (Sepsis) tanı koymaya yardımcı olabilir. Spot idrar incelemesi, prerenal ve intrinsik ABH ayırımında yol gösterici olabilir.

Ultrasonografi (USG) ile yapılan incelemede bilateral böbreklerin küçülmüş, parankim dokusu incelmış, parankim ekojenitesinin artmış olması kronik böbrek hastalığını ön plana çıkarır. Böbrek boyutu ve parankim kalınlıklarının normal, parankim ekojenitesinin artmış olması ise ABH'nı düşündürür. Bunlarla birlikte diyabetik nefropati ve amiloidoz gibi infiltratif hastalıklarda gelişen kronik böbrek hastalığı tablosunda, böbrek ve parankim boyutlarının azalmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca postrenal bir etiyoloji düşünülen hastada USG sonucu normal olsa dahi bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görün-

**Tablo 5.** Prerenal ABH ile intrinsik ABH ayırıcı tanısında spor idrar incelemesi

Parametre	Prerenal ABH	Renal ABH
İdrar dansitesi	> 1020	< 1010
İdrar osmolaritesi	> 500 mosm/mL	< 350 mosm/L
BUN/kreatinin	> 20	< 10
İdrar Na	< 20 meq/L	> 40 meq/L
Fraksiyone Na atılımı*	< %1	> %2

\* idrarNa x serum kreatinin / serum Na x idrar kreatinin

tüleme daha ayrıntılı veri elde edilmesine olanak sağlar. İntravenöz pyelografi, BT ürografi, antegrad ve retrograd pyelografi üriner sistemin anatomik yapısı ve renal fonksiyonların ileri düzey değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Ayrıca ileri inceleme amaçlı böbrek sintigrafisi çekilerek, böbreklerin perfüzyon, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonlarının değerlendirilmesi sağlanabilir.

Böbrek yetmezliğinin nedeni bulunamadığında, 3 haftadan uzun süren ABH tablosunda, glomerüller, interstisyel ve vasküler patoloji gelişmiş olabileceğinden şüphe edildiğinde etiyojolojiyi netleştirme amacıyla böbrek biyopsisi ile histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

## HASTALIK YÖNETİMİ VE TEDAVİ

ABH; hiperpotasemi, metabolik asidoz, hipervolemi gibi nedenlerden dolayı hayati tehlikeye neden olabilen bir tablo olduğu için öncelikle hasta özelinde acil müdahale gerektiren bir durum olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. ABH'da dikkat edilmesi gereken 2 ana faktör sepsis ve cerrahidir. Kan basıncı, böbrek de dahil olmak üzere birçok organda perfüzyonu ve böbrekte de dolayısıyla glomerüller filtrasyonu etkiler. Perioperatif dönemde hemodinamik optimizasyonun sağlanması, cerrahi ile ilişkili ABH'nın önlenmesini sağlar. Gelişen ABH nedeninin hipovolemi olduğu durumda vücut sıvı seviyesi normal düzeye getirilmelidir. Bazı vazoaaktif ilaçlar (Norepinefrin gibi) sistemik vazokonstriksiyon sağlayarak kan basıncını yükseltir ve böbrek perfüzyonunu artırır. Vazopressin de kan basıncını yükseltmek amacıyla, norepinefrin ile kombine olarak kullanılan 2. basamak tedavidir.

Prerenal ABH tedavisinde öncelikle renal hipoperfüzyon düzeltilmelidir. Prerenal ABH tablosuna yol açabilecek ACEi, ARB, NSAİİ gibi medikal ajanların kullanımının durdurulması tablonun kısa sürede düzelmesini sağlayabilir. Hipovolemi, bir kanama nedeniyle geliştirse klinik ve biyokimyasal parametrelere göre izotonik NaCl solüsyonu veya eritrosit süspansiyonu verilir. Üriner veya gastrointestinal sistemden kaynaklanan sıvı kayıpları hipotonik veya izotonik NaCl solüsyonları ile düzeltilebilir. Hipervolemi ile gelen hastada ise tuz kısıtlaması uygulanır ve ana tedavisi ise diüretiktir. Sonuç alınmaz ise diyaliz uygulanır.

Hiperpotaseminin en önemli etkisi, mortaliteyle de sonuçlanabilecek kardiyak toksisitedir. Elektrokardiyografide en erken görülebilecek değişiklik, T dalgasındaki sivrileşmedir. Hiperpotasemi devam ettiği takdirde son aşamada ventrikül fibrilasyon ve asistoli gelişebilmektedir. Potasyum yükselten ilaç ve sıvılardan kaçınılır, potasyum kısıtlaması, dekstroz ile bir-

likte insülin infüzyonu, kalsiyum glukonat (kardiyak yan etkiler antagonize edilir), beta mimetik ajanlar, kayeksalat, loop diüretikleri, asidoz varlığında sodyum bikarbonat, gerekiyor ise diyaliz uygulanır. Kan gazında metabolik asidoz tespit edilen hastada; protein kısıtlaması, bikarbonat desteği ve ihtiyaç halinde ise hastaya diyaliz tedavi olarak kullanılabilir.

İlaç ilişkili nefrotoksisite durumunda; nefrotoksisite potansiyeli olan ilaçların kullanımı derhal durdurulmalı, radyokontrast ajan kullanımından kaçınılır ve böbrek yetmezliği olan hastalarda mutlaka uygun dozlarda kullanılmalı.

İskemik ATN tablosunda, hastada hemodinamik stabilizasyon sağlanmış ise, destek tedavisi ile birlikte 1-3 hafta içerisinde tübüler rejenerasyon sonrası çoğu zaman böbrek fonksiyonlarında düzelme görülmektedir. Toksik ATN'de ise, toksisiteye neden olan ajanın kullanımının sonlandırılmasının ardından 1-3 hafta içinde böbrek fonksiyonlarında iyileşme beklenmektedir.

İntrinsik ABH tablosuna yol açan glomerüller patolojiler, vaskülitler, akut interstisyel nefrit gibi nedenler; farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip oldukları için tedavileri de farklıdır.

Postrenal ABH durumlarında ise böbrek iyileşmesi, obstrüksiyon şiddeti ve süresinden etkilendiği için idrar akışının en kısa sürede sağlanması gerekmektedir. Postrenal ABH'da amaç idrar akışının gerçekleşmesini sağlamaktır. Obstrüksiyonun üriner sistemde bulunduğu yere göre tedavi yöntemi değişmektedir. Üretral veya prostat patolojilerine bağlı gelişen postrenal ABH'da transüretral kateterizasyon ya da suprapubik sistostomi takılır. Mesane ile ilgili patolojilerde ise transüretral kateterizasyon, üretral double J stent veya perkütan nefrostomi takılabilir. Üreter ya da üreteropelvik bileşke ile ilgili patolojilerde ise yine üretral double J stent veya perkütan nefrostomi takımı gerçekleştirilir. Obstrüktif nefropati tablosu ortadan kalktıktan sonra gerçekleştirilecek solüt diürezi sonucu gelişen poliüri; hipovolemi ve elektrolit dengesizliğine yol açabilir. Bu nedenle hastalar yakın bir şekilde takip edilmelidir. Renal parankim kalınlığının ileri derecede azaldığı hastalarda obstrüksiyon giderilse dahi ABH tablosunda düzelme gerçekleşmeyebilir.

## RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Sürekli renal replasman tedavisi, aralıklı diyaliz ve ikisini de içeren hibrit renal replasman tedavisi olmak üzere 3 adet renal replasman tedavi modalitesi mevcuttur. Hipervolemi, metabolik asidoz, hiperpotasemi, hiponatremi, hiperfosfatemi, üremi nedenli ensefalopati



veya perikardit ile kalıcı/progresif akut böbrek hasarı renal replasman tedavi endikasyonlarıdır. ABH'da renal transplantasyon kontrendikedir.

## PROGNOZ

ABH'de mortalite oranı yüksektir ve hastanede yatan hastalarda mortalite oranı %50'lere, yoğun bakım ünitesinde ise %70-80 oranına kadar çıkmaktadır. Multiple organ yetmezliği olan hastalarda gelişen ABH nedenli mortalite oranı daha yüksektir. Aynı zamanda kronik komorbiditesi olanlarda, maligniteye sahip hastalarda ve majör cerrahi öyküsü hastalarda da mortalite oranının yüksek olduğu görülmektedir. ABH, hospitalize hastalarda ABH, tek başına mortaliteye neden olabilecek bir risk faktörüdür.

ABH sonrası, hastaların %10-20'si diyalize bağımlı duruma gelirken, %30 hastada tedavi sonrası tam remisyon elde edilmektedir. %50-60 hastada ise hastaların diyaliz ihtiyacının olmadığı kronik böbrek hastalığı gelişir. Bunların yanında ABH tablosu gelişmiş hastalarda, uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski de artmıştır.

## KAYNAKLAR

- Hoste EA, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. 2018;14(10):607-25.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DWJotASoN. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. 2005;16(11):3365-70.
- Khwaja AJNCP. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. 2012;120(4):c179-c84.
- Kellum JA, Prowle JRJNRN. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. 2018;14(4):217-30.
- YENİÇERİOĞLU Y, GÜNGÖR Ö, ARICI M. TEMEL NEFROLOJİ2019.
- Schetz M, Schortgen FJICM. Ten shortcomings of the current definition of AKI. 2017;43(6):911-3.
- Ronco C, Bellomo R, Kellum JJIcm. Understanding renal functional reserve. 2017;43:917-20.
- Chen SJJotASoN. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. 2013;24(6):877-88.
- Schneider AG, Molitoris BAJCoicc. Real-time glomerular filtration rate: improving sensitivity, accuracy and prognostic value in acute kidney injury. 2020;26(6):549-55.
- Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JWJBotWHO. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. 2018;96(6):414.
- Mehta RL, Burdman EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. 2016;387(10032):2017-25.
- Garofalo AM, Lorente-Ros M, Goncalvez G, Carriedo D, Ballén-Barragán A, Villar-Fernández A, et al. Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis. 2019;7:1-15.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. 2005;294(7):813-8.
- Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging. 2017;28(1):313-20.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. 2020. p. A6-A7.
- Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips AJC-JotASoN. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. 2014;9(6):1007-14.
- Oh D-JJrf. A long journey for acute kidney injury biomarkers. 2020;42(1):154-65.
- Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EMJJoCM. Acute kidney injury: medical causes and pathogenesis. 2023;12(1):375.
- Schrier RW, Wang WJNEJoM. Acute renal failure and sepsis. 2004;351(2):159-69.
- Pesce F, Stea ED, Rossini M, Fiorentino M, Piancone F, Infante B, et al. Glomerulonephritis in AKI: from pathogenesis to therapeutic intervention. 2021;7:582272.
- Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JCJCDoSr. Interventions for renal vasculitis in adults. 2020(1).
- Schieda N, Blaichman JI, Costa AF, Glikstein R, Hurrell C, James M, et al. Gadolinium-based contrast agents in kidney disease: a comprehensive review and clinical practice guideline issued by the Canadian Association of Radiologists. 2018;5:2054358118778573.
- GÜNGÖR Ö. NEFROLOJİ KİTABI: Ankara Üniversitesi.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology E-Book: 4-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2015.
- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard NJJoBC. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. 1993;268(14):10425-32.
- Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. 2017;43:1198-209.
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore TJCcm. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. 2009;37(6):2079-90.
- Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettilä V, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. 2016;42:1695-705.
- Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR, Ondulic BJAjor, medicine cc. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. 1999;159(4):1186-92.
- Gordon AC, Russell JA, Walley KR, Singer J, Ayers D, Storms MM, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. 2010;36:83-91.
- Tandukar S, Palevsky PMJC. Continuous renal replacement therapy: who, when, why, and how. 2019;155(3):626-38.

# Kronik Böbrek Hastalığı

Akif KOÇ, Anıl ERKAN

## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin fonksiyon ve/veya yapısındaki değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir tablodur. Geri döndürülemez, yavaş ve ilerleyici karakterdedir. Özellikle kardiyovasküler kaynaklı olmak üzere yüksek komplikasyon ve mortalite riskine sahiptir.

Yetişkin bir hastada, üç ay veya daha uzun bir süre 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> 'den daha düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) veya böbrek yapısında hasar varlığının kanıtı ile 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> 'den daha yüksek GFR varlığında KBH'ın varlığından bahsedilir. Böbrek hasarının bazı göstergeleri albüminüri, böbreğin radyolojik değerlendirilmesinde tespit edilen değişiklikler, hematüri/lökositüri, kalıcı hidroelektrolitik bozukluklar, böbrek biyopsisinde histolojik değişikliklerin varlığı ve böbrek nakli hikayesidir.<sup>1</sup> Albüminüri, 24 saatlik idrarda 30 mg' dan fazla albümin veya idrar kreatininine göre ayarlanmış izole bir idrar örneğinde 30 mg/g'dan fazla albümin bulunması ile tanımlanır.

KBH'nın başlıca nedenleri arasında diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefrit, kronik piyelonefrit, kronik anti-inflamatuar ilaç kullanımı, otoimmün hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı, Alport hastalığı, konjenital malformasyonlar ve uzun süreli akut böbrek hastalığı yer almaktadır.<sup>2</sup>

## EPİDEMİYOLOJİ

KBH genel yetişkin nüfusta çok yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nden alınan veriler, yetişkinler arasında %13,1'lik bir prevalans tahmin etmektedir ve bu oran zaman içinde artmıştır.<sup>3</sup> Yakın zamanda yapılan bir çalışmada literatürdeki veriler gözden geçirilmiş ve prevalansın hastalığın tanımlanmasında kullanılan

yönteme göre değiştiği görülmüştür; bu kriterlere göre 3-6 milyon kişinin KBH hastası olduğu tahmin edilmektedir.<sup>4</sup>

Kronik böbrek hastalığının yaygın bir hastalıktır, beraberinde kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski şiddetiyle orantılı olarak yükselir. Aslında, 2013 yılına ait küresel veriler GFR'deki azalmanın dünya çapındaki ölümlerin %4' ü, yani 2,2 milyon ölümle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler nedenlere bağlıken, yaklaşık bir milyonu son dönem böbrek hastalığıyla ilgiliydi.<sup>5</sup>

## PATOFİZYOLOJİ

Böbrekteki ilk hasar, asemptomatik hematüriden diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine kadar çeşitli klinik belirtilere yol açabilir. Birçok kişi tamamen iyileşir ve genelde çok az sekel kalır veya hiç kalmaz. Örneğin, çocuklarda poststreptokokal glomerülonefrit genellikle uzun vadeli iyi huylu bir prognoza sahiptir. Buna karşılık, lupus nefritine sahip bazı hastalar böbrekte tekrarlayan, kronik hasarlar yaşar ve bu da kalıcı böbrek fonksiyon bozukluklarına neden olur.

Bireysel hastalıkların seyrindeki farklı klinik yanıtlar kısmen böbreğin hasarlanmaya nasıl tepki verdiği ile ilgilidir. Böbrek, hasara uğramamış nefronlardaki filtrasyon hızını artırarak hasara uyum sağlar; bu sürece adaptif hiperfiltrasyon denir. Bu nedenle hafif böbrek yetmezliği olan hastaların serum kreatinin konsantrasyonu genellikle normal veya normale yakındır. Ek homeostatik mekanizmalar (çoğunlukla böbrek tübüllerinde meydana gelir) özellikle hafif ila orta dereceli böbrek hastalığı olanlarda sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor serum konsantrasyonlarının ve toplam vücut suyunun normal aralıkta kalmasını sağlar.<sup>6</sup> Adaptif hiperfiltrasyon, başlangıçta yararlı olsa da

**Tablo 1.** GFR'ye göre evrelendirme

Evreler	GFR değeri ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	Sınıflama (Böbrek fonksiyonu)
I	>90	Normal veya yüksek
II	60-89	Hafif derecede azalma
III A	45-59	Hafif ila orta derecede azalma
III B	30-44	Orta ila şiddetli derecede azalma
IV	12-29	Şiddetli derecede azalma
V	<15	Böbrek yetmezliği

**Tablo 2.** Albüminüriye göre kategori

Kategori	24 saatlik Albüminüri mg/24 saat	A/K oranı mg/g	Sınıflama
A1	<30	<30	Normal
A2	30-300	30-300	Orta
A3	>300	>300	Şiddetli

A/K oranı: İdrarda tespit edilen albumin/kreatinin oranı

giderek sağlam nefronların glomerülleri zarar görmeye başlar. Böylece bu durum kendini albüminüri ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile gösterir.<sup>7</sup>

## KLİNİK BELİRTİLER

KBH' li hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki kademeli düşüş başlangıçta herhangi bir semptomu neden olmaz. Ancak ileri böbrek yetmezliğinde hacim yüklenmesi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipertansiyon, anemi, mineral-kemik bozukluklarına bağlı farklı belirti ve semptomlar gözlemlenebilir. Son evre böbrek hastalığı başlangıcı, üremi olarak adlandırılan bir dizi belirti ve semptomla sonuçlanır.

Üremi belirtileri arasında anoreksi, mide bulantısı, kusma, perikardit, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi anormallikleri (konsantrasyon kaybı, uyuşukluk, nöbetler, koma, ölüm) bulunur. Kan üre azotu (BUN), kreatinin veya GFR' nin mutlak serum seviyeleri ile bu semptomların gelişimi arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Bazı hastalarda BUN seviyeleri nispeten düşükken (örneğin, yaşlı bir hastada 60 mg/dL [21.4 mmol/L]) semptomlar belirgindir, bazılarında ise BUN

seviyelerinde belirgin yükselmeler vardır (örneğin, 140 mg/dL [50 mmol/L]) ancak hastalar asemptomatik kalırlar. Yaşama devam etmek için, üremik hastaların hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli ile böbrek replasman tedavisine ihtiyaçları vardır.<sup>6</sup>

## SINIFLAMA VE EVRELENDİRME

KBH, aşağıdaki tablolarda (Tablo 1 ve 2) gösterildiği şekilde GFR'ye göre beş, albüminüriye göre üç evreye ayrılır.<sup>8</sup>

Örnek olarak diyabetik nefropatisi olan, tahmini GFR = 42 ml/dak ve üç aydan uzun süredir 200 mg/24 saat albüminüri olan yetişkin bir hasta KBH **evre IIIB A2** hastası olarak sınıflandırılır.

Eskiden 30-300 mg/g arasındaki albüminürinin "mikroalbüminüri", 300 mg/g'dan fazlasının ise "makroalbüminüri" olarak adlandırıldığını hatırlatmakta fayda vardır.

Albüminüri derecesinin KBH sınıflandırmasına dahil edilmesinin böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerleme riskini tahmin etmede yararlı olabileceği düşünülmektedir (Tablo 3).<sup>2</sup>

**Tablo 3.** Albüminüri ve GFR sonuçlarına göre böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerleme riskleri

	GFR	Albüminüri		
		<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Evre 1	≥90	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Evre 2	60-89	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Evre 3A	45-59	Orta risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
Evre 3B	30-44	Yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk
Evre 4	15-29	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk
Evre 5	<15	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

Yukarıda gösterilen evreleme sistemi, KBH hastalarına uygulanacak klinik izleme yöntemini ve sıklığını belirlemeye yardımcı olur. Risk tahmin araçlarının geliştirilmesi ile bireysel hastalar için daha doğru bir risk tahmini elde edilebilir. GFR ve albüminüriye ek olarak, böbrek hastalığının nedeni ile diğer faktörler (yaş, cinsiyet, ırk, kolesterol seviyeleri, sigara kullanımı v.s) de prognoz tahmininde dikkate alınmalıdır.

Asemptomatik bireyler KBH açısından evrelendirilerek, erken teşhis ile terapötik müdahaleler açısından değerlendirilebilirler. Nefrotoksik ajanlara maruz kalınmaları önlenerek KBH' nin son evreye ilerlemesi yavaşlatabilir. Ayrıca KBH' nin tespiti kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü de tanımlanmış olur. Erken teşhisin bir diğer avantajı ilaç dozunun ayarlanmasını kolaylaştırması ve endike olması halinde renal replasman tedavisi (RRT) için daha iyi hazırlık yapılmasına olanak sağlamasıdır.<sup>9</sup>

## DEĞERLENDİRME

Yetişkin bireylerde diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) veya hepatit C virüsü enfeksiyonu, malignite, otoimmün hastalıklar, nefrolitiazis veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları öyküsü, ailede böbrek hastalığı öyküsü gibi KBH açısından risk faktörlerinin varlığı durumunda tarama önemlidir.<sup>10</sup>

KBH değerlendirmesi için seçilen hastaların serum kreatinin ölçümü, matematiksel formüllerle GFR tahmini yapılmalı, albüminüri belirlenmelidir. Albüminürinin belirlenmesi için, kolay olması ve 24 saatlik idrardaki atılımla iyi korelasyonu nedeniyle izole bir idrar örneğindeki albümin/kreatinin oranının ölçülmesi tercih edilen bir yöntemdir.<sup>11</sup> Bu hastaların üriner sistemleri mutlaka radyolojik olarak değerlendirilmelidir (Ör: Üriner sistem Ultrasonografisi).

KBH tespitinde bazı pratik bilgiler akılda tutulmalıdır. Bunlar:<sup>12</sup>

- KBH tespitinde böbrek fonksiyonunun değerlendirilirken tahmini GFR kullanımı, serum kreatinin kullanımına göre daha doğru bir seçim olacaktır.
- İzole bir idrar numunesinin albümin/kreatinin oranı, protein/kreatinin oranından daha hassas ve spesifik bir KBH belirticidir.

## NEFROLOJİ UZMANINA SEVK

Kronik böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların bir nefroloji uzmanına yönlendirilmesi, her bölgenin sağ-

lık sisteminin özelliklerine göre değişir ve bu özellikler çoğu zaman aynı ülkede bile tek tip değildir. Bununla birlikte, aşağıdaki özellikler genellikle bir nefroloğun takibini gerektirir:<sup>10</sup>

- GFR <30 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> olması
- Takiplerde GFR' de %25' e eşit veya daha fazla düşüşün varlığı
- Glomerüler filtrasyon hızında yılda 5 ml/dk' dan fazla sürekli bir düşüş ile KBH' nin ilerlemesi
- Anlamlı albüminüri
- Kalıcı açıklanamayan hematüri varlığı
- Sekonder hiperparatiroidizm, inatçı metabolik asidoz, eritropoetin eksikliğine bağlı aneminin varlığı
- Dört veya daha fazla antihipertansif ajanla tedaviye dirençli hipertansiyon varlığı
- Kalıcı serum potasyum anormalliklerinin tespiti
- Tekrarlayan veya yaygın nefrolitiazis varlığı
- Kalıtsal böbrek hastalığı veya nedeni bilinmeyen KBH varlığı

## TEDAVİ VE HASTALIĞIN YÖNETİMİ

KBH bakımında amaçlanan hususlar şunlardır:

- KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmak
- Anemi, mineral-kemik bozukluğu, hidroelektrolitik bozukluklar, metabolik asidoz ve kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonları tedavi etmek
- Hastayı renal replasman tedavisi için hazırlamak.
- Özellikle hepatit B için bir aşılama rutini oluşturmak. Tedavinin tüm aşamalarında, özellikle beslenme, hemşirelik, psikoloji ve sosyal yardım olmak üzere multidisipliner bir ekibin gerekli olduğunu vurgulamak önemlidir.<sup>2</sup>

## KBH İLERLEMESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ

KBH'lı hastaların yaklaşık iki yıllık takibini içeren literatür verileri, glomerüler filtrasyon hızındaki ortalama düşüşün 4-5 mL/dak/yıl olduğunu ve hastaların %85'inde bu ortalama düşüşün görüldüğünü göstermektedir.<sup>13</sup> Bu nedenle, GFR' deki düşüş periyodik olarak değerlendirilmeli ve 5 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>/yıl<sup>27</sup> den daha büyük bir düşüş hızlanmış ilerlemenin bir göstergesi olarak kabul edilmelidir. Tablo 4'te bir izleme sıklığı önerilmiştir ancak bu şema hastanın klinik durumuna ve altta yatan böbrek hastalığına göre uyarlanmalıdır.

**Tablo 4.** KBH için önerilen yıllık takip sayısı

	GFR	Albuminüri		
		<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Evre 1	≥90	KBH varsa 1	1	2
Evre 2	60-89	KBH varsa 1	1	2
Evre 3A	45-59	1	2	3
Evre 3B	30-44	2	3	3
Evre 4	15-29	3	4 veya fazla	4 veya fazla
Evre 5	<15	4 veya fazla	4 veya fazla	4 veya fazla

Genel olarak, KBH'nın ilerlemesini azaltmak için kullanılan stratejiler şunlardır:

- 500 mg/24 saatin üzerinde proteinürisi olan hastalar için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri kullanmak
- 130/80 mmHg'nin altında hedef kan basıncına ulaşmak
- Diyabetik hastalar için glikolize hemoglobin seviyelerine %7'nin altına taşımak
- Bir beslenme uzmanı tarafından belirtilen ve yönetilen protein kısıtlaması
- Metabolik asidozun düzeltilmesi
- Sigaranın bırakılmasının için teşvik edilmesi

Ayrıca, hacim azalması, iyotlu kontrast, antibiyotikler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar gibi nefrotoksik maddelerin kullanımı ve idrar yolu obstrüksiyonu gibi KBH'yı alevlendiren faktörlerin varlığının değerlendirilmesi de önemlidir.<sup>2</sup>

KBH hastasının takibinde;

Aneminin, mineral ve kemik bozukluğunun, metabolik asidoz ve elektrolitik değişikliklerin, kardiyovasküler hastalığın, hepatit B aşılmasının mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir.

## KBH HASTASINI RENAL REPLASMAN TEDAVİSİNE HAZIRLAMAK

Bir KBH hastasında diyalize başlama kararı, hekim ve hasta tarafından subjektif-objektif parametrelerin değerlendirilmesini içerir. Diyalize başlama gerekliliğini gösteren mutlak laboratuvar değerleri yoktur. RRT'ye başlama kararı verilirken aşağıdakiler göz önünde bulundurulur; yaşam kalitesi, karmaşık tedaviye girme kaygısıyla ilişkili psikolojik yönler, nefroloğun hastanın sağlık durumu hakkındaki algısı, böbrek fonksiyonlarının azalması ve RRT ile ilişkili riskler.

Böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir azalma görülen ve GFR' si 20 ml/dk' nın altında olan KBH'nın ta-

kibinde, RRT türlerinin endikasyonları, avantajları ve dezavantajlarıyla birlikte ele alınması önemlidir. Hasta belirli bir RRT türünü seçtikten sonra ve tıbbi bir kontrendikasyon olmaması koşuluyla, uygun hazırlıkların başlatılması gerekir; özellikle hemodiyaliz için arteriyovenöz fistül açılması, periton diyalizi eğitimi, Tenc-khoff kateterinin implantasyonu, hepatit B, C ve HIV için seroloji belirlenmesi önemlidir. Hasta ilgileniyorsa ve klinik koşulları karşılıyorsa, böbrek nakli öncesi değerlendirme konusunda uzmanlaşmış polikliniklere de yönlendirilebilir.

Hasta çok azalmış GFR ve/veya bulantı, kusma, uyuşukluk, kilo kaybı, hıçkırık gibi uyumlu semptomlar gösterir göstermez, ilgili birimler aracılığı ile RRT talebinde bulunmalıdır. Bu semptomların vurgulanması veya laboratuvar bulgularında yüksek riske işaret eden değişiklikler olması halinde, hastanın acil olarak RRT'nin başlatılması için sevk edilmesi gerektiğini vurgulamak önemlidir.<sup>2</sup>

## SONUÇ

KBH morbidite ve mortalite üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Konservatif tedavinin düzenlenmesi, böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini yavaşlatma, hastalıktan etkilenen popülasyonun prognozu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olan komplikasyonların oluşumunu azaltma açısından çok önemlidir. Bir diğer önemli husus ise böbrek replasman tedavisine hazırlıktır. Konservatif tedavinin düzenlenmesi, hastaların seçilen tedaviye adaptasyonunu büyük ölçüde kolaylaştırır.

## KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Med Bras. 2020;66(suppl 1):s03-9.

3. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2038–47.
4. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvao TF. Prevalencia de doenca renal cronica em adultos no Brasil: revisao sistematica da literatura. *Cad Saude Colet*. 2017;25(3):379–88.
5. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;28(7):2167–79.
6. Gary C Curhan, ScDMarcello Tonelli. Overview of the management of chronic kidney disease in adults [Internet]. UpToDate. [cited 2024 Jul 28]. Available from: [https://e1c9b1a9cc9b-2679354d789c7627a4c889c411cc.vetisonline.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults?search=Kidney%20failure&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://e1c9b1a9cc9b-2679354d789c7627a4c889c411cc.vetisonline.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults?search=Kidney%20failure&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H1)
7. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7;362(1):56–65.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013 Jan;3(1):1–150.
9. Pereira BJ. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes. *Kidney Int*. 2000 Jan;57(1):351–65.
10. Moyer Virginia A, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic kidney disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 28;157(8):567–70.
11. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983 Dec 22;309(25):1543–6.
12. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD, et al. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med*. 2016 Feb;129(2):153–162.e7.
13. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997 Jun;51(6):1908–19.



# Renal Transplantasyon: Endikasyonlar ve Hasta Hazırlığı

Sedat TAŞTEMUR, Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU

Kronik böbrek hastalığı (KBH) 3 ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> 'nin altında olması olarak tanımlanır. KBH'nın genellikle ileri evrede semptom vermesi nedeniyle gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte %10-15 arasında olduğu düşünülmektedir. KBH altı kategoride sınıflandırılır;

- Evre-1: GFR >90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve
- Evre-2: GFR 60-89 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>
- Evre-3a: GFR 45-59 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>
- Evre-3b: GFR 30-44 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>
- Evre-4: GFR 15-29 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>
- Evre-5: GFR<15 ml/dk//1.73 m<sup>2</sup>'den az veya diyaliz tedavisi

Kronik böbrek hastalığında albümin atılım hızına (AER) (mg/24 saat) göre de 3 albüminüri seviyesi mevcuttur; A1: AER<30 mg/24 saat, A2: AER 30-299 mg/24 saat, A3: AER>300 mg/24 saat.

Kronik böbrek hastalığının en sık sebepleri arasında diyabet, hipertansiyon ve glomerüloneritler yer almaktadır. Bu hastalıklar KBH'ya, sonunda da renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) sebep olurlar. SDBY ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybı durumudur. SDBY olan hastalarda renal replasman tedavileri olarak bilinen iki temel tedavi seçeneği diyaliz (hemodiyaliz veya periton diyalizi) veya böbrek naklidir. Bu seçenekleri kabul etmeyen hastalarda konservatif tedaviler uygulanır.

Kshirsagar ve ark.'nın KBH'lı hastalarda yaptığı çalışmada G3 hastaların %1'ine, G4 olan hastaların ise %20'sine renal replasman tedavisi gerekmiştir. Fakat esas olarak SDBY olarak bilinen G5 hastalar renal replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar. İngiltere'de her yıl 7000 hastaya renal replasman tedavisi başlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise KBH olan 110.000'den fazla hasta her yıl SDBY'ne ilerlemektedir

ve bu hastalarında %80'inden fazlası idame diyaliz tedavisine başlamaktadır. Bu durum topluma ciddi bir ekonomik yük getirmekte ve hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır. Diyaliz tedavisi, hastalara ve ailelere yüksek tedavi yükü, yüksek oranda kardiyovasküler morbidite ve mortalite getirmektedir. Bu hastalarda 1 yıllık mortalite oranları %25, 3 yıllık %49 ve 5 yıllık %65'tir.

Renal transplantasyon, diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında hasta sağ kalımı, yaşam kalitesi, hastanede yatış süresi ve uzun dönem sonuçlar bakımından son dönem böbrek yetmezliği hastalarında etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. SDBY olan hastalarda herhangi bir kontrendikasyon yoksa önerilen tedavi renal transplantasyondur.

Son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi beklenen tüm G4-G5 KBH'lı hastalar böbrek nakli konusunda bilgilendirilmelidir. Olası böbrek nakli adayları, tahmin edilen diyaliz tedavisi başlamadan en az 6-12 ay önce değerlendirmeye alınmalıdır. Eğer hasta takip edilmemiş ve halihazırda diyalize giriyorsa bu hastalar da böbrek nakli için değerlendirilmeye alınmalıdır. SDBY olan hastalarda preemtif böbrek nakli, eğer erişkinse GFR<10 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> veya semptomları varsa, çocuklarda ise GFR<15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> veya semptomları varsa önerilir. Preemtif böbrek nakli ile diyalize bağlı morbidite önlenirken greft sağ kalımı artırılır. Preemtif böbrek nakli yapılan hastalarda akut rejeksiyon riski, gecikmiş greft fonksiyonu riski ve mortalite oranı daha düşüktür.

## RENAL TRANSPLANTASYON HASTA HAZIRLIĞI

Hastaların böbrek nakline uygunluğunun bir transplant cerrahı, nefroloji uzmanı ve naklin psikososyal



yönleri açısından deneyimli psikiyatri uzmanı veya psikologtan oluşan ekip tarafından değerlendirilmesi önerilir. Böbrek nakli için uygun olduğu düşünülen alıcı adaylarında yaş ve obezite durumu gibi genel değerlendirmelerin yanında ayrıntılı sistemik değerlendirmeler yapılır.

## YAŞ

Dünya nüfusundaki yaşlanmaya paralel olarak SDBY olan hasta popülasyonu da yaşlanmaktadır. Yeni hastaların yarısı 65 yaşından, üçte biri ise 70 yaşından büyüktür. Bu hastalarda bilişsel bozukluk ve fonksiyonel durumda azalma dikkat edilmesi gereken durumlardır. Yaşlı popülasyonda nefrotoksisite, daha yüksek oranda görülen enfeksiyon ve kanser riski etkilerini önlemek için immünoşüpresif tedavi rejimine dikkat edilmelidir. Yaşlı alıcılarda mortalitenin en önemli sebebi enfeksiyondur. Böbrek nakli yapılan yaşlı alıcılarda genç alıcılara kıyasla akut rejeksiyon oranı daha düşüktür. Yaşlı hastaların sağ kalımları, birden fazla komorbiditelerine rağmen nakil grubunda diyalize giren hasta grubuna göre daha iyidir. Böbrek nakli yaşlı hastalarda güvenli, uygulanabilir ve yaşam kalitelerini artırır.

Çocuk hasta grubunda da böbrek naklinde yaş için alt sınır yoktur. Böbrek naklinin yapılma zamanlaması hastanın sadece yaşına veya boyutuna bağlı değildir. Fakat küçük çocuklarda hem greft kaybı hem de mortalite riskinin artabilmesi nedeniyle nakil merkezlerinin bir kısmında çocukların 2 yaş ve 10-15 kg'ın üzerine olması istenir. Genel olarak,  $\geq 10$  kg çocuklar, yetişkin bir canlı vericiden böbrek almaya uygundur. Çocuklarda SDBY'nin nedenlerinin (renal displazi, reflü, obstürüktif üropati) erişkindeki yaygın nedenlerden farklı olması nedeniyle transplantasyon öncesi ürolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Çocuklarda transplant öncesi üriner traktta rekonstrüktif bir cerrahi gerekiyorsa bunun zamanlaması belirlenmelidir. Çocuklarda, özellikle bebeklik döneminde diyaliz yapılanlarda, karın içindeki majör damarlardaki tromboz riski nedeniyle ameliyattan önce değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Yine 5 yaş öncesi çocuklarda nörobilişsel değerlendirme ve okul dönemde ise akademik değerlendirme önerilir.

İşlevsel greftle yaşam beklentisi iki yıldan az olan hastalara canlı vericiden böbrek nakli yapılmamalıdır. Bunun dışında alıcı adayları sadece yaşları nedeniyle böbrek naklinden dışlanmazlar.

## PSİKOSOSYAL DEĞERLENDİRME

Tüm hastalar, böbrek naklinin psikososyal etkileri nedeniyle deneyimli bir psikiyatrist veya psikolog tarafından değerlendirilmelidir. Nakil öncesinde tüm hastaların psikolojik durumu ve tanı konulabilir psikiyatrik hastalığı olup olmadığı, uygunsuz madde, alkol, tütün kullanımı, alışkanlıkları, baş etme becerileri, nakil ekibiyle işbirliği ve tedaviye uyma becerisi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler hasta ve greft sağ kalımı için önemlidir. Nakil sonrası immünoşüpresyon tedavisi ve takiplere uymayan hastalarda rejeksiyon riski artar ve greft sağ kalımı olumsuz etkilenir. Nakil öncesi uyumsuz davranışlar tespit edilmeli ve danışmanlık desteği verilmelidir.

Stabil olmayan psikiyatrik bozukluğu ve devam eden uygunsuz madde kullanımı olan hastalarda böbrek nakli ertelenmeli, uygun danışmanlık ve tedavi sonrası tekrar değerlendirilmelidir.

## OBEZİTE DEĞERLENDİRMESİ

Obezite, beden kitle indeksinin (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması ve/veya erkeklerde  $>25$  ve kadınlarda  $>25$ 'ten fazla vücut yağı olması olarak tanımlanır. Obezite prevalansı genel popülasyonda artmaktadır. Son 20 yılda obez olan böbrek nakli alıcı adaylarının sayısı iki kat artmıştır ve yaklaşık olarak her 10 yılda birde ikiye katlanacağı düşünülmektedir. Obezite majör bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Hipertansiyon, sigara, dislipidemi, insülin direnci, ateroskleroz gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. KBH'lı hastalarda artmış mikroalbuminüri, üremi-hiperürisemi, kalsiyum-fosfor bozukluğuna bağlı kalsifikasyon ve inflamasyonda kardiyovasküler risk faktörleri olarak kabul edilir. Böbrek nakli sonrası tedavide kullanılan steroidler, mamalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri de ek riskler getirir. SDBY olan böbrek nakli alıcı adaylarının %80'i en az bir kardiyovasküler risk faktörüne sahiptir. Böbrek nakli alıcılarında kardiyovasküler nedenler önde gelen ölüm sebeplerindedir. Böbrek nakli diyalize göre mortaliteyi ve kardiyovasküler riskleri azaltsa da BMI  $>40$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda bu fayda kaybolmaktadır.

Obezite, alıcılarda nakil sonrası proteinüri, GFR'de azalma ve en sonunda KBH'ya yol açar. Bunun yanında verilen immünoşüpresif tedavilerin biyoyararlanımını bozar ve tedaviyi olumsuz yönde etkiler. Sonuç olarak obez alıcılarda normal alıcılara göre rejeksiyon riski, gecikmiş greft fonksiyon riski, allogreft kaybı, mortalite ve enfeksiyon riski daha fazladır. Bu nedenlerle BMI  $\geq 35$

kg/m<sup>2</sup> ve komorbiditeleri olan veya BMI  $\geq$ 40kg/m olan hastalar, obezite cerrahisi için değerlendirilmelidir. Bütün bu risklere rağmen sadece obezite sebebiyle alıcı adayları böbrek naklinden dışlanmamalıdır.

## DİYABET

Diyabetes mellitus böbrek nakli alıcı adaylarında nakil öncesi ve sonrası dönemde sık olarak karşımıza bir hastalıktır. Dünyada SDBY'nin en sık sebebi tip 2 diyabettir. Diyabet olmayan hastaların yaklaşık %60'ında nakilden hemen sonraki aşamada hiperglisemi görülür. Operasyon sonrası hastaların %7-30'unda ise nakil sonraki ilk yıl içinde yeni başlangıçlı diyabet gelişeceği öngörülmektedir. Alıcının yaşı, yapılan kortikosteroid tedavisi, vücut kitle indeksi, açlık glikozu ve aile öyküsü, nakil sonrası yeni başlangıçlı diyabet riskinin artırmaktadır. Diğer nedenler ırk, hepatit C ve takrolimus kullanımınıdır. Takrolimus, siklosporine göre potansiyel rejeksiyon riskini düşürürken diyabet riskini artırmaktadır. İnsülin, nakil sonrası yeni başlayan diyabeti önlemek için en iyi ilaçtır ve beta hücrelerinin korunması ve hasarın önlenmesi için kullanılır. Tüm hastalarda nakil sonrası erken dönemde kan şekeri düzeyleri yakın takip edilmelidir. Transplantasyon sırasında ve sonrası erken dönemdeki hipergliseminin, transplantasyon sonrası rejeksiyon, enfeksiyon, tekrarlayan müdahale ve mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir. Hastaların böbrek nakli sonrası diyabet riski değerlendirilerek nakil sonrası hiperglisemi yönetimi planlanmalıdır. Hastalarda operasyon öncesi açlık kan şekeri düzeyi, HbA1c düzeyi bakılır. Fakat diyabet için nakil öncesi oral glukoz tolerans testi ile bozulmuş glukoz toleransının tespitinin, açlık kan şekeri veya HbA1c'ye göre daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle diyabet olduğu bilinmeyen hastalarda ve riskli hastalarda oral glukoz tolerans testi önerilir.

Tip 1 veya tip 2 diyabetli alıcı adaylarının komorbiditeleri tam olarak değerlendirildikten sonra böbrek nakline karar verilir. Tip 1 diyabetli hastalarda böbrek-pankreas transplantasyonunun, tek başına böbrek transplantasyonuna göre daha iyi sonuçları olduğu bilinmektedir. Transplantasyon, tip 2 diyabetli hastalarda diyalize göre sağ kalım avantajı sağlar. Diyabetik hastalarda diğer nedenlerle yapılan nakle göre sağ kalım daha düşük, rejeksiyon riski ise daha yüksektir.

## KARDİOVASKÜLER DEĞERLENDİRME

SDBY'de böbrek nakli öncesi ve sonrası en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovaskü-

ler riskler, nakil sonrası ilk bir ayda cerrahi stres ve yüksek immünsüpresif tedavi nedeniyle maksimumdur. Kardiyovasküler değerlendirmenin amacı kısa ve uzun vadeli kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Alıcı adaylarının hepsi anamnez, fizik muayene ve elektrokardiyografi ile değerlendirilmelidir. EKG'den sonra temel test ekokardiografidir. Böbrek nakli merkezlerinde nakil öncesi net öneri olmasa da bütün hastalara ekokardiografi yapılmaktadır. Aktif kardiyak yakınmaları olan veya bulguları olan hastalar, nakil konusunda deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Egzersiz elektrokardiyografi stres testi, bu alıcı adaylarının fonksiyonel durumlarının iyi olmaması ve yüksek oranda görülen sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle yeterli bilgi sağlamayabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), dobutamin stres ekokardiyografi ve miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (MPS) alıcı adaylarında koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde kullanılır. Diyabet, alıcının koroner arter hastalık (KAH) öyküsü, >1 yıl diyaliz süresi, sol ventrikül hipertrofisi, >60 yaş, sigara, hipertansiyon, ailesel KAH öyküsü ve hiperlipidemi risk faktörleridir. Alıcı adayında birden fazla risk faktörü varsa stres testleri (egzersiz stres testi, stres ekokardiyografi) yapılmalıdır. Semptomatik anjinası olan veya pozitif MPS'si olanlarda koroner anjiyografi yapılmalıdır. Anjiyografiden sonra tedavi ise altta yatan KAH'ın yaygınlığına göre belirlenir.

Yakın zamanda geçirilmiş bypass, miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalarda iskemik olaylar veya aritmi gibi komplikasyonlar nakil sonrası erken dönemde maksimumdur ve zamanla azalır. Bu olaylardan sonra böbrek nakli için güvenli bekleme süresi tam olarak belirlenmemiştir. Tedavideki gecikmenin getireceği riskler ile hastanın mevcut riskleri karşılaştırılarak karar verilir. Düzeltilemeyen semptomatik NYHA III/IV kalp hastalığı (şiddetli KAH; sol ventrikül disfonksiyonu, ağır kapak hastalığı) olan hastalara böbrek nakli yapılmamalıdır.

Periferik arter hastalığı (PAH) için tüm adayların öyküsü alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. PAH olan veya PAH riski yüksek olan alıcı adayları kardiyovasküler cerrahi uzmanı tarafından değerlendirilmeli ve gerekli ileri incelemeler yapılmalıdır. Ekstremitede aktif veya iyileşemeyen yarası olan alıcı adaylarında böbrek nakli lezyon düzeldikten sonra yapılmalıdır. Aorta-iliak hastalığı veya distal vasküler hastalığı olan alıcı adaylarına nakil yapılabilir, ancak nakil sonrası ilerleme riski göz önünde bulundurularak hasta bilgilendirilmelidir.

## PULMONER DEĞERLENDİRME

Tüm alıcı adaylarına preop akciğer grafisi önerilmektedir. Bilinen akciğer hastalığı olan alıcı adayları göğüs hastalıkları uzmanıyla değerlendirilir. Önemli akciğer hastalığı veya hastalık semptomları yoksa solunum fonksiyon testleri önerilmez. Nedeni bilinmeyen nefes darlığı olan, fonksiyonel kapasitesi bozulmuş, akciğer hastalığı öyküsü olan alıcı adaylarda ise solunum fonksiyon testi önerilmektedir.

Bronşiektazi ve tedavi edilmiş tüberkülozu olan hastalarda ileri inceleme gerekir. Normal popülasyonda sigara içmeyi sürdüren veya son 15 yıl içinde bırakmış kişiler ve 30 paket/yıl'dan fazla sigara içenler için toraks BT ile tarama önerildiğinden böbrek nakli alıcı adaylarında da bu öneriye uyulmalıdır. Böbrek nakli alıcı adaylarının bütün ürünlerini preop dönemden başlayarak kullanmamaları önerilir. 25 paket/yıldan fazla sigara içen böbrek nakli planlanan hastalarda artan mortalite riskinden dolayı allogreft yetmezlik riski %30 daha fazladır. Böbrek naklinden beş yıl önce sigarayı bırakmış hastalarda allogreft yetmezlik riski %34 azalmıştır.

Böbrek nakli sonrasında pulmoner komplikasyonlar, hastanede kalış süresini uzatırken morbidite ve mortaliteyi de artırır. Prognozlarının kötü olması nedeniyle evde oksijen tedavisi gerektiren akciğer hastalığı, kontrolsüz astım, şiddetli kor pulmonale, irreversibl orta-şiddetli pulmoner hipertansiyon, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozisi olan hastalara renal transplantasyon yapılmamalıdır.

## GASTROİNTESTİNAL SİSTEM DEĞERLENDİRMESİ

Tüm alıcı adayları öykü ve fizik muayene ile gastrointestinal hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir. Aktif peptik ülser hastalığı semptomları varsa özofagogastroskopi ve H. Pylori testi yapılırken, endoskopik olarak kanıtlanmış peptik ülser hastalığı olanlarda semptomlar düzeline kadar nakil ertelenir. Semptomatik safra taşı veya safra kesesi hastalığı olanlarda semptomlar düzeldikten sonra, asemptomatik ise geciktirilmeden nakil yapılabilir. Kolesistiti olan hastalarda nakil öncesi kolesistektomi önerilirken, asemptomatik kolelitiazisli hastalarda profilaktik kolesistektomi önerilmez. Aktif divertiküli olan hastalara semptomlar düzeldikten sonra nakil yapılabilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) öyküsü olan hastalarda semptomlar düzeline kadar böbrek nakli ertelenir, asemptomatikse nakil yapılabilir. İBH'lı olan alıcı adaylarında kolon kanseri taraması yapılır. Akut/

kronik pankreatiti olan alıcı adayları asemptomatik ise nakil yapılabilir. Akut pankreatitli hastalar düzeldikten 3 ay sonra böbrek nakli planlanır. Alıcı adayında siroz veya siroz şüphesi varsa kombine karaciğer-böbrek nakli konusunda değerlendirme yapılmalıdır. Sirozlu alıcı adayları hepatosellüler karsinom için yıllık alfa-fetoprotein ve ultrasonla taranmalıdır. Kompanze sirozlu hastalarda izole böbrek nakli yapılabilir. Karaciğer hastalığı olan adaylarda total bilirubin, alanin aminotransferaz, INR ve albümin düzeylerine bakılır.

## HEMATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Böbrek naklinin rutin hematolojik değerlendirmesinde, tam kan sayımı ve hemostaz paneli yer alır. Bu hastalarda anemi, anormal trombosit, veya beyaz küre değerlerine sık rastlanmaktadır. Anemi; hiperparatiroidizm, eritropoetin düzeyi düşüklüğü, diyaliz, demir eksikliği, üremi gibi nedenlerden kaynaklanır ve genellikle nakil sonrası düzelir. Fakat hematolojik problemleri olan nakil adayları, nakil konusunda deneyimli hematolog tarafından değerlendirilmelidir. Trombofili veya hiperkoagülasyonu olan hastalarda artmış greft trombozu ve reddi görülebilirken yine de rutin trombofili taraması önerilmez. Venöz tromboemboli, aterosklerotik arteriyel tromboz ve ailede venöz tromboemboli gibi öyküleri olan daha yüksek greft trombozu riski taşıyan adaylar tanınır.

Böbrek nakli sonrasında iki yıl içinde yaklaşık %15 oranında önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) gelişebilir. MGUS tek başına böbrek transplantasyonu için bir kontrendikasyon değildir. MGUS'ta nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık, multipl myelom ve başka hematolojik maligniteler açısından daha yüksek bir risk olduğu için bu durumda alıcı adayları bilgilendirilmelidir. Multipl miyelom nakil için bir kontrendikasyondur. Hematolojik maligniteler, lösemi, lenfoma durumunda hastalar için küratif tedavi görene, remisyona ulaşana kadar ve daha sonra hematolog tarafından belirlenecek kansersiz süreyi içine alacak şekilde böbrek nakli ertelenir. Miyelodisplazi, kronik lösemi, kronik/düşük dereceli lenfoma veya önceden hematolojik malignite öyküsü olan hastalarda nakil sonrası hızlı ilerleme ve transformasyon riskinin artması nedeniyle böbrek nakli kararı, bu konuda deneyimli hematolog ile alınmalıdır.

Sistemik lupus eritematosus veya antifosfolipid sendromu olan hastalarda antifosfolipid antikorları çalışılmalıdır. Orak hücre hastalığı veya talasemi hastaları böbrek nakli dışında bırakılmamalıdır. Uzun süreli antikoagülan tedavi gerektiren, tekrar eden derin ven trombozu, atriyal fibrilasyon, protez kalp kapağı ve ko-

agülasyon bozuklukları olan hastalar böbrek nakli için adaydır. Fakat hayatı tehdit edebilecek kanama riski olabilir. Tekli antitrombosit ajan (aspirin, klopidogrel) kullanan hastalar kadavra listesindeyken tedaviye devam edilebilir. Antiplatelet ajanlar (aspirin hariç) kontrendikasyon yoksa canlıdan yapılan nakilden 5 gün önce ve kadavra nakli öncesinde kesilir. İlacın kesilmesi (stent trombozu) veya alırken opere edilmesi (cerrahi kanama) kararı verilecekse risk, beklenen yararı aşarsa ikili antitrombosit tedavisiyle zorunlu tedavi süresinin bitimine kadar transplantasyon ertelenir. Doğrudan oral antikoagülan kullanımı (DOAK) hastalarda eğer DOAK'ı tersine çevirme ajanlarına erişim yoksa transplant yapılmamalıdır.

## NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME

Böbrek nakli alıcı adayında bilinen bir bilişsel bozukluk varsa veya şüpheleniliyorsa zihinsel durum değerlendirilmesi yapılmalıdır. KBH, bilişsel gerileme için bağımsız bir risk faktörüdür, erken dönemde başlar ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile paraleldir. Medikal tedaviye düşük uyum, morbidite ve mortaliteyi artırır ve yaşam kalitesini bozar. İlerleyici olmayan entelektüel, gelişimsel, bilişsel yetersizliği olan alıcı adayları böbrek nakli için dışlanmamalıdır. İlerleyici demans, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve motor nöron hastalıkları gibi progresif merkezi nörodejeneratif hastalığı olan hastalara böbrek nakli ile yaşam kalitesinde ve hasta sağ kalımında önemli ölçüde iyileşme beklenmiyorsa böbrek nakli yapılmamalıdır. Siklosporin, takrolimus, kortikosteroidler ve muromonab gibi immünosupresif ilaçlar nörotoksisiteye neden olabilir. Bu ilaçlar merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve tümörleri riskini artırabilir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan alıcı adaylarının intrakraniyal anevrizmalar için taranması, önceden subaraknoid kanama öyküsü varsa veya aile öyküsünden dolayı yüksek risk varsa yapılır. Karotis stenoza için asemptomatik alıcı adaylarında tarama önerilmez. Böbrek nakli öncesinde inme geçiren alıcı adayları için en az 6 ay, geçici iskemik atak (TİA) geçiren alıcı adayları için ise 3 ay beklenmesi önerilir. Bu hastalarda böbrek naklinde cerrahi risk artmasına rağmen diyalize bağlı ölüm riskiyle karşılaştırıldığında yapılması önerilmektedir. Eğer alıcı adayında vasküler demans, ciddi hemipleji gibi inme kaynaklı yaşam kalitesini bozan nörolojik bir defisit yoksa bu öneri yapılmıştır. İnme veya TİA geçiren hastalarda, emboli kaynağını araştırmak için ekokardiyografi, elektrokar-diyoğrafi ve karotis arter görüntülemesi önerilir.

## KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASI

KBH, kemik yapısı ve metabolizmasında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Çocuklarda ağrı, büyüme geriliği ve kemik deformitelerine; erişkinlerde ise kemik kırıkları, ağrı ve avasküler nekroza sebep olabilir. Böbrek nakli yapılan hastalarda nakil sonrası ilk aylarda önemli ölçüde kemik kaybı olur ve normal popülasyonla karşılaştırıldığında dört kat artmış kemik kırığı riski mevcuttur. Bunun nedenlerinin uzun süreli böbrek yetmezliğine bağlı kemik metabolizma ve yapısında bozulma ve immünsüpresyon için kullanılan steroid tedavisinin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle böbrek nakli alıcı adayları nakil öncesinde kemik ve mineral metabolizması için değerlendirilmelidir. Böbrek nakli alıcı adaylarında serum kalsiyum, fosfor ve parathormonun (PTH) ölçülmesi önerilir. Sekonder hiperparatiroidizm, KBH'lı hastaların çoğunda görülür ve PTH seviyelerinde başlangıçtaki düşüğe rağmen, hastaların üçte ikisinde böbrek naklinden sonra devam edebilir. Eğer hastalarda semptomatik sekonder hiperparatiroidizm var ise böbrek nakli öncesinde paratiroidektomi önerilir. Şiddetli hiperparatiroidizm, transplantasyon sonrasında hiperkalsemi ve greft disfonksiyonuna yol açabilir. Bu nedenle şiddetli hiperparatiroidizmi olan hastalar tedavi edilene kadar nakil yapılmamalıdır. Böbrek nakli alıcı adaylarının çoğunda kemik mineral dansitesi azalmış olmasına rağmen rutin ölçüm önerilmez. Nakil sonrası hastalarda kemik kaybının ve kırığının önlenmesi için D vitamini, bifosfonatlar, denosumab ve kalsitonin gibi ilaçlar kullanılabilir. Risk altındaki hastalarda büyüme, bacak deformiteleri ve serum kalsiyum, fosfat, magnezyum, alkalin fosfat, D vitamini ve PTH düzeyleri takip edilir. Bu hastalara düzenli fiziksel aktivite ve steroid tedavisinin mümkün olduğunca en az seviyede olduğu immünsüpresif tedavi protokolleri önerilir. Hipofosfatemi/hipomagnezeminin kalıcı olması durumunda D vitamini, oral fosfat ve/veya magnezyum destek tedavisi verilir.

## MALİGNİTE DEĞERLENDİRMESİ

Tüm nakil adaylarına mevcut olan yerel kılavuzlara göre, genel popülasyonla aynı şekilde rutin malignite taraması önerilir.

Kadınlarda meme kanseri taraması 40-49 yaş arasında başlayabilir. Alıcı adayının yaşı  $\geq 50$  ise iki yılda bir mamografi, yaşam beklentisi  $\geq 10$  yıl ise taramaya ömür boyu devam edilmesi önerilir. Serviks kanseri için yaş  $\geq 21$  ise Papanicolaou (Pap) testi ve 3 yılda bir tarama önerilirken, total histerektomi yapılanlarda rutin Pap testi önerilmez. Alternatif olarak, Human Pa-

pilloma Virüs (HPV) testi, 65 yaşına kadar her beş yılda bir yapılabilir. 65 yaşından büyük kadınlarda tarama için hastayla konuşulmalıdır.

Kolorektal kanser taraması için yaşı  $\geq 50$  olan alıcı hastalara iki yılda bir fekal immünokimyasal testi, eğer test pozitifse kolonoskopi önerilir. Yaş  $>75$  veya yaşam beklentisi 10 yıldan az ise tarama durdurulabilir. Renal hücreli kaner taraması yüksek risk altındaki hastalarda ultrason ile yapılır. Bunun için yüksek riskli hastalar  $\geq 3$  yıllık diyaliz öyküsü, ailede böbrek kanseri öyküsü, edinilmiş kistik hastalık veya analjezik nefropatisi olan hastalardır. Mesane kanseri için siklofosfamide yüksek dozda maruz kalmış,  $\geq 30$  paket-yıl sigara içen hastalara sitoloji ve sistoskopi önerilebilir. Prostat kanseri taraması genel popülasyondaki gibi yapılır.

Önceden maligniteye sahip hastalar başarılı şekilde tedavi edilebilen bir maligniteye sahipse nakil adaylığı değerlendirilir. Bu hastalar tam remisyon sağlandıktan sonra veya küratif tedavi aldıktan sonra transplantasyon için değerlendirilmeye başlanır. Genellikle hastalar 2-5 yıl takip edilirler ve bu süre sonunda böbrek nakil planlanmaktadır. Böbrek nakli zamanı kanser tipine ve ilk tanı anındaki evreye bağlıdır. Metastatik melanom, ilerlemiş meme kanseri, evre 4 ve anaplastik tiroid kanseri gibi tedavi oranı düşük ve geç nüks eğilimi olan malignitelerde transplantasyon yapılmamalıdır. Remisyonda olan adayların transplantasyon zamanı açısından değerlendirilmesi, onkolog, transplant nefroloğu ve hastalarla beraber yapılmalıdır. Alıcı adayında gleason skoru  $\leq 6$  prostat kanseri, yüzeysel ve melanom dışı deri kanseri ve insidental olan maksimum çap  $\leq 1$  cm böbrek tümörleri varsa nakil yapılabilir. Bunların dışında aktif malignitesi olan alıcılarda ise böbrek nakli önerilmez.

## ENFEKSİYON DEĞERLENDİRMESİ

Enfeksiyon, KBH'lı hastalarda yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle, enfeksiyona bağlı komplikasyonlar en aza indirilmelidir. Aktif enfeksiyonu (Hepatit C hariç) olan alıcı adaylarında tedavi yapılana kadar nakil ertelenmelidir. Tedavi edilen alıcı adaylarında klinik ve radyolojik iyileşme sağlandıktan sonra, kültür almanın mümkün olduğu hastalarda ise eradikasyonun kültürle gösterilmesi sonrası nakil yapılmalıdır. Asemptomatik bakteri, parazit veya mantar kolonizasyonu olan hastalarda böbrek transplantasyonu önerilirken, ilaca dirençli organizmalarla kolonizasyon için gerekli önlemler alınmalıdır. Kolonizasyonu olan hastalarda enfeksiyonun ilerleme riski daha yüksek olduğundan, nakil sırasında ve sonrasında antimikrobiyal profilaksi gibi stratejiler düşünülmelidir.

Böbrek transplantasyonundan önce diş/periodontal hastalık taraması önerilmektedir. Alıcı adaylarında PPD cilt testi ve akciğer grafisi ile latent tüberküloz (TBC) taraması önerilir. Böbrek nakli öncesinde aktif TBC'nin tedavisinin tamamlanması önerilir. Reaktivasyon, nakil sonrası ilk yıl içinde gerçekleştiğinden latent TBC tedavisi, nakil öncesi veya başlanmadıysa nakilden sonra ilk iki hafta içinde başlanmalıdır.

Hepatit C (HCV), böbrek nakli alıcı adaylarında genel popülasyona göre daha yaygındır. HCV enfeksiyonu alıcılarda mortalite ve greft kaybını artırır. HCV'li hastalarda böbrek nakli diyalize göre daha iyi sağ kalım avantajı sağlar. HCV'li hastalar nakil öncesi portal hipertansiyon ve fibrozis açısından değerlendirilir. Dekompanse ise eş zamanlı karaciğer-böbrek nakli önerilir. Portal hipertansiyon olmadan kompanse siroz var ise nakil öncesi veya sonrası yeni nesil doğrudan etkili antiviral ajanlar ile tedavi yapılır. Bu ajanlar kalıcı olarak tedavi sağlar ve böbrek fonksiyonları açısından iyi tolere edilmektedir. HCV enfeksiyonu transplantasyonu engellememelidir, bu hastalarda antiviral tedavi planlanmalıdır.

Hepatit B virüsü (HBV) için HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc ile tarama önerilir. Eğer HBsAg (+) veya anti-HBc (+) ise HBV DNA ile tarama önerilir. Hepatit D virüsü (HDV) endemik bölgelerinden gelen adaylarda HBsAg veya anti-HBc (+) ise HDV taraması önerilir. HBsAg pozitif ve/veya HBV DNA pozitif adaylar tedavi için değerlendirilmelidir. HBsAg (+) ve/veya HBV DNA (+) adaylar antiviral tedaviyle stabil haldeyse ve hastanın dekompanse sirozu yoksa böbrek nakli için adaydırlar. Anti-HBc antikoru (+) ve HBsAg (-) hastalarda reaktivasyon riski düşük olduğundan antiviral profilaksi önerilmezken, transplantasyondan sonra en az bir yıl HBsAg ve HBV DNA'nın izlenmesi önerilir. HBV enfeksiyonu transplantasyonu engellememelidir, bu hastalarda antiviral tedavi planlanmalıdır.

HIV taraması tüm hastalarda yapılır. HIV (+) olan alıcı adayında enfeksiyon kontrol altındaysa bu alanda deneyimli bir merkezde nakil yapılmalıdır.

Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Herpes simpleks virüsü (HSV), Varicella-zoster virüsü (VZV), Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) taraması önerilir. Alıcı adaylarında BK virüs enfeksiyonu taraması önerilmezken, İnsan T-hücreli lenfotropik virüs (HTLV) için endemik bölgelerden gelen adaylarda taraması önerilir. Sifiliz (*Treponema pallidum*) taraması alıcı adaylarında önerilir. Chagas hastalığı, strongyloidiazis gibi enfeksiyonların da endemik bölgelerden gelen alıcı adaylarında taranması önerilir. Sıtma ise endemik bölgeye seyahat etmiş alıcı adaylarında taranır.

İnaktive aşılar da aşılama programına böbrek transplantasyonundan önce başlanırken alıcı adayında nakil öncesi aşı programını tamamlamasa da nakil yapılabilir. MMR, VZV, sarı humma, oral tifo, oral çocuk felci gibi canlı atenüe aşılar da böbrek transplantasyonundan en az dört hafta önce aşılama programı tamamlanmalıdır. Splenektomi yapılmış ya da splenektomi yapılma ihtimali yüksek hastalara böbrek naklinden önce pnömokok, hemofilus ve meningokok aşıları önerilir. Alıcı adayları perioperatif veya nakil sonrası kompleman inhibitörlerine ihtiyaç duyuyorsa meningokok aşısı önerilir.

## İMMÜNOLOJİK DEĞERLENDİRME

İmmünolojik testlerle donör ile alıcı arasındaki immünolojik riskler değerlendirilerek böbrek nakli için karar verilir. Alıcı adayları ilk olarak kan grubu ve doku uygunluk testi sonuçlarına göre değerlendirilir. Hastalarda gereksiz ve invaziv araştırmaları önlemek için, donör ve alıcı arasındaki doku uygunluk durumunun ilk değerlendirmesi erken dönemde önerilir. İmmünolojik değerlendirmede üç kritik nokta mevcuttur; donör ve alıcı HLA uyumsuzluğunun saptanması, alıcı serumunda donör böbreğe karşı potansiyel zararlı alloantikörlerin saptanması ve antikör uyumluluğunun cross-match testiyle doğrulanmasıdır.

Alıcı ve verici arasında İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uyumu değerlendirilir ve HLA -A-B-DR uyumu naklin başarısında önemli bir faktördür. Ülkemizde böbrek nakli, ABO kan grubu uyumlu hastalarda yapılmaktadır. ABO uyumsuz hastalarda daha kısa greft ve hasta sağ kalımı mevcuttur. Bu hastalarda allogreft rejeksiyonu daha sık görülmesine rağmen bu hasta grubu, son yıllardaki desensitizasyon protokollerindeki başarılar nedeniyle bazı merkezlerdeki canlı donörle yapılan nakillerin %25-30'unu oluşturmaktadır. Böbrek nakli sonrası ilk bir yıl içinde greft kaybı, ABO-uyumsuz grupta %4.2 ve ABO-uyumlu grupta %2.5 olduğu, diyalize göre sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Panel reaktif antikör (PRA) testi alıcının harici HLA antijenlerine daha önce maruz kalmasının bir sonucu olarak böbrek alıcısının duyarlılık derecesini değerlendirmek için kullanılır. Böbrek nakli öncesinde anti-HLA antikörleri allogreftin rejeksiyonu ve kaybı için risk faktörüdür ve yüzde tahmini PRA olarak adlandırılır. PRA testi kan transfüzyonu, gebelik, aşılama, enfeksiyonlar ve transplant nefrektomi gibi olaylardan etkilenmektedir ve bu durumlar için testin yapılacağı laboratuvar bilgilendirilmelidir.

Donördeki HLA'ya özgü alloantikörlerin varlığını veya yokluğunu doğrulamak için nakil öncesi donör-

alıcı cross-match testi yapılır. Donör spesifik antikör (DSA), vericinin antijenlerine karşı alıcı serumunda daha önce oluşan anti-HLA antikörlerini göstermektedir. DSA, transplantasyona karşı immünolojik engeldir. Allogreftin antikör aracılı rejeksiyonu ve kaybı için önemli bir risk faktörüdür. Alıcıda donöre spesifik HLA antikörlerinin varlığında veya cross-match'in pozitif olması durumunda desensitizasyon protokolleri kullanılmıyorsa transplantasyon yapılmamalıdır.

## SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞININ NEDENİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Böbrek nakli adaylarında mümkünse SDBY'nin nedeninin belirlenmesini önerilir. Hastalığa özgü nüks riski ve oluşabilecek greft kaybı riski nedeniyle alıcı aday bilgilendirilmelidir. SDBY'ye neden olan hastalığın tekrarlaması greft yetmezliği veya kaybının önemli nedenlerindedir. Böyle durumlarda bile hastaların büyük kısmında böbrek nakli, diyalize göre daha iyi sonuç sağlamaktadır. Hastalığın tekrarlama riski, zamanı, grefte etkisi, bunların önlenmesi, erken teşhisi ve tedavi seçenekleri, SDBY'ye hangi hastalığın neden olduğuna göre büyük farklılıklar göstermektedir. Bu alıcı adayları bilgilendirilerek transplantasyon yapılabilir.

Multipl miyelom, hafif zincir birikimi hastalığı, ağır zincir birikim hastalığı, hafif ve ağır zincir birikim hastalığı veya AL amiloidozu olan böbrek nakli alıcı adayları remisyonda değillerse veya küratif tedavi almadıysa transplantasyon yapılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020 Apr;104(4):708-714.
2. Song MK, Lin FC, Gilet CA, Arnold RM, Bridgman JC, Ward SE. Patient perspectives on informed decision-making surrounding dialysis initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28(11):2815-23.
3. Hussain JA, Flemming K, Murtagh FE, Johnson MJ. Patient and health care professional decision-making to commence and withdraw from renal dialysis: a systematic review of qualitative research. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 7;10(7):1201-15.
4. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo [Indications and contraindications of living-donor kidney transplantation]. *Nefrologia*. 2010;30 Suppl 2:30-8. Spanish.
5. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):790-7.
6. Noble J, Jouve T, Malvezzi P, Süsal C, Rostaing L. Transplantation of Marginal Organs: Immunological Aspects and Therapeutic Perspectives in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2020 Jan 31;10:3142.

7. Kurschat C. Nierentransplantation im Alter [Kidney transplantation in old age]. *Z Gerontol Geriatr.* 2016 Aug;49(6):488-93. German.
8. Adani GL, Baccarani U, Crestale S, Pravisani R, Isola M, Tulissi P, et al. Kidney Transplantation in Elderly Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2019 Jan-Feb;51(1):132-135.
9. Humar A, Arrazola L, Mauer M, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age? *Pediatr Nephrol.* 2001 Dec;16(12):941-5.
10. Winterberg PD, Garro R. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Feb;66(1):269-280.
11. D'Empaire I. Psychosocial Assessment in Renal Failure and Transplantation. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2016 Oct-Dec;12(4 Suppl):16.
12. Quero M, Montero N, Rama I, Codina S, Couceiro C, Cruzado JM. Obesity in Renal Transplantation. *Nephron.* 2021 May 11:1-10.
13. Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F. Obesity, Fat Tissue Parameters, and Arterial Stiffness in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2341-2346.
14. Sood A, Hakim DN, Hakim NS. Consequences of Recipient Obesity on Postoperative Outcomes in a Renal Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Exp Clin Transplant.* 2016 Apr;14(2):121-8.
15. Yilmaz KC, Akgün AN, Ciftci O, Muderrisoglu H, Sezer S, Moray G, et al. Preoperative Cardiac Risk Assessment in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 2019 Aug;17(4):478-482.
16. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Apr;6(4):659-65.
17. Cohen E, Korah M, Callender G, Belfort de Aguiar R, Haakinson D. Metabolic Disorders with Kidney Transplant. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 May 7;15(5):732-742.
18. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4):708-714.
19. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo [Indications and contraindications of living-donor kidney transplantation]. *Nefrologia.* 2010;30 Suppl 2:30-8. Spanish.
20. Palmer SC, Chung EY, McGregor DO, Bachmann F, Stripoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 22;10(10):CD005015.
21. Haffner D, Leifheit-Nestler M. CKD-MBD post kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):41-50.
22. Miglinas M, Cesniene U, Janusaite MM, Vinikovas A. Cerebrovascular Disease and Cognition in Chronic Kidney Disease Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Jun 3;7:96.
23. Sabbatini M, Capuano I, Camera S, Ferreri L, Buonanno P, Donnarumma L, et al. Eradication of HCV in Renal Transplant Recipients and Its Effects on Quality of Life. *Biomed Res Int.* 2018 Aug 30;2018:8953581.
24. Zhang J, Sun W, Lin J, Tian Y, Ma L, Zhang L, et al. Long-term follow-up of HCV infected kidney transplant recipients receiving direct-acting antiviral agents: a single-center experience in China. *BMC Infect Dis.* 2019 Jul 19;19(1):645.
25. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Aug 7;13(8):1234-1243.
26. Kolonko A, Bzoma B, Giza P, Styrk B, Sobolewski M, Chudek J, et al. The Pre-Transplant Drop in Panel-Reactive Antibodies Titer Evaluated Using Complement-Dependent Cytotoxicity (PRA-CDC) and the Risk of Early Acute Rejection in Sensitized Kidney Transplant Recipients. *Medicina (Kaunas).* 2018 Sep 20;54(5):66.
27. Martinez-Mier G, Vazquez-Crespo LV, Angeles-Hernández F, Viñas-Dozal JC, Moreno-Ley PI, Budar-Fernández LF, et al. Effect of Panel-Reactive Antibody on Graft Survival in Living Kidney Donor Transplantation: Analysis of 10 Years in a Transplant Center in Veracruz, Mexico. *Transplant Proc.* 2020 May;52(4):1140-1142.
28. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):442-453.
29. Marks WH, Mamode N, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant.* 2019 Oct;19(10):2876-2888.
30. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. 2020 Dec 9. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
31. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):442-453.

# Renal Transplantasyon: Cerrahi Teknik ve Komplikasyonları

Hasan Anıl KURT, Cabir ALAN, Mehmet Çağatay ÇİÇEK

## GİRİŞ

Organ nakli, vücutta görevini yapamayan bir organın yerine canlı bir vericiden ya da kadavradan alınan sağlam ve aynı görevi üstlenecek bir organın nakledilmesi işlemidir. Ülkemizde nakledilebilen organlar; böbrek, deri, karaciğer, kalp, akciğer, pankreas ve ince bağırsak iken nakledilebilen dokular ise kemik, kemik iliği ve korneadır. Canlıdan ve kadavradan olmak üzere iki çeşit organ nakli vardır.

## KADAVRA DONÖR - HARVESTİNG TEKNİĞİ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir. Beyin ölümü gerçekleşmiş donörler, organ transplantasyonu için en iyi kaynaktır. Bu hastalara da kadavra donör denilmektedir. Kadavradan organ alınması, beyin ölümü kararı verilmiş donörlerden, usulüne uygun olarak, başka bir kişiye nakledilmek üzere, organ ve dokuların alınmasıdır. Beyin ölümü sonrası donör aday; beyin sapı ölüm etmenlerine göre ölüm tanısı konulana, bağış için en yakın akrabasının onayı verilene ve gerekli yasal ve kurumsal onaylar alınana kadar kritik bakım ortamında yapay ventilasyon ile korunur.

Beyin ölümü gerçekleşmiş donörlerin organlarını almak için, "harvesting" olarak adlandırılan operasyonda sternotomi ve laparotomi ile karın ve göğüs duvarları açılmaktadır. Ameliyathanede, herhangi bir anormal anatomiyi tanımlamak ve perfüzyondan sonra organ alımının hızını ve güvenliğini artırmak için başlangıçta, ölüm gerçekleşmeden önce bazı diseksiyonlar yapılır. Bu diseksiyon işlemine "sıcak diseksiyon" denir. Aort ve inferior vena kava kanülasyonu, kalp hala

atarken yapılır. Kanülasyon işlemi, kalbin durmasından hemen önce organların soğuk koruyucu solüsyonla perfüze edilmesine olanak sağlar. Böylece sıcak iskemik süresi en aza indirilir. Organ çıkarma ekibinin öncelikleri, bağışlanan organların çeşitliliğine dayanır. Kalp, akciğer, karaciğer ve pankreas alımı böbrek alımına göre önceliklidir ve bu da renal iskemik süresini önemli ölçüde uzatabilir. Böbrekler, elde edilebilecek maksimum renal ven uzunluğu, 10-15 cm'lik üreter uzunluğu ve renal artere bağlı bir aort kafı (Carrel yaması) ile çıkarılır. Sağ renal ven, devamında vena kava inferiorun bir kısmı dahil edilerek olası olduğunca uzun biçimde çıkarılmalıdır. Özellikle üreteri besleyen alt pol arteri başta olmak üzere, polar ve diğer yardımcı arterlere zarar vermemeye özen gösterilir. Üreterleri diseke ederken periüreteral dokunun sıyrılmasından da kaçınılmalıdır; çünkü bu durum üreteral beslemeyi tehlikeye sokabilir. Böbrekler, atık sıvı berrak hale gelene kadar soğuk perfüzyon sıvısı ile yıkanır. Ardından taşınmak üzere steril biçimde bu perfüzyon sıvısını içeren pakete alınır, buz içeren kutuda veya bir perfüzyon makinesinde saklanır.

## CANLI DONÖR - PREOPERATİF GÖRÜNTÜLEME

Canlı donörlerin preoperatif görüntülemesi, çalışan iki böbreğin varlığını doğrular, bağışı engelleyebilecek patolojiyi gösterir ve işlemin planlanması için gerekli anatomik yapıları ortaya koyar. Renal arterlerin ve venlerin yeri, boyutu ve sayısı ameliyattan önce doğru bir biçimde tanımlanmalıdır. Ana renal arter ve ven anatomisinin preoperatif olarak tanımlanması için bilgisayarlı tomografik anjiyografi, vasküler anatomi için daha duyarlı ve özgüdür.



## CANLI DONÖR - LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ

Tarihsel süreçte canlı donör nefrektomi ilk olarak uzun bir iyileşme süresi gerektiren açık insizyon yoluyla gerçekleştirilmiştir. Büyük bir insizyonun kozmetik etkileri, olası donörlerin cesaretini kırabilir. Bu tür caydırıcı etkileri azaltmak amacıyla, transperitoneal laparoskopik olarak gerçekleştirilen laparoskopik donör nefrektomi ile minimal invaziv donör nefrektomiye doğru bir akım başlamıştır. Laparoskopik donör nefrektominin, açık donör nefrektomi ile karşılaştırıldığında, postoperatif ağrının şiddetinin ve süresinin azalması, daha kısa hastanede kalış süresi, daha hızlı biçimde işe ve normal etkinliğe dönüş, daha iyi kozmetik sonuç gibi artıları bulunmaktadır. Ayrıca, laparoskopik donör nefrektominin genel maliyeti daha düşüktür ve donörün yaşam kalite skoru daha yüksektir. Ancak laparoskopik donör nefrektomi, teknik olarak zordur. İşlemden önce, diseksiyon sırasında renal parankime, damarlara ve üretere zarar verme potansiyeli vardır. Açık donör nefrektomiden daha uzun sürdüğünden, allogreft daha uzun süre sıcak iskemiyeye maruz kalır. Bununla birlikte, retrospektif veriler, laparoskopik donör nefrektominin donöre yalnızca postoperatif artılar sunmadığını, aynı zamanda donör olmaktan çekinen kişi oranını azaltarak gerçekleştirilen nakil sayısını artırdığını göstermektedir. Laparoskopik donör nefrektomi ile nakil etkinliğinde %25-100 artış sağlanmıştır. Son on yılın içinde laparoskopik donör nefrektominin yaygın bir biçimde uygulanması, canlı böbrek donörlerinin sayısında başlangıca oranla çarpıcı bir artış oluşturmuştur. Laparoskopik donör nefrektomide üç adet yaklaşım tanımlanmıştır: transperitoneal, retroperitoneal ve el yardımcı canlı donör nefrektomi.

## TRANSPERİTONEAL LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ

Pnömooperitoneum oluşturulur ve genellikle dört tane laparoskopik port gerekir. Laparoskopik diseksiyondan sonra arter, ven ve üreter kontrol edilir. Böbreğin tamamen diseksiyonunun ardından böbrek organ torbası içerisine alınır. Daha sonra Pfannenstiel insizyon yapılarak böbrek dışarıya alınır.

## EL YARDIMLI LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ

El yardımcı teknik, dokunsal duyunun diseksiyonu kolaylaştırmasını sağlar. Daha az laparoskopik deneyime

sahip olan cerrahlar tarafından öğrenilmesinin daha kolay olduğu, güvenli ve verimli bir biçimde uygulanabileceği söylenmektedir. El yardım cihazı, operatörün baskın olmayan elinin hava geçirmez bir sistem aracılığıyla karına girmesine olanak sağlar.

## RETROPERİTONEAL LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ

Retroperitoneal yaklaşım, peritonun açılmasını önler, renal anatomiye çok farklı bir biçimde gösterir ve özellikle sağ tarafta damarları uzun çıkarabilmek adına yararlı olabilir. Bu yöntemin eksisi, transperitoneal veya el yardımcı laparoskopik tekniklere göre daha sınırlı bir ameliyat alanının olmasıdır.

## LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ İÇİN KONTENDİKASYONLAR

Açık ameliyat için geçerli olan endikasyonların dışında mutlak kontrendikasyon yoktur. Göreceli kontrendikasyonlar, donör etmenleri ve cerrahın deneyimi tarafından belirlenir. Donör, pnömoperitoneumun fizyolojik stresi de dahil olmak üzere anestezi için uygun olmalıdır. Obezite hem açık hem de laparoskopik cerrahi için göreceli bir kontrendikasyondur ve bu tür hastalarda el yardımcı yaklaşım daha uygun olabilir. Adayon potansiyeli nedeniyle daha önceki bir abdominal cerrahi, başka bir göreceli kontrendikasyondur. Renal damarların çokluğu laparoskopik donör nefrektomiyi engellememelidir.

## PNÖMOPERİTONYUMUN ETKİSİ

Azalmış renal kan akımına bağlı geçici intraoperatif oligüri, laparoskopik işlemler sırasında sık görülen bir durumdur. Bu durumu açıklayan mekanizmalar, azalmış kalp debisini, renal ven kompresyonunu, üreter obstrüksiyonunu, renal parankimal kompresyonu ve sistemik hormonal etkileri içerir. Pnömooperitoneum sırasında intrakraniyal basınç, renal kan akışını azaltan vazokonstriktör ajanların salınımı ile artar. Daha düşük basınç kullanımı, pnömoperitoneumun renal perfüzyon üzerindeki olumsuz etkilerini azaltır. Donör nefrektomide, bozulmuş böbrek kan akımı, erken allogreft işlevini tehlikeye atabilir, sıcak ve soğuk iskeminin ve böbreğin operatif manipülasyonunun zarar verici etkilerini birleştirebilir. Laparoskopik olarak elde edilen donör böbrekler, açık cerrahi ile karşılaştırıldığında, nakilden 1 ay sonrasına kadar daha yüksek serum kreatininine sahiptir, ancak daha sonraki dönemde greft

işlevleri iki teknikte de eşdeğerdir. Laparoskopik donör nefrektominin öncüleri, donöre, ameliyattan önceki gece 2 litre kristalloid ile hacim yüklenmesini ve ameliyat sırasında yalnızca replasman sıvısı kullanılmasını önermektedir.

## GREFT İŞLEVİ VE AKUT RET

Açık, laparoskopik veya el yardımcı donör nefrektomi ile alınan böbrekler arasında greft işlevlerinin farklı olduğu ile ilişkili tutarlı bir kanıt yoktur. Bunun istisnası, gecikmiş greft işlevinin ve akut ret oranlarının pediatrik alıcılarda, özellikle 0 ila 5 yaş grubunda daha yüksek olabilmektedir. Nakil öncesi iskemi, teorik olarak, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II ekspresyonunu indükleyerek donör böbreği daha immünojenik duruma getirebilir. Ancak, daha uzun sıcak iskemi süresine karşın, laparoskopik donör nefrektomide akut ret oranları ve ret şiddeti, açık ameliyatla alınan canlı donör böbreklere göre daha yüksek değildir.

## LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİDE TEKNİK SORUNLAR

Üreteral iskemi, laparoskopik donör nefrektominin erken deneyimlerinde daha yaygındır. Yeterli periüreteral dokunun alınması ve diseksiyonun renal pelvise çok yakın yapılmaması ile bu durum önlenmektedir.

Çoklu arterlerin laparoskopik donörlerden alınan greftlerin başarılı kullanımına engel olmaması gerekir. Açık donör nefrektomide %20-%30 sağ böbrek alınırken, laparoskopik donör nefrektomide sağ böbrek %10'dan daha az bir oranda kullanılır. Sağ taraflı laparoskopik ameliyatın operatif güvenliği konusundaki kaygı, özellikle yeterli uzunlukta renal ven elde edilmesinde yaşanan zorluklar nedeniyledir. Bu durumun, daha iyi olan böbreğin donörde kalması gerektiği ilkesinden ödün verilmesine yol açtığı ileri sürülmüştür.

## POSTOPERATİF İYİLEŞME SÜRECİ

Sorunsuz açık donör nefrektomiden sonra, donör, 5 - 6 gün içinde hastaneden taburcu olabilir. Laparoskopik donör nefrektomi ile karşılaştırıldığında açık nefrektomide işe dönüşün 2 - 3 hafta sonra olduğu gösterilmiştir. Laparoskopik donör nefrektomiden sonra donör genellikle 2 - 4 gün içinde hastaneden ayrılabilir ve 3 - 6 hafta içinde işine dönebilir.

## DONÖR AMELİYAT TEKNİĞİ SEÇİMİ

Ameliyat tekniğinin seçimi, cerraha bağlıdır. Laparoskopik ameliyatın bağış için bazı caydırıcı etkenleri ortadan kaldırdığı ile ilgili birikmiş kanıtlar vardır ve bu yaklaşımın gelecekte büyük oranda benimsenmesi olasıdır.

## BÖBREĞİN KORUNMASI

Donör organlarının korunması, eşleştirme, organların paylaşımı ve alıcının hazırlanması için zaman tanınması açısından çok önemlidir. Hipotermiden ve reperfüzyondan kaynaklanan hasar en aza indirilmelidir. Standart olarak kullanılan bir koruma çözeltisi çeşidi yoktur. Marshall'ın hiperozmolar sitrat solüsyonu, histidin-triptofan-ketoglutarat solüsyonu ve Wisconsin Üniversitesi (UW) solüsyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Organlar, soğuk depolama (koruyucu solüsyonla yıkanıp paketlenen) sonra kırılmış buzda tutulur) veya makineli pulsatil perfüzyon ile korunabilir. Makineli perfüzyonun oksijen ve substrat sağlanması, metabolik son ürünlerin uzaklaştırılması yoluyla aerobik işleme izin vermesi gibi artıları bulunmaktadır. Uzun yıllardır kullanılıyor olmasına karşın, makineli perfüzyonun soğuk depolamaya üstünlüğü veya en iyi perfüzyon parametreleri hakkında hala bir düşünce birliği yoktur.

## ARKA MASA (BACK TABLE)

Donör böbreğinin arka masada (back table) hazırlanması konusunda ana unsurların bilinmesi önemlidir. Kadavra donörden böbrek nakli sırasında nakledilen anatomik yapılar, genellikle, perinefrik yağın çoğunun çıkarıldığı böbrek ve aşağıdaki anatomik yapılardan oluşur:

- Renal arter(ler), genellikle donör aort kafı ile birlikte
- Renal damar(lar), genellikle sol böbrek için inferior vena kava veya sağ böbrek için inferior vena kavanın tamamı ile birlikte
- Üreter, yeterli miktarda periüreteral doku ile birlikte

Böbrek, implantasyon için hazırlanırken buzlu salin veya Ringer Laktat çözeltisi üzerine alınır. Renal ven serbest olarak diseke edilir ve dalları (sol tarafta, adrenal, gonadal ve lomber) bağlanır. Arter, daha sonra diseke edilir ve serbest bırakılır. Fazla perinefrik yağ alınır ve kalan doku bağlanır. Üreter diseksiyonu, devaskularizasyon riskini en aza indirmek için az yapılır.

Etkili vasküler anastomoz sağlamak için fazla vena kava ve aort kesilir.

Sağ donör böbrekteki kısa renal ven, donör vena kavasası veya iliak veni kullanılarak uzatılabilir; böylelikle implantasyon için daha uzun bir ven elde edilir ve renal arter ve ven arasındaki uzunluk farkı en aza indirilir. Dolayısıyla arter bükülmez.

Çoklu (veya yanlılıkla kesilmiş) arterler gibi varyasyonlar durumunda, implantasyonu kolaylaştırmak için arka masa rekonstrüksiyonu gerekebilir. Böbrekte kollateral arterial dolaşım yoktur, bu nedenle tüm arterial kaynağın revaskülarize edilmesi gerekir. Arterial dolaşım ile karşılaştırıldığında, böbrekte mükemmel bir kollateral venöz drenaj vardır, bu nedenle ikinci bir renal ven varsa bağlanabilir.

Açık teknik kullanılarak canlı bir donörden alınan böbrekte, böbrek hazırlığının çoğu, organın alınmasından önce yerinde yapılmıştır; laparoskopik olarak alınan canlı donör böbrekler, aslında kadavra donör böbreklere daha benzerdir ve çok daha fazla arka masa hazırlığı gerektirir. Donör arter ve ven, donör vena kava ve aort açıkça diseke edilmediğinden, kadavra donör böbreğinden daha kısa olacaktır.

## BÖBREK NAKLİ İŞLEMİ

Nakledilen böbrek heterotopik olarak herhangi bir iliak fossaya yerleştirilir. Kadın hastalarda uterusun round ligamenti, inferior epigastrik damarlar bağlanır. Bazen inferior epigastrik arter korunabilir ve küçük polar arterlerin revaskülarizasyonu için kullanılabilir. Erkek hastalarda spermatik kord mobilize edilir ve korunur. Periton açılmamalı, bunun yerine nakledilen böbreğin yerleştirileceği ekstrapitoneal yatağı ortaya çıkarmak için superiora doğru süpürülmelidir. Daha sonra, nakil sonrası lenfatik sızıntı riskini azaltmak için ilişkili tüm lenfatik kanalların titizlikle bağlanmasına özen gösterilerek iliak kan damarları diseke edilir.

## VASKÜLER ANASTOMOZ

Renal ven, eksternal iliak vene uç-yan teknikle 5-0 ya da 6-0 polipropilen sütür ile anastomoz edilir. Arterial anastomoz, uç-yan teknikle 5-0 veya 6-0 polipropilen sütür ile eksternal iliak artere veya uç-uca internal iliak artere yapılabilir. Uç-yan anastomoz, teknik olarak daha kolaydır ve renal arter ile bir Carrel aort yamasının dahil edilmesinin olası olduğu kadavra donörden yapılan nakilde kullanılan alışılmış yöntemdir. Canlı donör böbreklerde Carrel yaması eklemek olası değildir. Bu durumlarda seçenekler, renal arteri uç-uca internal

iliak artere veya uç-yan eksternal iliak artere anastomoz etmektir. Dairesel bir arteriotomi oluşturmak için bir aortik "puncher" kullanılması uç-yan tekniği kolaylaştırabilir. Canlı donör böbrekler için çoğu cerrah eksternal iliak arteri kullanır. Anastomoz için internal iliak arter kullanılmışsa, böbreği konumlandırmak genellikle daha kolaydır, ancak bu, kalça klaudikasyonu riskini artırır ve erkek alıcılarda potansiyel olarak erektil disfonksiyon riskini artırır. Vasküler anastomozların tamamlanmasından sonra böbrek, böbrek damarları bükülmeyecek biçimde yerleştirilmelidir. Nakledilen böbrek, iliak fossaya lateral olarak yerleştirilebilir ya da özellikle amaca yönelik olarak tasarlanmış bir subrektus poşuna yerleştirilebilir. İkinci durumda böbrek damarları böbrekten lateral olarak ilerler ve bu, nakil sonrası gerçekleştirilen biyopsi sırasında anımsanmalıdır. Bu nedenle böbreğin ve damarların pozisyonunun operatif diyagramı, klinik notların önemli bir bileşenidir.

Birden fazla böbrek damarı varsa, anastomoz sayısı en aza indirilmelidir. Bu genellikle implantasyondan önce dikkatli bir arka masa cerrahisi ile başarılabilir. İki veya daha fazla renal arter varsa, aort yamaları tek bir arterial anastomoz gerektirecek biçimde birleştirilir. Gerekirse, rekonstrüksiyonu kolaylaştırmak için alıcının iliak arteri veya safen veni kullanılabilir. Bazen küçük polar arterler ancak böbrek alındıktan sonra fark edilebilir ve alt polar arterlerin doğru bir biçimde yeniden anastomoz edilmesi özellikle önemlidir, çünkü bu alt polar arterler tüm üreteral beslemeyi sağlıyor olabilir. Çift renal ven durumunda, en yaygın ve kolay davranış biçimi daha küçük damarı bağlamaktır; daha büyük olan ven genellikle tüm böbreği boşaltmak için yeterlidir. Eşit büyüklükte iki damar varsa, her ikisinin de eksternal iliak vene ayrı ayrı anastomoz edilmesi gerekebilir.

Damarların ortaya çıkarılması sırasında alıcı hidrasyon edilir; ek olarak damarlar anastomoz edildiğinde 1 mg/kg furosemid ve 1 mg/kg mannitol yavaşça infüze edilir. İmplantasyon sırasında böbrek, gazlı bezler ile yapılan küçük buz yastıkları ile temas ettirilerek soğuk tutulmalıdır. Böbreğin reperfüzyonundan sonra, kanayan damarlar belirlenir, bağlanır, dikilir veya koterize edilir.

20 kg'dan daha az ağırlıktaki pediatrik alıcılarda, eksternal iliak damarlar genellikle implantasyona izin vermeyecek kadar küçüktür. Uygun büyüklükteki damarları belirlemek önemli bir ilkedir. Küçük alıcılarda yeterli giriş ve çıkışa izin vermek için bu küçük alıcının aortuna ve vena kavasına anastomoz yapılması gerekebilir. Nakledilen böbrek, alıcının kalp debisinin önemli bir yüzdesini alabileceğinden, yeterli böbrek perfüzyonunu sağlamak için küçük pediatrik alıcıyı fazla oranda

hidrate etme gereksinimi ek önem taşır. Ayrıca, takip eden torsiyon riskini en aza indirmek için böbreği retroperitona ve/veya karın duvarına sabitlemek veya sağ kolonu böbreğin üzerine örterek böbreği en azından kısmen retroperitoneal pozisyona getirmek önemlidir.

## ÜRİNER DRENAJ

Üreteral anastomoz yöntemlerini inceleyecek olursak ilki, bir submukozal antireflü tüneli oluşturulmasıyla birlikte bir transvezikal üreteroneosistostomi içeren Politano-Leadbetter tekniğidir. Nakledilen üreterin ucu, submukozal bir tünelden dışarıdan içeriye doğru çekilir ve mesane mukozasına dikilir. Cerrahların çoğunun tercih ettiği diğer bir teknik ise, üreterin spatule edilmiş ucunun sistostomiye anastomoz edildiği ve daha sonra kısa bir antireflü kas tüneli oluşturmak için mesanenin üreter üzerinde yeniden dikildiği, teknik olarak daha basit olan ekstravezikal üreteroneosistostomi tünel tekniğidir. Bu yöntem, kısa bir üreter uzunluğu ile başarılı olma artışı taşır. Üreter ne kadar kısa olursa, distal uca yetersiz kan temini o kadar az olasıdır, bu da iskemik üreteral sızıntı veya stenoz riskini azaltır. Genellikle donör böbrek üreterine geçici bir double-J üreteral stent yerleştirilir. Stentler, üreterdeki veya üreteral anastomozdaki küçük cerrahi hataların etkisini azaltır ve majör Ürolojik komplikasyonları %1,5'lik bir insidansa düşürür. Bununla birlikte, stentler potansiyel bir idrar yolu enfeksiyonu kaynağıdır, kabuklaşabilir, kalıntılarla tıkanabilir, yer değiştirebilir veya parçalanabilir. Ancak, çoklu dirençli organizmalar ile enfeksiyon riskini arttırdığı için, antibiyotik profilaksisi uygun değildir. Diğer bir tehlike ise çıkarılmamış, unutulmuş stenttir; nakil sonrası açıklanamayan ve inatçı alt üriner sistem semptomları olan hastalarda her zaman düşünülmesi gereklidir. Stentler genellikle nakilden 4 - 6 hafta sonra çıkarılır ve bu işlem, fleksibl sistoskop kullanılarak genel anestezi olmadan yapılabilir.

## DRENAJ VE YARANIN KAPATILMASI

Pek çok cerrah artık rutin olarak dren yerleştirmese de, nakledilen böbrek çevresinde seröz ya da hemorajik sıvı veya lenf birikimini önlemek için hem nakil yatağı hem de cilt altı dokular dren konularak drene edilebilir. Deri, subkütiküler emilebilir bir suture ile kapatılır ve daha sonra şeffaf bir yapışkan pansuman ile sarılır, böylece ultrason taraması yarayı rahatsız etmeden erkenden yapılabilir. Bu nedenle cilt için metal klipler kullanılmamalıdır.

## POSTOPERATİF SEYİR

Alıcı, sıradışı durumlar dışında yoğun bakım takibine gerek olmadan serviste standart önlemlerle takip edilir. Anestezi indüksiyonunda verilen tek dozun ötesinde profilaktik antibiyotiklere devam etmenin yararı yoktur. Tromboembolik hastalığa karşı profilaksi için tromboemboli engelleyici varis çorapları kullanılmıyorsa, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) taburcu oluncaya kadar devam edilmelidir. Tolere edilirse, ameliyattan bir süre sonra ağızdan sıvı alımına ve diyetle başlanır. İdame immünosupresif ajanlar, intravenöz olarak uygulanmaları gereken yüksek hacimli nazogastrik drenaj ile uzun süreli postoperatif ileus varlığı dışında, oral yoldan verilir. İyileşme süreci olumlu yönde giderse, üretral sonda ve drenler genellikle 5. günde çıkarılır. Alıcı, ayaktan yakın takip altında tutulmak üzere 7 - 10 gün sonra taburcu olmaya uygundur.

## RENAL TRANSPLANTASYON- CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

### Giriş

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir. Ancak, bu operasyon bazı cerrahi komplikasyon risklerini beraberinde getirir. Bu komplikasyonlar, nakil sonrası hem kısa hem de uzun vadeli sonuçları etkileyebilir. Bu komplikasyonları anlamak, yönetmek ve azaltmak için gerekli önlemler almak son derece önemlidir.

### 1. Vasküler Komplikasyonlar

Vasküler komplikasyonlar, böbrek nakli sonrası en ciddi sorunlar arasında yer alır. Bu komplikasyonlar şunları içerir:

- **Renal Arter Trombüsü:** Nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyon olan renal arter trombüsü, greft kaybına yol açabilir. Aniden idrar çıkışının durması ile kendini gösterebilir ve Doppler ultrasonografi veya arteriografi gibi görüntüleme yöntemleriyle doğrulanabilir. Acil cerrahi müdahale gerektirir.
- **Renal Ven Trombüsü:** Arter trombüsüne benzer şekilde, renal ven trombüsü de greft kaybına neden olabilir. Bölgede şişlik ve ağrı ile kendini belli eder. Tedavi genellikle antikoagülan tedavi ve gerektiğinde cerrahi trombektomi içerir.
- **Stenoz:** Renal arter stenozu, nakledilen böbreğe kan sağlayan arterin daralmasıdır. Hipertansiyon

yon ve greft disfonksiyonuna yol açabilir. Genellikle anjiyoplasti ve stentleme ile tedavi edilir.

## 2. Ürolojik Komplikasyonlar

Böbrek nakli sonrası en yaygın cerrahi komplikasyonlar arasında ürolojik problemler bulunur ve bu komplikasyonlar yaklaşık %2,5 ila %30 oranında görülür. Bu sorunlar şunları içerir:

- **Üriner Fistüller ve Kaçaklar:** Üriner sistemden dışarı sızan idrar, çevre dokularda birikir. Bu durumu yönetmek için sızıntının yerinin doğru bir şekilde tespit edilmesi gerekir. Tedavi, cerrahi onarım veya perkütan girişimleri içerebilir.
- **Üreteral Obstrüksiyon:** İskemi, darlıklar veya üreterin kıvrılması nedeniyle oluşabilir. Tedavi, stentleme, cerrahi revizyon veya ciddi vakalarda üreter ile mesane arasında yeni bir anastomoz oluşturmayı içerebilir.

## 3. Hemorajik Komplikasyonlar

Nakil ameliyatı sırasında veya sonrasında kanama olabilir. Yaygın nedenler şunlardır:

- **Perinefrik Hematomlar:** Genellikle cerrahi travma veya antikoagülasyon tedavisi nedeniyle oluşur. Küçük hematomlar konservatif olarak yönetilebilirken, daha büyük olanlar cerrahi olarak boşaltılmayı gerektirir.
- **Yara Yeri Hematomları:** Cerrahi bölgede meydana gelen hematomlar enfeksiyon veya yara açılmasına yol açabilir. Yönetim genellikle drenaj ve gerektiğinde yeniden ameliyatı içerir.

## 4. Lenfatik Komplikasyonlar

Lenfösel oluşumu başka bir potansiyel sorundur:

- **Lenföseller:** Lenfatik sıvının birikmesi ile oluşur ve böbrek veya üreteri sıkıştırarak tıkanıklığa yol açabilir. Tanı genellikle ultrason ile konulur. Tedavi, perkütan drenajdan cerrahi marsupializasyona kadar değişebilir.

## 5. Enfeksiyon Komplikasyonları

Bağışıklık baskılayıcı tedavi gerektiren nakil sonrası enfeksiyonlar önemli bir endişe kaynağıdır:

- **Cerrahi Bölge Enfeksiyonları:** İyileşme sürecini zorlaştırabilir ve antibiyotik, drenaj ve bazen cerrahi debridman gerektirebilir.

- **Üriner Sistem Enfeksiyonları:** Nakil hastalarında yaygın olup, yukarıya doğru ilerleyerek grefti etkileyebilecek enfeksiyonları önlemek için hızlı tedavi gerektirir.

Böbrek nakli hastalarında cerrahi komplikasyonların yönetimi, cerrahlar, nefrologlar ve radyologlardan oluşan multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Erken tanı ve hızlı tedavi, greft fonksiyonunu korumak ve hastanın hayatta kalma şansını artırmak için esastır. Potansiyel komplikasyonları ve yönetim yöntemlerini anlamak, böbrek nakli alıcılarının sonuçlarını iyileştirmede önemli bir rol oynar.

## KAYNAKLAR

1. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Courson DB. Care of the potential organ donor. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(26):2730-9.
2. Namasivayam S, Small WC, Kalra MK, Torres WE, Newell KA, Mittal PK. Multidetector-row CT angiography for preoperative evaluation of potential laparoscopic renal donors: how accurate are we? *Clinical imaging*. 2006;30(2):120-6.
3. Nanidis TG, Antcliffe D, Kokkinos C, Borysiewicz CA, Darzi AW, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: a meta-analysis. *Annals of surgery*. 2008;247(1):58-70.
4. Nicholson M, Hosgood S. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(5):1246-52.
5. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*: Elsevier Health Sciences; 2011.
6. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Revilla FB, Wiesel M. EAU guidelines on renal transplantation. *European urology*. 2005;47(2):156-66.
7. Ratner LE, Ciseck L, MooRE RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation-Baltimore*. 1995;60(9):1047-9.
8. Rankin S, Jan W, Koffman C. Noninvasive imaging of living related kidney donors: evaluation with CT angiography and gadolinium-enhanced MR angiography. *American Journal of Roentgenology*. 2001;177(2):349-55.
9. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(6):365-76.
10. Brook N, Nicholson M. An audit over 2 years' practice of open and laparoscopic live-donor nephrectomy at renal transplant centres in the UK and Ireland. *BJU international*. 2004;93(7):1027-31.
11. [SpringerLink - Surgical Complications after Kidney Transplant] (<https://link.springer.com/article/10.1007/springerlink>)
12. [BMC Surgery - Impact of early surgical complications on kidney transplant outcomes] (<https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-019-0476-0>)
13. [IntechOpen - Surgical Complications of Renal Transplantation] (<https://www.intechopen.com/chapters/69123>)

# Renovasküler Hipertansiyon ve İskemik Nefropati

Bekir ARAS, Halil İbrahim İVELİK

## GİRİŞ

İskemik nefropati (İN) ve renovasküler hipertansiyon (RVH), böbrek fonksiyonlarının bozulmasına ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilen iki önemli klinik durumdur. Renovasküler hastalık, böbreklere giden kan akışının azalması durumudur ve bu durum, hipertansiyon olmadan da görülebilir [1, 2]. İskemik nefropati, böbrek kan akışındaki azalma nedeniyle glomerüler filtrasyon hızının (GFR) düşmesiyle karakterizedir. Buna karşılık, renovasküler hipertansiyon, arteriyel basınç artışıyla birlikte, böbreklerde iskemik ve hipertansif hasarın görüldüğü bir klinik sendrom olarak tanımlanır [3].

Renovasküler hipertansiyonun en yaygın nedeni, renal arter lümeninin %50'den fazla daralması olarak tanımlanan renal arter stenozudur (RAS). RAS, tek veya çift taraflı olarak görülebilir ve vakaların %60-80'inde aterosklerotik nedenlere bağlıdır. Geri kalan vakalarda ise fibromusküler displazi gibi diğer patolojik durumlar rol oynar. Renovasküler hipertansiyonun nadir nedenleri arasında arteriyel anevrizma, arteriyovenöz malformasyonlar, dış renal arter basısı, nörofibromatoz tip 1 ve Williams sendromu bulunur [4].

Her ne kadar renovasküler hipertansiyon tüm hipertansif hastaların yalnızca %5'ini etkiliyor olsa da, bu durum 50 yaşın üzerindeki bireylerde böbrek yetmezliğinin %5-15'inden sorumlu olabilir ve son dönem böbrek hastalığı popülasyonunun %10-20'sini oluşturabilir. Aterosklerotik renal arter hastalığı, özellikle 40-70 yaş aralığındaki hastaları etkiler. Genellikle renal arterin proksimal üçte biri etkilenir ve hastaların %70-80'inde renal ostiumda aort plağı bulunurken, geri kalan %30'unda ostial olmayan, genellikle 1-3 cm distalinde yer alan daralmalar görülür (5).

Aterosklerotik renal arter hastalığının aksine, fibromusküler displazi dört ana tipe ayrılır: medial fibroplazi, perimedial fibroplazi, intimal fibroplazi ve medial hiperplazi. Bu lezyonlar, renal arterin farklı bölümlerini etkileyebilir ve her biri farklı klinik özelliklere sahip olabilir. Medial fibroplazi en sık görülen tip olup, genellikle 25-50 yaş arasındaki kadınlarda ortaya çıkar ve anjiyografide "boncuk dizisi" olarak tanımlanan bir görünüme sahiptir. Lezyonlar genellikle her iki renal arteri de tutar ve ana renal arterin distal yarısında yer alabilir. İleri evrede tam oklüzyona yol açması beklenmez ve böbrek fonksiyonlarında ciddi bir azalma görülmez (6).

Perimedial fibroplazi daha genç yaş grubundaki (5-15 yaş) kadınlarda görülür ve genellikle orta arter segmentinde stenoz yapar. Tedavi edilmediğinde, bu durum renal oklüzyona ve böbrek fonksiyon kaybına neden olabilir. İntimal fibroplazi, fibromusküler displazi vakalarının %10'unu oluşturur ve çocuklar ile genç erişkinlerde daha sık görülür. Bu fibroplazi formu, arteriyel duvar yapısında bozulmalara yol açabilir ve böbrek enfarktüsü gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Medial hiperplazi ise nadir görülür ve anjiyografik olarak intimal fibroplaziden ayırt edilmesi zor olabilir (7).

İskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyon, özellikle yaşlı bireylerde ve aterosklerotik hastalığı olanlarda sık rastlanan durumlardır. İskemik nefropati genellikle ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına ve kronik böbrek hastalığına yol açarken, renovasküler hipertansiyon kontrolsüz kan basıncı, kardiyovasküler komplikasyonlar ve böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. RVH, hipertansiyonun önemli bir sekonder nedenidir ve tedavi edilmediği takdirde hastanın genel sağlığını ciddi şekilde etkileyebilir. Renal arter stenozu, İN ve

RVH gelişiminde en önemli etiyolojik faktörlerden biri olarak kabul edilir ve genellikle aterosklerotik süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar (5).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), hem İN hem de RVH'nin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar. Renal arterlerde daralma olduğunda, böbreklere giden kan akışı azalır ve bu durum RAAS aktivasyonuna, dolayısıyla sistemik kan basıncının yükselmesine yol açar. Bu süreç, böbreklerin post-stenotik bölgelerinde oksijen yetersizliğine ve sonuç olarak böbrek dokusunda progresif hasara neden olabilir. Tedavi edilmediğinde, bu durum geri dönülmez böbrek hasarına ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilir (6).

İskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyonun tanı ve tedavi yaklaşımları günümüzde birçok tartışmanın merkezinde yer almakta ve çeşitli tedavi seçeneklerinin etkinliği üzerine araştırmalar devam etmektedir. Bu yazıda, İN ve RVH'nin patofizyolojisi, tanı yöntemleri ve tedavi stratejileri ele alınacak; bu hastalıkların yönetiminde en iyi uygulamalar ve gelecekteki olası araştırma yönleri tartışılacaktır.

## PATOFİZYOLOJİ

İskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyon, böbreklerdeki kan akışının azalmasıyla ilişkili kompleks patofizyolojik mekanizmalarla karakterize edilir. Renal arter stenozu, her iki durumun da ana nedeni olarak kabul edilir ve arteriyel darlık sonucu böbreklerin yeterli kan akışını sağlayamamasıyla ortaya çıkar. Bu durum, böbreklerde iskemiye ve bunun sonucunda gelişen çeşitli biyokimyasal ve hücreyel değişikliklere yol açar [8].

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), bu süreçte kritik bir rol oynar. Renal arter stenozu, renal perfüzyonun azalmasına neden olur ve bu durum, juxtaglomerular hücrelerde renin salınımını tetikler. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür, bu da akciğerlerde anjiyotensin II'ye dönüşür. Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktör olup, sistemik kan basıncını yükseltir ve aldosteron salınımını uyularak sodyum ve su tutulmasını artırır [9]. Bu mekanizmalar, kan basıncının daha da yükselmesine ve böbreklerdeki kan akışının azalmasına yol açar, bu da bir kısır döngü oluşturur.

Böbreklerdeki uzun süreli iskemi, hücreyel düzeyde çeşitli adaptasyon süreçlerini başlatır. Hipoksi, oksidatif stresin artmasına ve inflamatuvar yanıtların tetiklenmesine neden olur. Bu süreçler, böbrek dokusunda fibrozis gelişimini hızlandırır ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya yol açar. Fibrozis, böbrek fonksiyonlarının geri dönülmez bir şekilde bozulmasına neden olabilir ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimini hızlandırır [10].

Buna ek olarak, iskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyonun patofizyolojisi, böbreklerdeki mikrovasküler yapıların azalması ve mitokondriyal disfonksiyonla da ilişkilidir. İskemi sırasında böbrek dokusunda meydana gelen bu yapısal değişiklikler, oksijenlenmenin daha da azalmasına ve dokuların beslenememesine yol açar [11]. Bu süreç, böbreklerde hücreyel düzeyde hasara ve nihayetinde böbrek fonksiyonlarının kaybına neden olur.

Renovasküler hipertansiyonun yönetiminde, RAAS inhibitörlerinin kullanımı önemli bir yer tutar. Bununla birlikte, RAAS inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı, özellikle bilateral renal arter stenozu olan hastalarda, böbrek fonksiyonlarını daha da kötüleştirebilir [12]. Bu nedenle, bu hastaların yönetiminde dikkatli bir hasta seçimi ve tedavi stratejisi belirlenmesi kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak, iskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyonun patofizyolojisi, böbreklerdeki kan akışının azalması sonucu gelişen karmaşık biyokimyasal ve hücreyel süreçlere dayanır. Bu durumların yönetimi, hem böbrek fonksiyonlarının korunması hem de sistemik kan basıncının kontrol altına alınması açısından dikkatli bir şekilde planlanmalıdır.

## TANI YÖNTEMLERİ

İskemik nefropati (İN) ve renovasküler hipertansiyonun (RVH) tanısında doğru ve zamanında teşhis, hastalığın yönetimi ve tedavi başarısı için kritik öneme sahiptir. Tanı süreci, hem böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesini hem de renal arterlerin anatomik ve fonksiyonel durumunun detaylı bir şekilde incelenmesini gerektirir. Bu amaçla çeşitli görüntüleme teknikleri ve laboratuvar testleri kullanılmaktadır.

### 1. Görüntüleme Yöntemleri

Renal arter stenozunu tespit etmek ve böbreklerdeki kan akışını değerlendirmek için bir dizi görüntüleme yöntemi mevcuttur. Bu yöntemler arasında renkli Doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) bulunmaktadır.

Renkli Doppler ultrasonografi, non-invaziv bir yöntem olup, renal arterlerdeki kan akış hızını ve stenozun varlığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır [13]. Ancak, bu yöntemin operatör bağımlı olması ve obez hastalarda görüntü kalitesinin düşmesi gibi dezavantajları vardır.

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CTA) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA), renal arterlerin anatomi-

mik detaylarını değerlendirmek için tercih edilen yöntemlerdir. CTA, yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlar ve böbreklerdeki arteriyel darlıkları net bir şekilde gösterebilir. MRA ise kontrast madde kullanımının gerekli olmadığı durumlarda veya kontrast maddeye alerjisi olan hastalarda güvenli bir alternatif olarak tercih edilir [14]. MRA, ayrıca, kan akışını değerlendirmek için faz kontrast MRA teknikleri kullanılarak fonksiyonel bilgi de sağlayabilir.

Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA), renal arter stenozunu değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilen invaziv bir görüntüleme yöntemidir. DSA, diğer yöntemlere göre daha yüksek çözünürlüklü görüntüler sunar ve aynı zamanda endovasküler tedavi planlamasında kullanılır. Bununla birlikte, invaziv doğası ve kontrast madde gereksinimi nedeniyle komplikasyon riski taşır [15].

## 2. Laboratuvar Testleri

RVH ve İN tanısında laboratuvar testleri de önemli bir rol oynar. Serum kreatinin düzeyleri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için temel parametrelerdir. Renal arter stenozuna bağlı olarak gelişen böbrek fonksiyon kaybı, bu parametrelerde belirgin değişikliklere yol açabilir.

Ayrıca, plazma renin aktivitesi (PRA) ve plazma aldosteron konsantrasyonu gibi biyokimyasal testler, RAAS aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. Bu testler, özellikle renovasküler hipertansiyonun tanısında, bilateral renal arter stenozu şüphesi olan hastalarda faydalı olabilir [16].

## 3. Renin-angiotensin Sistemi Blokaj Testleri

RVH tanısında kullanılan bir diğer yöntem ise kaptopril renografi gibi renin-anjiyotensin sistemi blokaj testleridir. Bu testlerde, RAAS inhibisyonu sonrası böbrek fonksiyonlarının nasıl etkilendiği değerlendirilir. Kaptopril gibi bir ACE inhibitörü uygulandıktan sonra yapılan renal sintigrafi, renal arter stenozunun fonksiyonel önemini belirlemede yardımcı olabilir [17].

Sonuç olarak, iskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyonun tanısında kullanılan yöntemler, hastanın klinik durumuna ve renal arterlerdeki darlığın ciddiyetine göre değişiklik gösterir. Hem görüntüleme yöntemleri hem de laboratuvar testleri, bu hastalıkların tanısında tamamlayıcı rol oynar ve doğru tedavi stratejisinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir.

## TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

İskemik nefropati (İN) ve renovasküler hipertansiyonun (RVH) tedavisinde temel amaç, böbrek fonksiyonlarını korumak ve kan basıncını kontrol altına almaktır. Tedavi stratejileri, hastalığın ciddiyetine, hastanın genel sağlık durumuna ve böbreklerdeki hasarın derecesine göre belirlenir. Tedavi seçenekleri arasında medikal tedavi, endovasküler müdahaleler ve cerrahi tedavi yer alır.

### 1. Medikal Tedavi

RVH tedavisinde ilk basamak, genellikle medikal tedavi ile kan basıncının kontrol altına alınmasıdır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri, RVH'lu hastalarda sıklıkla kullanılan ilaç grubudur. Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri (ARB), RAAS aktivitesini baskılayarak kan basıncını düşürmede etkilidir. Bununla birlikte, bu ilaçlar, bilateral renal arter stenozu veya tek işlevsel böbreği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü böbrek fonksiyonlarında ani bir düşüşe yol açabilirler [18].

Diğer antihipertansif ilaçlar, RAAS inhibitörleri ile kombine edilebilir. Kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler ve beta-blokerler gibi ilaçlar, kan basıncını daha etkili bir şekilde kontrol altına almak için kullanılabilir. Ancak, bu ilaçların kombinasyonunda dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir [19].

Medikal tedavi ayrıca, böbreklerdeki iskemiye bağlı olarak gelişen inflamasyonu azaltmaya yönelik tedavi seçeneklerini de içerebilir. Statinler, hem kardiyovasküler riski azaltmak hem de inflamatuvar yanıtı baskılamak amacıyla kullanılabilir. Aynı şekilde, antioksidan tedavi ve mitokondriyal koruma stratejileri, böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkı sağlayabilir [20].

### 2. Endovasküler Tedavi

Renal arter stenozunun ciddi olduğu durumlarda, medikal tedaviye ek olarak endovasküler müdahaleler düşünülebilir. Perkütan transluminal renal anjiyoplasti (PTRA), RVH tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir prosedürdür. PTRA, daralmış olan renal arterlerin balon kateter ile genişletilmesini sağlar ve kan akışını iyileştirir. Bu prosedür, özellikle fibromusküler displazi gibi aterosklerotik olmayan nedenlere bağlı stenozlarda etkilidir [21].

Endovasküler stent yerleştirilmesi, PTRA'nın yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilen bir yöntemdir. Re-



nal arter stentleme, darlığın tekrarlama riskini azaltır ve uzun vadeli kan basıncı kontrolünde etkinlik sağlar. Ancak, stentleme işlemi de komplikasyon riski taşır ve dikkatli hasta seçimi gerektirir [22].

### 3. Cerrahi Tedavi

Endovasküler tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı veya anatomik olarak uygun olmayan durumlarda cerrahi müdahaleler gündeme gelebilir. Renal arter baypas cerrahisi, ağır aterosklerotik darlıkların tedavisinde kullanılan bir seçenektir. Bu prosedür, kan akışını restore etmek için daralmış arterin bypass edilmesini içerir ve genellikle daha genç hastalarda veya endovasküler tedaviye uygun olmayan hastalarda tercih edilir [23].

Bazı vakalarda, nefrektomi (böbreğin cerrahi olarak çıkarılması) da düşünülebilir. Özellikle, tek taraflı renal arter stenozuna bağlı olarak fonksiyonunu kaybetmiş ve komplikasyon riski taşıyan böbreklerde bu yöntem uygulanabilir [24].

### 4. Destekleyici Tedavi

Tedavi stratejilerinin yanı sıra, İN ve RVH yönetiminde yaşam tarzı değişiklikleri ve destekleyici tedaviler de önemlidir. Diyet değişiklikleri, sodyum alımının kısıtlanması ve uygun sıvı alımı, kan basıncının kontrolünde yardımcı olabilir. Ayrıca, düzenli egzersiz ve sigara bırakma gibi sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri, hastaların genel sağlığını iyileştirir ve tedavi sonuçlarını olumlu etkiler [25].

Sonuç olarak, iskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyonun tedavisi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve her hasta için bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri belirlenmelidir. Medikal, endovasküler ve cerrahi tedavi seçenekleri, hastalığın ciddiyeti ve hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak dikkatlice değerlendirilmelidir.

## PROGNOZ VE KOMPLİKASYONLAR

İskemik nefropati (İN) ve renovasküler hipertansiyon (RVH), zamanında ve uygun tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlara yol açabilen, prognozu zorlayıcı hastalıklardır. Her iki durum da böbrek fonksiyon kaybı ve kardiyovasküler morbidite ile ilişkilidir, bu da hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir.

### 1. Böbrek Fonksiyon Kaybı

RVH ve İN'de tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş renal arter stenozu, böbreklerdeki kan akışını

sürekli olarak azaltır ve bu durum, ilerleyici böbrek hasarına yol açar. Renal iskemisi, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya ve nihayetinde kronik böbrek hastalığına (KBH) neden olur. Kronik böbrek hastalığı, ilerleyici bir seyir izleyerek son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açabilir [26]. Bu durumda, hastalar diyaliz veya böbrek nakli gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyabilirler.

### 2. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

RVH, sistemik hipertansiyonun önemli bir nedeni olduğundan, tedavi edilmediğinde ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar arasında sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve inme gibi durumlar yer alır [27]. Ayrıca, renovasküler hastalığı olan hastalarda genel kardiyovasküler risk artmıştır ve bu hastalar, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimine yatkındır. Kan basıncının kontrol altına alınmaması, bu komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını daha da artırır.

### 3. Hipertansif Kriz ve Akciğer Ödemi

Renovasküler hipertansiyonun komplikasyonlarından biri de hipertansif krizdir. Bu durumda, kan basıncı ani ve kontrolsüz bir şekilde yükselir, bu da acil tıbbi müdahale gerektirir. Hipertansif kriz, serebral hemoraji, akut böbrek yetmezliği ve akut miyokard enfarktüsü gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir [28]. Ayrıca, RVH'lu bazı hastalarda tekrarlayan akciğer ödemi atakları (flash ödem) görülebilir. Bu durum, özellikle kalp yetmezliği ile birlikte olan hastalarda ciddi bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar.

### 4. Tedavi Komplikasyonları

RVH ve İN tedavisinde kullanılan hem medikal hem de cerrahi yaklaşımlar, kendi içinde komplikasyon riski taşır. RAAS inhibitörleri gibi ilaçların kullanımı, özellikle bilateral renal arter stenozu olan hastalarda, akut böbrek yetmezliği ve hiperkalemi riskini artırabilir [10]. Aynı şekilde, endovasküler prosedürler ve cerrahi müdahaleler de kanama, enfeksiyon, vasküler yaralanma ve restenoz gibi komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Bu nedenle, tedavi planlanırken riskler dikkatlice değerlendirilmelidir.

### 5. Uzun Vadeli Prognoz

İskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyonun uzun vadeli prognozu, tedaviye yanıt, hastalığın ciddiyeti ve hastanın genel sağlık durumu gibi birçok faktöre

bağlıdır. İyi yönetilen vakalarda, böbrek fonksiyonları korunabilir ve kardiyovasküler riskler azaltılabilir. Bununla birlikte, hastalığın ilerlemesi durdurulamadığında, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler morbidite riski artar [11]. Bu nedenle, erken tanı ve uygun tedavi stratejileri, prognozu iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak, iskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyon, hem böbrek hem de kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi komplikasyonlar yaratabilen kompleks hastalıklardır. Bu durumların yönetiminde, komplikasyonların önlenmesi ve uzun vadeli prognozunu iyileştirilmesi için multidisipliner bir yaklaşım ve bireyselleştirilmiş tedavi planları gereklidir.

## SONUÇ

İskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarının kaybı ve kardiyovasküler komplikasyonlarla seyreden ciddi klinik durumlardır. Bu hastalıkların patofizyolojisi, renal arterlerdeki darlık ve bunun sonucu olarak gelişen hemodinamik ve biyokimyasal değişikliklere dayanır. Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin bu süreçteki merkezi rolü, tedavi stratejilerinin temelini oluşturur.

RVH ve İN tanısı, genellikle invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri ile konulmakta olup, ileri vakalarda dijital substraksiyon anjiyografi gibi daha invaziv teknikler kullanılmaktadır. Tedavi yaklaşımları, medikal tedaviden endovasküler müdahalelere ve cerrahi seçeneklere kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Her hasta için bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri belirlemek, tedavi başarısını artırmada ve komplikasyonları önlemede önemli bir faktördür.

Uzun vadeli prognoz, hastalığın ciddiyeti, tanı anındaki böbrek fonksiyonları ve uygulanan tedavi stratejilerinin etkinliği ile yakından ilişkilidir. Erken tanı ve uygun tedavi, böbrek fonksiyonlarının korunmasında ve kardiyovasküler risklerin azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, tedavi edilmediğinde veya yetersiz tedavi edildiğinde, bu hastalıklar yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilir ve mortalite riskini artırabilir.

Sonuç olarak, iskemik nefropati ve renovasküler hipertansiyonun yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve böbrek fonksiyonlarını koruma, kan basıncını kontrol altına alma ve kardiyovasküler komplikasyonları önleme hedefleri üzerine odaklanmalıdır. Gelecekteki araştırmalar, bu hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek için önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Brenner and Rector's. The Kidney 2008 Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. 1528-66.
2. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? J Am Soc Nephrol 2004;15:1974-82.
3. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431-42.
4. Zeller T. Renal Artery Stenosis: Epidemiology, Clinical Manifestation, and Percutaneous Endovascular Therapy. J Interven Cardiol 2005;18:497-50.
5. ÖZBEY, İ., (2017). Renal Fizyoloji, İskemik-Obstrüktif Nefropati ve Renovasküler Hipertansiyon. Güncel Üroloji (pp.23-39), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
6. Uzzo RG, Novick AC, Goormastic M, Mascha E, Pohl M. Medical versus surgical management of atherosclerotic renal artery stenosis. Transplant Proc 2002;34(2):723-5.
7. Saad A, Herrmann SMS, Eirin A, et al. Phase 2a clinical trial of mitochondrial protection (Elamipretide) during stent revascularization in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Circ Cardiovasc Interv 2017;10
8. Chade AR, Williams ML, Guise E, et al. Systemic biopolymer-delivered vascular endothelial growth factor promotes therapeutic angiogenesis in experimental renovascular disease. Kidney Int 2018;93:842-854.
9. Zeller T, Müller C, Frank U, Bürgelin K, Sinn L, Diehm N, et al. Clinical follow-up of patients undergoing percutaneous transluminal renal angioplasty. Catheter Cardiovasc Interv. 2004;61(2):207-13.
10. Textor SC, Taler SJ. Rediscovering renovascular hypertension. Hypertension 2019;74:1297-1299.
11. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. Am Heart J 2008;156:549-555.
12. Losito A, Gaburri M, Errico R, et al. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. Clin Nephrol 1999;52:339-343.
13. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, et al. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. Nephrol Dial Transplant 2012;27:1403-1409.
14. Pereira PG, Rabelo K, da Silva JFR, et al. Aliskiren improves renal morphophysiology and inflammation in Wistar rats with 2K1C renovascular hypertension. Histol Histopathol 2020;35:609-621.
15. Zhang X, Eirin A, Li Z-L, et al. Angiotensin receptor blockade has protective effects on the poststenotic porcine kidney. Kidney Int 2013;84:767-775.
16. Cooper EL, Xie Y, Nguyen H, et al. Early rapid decline in kidney function in medically managed patients with atherosclerotic renal artery stenosis. J Am Heart Assoc 2019;8
17. Textor SC, Lerman LO. The role of hypoxia in ischemic chronic kidney disease. Semin Nephrol 2019;39:589-598.
18. Abumoawad A, Saad A, Ferguson CM, et al. Tissue hypoxia, inflammation, and loss of glomerular filtration rate in human atherosclerotic renovascular disease. Kidney Int 2019;95:948-957.
19. Nargesi AA, Zhu XY, Conley SM, et al. Renovascular disease induces mitochondrial damage in swine scattered tubular cells. Am J Physiol Renal Physiol 2019;317
20. Kim SR, Eirin A, Zhang X, et al. Mitochondrial protection partly mitigates kidney cellular senescence in swine atherosclerotic renal artery stenosis. Cell Physiol Biochem 2019;52:617-632.
21. Eirin A, Herrmann SM, Saad A, et al. Urinary mitochondrial DNA copy number identifies renal mitochondrial injury in renovascular hypertensive patients undergoing renal revascularization: a Pilot Study. Acta Physiol (Oxf) 2019;226
22. Eirin A, Textor SC, Lerman LO. Novel therapeutic strategies for renovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2019;28:383-389.

23. Saad A, Herrmann SMS, Eirin A, et al. Phase 2a clinical trial of mitochondrial protection (Elamipretide) during stent revascularization in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10
24. Chade AR, Williams ML, Guise E, et al. Systemic biopolymer-delivered vascular endothelial growth factor promotes therapeutic angiogenesis in experimental renovascular disease. *Kidney Int* 2018;93:842-854.
25. Abumoawad A, Saad A, Ferguson CM, et al. In a Phase 1a escalating clinical trial, autologous mesenchymal stem cell infusion for renovascular disease increases blood flow and the glomerular filtration rate while reducing inflammatory biomarkers and blood pressure. *Kidney Int* 2020;97:793-804.
26. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med* 2019;24:164-189.
27. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol* 2017;33:557-576.
28. Prince M, Gupta A, Bob-Manuel T, Tafur J. Renal revascularization in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:58-63.

**KISIM 13**

**TIBBİ PROFESYONELLİK**



Abdullah YILDIZ, Ayşe KURTOĞLU, Berna ARDA

Bu bölüm tıp alanında profesyonelliğin ana belirleyicileri, tarihsel arkaplanı, profesyonellik kavramının bir bileşeni olarak mesleki etik değerler ile, tıbbın gündelik uygulamasında hasta özerkliği ve aydınlatılmış onam kavramını irdelemekte; mezuniyet öncesi ve sonrasında etik temeller üzerine inşa edilmiş bir profesyonellik kavramının önemine değinmektedir.

## TIP VE PROFESYONELLİK

Tıbbın, belki de en eski ve özel mesleklerden birisi olması nedeniyle henüz yazılı kuralların olmadığı dönemlerden itibaren hem profesyonel ve hem de aynı zamanda etik özellikler içeren bir yapıya sahip olarak geliştiği düşünülmektedir. Bunun bir ölçüde en mahrem ve en zor anlarını bir başkasıyla paylaşma zorunluluğunda kalan insanın bir başkasına güven duyma ihtiyacıyla önemli ölçüde belirlendiğini söylemek abartılı olmayacaktır. Ancak şüphesiz profesyonellik bununla sınırlı kalmamış ve daha da karmaşık bir yapıya evrilmiştir. Bu açıdan profesyonellikten bahsedildiğinde öylece yapılan tekil bir işten bahsedilmez. Örneğin önemli pek çok kavramın ortaya çıkmasında etkili olan Antik Yunan dönemine bakıldığında gündelik işlerin çokluğuna rağmen her iş sahibinin bir profesyonel olarak görülmediği belirtilmektedir. Bu açıdan o dönem için profesyonellikle ilişkilendirilen az sayıdaki uğraştan birisi de tıp; diğerleri müzik ve sanat, felsefenin gelişmesi ile filozoflara atfedilen entelektüel uğraşlar ve basit bir yontmanın ötesinde bilişsel bir çaba içeren heykeltraşlık gibi alanlardır.

“Profesyonelliği diğer uğraşlardan ayıran şey nedir?” sorusu sorulduğunda eski çağlarda bile öne çıkan bazı kavram ve özelliklerin ayırt edici olduğu söylenebilir. Örneğin antik dönem için hekimin profesyonel

kimliği açısından bir özet yapmak gerekirse zengin sayılabilecek bir içerik bulmak mümkündür. Başlangıçta tıp bilgisi bir aileye ya da gruba üye olmakla ve bu süreçte elde edilen bilgiyle kazanılabilmekteydi. Bu bağlamda Hipokrat Andı'nda bilginin kime ne şekilde aktarılacağı konusu önemli başlıklardan birisi olmuştur. Zamanla tıp bilgisi aile üyelerinin ötesinde hatta dışında da paylaşılmaya başlanmış; hekimlerin hocalarından uygun eğitim almaları gerektiği düşünülmüştür.

Antik dönemde önemli tıp okulları ya da ekolleri görmek olanaklıdır. Hekimler becerileri ve etik anlayışları nedeniyle onurlandırılmış, güven kazanmış ve daha fazla hasta edinmişlerdir. Toplumca kabul görmüş iyi davranışlar ve etik duyarlılık, doktorların hastaların güvenini kazanması için çok önemli bir öge olmuştur. Doktorların bilgi, beceri ve etik anlayışları ile kazandıkları kamusal güven adeta modern dönemdeki çalışma ruhsatı ya da diploma gibi işlev görmüştür. Şehir devletleri, hizmetleri karşılığında maaş alan hekimler görevlendirmiştir. Hekimler, işe alınmak için becerilerini ve geçmiş başarılarını kanıtlamak zorunda olmuştur. Birçok doktor, özellikle savaşlar sırasında becerilerine ihtiyaç duyulan yerlere seyahat etmiş ya da farklı tıp okullarını ziyaret ederek bilgi ve becerilerini arttırmışlardır.

Belli dönemlerde felsefi eğitim de önemsenen bir konu olmuş; felsefe hekimlerin daha iyi iletişim kurmasına ve toplumsal saygı kazanmasında etkili bir öge haline gelmiştir. Hekimler için mesleki kimliklerini tanıtmak ve kendilerini şarlatanlardan ayırmak da önemli bir başka konu olmuştur. Dolayısıyla hekim için profesyonellik konusunun bilgiye dayalı yetkinlik ve beceri, toplumla ilişkiler, etik ve güven gibi unsurlarla sıkı sıkıya ilişkili olduğu söylenebilir.

Bu aynı zamanda profesyonellik ve etik kavramlarının neden sıklıkla birlikte kullanıldıklarını da açıklayabilir.

Günümüzde ise profesyonelliğin daha karmaşık ve kurumsal bir anlama evrildiği görülmektedir. Ancak en genel tanımlamalara bakıldığında üzerinde uzlaşılmış gibi görünen bir içerikten bahsetmek mümkündür. Profesyonel meslekler, özel güç ve prestije sahip mesleklerdir. Toplum profesyonelleri örtük ya da açık bir biçimde ödüllendirmektedir. Çünkü profesyonel meslekler, toplumun sağlık gibi temel ihtiyaçları ve yarar oluşturmak gibi temel değerleriyle bağlantılı olarak edindikleri özel bilgi ve yetkinliğe sahiptir. Ayrıca profesyoneller kendilerine verilen salt maddi teşviklerin ötesinde ve üstünde, halkın hizmetine adanmış işlevler üstlenmektedir.

Profesyonel disiplinler arasında kimi özel farklılıklar olsa da ideal olarak profesyonel alanların sahip olduğu ortak bazı özelliklerden bahsedilebilir. Öncelikle profesyonel disiplinin bilişsel bir boyuta sahip olması beklenir. Bu, daha çok profesyonellerin işlerinde uyguladıkları bilgi ve becerilerle ilgilidir. Bu da kaçınılmaz olarak bu bilgi ve becerilerde ustalaşmak için gerekli eğitime odaklanmayı gerektirir. Yani profesyonel alanıyla ilgili uygun bir eğitime sahip olmalıdır. İkinci düzeyi etik boyut olarak değerlendirmek mümkündür. Profesyoneller bilgi ve hizmet üretim süreçlerinde toplum tarafından kendilerine tanınan ayrıcalığı haklı çıkaracak biçimde kendilerini etik açıdan denetleyen ve değerlendiren yapılara da sahip olarak bilinir. Diğer bir boyut olarak ise kendi ve diğer profesyonel alanlara ilişkin farkındalıktır. Profesyoneller, mesleklerini diğer mesleklerle dolaylı olarak karşılaştırır ve mesleklerinin (ve diğer mesleklerin) özerklik ve prestijlerini koruma ve sürdürmesinin önemini vurgular. Sonuçta farklı yaklaşımlardan bahsedilebilse de, bu boyutların birleşimi altında profesyonellik ortaya çıkmaktadır. Profesyonel alanlar üyelerine mesleğe bağlılık, kimlik, özel ilgi alanlarını paylaşan roller vererek toplum içinde bir toplum olma olanağı sunar.

Tıp açısından profesyonelliği ele aldığımızda ise tıba özgü bazı niteliklerin belirleyici olduğunu söyleyebiliriz. Ancak yukarıda da bahsettiğimiz üzere, tıbbın gerek en eski profesyonel disiplinlerden birisi olması, gerekse de etik duyarlılığının oldukça uzun bir geçmişinin bulunması bu konuyu kısaca bir bölümde ele almayı zor hale getirmektedir. Ayrıca profesyonellik kavramının geniş ve farklı kullanımlara sahip olduğunu ifade etmek mümkündür. Ancak yine de bazı temel noktalara değinmek yerinde olacaktır. Öncelikle tıp bir değer ve bilgi sistemi olarak profesyonelliğe ilişkin

önemli unsurlara sahiptir. Bu bağlamda profesyonellik, temelde sağlık hizmetlerinin en iyi şekilde nasıl organize edileceğini ve sunulacağını ele alır. Bu açıdan hekimler ve diğer sağlık profesyonellerinin yetkinliklerine ilişkin standartlarının belirlenmesi ve etik değerleri korumak için kolektif bir çabanın gösterilmesi birincil öneme sahiptir. Bunu sağlamak için bilimsel ve teknik beceriler edinilirken onlarla aynı öneme sahip biçimde etik duyarlılıkların kavranması gerekir. Bunu sağlamak için genellikle meslek örgütlerinin, yani ulusal hekim birliklerinin, uzmanlık derneklerinin dinamik bir biçimde kolektif faaliyetlerle yapacağı çalışmalar ve yaşam boyu eğitim önemlidir. Bu açıdan sağlık profesyonellerinin toplumun sağlık beklentileri karşısında nasıl bir hizmet sunabileceğini gözden geçirmesi, buna ilişkin standartlar oluşturması, yeri geldiğinde bunu topluma ya da politika yapıcılara iletmesi ve elbette uygulamak için bir araya gelmeleri son derece önemlidir. Bu açıdan profesyonellik bir taraftan hekimlere olan güveni artırır; diğer taraftan kaliteli sağlık hizmetinin de sigortası olarak iş görür.

Tıpta profesyonellik, uzun zamandan beri önemsenen konulardan biridir. Bununla birlikte, özellikle şekilsel ya da birtakım görevleri içeren listelerden ibaret bir profesyonellik anlayışı, son dönemde eleştirilen konulardan birisidir. Hatta bazı yazarlar mevcut profesyonellik söylemlerinin üzerine dikkatli düşünülmezse, hekimliğin uzun bir geçmişten bugünlere getirdiği birtakım değerlerinin bile aşınabileceğini iddia etmektedirler. Bu açıdan yerleşik ve içselleştirilmiş değer sistemlerinin varlığına vurgu yapılırken, bunlardan çıkarım yapabilecek bir profesyonel ve etik duyarlılığa duyulan gereksinime de değinilmektedir. Aksi halde alternatif değer sistemlerinin devreye girmesi söz konusu olabilir.

Günümüz için bu açıdan en önemli tehditlerden birisi sağlık profesyonelleri ile toplum ve bireyler arasında bilgi, beceri, etik ve güvene dayalı olarak kurulan ilişkinin aşınması halinde bütünüyle “tüketime” dayanan bir ticari ilişkinin ortaya çıkma riskidir. Bu bağlamda önemli bir hekim, filozof ve etikçi olan Edmund Pellegrino'nun modern dönemdeki profesyonellik düşüncesine ilişkin uyarıları ve önerileri dikkate değerdir. Pellegrino, tıpta profesyonelliğin diğer profesyonel disiplinlere göre etik açıdan ayırt edici bazı özellikleri olduğunu ve bunların unutulmaması gerektiğini belirtir: Sağlık profesyonelleri (görece) savunmasız insanlarla ilgilenir; hastalar genellikle bir derdi ve yarası olan veya acı çeken bireylerdir. Tam da bu nedenle profesyonellerin bilgilerine ve becerilerine bağımlıdırlar. Sağlık profesyonelleri belki de insanın varoluşsal açıdan en önemli değerleri olan yaşam, sağ-

lık, fiziksel ve zihinsel işlevselliklerine katkı sunmaya çalışır, acı ve ızdırabın dindirilmesi gibi en temel beklentileri ile ilgilenirler.

Hasta ve hekim ilişkisi oldukça özel bir ilişki biçimidir. Hastalar kimseye, bazen en yakınlarına bile, açmadıkları durumlarını hekime açar; muayene ve tedavi için hekimlere vücutlarının özel bölgelerine erişim izni verirler. Dolayısıyla bu ilişki kendine özgü bir yakınlık (ve güven) türü gerektirir. Ürolojinin bu bağlamda özel bir yere sahip olduğunu ifade etmek abartılı olmayacaktır.

Tüm bu durumlar düşünüldüğünde tedavi ilişkisi açısından çok önemli bir gereksinim ortaya çıkar: Hastalar profesyonellerin bilgi, beceri ve iyi niyetlerine güvenmek ister (ve güvenmelidir de); ilginç bir biçimde iyi bir tedavi ilişkisinin ortaya çıkabilmesi için hekim de hastasının kendisine güven duymasını ister.

Tıbbın çağlar boyunca getirdiği en temel özelliklerden birisi Pellegrino tarafından vurgulanmıştır. Bu belki de daha önce yukarıda ifade ettiğimiz tüketim ilişkisine dayalı ticarileşme ve hekimliğin değer yitiminin önündeki en önemli koruyucudur. Hekimler ve sağlık çalışanları, hastalarının yararına hareket edeceklerine ve hastalarının çıkarlarını kendi şahsi çıkarlarının önünde tutacaklarına söz verirler. Şüphesiz bu uyarı ve hatırlatmaların bazıları günümüz için belli açılardan eleştirilebilir. Ancak hekimin profesyonel kimliğinin sürdürülmesi, hekimlik mesleğinin bir meslek olarak saygınlığının korunması açısından bu öneri ve uyarıların dikkate alınması ve zaman zaman üzerine düşünülmesi, oldukça yararlı görünmektedir. Çünkü bunlar hekimin kim olup kim olmadığı ya da hekimliğin ne olup ne olmadığı gibi temel sınırlar için belirleyicidir. Yine sınırların belirlenmesi açısından hekimin profesyonelliğinin yanında hastasının özerkliğinin de temel bir sınır belirleme konusu olarak gündemde bulunması gerektiği unutulmamalıdır. Bu açıdan hekim hastasının özerkliğini koruyarak eylemlerde bulunurken, hastanın da tüm taleplerinin profesyoneller açısından tıbbi ve etik açıdan gerekçelendirilemeyeceği akılda tutulmalıdır. Bu çerçevenin sınırlarının profesyonellik ve etik duyarlılıkla belirlenebilmesi mümkündür. Bu açıdan hasta-hekim ilişkisinin ortak bir biçimde (hem hekim için hem de hasta için) hastanın yararına yönelik olduğu mesajı önemlidir.

## PROFESYONELLİĞİN TEMEL BİR BİLEŞENİ OLARAK TIP ETİĞİ

Etik, en yalın haliyle insanın ahlaki eylemlerinin yanı sıra bu eylemlerle ilgili temel kavramların (iyi-kötü;

doğru-yanlış vb.) felsefi olarak sorgulandığı oldukça geniş bir disiplindir. Bu yalın tanımlamada etik, görece teorik gibi görünse de tıp etiğinden bahsettiğimizde pratiğin ve gündelik uygulamaların oldukça belirleyici olduğu söylenebilir. Tıp ve etiğin birlikteliği üzerine düşündüğümüzde, bu birlikteliğin oldukça uzun bir geçmişi olduğunu söylemek mümkündür. Bu durum önemli ölçüde profesyonellik başlığında ele aldığımız tıp mesleğinin ve bu mesleğin ilgilendiği öznel(erin) özelliği ile ilişkilidir.

Profesyonel açıdan modern tıp etiği ve ilkeleri yeni kavramlar gibi görünse de en azından Hipokrates'den beri tıp etiğinin hekimlerin gündeminde olduğunu söyleyebiliriz. Tıbbın geçmişinden getirdiği ilkelerin veya yaklaşımların bazıları son derece önemlidir ve halen hekimlik değerleri için belirleyicidir. Örneğin hastalarımızın yararını ön planda tutmak, onların sırlarına saygı duymak ve saklamak, meslektaşlarımızla ilişkilerimize özen göstermek, ehil olmadığımız işlere kalkışmamak (ki buna günümüzde ürolojinin ilgilendiği bazı cerrahi müdahaleler örnek olarak gösterilmiştir) Hipokrat Andı'ndan günümüze ulaşan temel değerlerden bazılarıdır. Bunların yanında Hipokrat Andı dışında da Hipokrates'in eserlerinde hekimlerin ufkunu açan ve ahlaki sınırlarını belirleyen öneriler görmek mümkündür. Şüphesiz bunlardan en bilineni “yardım et ya da en azından zarar verme” şeklinde ilkeleşen ifadedir.

Tüm bu değerli ve uzun tarihsel geçmiş, “meslek etiği” diye bir kavramdan bahsedildiğinde ilk akla gelen alanlardan birisinin tıp etiği olmasını da anlaşılır kılmaktadır. Hekimlerin modern dönemde de bu değerleri sürdürmeleri, örneğin hekimlik andının modern versiyonlarının mezuniyet törenlerinde okunmaya devam etmesi de tıp etiğinin yerleşikliği ve tanınırlığı açısından önemlidir. Ancak daha da önemlisi tıp etiğinin ayrıca bir uzmanlık alanı olarak tıbbın içinde yer almasıdır. Bu açıdan tıp etiğinin tıbbın farklı eğitim dönemlerinde (lisans eğitiminden, uzmanlığa ve akademisyenliğe) eğitimin ve yetkinliğin önemli bir parçası olması tıp ve etiğin birlikteliğini perçinlemiştir. Tüm bunlar bir yandan neredeyse hiçbir meslek mensubunun muhatap olmadığı bazı ifadelerle (olumlu ya da olumsuz) hekimlerin maruz kalmasını da beraberinde getirmiştir. Örneğin, bir hekim bazen haklı ya da haksız bir biçimde “bir de Hipokrat Yemini içmişsiniz!” şeklinde bir ifadeyle karşı karşıya kalabilir. Bu noktada şu saptamayı yapmanın yerinde olacağını düşünüyoruz. Elbette etik bir mesleğin profesyonel kimliği, toplumla ve bireyle ilişkisi hatta hekimin yeri geldiğinde kendisiyle ilişkisi açısından oldukça belirleyicidir.



Etiğin etkisi ve yüklediği sorumluluğun da tek taraflı olmadığını hatırlatmak son derece önemlidir. Özellikle günümüzde özerk ve kendisi hakkında karar verecek bireyin bu kararlarına saygıya atfedilen haklı değer, etiği bir tür karşılıklılık ilişkisi içinde görmemizi zorunlu hale getirmektedir. Aksi halde modern etikte sıkça eleştirilen paternalizme geri dönme riski ile karşı karşıya kalabiliriz. Bu noktada pek çoğumuzun tıp etiği dendiğinde ilk aklımıza gelen ve biraz önce bahsettiğimiz Hipokrates'in "yardım et ya da en azından zarar verme" sözüne dönmenin uygun olacağını düşünüyoruz. Etik üzerine düşündüğümüzde bir ifade ya da olgunun değerlendirmesinde en önemli parametrelerden birisinin bağlam olduğu söylenebilir. Gerçekte Hipokrates'in ifadesinin de önü ve arkası okunduğunda aslında bu sözün bir bağlamı yansıttığı kolayca görülebilir: "Hastalık karşısında iki şeyi alışkanlık haline getir, yardım et ya da en azından zarar verme. Bu sanatın üç unsuru vardır; hastalık, hasta ve hekim. Hekim [tıp] sanatının hizmetindedir. Hasta, hastalıkla mücadelede hekim ile iş birliği yapmalıdır." Bu bağlamın içinde hem hekim, hem hasta hem de tıp sanatının yer aldığı görülmektedir. Bu içeriğin günümüz tıp etiğinin temel unsurları için öncül bir karaktere sahip olduğu kolaylıkla söylenebilir. Dolayısıyla meslek etiği olarak tıp etiği, hekim için birincil derecede bağlayıcı olsa da, etik bir ilişki sadece hekimin altından kalkabileceği bir şey olarak düşünülmemelidir. İyi bir etik ilişkinin ortaya çıkması için gerekli ortamın son derece önemli olduğu dikkate alınmalıdır. Bundan sonraki bölümde tıp etiği nedir, ne anlama gelir, bir hekim ve özellikle bir cerrah olarak ürolog için ilk anda akla gelebilecek temel etik ilgi alanları nelerdir gibi konuları kısaca da olsa ele almanın uygun olacağı düşünülmüştür.

## TIP ETİĞİ

Daha önce bahsettiğimiz gibi etik duyarlılık belki de insanın acısına duyarsız kalmayan ilk bireyin/hekimin eylemindeki özgeci reaksiyon kadar eskidir. Ancak modern dönemde tıptaki gelişmeler, bir özne olarak insanın toplumdaki konumundaki değişimi, dünya savaşları gibi trajediler ve günümüzde insanlığın karşı karşıya olduğu iklim krizi gibi sorunlar etiğin pratik açısından öneminin artmasına neden olmuştur.

Tıp etiğinin, tıp alanında yaşanan teknolojik gelişmelerin ve değişen ilişki biçimlerinin, hekimliğin sadece klinikle sınırlı kalmayıp aynı zamanda bir bilimsel araştırma alanı olarak da önemli bir yer edinmesi sonucunda önemli varoluşsal ve pratik sorunlara

cevap aramak, gerektiğinde yol gösterici olmak, bazen eleştirmek ve bazen de dönüştürmek için işlevler üstlenen bir disiplin olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Modern tıbbın en büyük çelişkisi, bir yandan insana sağladığı faydaların karşısında duyulan şaşkınlık bir yandan da bu gelişmelerin beraberinde getirdiği yeni sorunlarla uğraşmak zorunda olmaktır. İşte etik bu sorunlar karşısında aradığımız cevaplarla ilgili olduğu gibi, aslında hekimlik pratiğimizde farkında olduğumuz ya da bazen dikkatimizden kaçan, oysa her eylemimizle içinde yer aldığımız gündelik ilişkilerimiz açısından son derece önemlidir. Örneğin, COVID-19 pandemisinde bazı ülkelerde sorun haline gelen sınırlı kaynaklara kimin erişeceği konusu, temel bir etik sorun olarak dünya ölçeğinde tartışılan teorik ve pratik sorun olmuştur. Öte yandan gündelik yaşamında bir ürolog, demansı olan bir hastaya acil bir cerrahi müdahale uygularken onun "onamını nasıl alacak?" sorusu ile sıkça karşılaşabilir. Bu soruların çözümü kaçınılmaz olarak etik duyarlılık ve farkındalığın varlığını gerektirir.

Şüphesiz her hekimin her türden etik sorunu teorik düzeyde tartışıp çözmesini bekleyemeyiz. Çünkü bu gerçekçi bir beklenti değildir. Ancak iyi bir etik eğitimi ile hekimlerin gündelik pratiklerindeki pek çok etik sorunun ortaya çıkmasını önleyebileceklerini, ortaya çıkan etik sorunların da önemli bir kısmını çözebileceklerini bekleyebiliriz. Bu konulardan başlıcaları şunlardır: aydınlatılmış onam ve bununla ilişkili olarak karar verme kapasitesi, gizliliğe saygı ve mahremiyete özen göstermek, bir araştırmacı olarak hekimin araştırmacı olma ve klinisyen olma rollerine ilişkin farkındalığı ve yaşamın sonuna ilişkin karar verme süreçlerinin etik yönü. Bu konulara kısaca değinmeden önce etik sorunların ortaya konmasında ya da çözülmesinde önemli rolleri olan yerleşik bazı ilkelerden kısaca bahsetmek uygun olacaktır.

Daha önce bahsettiğimiz gibi etik oldukça geniş bir alan olmasına rağmen özellikle tıp alanında karar verme süreçlerinin kaçınılmaz baskısı bu alanı uygulamalı bir alan haline getirmektedir. Bu bağlamda karar verme süreçlerinin yönetilmesi açısından pratiğe dönük, yol gösterici yaklaşımların varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüz için farklı etik yaklaşımlardan bahsetmek mümkündür. Bunların farklı olgu ve durumlara yönelik uygulamalarından da bahsedilebilir. Bu bölümde tüm bu yaklaşımlardan bahsetmek olanaklı olmayacaktır. Yine de tıp etiği alanında yaygın kullanımı olan ve oldukça yerleşik hale gelmiş olan ilkeci yaklaşımdan bahsetmek uygun olacaktır.

Tıp alanında en yaygın bilinen ve genellikle farklı yaklaşımların kullanımına da olanak veren ilkeci eti-

ğin yerleşik ve kabul görmüş bir yaklaşım olduğu söylenebilir. Bu yaygınlık ve kabul görmenin en önemli nedenlerinden birisi bu yaklaşımın sunduğu ilkelerin pratik açıdan oldukça kullanılabilir olmalarıdır. Bu açıdan neredeyse her hekimin ya da sağlık çalışanının yakından bildiği yarar sağlama, zarar vermeme, özerkliğe saygı ve adalet ilkeleri ile bunlarla yakından ilişkili olan dürüstlük, gizlilik ve mahremiyete özen gibi ilkeler, etik sorunların analiz edilmesi veya çözülmesinde sıkça kullanılmaktadır. Yukarıda saydığımız başlıca etik konuların bu ilkelerle yakından ilişkisi vardır. Bu bağlamda etik ilkeler ve ilişkili oldukları temel konular aşağıdaki gibi özetlenebilir.

### Özerkliğe saygı ilkesi

Bu ilke, özerk bir bireyin kendisine ilişkin verdiği kararlara saygı duymayı vurgular. Dolayısıyla hastanın kendi değerleri ve tercihleri temelinde kendi sağlığına ilişkin tercihlerini ortaya koymasını ve bunlara saygı duymak olarak anlaşılmaktadır. Karar verme kapasitesi kavramı ile yakından ilişkili bir ilkedir. Bu ilkeyle yakından bağlantılı olan diğer kavramlar, aydınlatılmış onam, gizlilik ve mahremiyete saygı, hastalığa ilişkin bilgiler üzerine dürüstçe konuşmak şeklindedir. Aydınlatılmış onam ve karar verme kapasitesi konusuna bölüm sonunda daha ayrıntılı bir şekilde yer verilecektir.

### Zarar vermeme ilkesi

Tarihsel olarak en çok bilinen ve atıf yapılan ilkelerden birisidir. “Önce zarar verme” emperatif ifadesiyle özdeşleşmiştir. Bu ilke zarar vermemeyi, zararı önlemeyi vurgular. Ancak bilindiği üzere tıp uygulaması sırasında belli durumlarda kaçınılmaz olarak müdahalelerde bulunmak gerekebilir ve bu da içinde bir zarar ögesi bulundurur. Bu açıdan, zarar kaçınılmaz ise doğacak zararın mümkün olduğunca indirgenmesi anlamını da içermektedir.

### Yarar sağlama ilkesi

Bireylerin ve toplumun iyiliğine katkıda bulunacak eylemlerde bulunarak onların esenliğini arttırmayı amaçlamakla ilişkilidir. Genellikle tıp alanında yarar sağlama, uygun koşullarda zarar vermemenin ötesine uzanan pozitif bir eylem ya da müdahale ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Yarar sağlamaya odaklanırken bunun olası risk ve maliyetlerle dengesini gözetmek önemli bir gereksinimdir. Bunun yanında hekimler açısından uygun koşullarda hastanın yararına odak-

lanmak temel bir değer olarak uzun bir tarihsel geçmişe sahiptir.

### Adalet ilkesi

Faydaların, risklerin ve maliyetlerin adil bir şekilde dağıtılmasıyla ilgilidir. Sağlık hizmetlerinin sunumunda eşitlik ve adaleti vurgulamaktadır. Makro düzeyde sağlık hizmetlerine erişim konusu sağlık alanında adalet ile yakından ilişkilidir. Birey özelinde ise bireylerin haklarına saygı duyma ve ayrımcılık yapmamak gibi kavramlarla bağlantılıdır. Adalet ilkesinin sağlanmasında yasal düzenlemelerin de önemli rolü vardır.

Uygulamada, etik ikilemlerin varlığında bu ilkeler çatışabilir. Bu durumda olguya ve duruma özgü olarak sağlık çalışanlarının ilkeler arasında bir denge araması ve bulmaya çalışması beklenebilir. İlkesel olarak hiçbir ilke diğerlerinden üstün değildir. Hangi ilkeye ağırlık verileceği duruma özgü olarak değerlendirme gerektirir. Etik ikilemlerin olmadığı olağan durumlarda ise genel olarak ilkelerin gözetilmesi beklenmektedir.

## HASTA ÖZERKLİĞİ VE AYDINLATILMIŞ ONAM

İlkeler arasında hiyerarşik bir ilişki olmadığı belirtilse de özellikle modern tıp etiği ve uygulamaları açısından 20. yüzyılın ortalarından itibaren özerk bir bireyin kararlarının yaşama geçirilmesi ve buna saygı duyulması oldukça belirleyici olmuştur. Bu ilkenin yaşama geçirilmesi açısından da aydınlatılmış onam (bazı metinlerde aydınlatılmış olur, gönüllü oluru, rıza vb.) kavramı ve uygulamasının geliştiği söylenebilir. Üroloji gibi cerrahi yönü de belirgin bir disiplinde de bu kavramın oldukça önemli olduğu söylenebilir. Şüphesiz cerrahi disiplinler için aydınlatılmış onam konusu etik açıdan tek ilgi konusu değildir. Ancak aydınlatılmış onam konusunun cerrahi alana ilişkin etik konular ele alınırken temel bir başlangıç noktası olabilecek öneme sahip olduğu belirtilmektedir. Bu bağlamda, aydınlatılmış onamın özerkliğe saygının temel bir göstergesi olduğu ve hasta-hekim ilişkisi açısından da önemli bir başlangıç noktası olduğu vurgulanmaktadır.

Aydınlatılmış onam, hastalara bilinçli bir şekilde karar vermelerini sağlamak için riskleri, faydaları ve alternatifleri de dahil olmak üzere önerilen tedavilerde kapsamlı bilgi verilmesini içerir. Ancak onam, bilgi verilmesini içeren bir adımdan daha fazla anlama gelir. Bilgilendirmenin yanında bu bilginin hastaya ulaşması, hasta tarafından anlaşılması ve bir tercihin

(olumlu, olumsuz ya da zaman istemek vb.) ortaya konmasına olanak sağlanması diğer önemli adımlardır. Bu süreç, bir yandan hasta özerkliğini hayata geçirirken, öte yandan bu süreçte hasta ile hekim arasında ortaya çıkan olumlu iletişimin ve güven ilişkisinin hastanın memnuniyeti üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Bunların dışında ayrıca ülkelere göre değişmekle birlikte, yapılan işlemlerin yasallığı açısından da aydınlatılmış onam önemli bir konudur. Örneğin ülkemizde istisnai durumlar dışında elektif cerrahi işlemler için yazılı aydınlatılmış onam (muvafakat) alınması konusu, genç Cumhuriyetin ilk yasalarından biri olan Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarz-ı İcrasına Dair Kanun başta olmak üzere farklı yasal metinlerde yer alan bir konudur.

Aydınlatılmış onam süreçlerinde bilimsel içeriğin kapsamının, tıbbi durumun özelliğine göre değişmekle birlikte, dikkate alınması gereken bazı ortak noktalarından bahsetmek olanaklıdır. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi bilgilendirme, onam sürecinde önemli bir aşamadır. İlk aşama, hastaya önerilen işlem ya da ameliyatın gerekçesi, niteliği ve amacı, yararları ve olası riskleri, varsa uygulanabilir alternatif işlemler ve bunların olası fayda ve riskleri hakkında anlaşılır biçimde gerekli bilgi vermeyi içerir. İkinci önemli nokta, süreçte hastaya karşı anlayış sahibi olmak ve hastanın bu süreçte gönüllü olarak dahil olmasına özen göstermektir. Bu noktada önemli olan, hastanın verilen bilgileri anladığından ve onamının zorlama veya uygunsuz bir yönlendirme olmaksızın gönüllü olarak verildiğinden (ya da verilmediğinden) emin olmaktır. Diğer bir önemli konu ise tüm bu sürecin yazılı bir biçimde dokümanite edilmesidir.

Aydınlatılmış onam sürecinin uygun biçimde gerçekleştirilmesi, pek çok etik sorunu daha ortaya çıkmadan önlemek ve hasta-hekim ilişkisinin güven içinde yürümesini sağlamak açısından oldukça değerlidir. Ancak belli durumlar, aydınlatılmış onam sürecini etik açıdan karmaşık hale getirebilir. Hekimlerin bu durumların farkında olması bu sorunları çözmek açısından oldukça yararlıdır.

Özellikle hastayla uygun onam görüşmesini yapmaya olanak vermeyen acil durumlar bunlardan biridir. Bu tür durumlarda hastanın üstün yararına odaklanılarak onun iyiliği adına müdahalede bulunulması genel olarak kabul gören bir yaklaşımdır. Bunun dışında acil durumlarda aile veya hastanın yakını olan üçüncü kişilerin olanaklar dahilinde onam sürecine dahil edilmesi uygun bir yaklaşımdır.

İkinci önemli konu, karar verme kapasitesi değerlendirilmesidir. Genel olarak hekimlerin hastaların

onam alma süreçlerinde karar verme kapasitesini değerlendirebilecekleri bilinmektedir. Onam verme konusunda karar verme kapasitesi duruma özgü olarak değerlendirilir. Özellikle acil durumlarda karar verme kapasitesi açısından sorunun varlığında yine üçüncü kişilerin sürece dahil edilmesi önemli bir konudur. Demansı olan hastalar ya da daha önce geçirilmiş inmesi olup kendisini ifade edemeyen hastalar bu bağlamda dikkatle değerlendirilmelidir. Yine çocuklar da duyarlı gruplar içindedir. Çocuklara yapılacak tıbbi girişimlerde her ne kadar ailelerinin kararları belirleyici olsa da çocukların da yaşları ve bilişsel gelişimleri dikkate alınarak onam süreçlerine dahil edilmesi uygun bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Son dönemde göçler ve mültecilerin farklı ülkeler içerisinde yerleşim göstermeleri özellikle dil bariyeri gibi sorunları da gündeme getirmektedir. Bu bağlamda özellikle politika yapımcıların veya yöneticilerin dil bariyeri gibi sorunları azaltmak için tercüman tahsis etmesi de uygun bir onamın ortaya çıkması açısından dikkate değer bir konudur.

Tüm bunlar dışında burada bahsedilmemiş olsa da farklı ülkelerde farklı düzenlemelerin olabileceği konusunda hekimlerin farkındalığı önemlidir. Örneğin yasaların izin verdiği yerlerde terminal bir hastalığın varlığında hastanın daha önceden açıklamış olduğu talepler uygun koşullar altında dikkate alınmayı gerektirebilir.

Sonuç olarak aydınlatılmış onam süreci bir kağıt parçasına atılan bir imzadan çok daha fazla anlama sahiptir. Bu sürecin uygun yürütülmesi hastanın özerkliğine saygının altını çizirken, aynı zamanda etik ve profesyonellik açısından belki de en değerli şey olan güven ilişkisini geliştirip teşvik eder. Bu açıdan aydınlatılmış onam süreci, mesleki bütünlüğümüzü de koruyan etik bir gereklilik olarak ele alınmalıdır. Aynı bağlamda, profesyonelliğin mezuniyet öncesi tıp eğitiminde etik kavramı üzerine inşa edilmiş bir biçimde yer almasının, uzmanlık sürecinde ve sonrasında da güncel tutulması gereken sürekli eğitimin önemli bir parçası olmasının önemine dikkat çekmek isteriz.

## KAYNAKLAR

1. Harris EM. Many Ancient Greek Occupations, but Few Professions. In: Stewart E, Harris EM, Lewis DM, editors. *Skilled Labour and Professionalism in Ancient Greece and Rome*. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 29–67.
2. Göksel FA, Arda B. Moral değerlerin kökeni. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Etik Dergisi* 3: 45–47, 1996.
3. Arda B. Profesyonel hekim ya da yabancılaşma. *TÜSİAD Görüş*, 46:64–71, Ocak–Şubat 2001.

4. Larson MS. *The Rise of Professionalism: A Sociological Analysis*. Berkeley: University of California Press; 1979. x–xviii.
5. Wynia MK, Papadakis MA, Sullivan WM, Hafferty FW. More Than a List of Values and Desired Behaviors: A Foundational Understanding of Medical Professionalism. *Academic Medicine*. 2014 May;89(5):712–4.
6. Moskop JC. Professionalism: Responsibilities and privileges. In: Moskop JC, editor. *Ethics and Health Care: An Introduction*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. p. 126–37.
7. Pellegrino ED. Toward a Reconstruction of Medical Morality. *The American Journal of Bioethics*. 2006 Mar;6(2):65–71.
8. Russo RG. Introduction. In: *Medical Ethics*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2023. p. 1–4.
9. Hippocrates. Oath. In: *The Loeb Classical Library Hippocrates Vol I*. 4th ed. London & Massachusetts: William Heineman Ltd & Harvard University Press; 1957. p. 299–301.
10. Hippocrates. Epidemics-I. In: *The Loeb Classical Library Hippocrates Vol I*. 4th ed. London & Massachusetts: William Heineman Ltd & Harvard University Press; 1957. p. 165.
11. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. Introduction. In: Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ, editors. *Clinical Ethics: A Practical Approach to Ethical Decisions in Clinical Medicine*. 9th ed. e-book version: McGraw-Hill Education; 2022. p. 8–16.
12. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2013. 1–29 p.
13. Jones JW, McCullough LB, Richman BW. Informed Consent and Disclosure. In: *The Ethics of Surgical Practice: Cases, Dilemmas, and Resolutions*. Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 12–6.
14. Hallock JL, Rios R, Handa VL. Patient satisfaction and informed consent for surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017 Aug;217(2):181.e1-181.e7.
15. Cocanour CS. Informed consent: It's more than a signature on a piece of paper. *The American Journal of Surgery*. 2017 Dec;214(6):993–7.
16. Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun, Law No. 1219, Official Gazette No. 863, Date: April 14, 1928.



Güler BAHADIR

Toplumsal bir varlık olan insanın toplumsallığını sürdürebilmesinin temel koşulu diğer insanlarla iletişim içinde olmaktır. Bazı kişiler diğerleriyle daha fazla iletişim içinde olmayı severken, bazıları daha az iletişim kurmayı tercih eder. Ancak insanlar arasındaki ilişkinin temel belirleyicilerinden biri iletişimdir. Bu bölümde sırasıyla önce iletişimin temel kavramları açıklanacak, sonra hekim hasta iletişimine ve tıpta kötü haber verme başlıklarına değinilecektir.

## I- İLETİŞİMİN TEMEL KAVRAMLARI

*“Başkalarıyla ve kendimizle iletişim kurma şeklimiz, hayatımızın kalitesini belirler”*

*Tony Robbins (Amerikalı yazar)*

İletişim sözcüğünün İngilizcesi olan “communication” teriminin kökeni Latince “communicare” fiilinden gelmektedir, iştirak etmek, paylaşmak gibi anlamları vardır (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781405186407.wbiecc075>).

İletişim sözcüğü TDK (Türk Dil Kurumu) sözlüğünde “duygu, düşünce ya da bilgilerin akla gelebilecek her türlü yolla başkalarına aktarılması, bildirişim, haberleşme, iletişim” olarak tanımlanmıştır (<https://sozluk.gov.tr>).

Farklı açılardan iletişim sınıflandırmaları yapılabilir:

- İlişki sistemine göre: kişi içi (içsel) iletişim, grup içi iletişim, kitle iletişimi ve kişilerarası iletişim;
- Kod sistemine göre: sözlü iletişim, sözsüz iletişim, yazılı iletişim;
- Zaman ve mekân boyutuna göre: yüz yüze ve uzaktan iletişim;
- Bireyin konumuna göre: yatay iletişim, dikey iletişim;
- Etkilerine göre: olumlu iletişim, olumsuz iletişim.

Bölümün amacı doğrultusunda, bu kısımda sadece kişilerarası iletişim ve aynı bağlamda hekim-hasta iletişimi üzerinde durulacaktır.

Kişilerarası iletişim sürecinin temel öğeleri şunlardır: *kaynak* (iletişimi başlatan kişi), *mesaj* (iletişim içeriği-kaynaktan alıcıya gönderilen bilgi, düşünce ve duygular), *kanal* (kaynak ve alıcı arasında mesajın iletildiği yol), *alıcı* (kaynağın gönderdiği mesajın hedefi), *geri bildirim* (kaynak ve alıcı arasındaki geriye bilgi akışı), *gürültü* (iletişimin etkinliğini bozan her türlü etki). Aristoteles (M.Ö. 384-322), “Retorik” (Konuşma Sanatı) isimli eserinde, iletişimin üç temel öğesini konuşmacı, konuşma ve dinleyiciler olarak belirtmiştir (Zıllıoğlu, 2007, s.89). İnsan sosyal bir varlık olarak iletişim ihtiyacı içindedir. Kaynak konumundaki kişi anlatmak ve anlaşılacak ister. Bunun ilk koşuluysa kaynak ve alıcının aynı simge sistemini, örneğin aynı dili kullanıyor olmalarıdır. İletişim iki yönlü ise kaynak ve alıcı konumundaki kişilerin rolleri sürekli değişir.

Kişilerarası iletişim üzerinde etkili olan pek çok etken vardır. İletişimde olan kişilerin algıları, kişilikleri, değerleri, önyargıları, sosyo-ekonomik-kültürel durumları, iletişim becerileri, tutumları, duyguları, düşünceleri, toplumsal rolleri, zaman ve çevre vb pek çok etken kişilerarası iletişimi etkiler. Bireylerin kişilik özelliklerinin içe ya da dışa dönük olması; çekingen, saldırgan ya da girişken kişilik yapılarında olmaları da iletişimi doğrudan etkiler.

Kişilerarası iletişimin bileşenleri genel olarak **sözlü** (verbal) ve **sözsüz** (nonverbal) iletişim olarak tanımlanır. Duygu, düşünce ve bilgilerin sözlü bildirmesine sözlü iletişim denir. Sözlü iletişim konuşma (masal/öykü anlatma, telefonla konuşma, şarkı/türkü söyleme, şiir okuma, ders anlatma vb), dinleme, yazma ve okuma eylemlerini içerir ve sözcükler/

simgeler kullanılır, bu nedenle konuşma dili olarak da adlandırılır. Sözlü iletişimi etkili kullanabilmek için konuşulan dil, konuşma, dinleme, empati, soru sorma, geri bildirim vb diğer iletişim becerilerinde de gelişmek gereklidir.

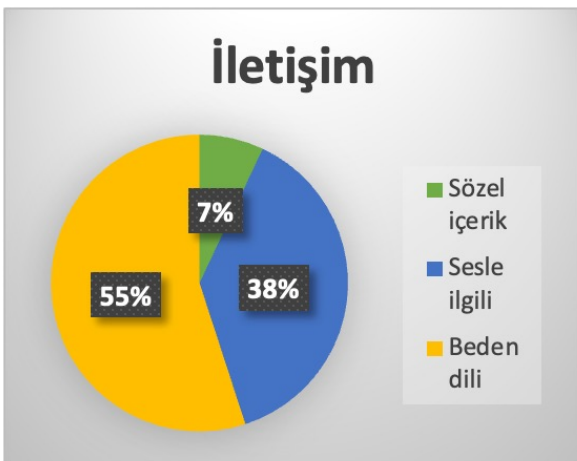
Sözlü iletişim *dil ile iletişim* ve *dil ötesi* iletişim olarak ikiye ayrılabilir. Dil ile iletişim, insanların duygu ve düşüncelerini sözcükler ya da simgeler yoluyla aktarma ve anlamlandırma biçimidir. Dil ötesi iletişim (paralinguistic) sesin niteliğiyle ilgilidir; ses tonu, sesin hızı, şiddeti, hangi kelimelerin vurgulandığı, duraklamalar vb. özellikler dil ötesi iletişim olarak tanımlanır. Dil ile iletişimde kişilerin “*ne söyledikleri*”, dil-ötesi iletişimde ise “*nasıl söyledikleri*” önemlidir (Dökmen, 2019).

Çok kişi tarafından bilinen Yunus Emre'nin aşağıdaki beytinde, sözlü dilin önemi çok güzel bir şekilde ifade edilmiştir:

“Söz ola kese savaşı, söz ola kestire başı  
Söz ola zehirli aşı, bal ile yağ ede bir söz”

Etkili iletişim kurmak isteyen kişiler sözcükleri seçerek kullanır. Seçerek kullanılan sözcükleri, ayrıca dil ötesi ve sözsüz iletişim öğeleriyle destekleyen kişiler etkili iletişim kurabilirler.

Yüz ifadesi (mimikler), göz teması, başın duruşu, beden duruşu (postür), el-kol hareketleri (jestler), ayak-bacak duruşları, dokunma, mesafe ve dış görünüş kişilerarası iletişimdeki sözsüz iletişimin temel öğeleridir. Bu nedenle, sözsüz iletişim deyince çoğu zaman beden dili akla gelir. A.Mehrebian bir mesajın toplam etkisinde beden dilinin %55, ses ile ilgili öğelerin %38 ve sözel içeriğin %7 etkisi olduğunu ortaya koymuştur (Pease 1997, s.10).



Bilgi olarak çok hakim olunan bir içerik, düşük, vurgusuz ve renksiz bir ses tonuyla, göz teması kurmadan, beden dilini etkin kullanmadan aktarıldığında dinleyiciler üzerinde %7 etki bırakabilir. Biri hiç konuşmasa bile, asık suratlıysa mutsuz olduğu ya da gülen ifadesinden mutlu olduğu tahmin edilebilir.

İçinde yaşanan kültür büyük oranda beden dilini şekillendirir. Her kültürün selamlaşma şekli, dokunma davranışları, göz teması kurması vb beden dili ifadeleri farklıdır. Ancak küreselleşmenin arttığı günümüz dünyasında, özellikle medya, sosyal medya, filmler vb iletişim kanalları aracılığıyla, pek çok kültür birbirinin beden dilinden etkilenmektedir. Hissettiği duyguyu toplumsal ortamda göstermek istemeyen biri, sözlerini kontrol etse de bedeni onu ele verebilir. Örneğin karşıdaki kişiye kızgınlık hisseden biri, sözel olarak sessiz kaldığında yüz ifadesiyle, bakışlarıyla ya da beden dilinin diğer özellikleriyle kızgınlık duygusunu dışa vurabilir. Bu durumda insanlar söyleneni değil, beden diliyle ifade edilen mesajı algırlar. Diğer bir deyişle, sözlü dil ile beden dilinin verdiği mesaj çeliştiğinde, beden dilinin verdiği mesaj esas alınır.

İletişim insanların birbiriyle karşılaştıkları ilk anda başlar ve ilk izlenim saniyeler içinde oluşur. Çoğu zaman ilk izlenim ya değişmez ya da çok zor değişir. İlk izlenimin birincil öğesi beden dilidir. Kişinin yüz ifadesi, göz teması, başın ve bedeninin duruşu, el-kol ve ayak-bacak hareketleri, tokalaşma şekli, karşıdaki kişi ile olan mesafesi, giyimi, kullandığı aksesuarlar ve takılar gibi pek çok özelliği ilk izlenimi olumlu ya da olumsuz yönde oluşturur. Aşağıda beden dilinin bileşenlerine kısaca değinilecektir.

**Yüz İfadesi (Mimikler):** Kültürel farklılıklara rağmen, altı temel duygunun yüz ifadesi tüm kültürlerde ortak olarak kabul edilir. Bu duygular mutluluk, üzüntü, iğrenme, korku, şaşkınlık ve öfke ifadeleridir. Birinin konuşurken gözlerini açması ya da kısması, kaşlarını kaldırması ya da çatması, çenesinin düşük ya kalkık olması vb yüzdeki tüm kasların hareketleri çeşitli anlamlar ifade edebilir. Rahat ve gülümseyen yüz ifadesi, etkili iletişim için önemli bir etkidir. Ancak bir üzüntüsünü paylaşan birini gülümseyerek dinlemek, anlatan kişiyi rahatsız edebilir ve güven sarsıcı olabilir, hatta kişi anlatmaktan vaz geçebilir.

**Göz Teması:** Beden dilinin en etkili öğelerinden biridir. Göz teması kurarak iletişimde olan iki kişinin, güvenli bir ilişki geliştirme ihtimali artar. Göz temasının doğallık içinde akması gerekir.

**Başın Duruşu:** Beden dili açısından önemli olan bir başka öğe de başın nasıl kullanıldığıdır. Örneğin birini dinlerken başı sallamak, kişiyi onaylamaktan çok beden diliyle dinlediğini belli etmektedir.

**Beden Duruşu (Postür):** Ayakta ya da otururken bedeninin aldığı duruş şekli, pek çok sözsüz mesajı iletir. Örneğin, ayaktayken dik ve düz bir duruş kendine olan güveni gösterirken, eğik bir sırt ve gözleri kaçırmak özgüvensizlik olarak yorumlanabilir.

**El-Kol Hareketleri (Jestler):** El ve kol hareketleri de sessizce çok fazla mesaj verir. Örneğin, göğüs hizasında çaprazlanan kollar iletişime kapalı ve savunucu bir tutumun göstergesi olabilir. Ellerin iki yana bele konulması saldırganlığı ifadesi olarak kabul edilir.

**Ayak - Bacak Hareketleri:** Ayak bileklerinin kilitlenmesi kapalı bir duruştur, olumsuz duygu ve tavır anlamını taşır. Bacak bacak üzerine atarak oturmak ve ayağı yavaşça sallamak can sıkıntısı belirtisi olabilir. Bacakları sandalyenin içine doğru (arkasına doğru) çekmek içsel gerginlik ve kaygı göstergesi olabilir.

**Tokalaşma Şekilleri:** Tanışma, karşılaşma, selamlaşma durumlarında el sıkışma veya tokalaşma diye adlandırılan bir davranış kalıbı vardır. Antik dönemlerden Babil, Yunan, Asur uygarlıklarından kalan taş kabartmalarda, vazolarda, heykellerde tokalaşma görüntüleri vardır. Tokalaşmanın ortaya çıkışında, karşıdaki kişiye güven mesajı verme amacı olduğu düşünülmektedir. Samimi bir tokalaşma, iletişim sürecinin olumlu başlamasına neden olurken, yapay bir tokalaşma iletişimin olumsuz başlamasına neden olabilir.

**Mesafe:** Araştırmalara göre kişilerarası iletişimdeki mesafeler dört bölgeye ayrılarak tanımlanmıştır: 1-Mahrem Alan (45 santimetreye kadar olan bölge); 2-Kişisel Alan (45 cm ile 1.2 metre arası); 3-Sosyal Alan (1.2 – 2.5 metre arası); 4- Genel Alan (2.5 metre sonrasındaki alan). Kişinin ancak en yakını olan kişilerin içinde olabileceği alanlar, mahrem ve kişisel alandır. İnsanlar kalabalık ortamlarda, mahrem ya da kişisel alanı içinde kalan yabancılardan rahatsızlık duyabilir.

**Giysiler, aksesuarlar, takılar:** Temiz, derli toplu ve özenli bir giyim tarzı; uygun aksesuar ve takı kullanımı, iletişim içinde olunan kişiler üzerinde olumlu etki yaratır. Keza saç, sakal, bıyık, el ve tırnakların bakımlı olması da olumlu izlenim oluşturur. Bulunulan ortama uygun giyim tarzını seçmek de olumlu etkiyi artırır.

Kişilerarası iletişimde önemli yeri olan dört önemli konu başlığı özetlenerek, bu bölüm tamamlanacaktır. Bu başlıklar dinleme, empati, geri bildirim ve iletişim engelleri başlıklarıdır

## Dinleme

Etkili iletişim için konuşma becerileri kadar, dinleme becerilerinin de gelişmiş olması gerekir. “Söz gümüşse sükût altındır”, “iki söyle bir dinle”, “iki kulağımız

bir ağzımız var, daha az konuşup daha çok dinleyelim diye” vb pek çok söz dinlemenin önemini vurgulamaktadır. Dinleme sadece kulak ile duymak değildir. Dinleme konuşmanın algılanma boyutunu oluşturur. Duyma (hearing), fiziksel bir süreçtir, doğal ve pasiftir. Dinleme (listening) ise, fiziksel, zihinsel ve psikolojik süreçleri içerir; aktif ve öğrenilen bir süreçtir; bir beceridir, hatta tutumdur.

Friedrich Schiller “*Karşınızdakini dinliyor musunuz, yoksa konuşmak için sıranızı mı bekliyorsunuz?*” demiştir. İnsanlar çoğu zaman gerçek anlamda dinlemezler ama **dinliyormuş gibi** yaparlar. O sırada da zihinleri kendi cümlelerini hazırlamakla meşgul olduğu için anlatan kişinin duygu ve düşüncelerini yeterince anlamazlar. Oysa iletişimin en temel amacı anlamak ve anlaşılacak olmalıdır. Dinleme becerisi etkisiz ve etkili dinleme olarak iki alt başlıkta ele alınabilir.

## Etkisiz Dinleme Çeşitleri

**Görünüşte Dinleme:** Aslında dinlememektir, sadece «**dinliyormuş gibi**» yapmaktır.

Dinleyici başka şeyler düşünür, zihnen o ortamda değildir.

**Seçerek Dinleme:** Algıda seçicilik yapan kişi, konuşmanın içinde sadece kendince önemli olan kısımlara dikkat eder.

**Saplantılı Dinleme:** Dinleyici konuşmacının ne söylediği ile ilgilenmez, örneğin sadece eleştireceği yerlere odaklanır.

**Savunucu Dinleme:** Dinleyici yapılan her konuşmayı kendine yönelik algılar ve aslında öyle olmadığını, düşünmediğini ya da yapmadığını kanıtlama çabası içine girer.

**Tuzak Kurucu Dinleme:** Konuşanın ne demek istediğini anlamak yerine, dinleyici adeta pusuya yatıp usta sorularla konuşmacının açıklarını yakalamaya çalışır.

**Yüzeysel Dinleme:** Dinleyici için genel konu ve içerik hakkında bilgilenmek yeterlidir.

Dinleyicinin konuşmanın ayrıntılarına, söylenenlerin arkasındaki anlama dikkat etmediği dinleme türüdür.

## Etkili Dinleme Çeşitleri

**Katılımcı Dinleme:** Kişilerarası iletişimde etkili dinlemenin temeli aktif katılımdır.

Dinleyen karşıdaki kişinin sözünü kesmeden dinlemesi, yeri geldiğinde duyduklarını tekrar etmesi, özümsemesi ve yansıtmasıdır.

**Edilgin Dinleme:** Dinleyicinin söylenen her şeyi dinlediği, ancak cevap vermediği, pasif konumda kaldığı



ğı dinleme türüdür. Dinleyici konuşmaya herhangi bir katkı yapmaz, yorumda bulunmaz sadece dinler.

**Yargısız Dinleme:** Anlamak için dinlemedir. Dinleyiciyi eleştiren içerik dahi olsa, söylenenleri tümüyle anlamaya çalışarak, yargılayıcı bir tutumdan uzak durarak dinler.

**Empatik Dinleme:** Konuşanın kendisini açması ve duygularını ifade etmesi için, kişiyi anlamak amacıyla yapılan etkin dinlemedir ve etkin dinlemenin temelini oluşturur.

**Etkin (aktif) Dinleme:** Yansıtımlı dinleme ya da açılımlı dinleme diye de adlandırılır

Sözlü mesajlar kadar sözsüz mesajların da dikkate alındığı, geri bildirim yapıldığı dinleme türüdür. Görünen mesajın arkasındaki gerçek mesajın ortaya çıkmasını sağlar. Etkin dinleme yapıldığında, konuşan kişide anlaşıldım duygusu oluşur, kişi anlattıklarıyla ilgili yeni farkındalıklar geliştirebilir. Sorunlarına çözüm bulabilir. Etkin dinleme yapmayı engelleyen etkenlerse kişinin algıları, bakış açısı, önyargıları, olumsuz dinleme alışkanlıkları ve kişilerarası ilişki dinamikleridir. Etkin dinleme için, dinleyenin bedeni konuşan kişiye yönelik olmalı, göz teması kurmalı, konuşanın sözlü ve sözsüz mesajlarına dikkat etmeli, konuşanın sözünü kesmeden dinlemeli, empatiyle duygularını anlamaya çalışmalı, cümlesi bitince soru sorarak netleşmeli. Etkili iletişim için etkin dinleme yapmak vaz geçilmez temel koşullardan biridir.

## Empati

Empati (empathy) Yunanca kökenli bir sözcük olan ve “içini hissetme” anlamına gelen “empathia” sözcüğünden köken almıştır. Yunanca “En-” ( iç, içine, içinde) ve “-patheia” (duygu, acı, hissetme, algılama) anlamındadır. Aynı duyguları hissetme olarak tanımlanabilir ve eş anlamlı olarak eşduyum, duygudaşlık, hemhal olmak terimleri kullanılmaktadır. Empati kavramı için Kızılderililere atfedilen ve yaygın olarak bilinen bir tanımlama olarak “*Komşun hakkında hüküm vermeden önce, iki ay onun makosenleriyle yürü!*” denmiştir. Empatik olmak için öncelikle karşımızdaki kişinin bir varlığı, bizden farklı değer yargıları ve inançları olduğunu bilmek ve bunu kabul etmek gerekir. Ancak “kabul etme” kavramı, karşımızdakinin söylediği her şeyi onaylama, ileri sürdüğü fikirlere katılma veya tüm yorumlarını kabullenmeyle karıştırılmamalıdır. Empati karşımızdaki ile özdeşleşmek, ona benzemek, sempati duymak değildir; onun bakış tarzını yakalamaya çalışma ve hissettiklerini anlama çabasıdır. Empati ve sempati kavramları sıklıkla karıştırılmakta ve birbirinin yerine kullanılabilmekte-

dir. Sempati (sympathy) Yunanca’daki “sympatheia” kavramından köklerini almıştır. Terimin anlamı “biriyle birlikte acı çekmek” tir (Dökmen,1997). Birine sempati duyan bir birey, o kişinin duygu ve düşüncelerinin aynısını yaşar, onunla birlikte mutlu olur onunla birlikte kederlenir. Adeta diğer kişinin kişiliği ile özdeşleşmiştir. Bu nedenle karşısındaki kişinin ihtiyaçlarına yardımcı olamaz. Çünkü kendi de aynı ihtiyaçları hisseder. Empati içindeki bir kişi ise karşısındaki kişinin duygu ve düşüncelerini anlayabilmesinin yanı sıra, ihtiyaçlarına da duyarlı olabilir, gerektiğinde yardımcı olabilir. Empati kavramı bilişsel, duygusal ve iletim boyutlarından oluşur (Dökmen, s.173-177, 2019).

Empatiyi **onlar, ben, sen** basamakları olarak üç temel basmağa göre ayırıp “Aşamalı Empati Sınıflandırması” olarak adlandıran Dökmen’in (2019) tanımlamaları şöyledir:

**Onlar basamağı:** “Senin sorunların karşısında toplum ne düşünüyor ve ne hissediyor?”

Bu basamakta tepki veren kişi, karşısındaki kişinin anlattığı sorun üzerinde düşünmez, sorunu anlatan kişinin duygu ve düşüncelerini anlamaya çalışmaz. Verdiği geri bildirim o ortamda olmayan üçüncü şahısların (toplumun) görüşlerini yansıtır. Soruna genellemeler ve atasözleri ile tepki verir. Örneğin, düşük gelirli ve geçim zorluklarından söz eden birine “har vurup harman savurma, az da olsa tasarruf yap, damlaya damlaya göl olur” der. Sorunu anlatan kişi anlattığı için pişmanlık duyabilir ya da gelen yorumla kendini suçlu hissedebilir.

**Ben basamağı:** “Senin sorunların karşısında ben ne düşünüyor ve ne hissediyorum?”

Kişi sorununu anlatan kişinin duygu ve düşüncelerini anlamaya çalışmak yerine, eleştirici bir tutum içinde akıl veren konumundadır. Bazen de “benim de benzer sorunum var” deyip, kendi dertlerini anlatmaya başlar. Sorununu anlatmaya çalışan kişi ketlenebilir, anlatmaktan vaz geçebilir. Bazı kişiler ise “bu sorunu yaşayan tek ben değilmişim demek” diyerek bir miktar rahatlatma yaşayabilir. Ancak yeterli düzeyde bir empati sağlanmamış olur.

**Sen basamağı:** “Senin sorunların karşısında sen ne düşünüyor ve ne hissediyorsun?”

Bu basamağı “gerçek empati” basamağı olarak tanımlamak uygun olabilir. Kişi konuşanın anlattığı sorun üzerinde toplumun ya da kendisinin düşüncelerini ifade etmez; akıl veren, eleştiren ve kendi dertlerini anlatan tutumlar yerine, anlatana odaklanır. Anlatan kişinin düşüncelerini ve duygularını anlamaya çalışır. Sonra da algıladığı düşünce ve duyguları kendi sözleri ile yansıtır. Örneğin, düşük gelirli ve geçim zorlukla-

rından söz eden birine, empatiyle algıladığı bunalmış olma halini, çözümsüzlük duygu ve düşüncelerini şöyle ifade edebilir: “yaşadığın geçim zorlukları nedeniyle, çözümsüzlük içindesin ve bunalmış hissediyorsun sanırım?” Anlaşılma duygusunu yaşayan kişi rahatlar ve iletişim çatışması yaşanmadan ilişki sürer.

Etkili iletişimde empatik olabilmenin önemi büyüktür. Empatiyle yaklaşılan kişi duygu ve düşünceleri anlaşıldığı için kendini iyi hisseder. Kişilerarası olumlu ilişkiler kurulur ve iletişim çatışmaları engellenmiş olur. Empati becerisini geliştirmek isteyen biri, öncelikle etkin dinleme yapmayı öğrenmelidir. Keza karşısındaki kişinin beden dili ve ses tonundan onun duygularını anlayabilmelidir. Anladığı duygu ve düşünceleri **sen basamağına** uygun şekilde ifade edebilmeyi geliştirmelidir.

## Geri Bildirim

İletişimin olabildiğince sorunsuz sürmesi için kaynak ve alıcı arasında geri bildirim (feedback) gerekir. Geri bildirim çift yönlü iletişim demektir. Geri bildirim zamanında (anında), davranışı tanımlayarak, yargılayıcı ve suçlayıcı olmadan, genellemelerden uzak durarak verildiğinde etkili olur. Yapıcı ve uygun şekilde verilen geri bildirimle doğru davranış desteklenir, yanlış davranış düzeltilir ve yanlış anlaşılımlar ortadan kalkar. Yapıcı geri bildirim verirken, olumlu cümleyle konuşmaya başlanmalıdır; genelleme yapmadan, yargılayıcı ve suçlayıcı olmadan, “yanlış” “hatalı” “kötü” vb sıfatları kullanmadan “geliştirilmesi gereken” terimini kullanarak davranış tanımlanmalıdır. Varsayımlarda bulunmadan, gözlemlere odaklanmaya özen gösterilmelidir. Önerilerle birlikte verilen geri bildirim kişiyi çok geliştirir.

Geri bildirim cümlelerini “Ben-dili” (I-message) ile ifade etmek etkili olur. “Sen-dili (You-message)” mesajlarında hedef konuşulan kişidir ve genellikle kızgınlık, suçlama, yargılama, aşağılama gibi olumsuz anlamlar içerir. Ben-dili mesajlarındaysa kişi karşısındaki suçlamadan, yargılamadan, genellemelerden uzak durarak kendi duygularını ifade eder. Özellikle olumsuz duyguları ifade ederken çok etkili olur. Ben-dili üç adımda tamamlanır:1. Sorun yaratan davranışın tanımlanması; 2. Bu davranışın kişi üzerindeki gerçek ve somut etkisi; 3. Duygu ifadesi. Sen-dili ve ben-diline ilişkin bir örnek vermek konunun netleşmesi için yararlı olabilir. Örneğin, konuşan iki kişiden biri diğerinin sözünün bitmesini beklemeden sürekli sözlerini kesiyorsa “hiçbir cümlemi tamamlamama izin vermiyorsun, sürekli sözümü kesiyorsun, çok kaba birisin vb” cümleler “sen-dili” mesajlarıdır,

yargılayıcı ve suçlayıcı bir dille verildiği için kişide suçluluk ve öfke duygularını oluşturabilir. Sen-dili mesajları davranışa değil kişiliğe yönelik olduğu için, suçlu hisseden kişi savunucu iletişimle “sen çok mu nazik birisin, sen de insanların sözünü kesiyorsun hep” vb bir suçlayıcı davranışla saldırgan ifadeler kullanılabilir. Aynı durumda ben-dili mesajı şöyle olabilir “konuşurken sözüm kesildiğinde dikkatim dağılıyor, söyleyeceklerimi unutuyorum ve bu nedenle sinirleniyorum”. Ben-dili mesajları özellikle duygu ifadesi içerdikleri için ve karşısındaki kişiyi suçlamadan, kişinin durumdan nasıl etkilendiğini gösterdiğinden dolayı, sorunun tırmanmasından çok çözülmesine neden olur. Geri bildirim vermek kadar almayı da öğrenmek gerekir. Yapıcı ve uygun olarak verilen geri bildirim sırasında konuşmacının sözünü kesmeden, savunucu iletişime geçmeden, söylediklerini önyargısız olarak anlamaya çalışmak önemlidir. Eğer kişi geri bildirim almak istemiyorsa bunu düzgünce ifade etmelidir.

## İletişim Engelleri

Kişilerarası iletişimi olumsuz yönde etkileyen etkenlere iletişim engelleri denir. İletişim engellerini iki grupta incelenebilir:

**1- Fiziksel ve teknik engeller:** Fiziksel mekan, mesaj, iletişim kanalı ve araçlar, dil, zamanlama ve kişilerin fiziksel durumlarıyla ilgili engeller olarak ortaya çıkabilir.

**2- Psikolojik ve sosyal etkenlerle ilgili engeller:** Kültürel farklılıklar, önyargılar, görüş farklılıkları, algılama farklılıkları, sosyokültürel farklar, bilgi düzeyi, statü farklılıkları, tutum ya da davranışlar ve iletişim tarzları olarak ortaya çıkabilir.

Tutum ve davranış tarzlarından kaynaklanan iletişim engelleri bir mesajın verilmesini ya da alınmasını olumsuz yönde etkiler, iletişimin kopmasına ya da yanlış anlaşılımlara neden olur. Thomas Gordon etkili anne-babalık eğitimi, etkili öğretmenlik eğitimi, etkili liderlik eğitimi, hasta doktor iletişimi vb başlıklarda bir seri etkili iletişim kitabı yazmış ve eğitimler yapmıştır. Gordon (1998), iletişim engellerini “kirli düzine (dirty dozen)” diye adlandırarak 12 başlık altında toplamıştır:

**1) Emir Vermek, Yönlendirmek:** Emir kipiyle kurulan cümleler bireyde korku, isyankarlık, kızgınlık gibi duygular oluşturabilir. Boyun eğme ya da isyan etme veya emredilenin tersini yapma şeklinde davranışlara yansıyabilir.

**2) Uyarmak, Gözdağı Vermek:** Emir vermeyi de içerecek şekilde içinde tehdit de barındıran mesajlardır. Kişi karşısındakine “...şöyle yap, yoksa sana...

yaparım” gibi gözdağı içeren cümleler söyler. Korku, boyun eğmeye neden olabileceği gibi, verilen gözdağı gerçekleştirilecek mi acaba diye kişi denemeye de girişebilir.

3) **Ahlak Dersi Vermek:** Konuşurken ahlak kurallarını, dini ve sosyal normları dayatarak “-meli, -malı” eklerini fiillerin sonuna ekleyerek yapılan konuşmalardır. Kişide kaygı oluşabilir, açık ve dürüst iletişim bozulabilir.

4) **Öğüt Vermek, Çözüm ve Öneri Getirmek:** Öğüt talep etmeyen bir kişiye öğüt vermek, kişiye kendi sorunlarını kendi kendine çözebilme gücü olmadığı mesajını verir.

5) **Nutuk Çekmek, Mantıklı Düşünceler Önermek:** Mantıklı düşünceler önermek, bireye kendisinin mantıksız ve bilgisiz biri olduğu hissini uyandırabilir; yetersizlik hissedebilir ve bireyde küsmeye, içe kapanma gibi davranışlar ortaya çıkabilir.

6) **Yargılamak, Eleştirmek, Suçlamak:** Olumsuz değerlendirmeler bireyin benlik saygısının zedelemesine neden olur ve onu karşı eleştiri için kıskırtır. Bireyler değerlendirilme korkusu ile düşünce ve duygularını saklarlar. Sıklıkla olumsuz değerlendirilen biri sevmediğini, işe yaramadığını düşünebilir.

7) **Övmek, Aynı Düşüncede Olmak, Olumlu Değerlendirme Yapmak:** Bireyin benlik kavramına uymayan, yersiz yapılan olumlu bir değerlendirme ya da övgü kızgınlık uyandırabilir. Kişi bunu kendini yönlendirmek için yapılan bir kurnazlık olarak yorumlayabilir. Ayrıca başkalarının yanında övülmek bireyi utandırabilir. Çok övülen bireyler buna alışıp ve sürekli övülmeye gereksinim duyabilirler.

8) **Ad Takmak, Alay Etmek:** Alay edilen kişi kendini değersiz hisseder, öfkelenir; aşağılanma duygusu özgüven eksikliğine neden olabilir. Kişiye en güzel hitap biçimi onun adıdır.

9) **Yorumlamak, Analiz Etmek, Tanı Koymak:** Bu tür iletişimler bireye davranışlarının nedenlerinin başkalarının bilindiğini düşündürür. Yapılan analiz veya yorum doğruysa, birey kendini açıkta kalmış, utanmış hissederken; yanlışsa, yersiz öfkelenebilir.

10) **Güven Vermek, Avutmak, Teselli Etmek:** Karmaşık duygular yaşayan bireylere güven vermeye çalışmak onda anlaşılmadığı izlenimini uyandırır. Avutucu ve teselli edici iletiler, birey tarafından duygularını değiştirmesi gerektiği şeklinde anlaşılabilir ve bazen düşmanca tepkilere neden olabilir.

11) **Soru Sormak, Sınamak, Çapraz Sorgulamak:** Sorunu olduğu zaman bireye sorulan sorular güvensizlik ve kuşku uyandırır. Bu soruların onu tuzağa düşürmek için sorulduğunu düşündürür. Bazen de birey bunu bir gözdağı olarak algılayabilir.

12) **Sözünden Dönmek, Oyalamak, Konuyu Saptırmak, Şakacı Davranmak:** Oyalamak, sözünden dönme, bireyde hayal kırıklığı yaratır. Konuyu şakaya vurmak veya saptırmak, ciddi bir sorununu ileten birinde hafife alınma, incinme, itilmişlik gibi duygular yaratabilir. Güven duyguları sarsılabilir.

Özetle, sözlü ve sözsüz iletişim becerilerini etkili kullanan kişiler sosyal çevreleriyle kaliteli ilişkiler geliştirirler, daha az çatışma ve anlaşmazlık yaşarlar. Dil ve dil ötesi sözlü iletişim becerilerini etkili kullanmayan; beden dili, dinleme, empati, geri bildirim verme becerileri gelişmemiş olan, iletişim engelleri kullanarak iletişim kurmaya çalışan kişiler ise sosyal çevreleriyle zorlayıcı ve kalitesiz iletişim içinde olurlar.

## II- HEKİM HASTA İLETİŞİMİ

*“Bilge bir adam gibi düşün, ama halkın diliyle iletişim kur”*

*William Butler Yeats*

*(1923 Nobel Edebiyat Ödülü sahibi İrlandalı şair ve oyun yazarı)*

Tıpta iletişim sosyal ortamda kurulan iletişime göre bazı farklı özellikler gösterir. Tıp alanı doğası gereği genellikle hastalıklarla, acil durumlarla, krizlerle vb uğraşılan bir alan olduğu için, stresin çok yüksek olduğu ortamlardan oluşur. Tıp, insanların hastalıkları /sorunları nedeniyle iyileşmek ya da sorunlarını çözmek için başvurduğu ve hekimin tanı koyup tedavi ettiği/sorunların çözümü için uğraştığı bir alandır. Diğer deyişle, çare arayanla çare bulmaya çalışan arasında asimetrik yapıda bir ilişkinin söz konusu olduğu bir ortam vardır. Bu nedenle çare arayan için genellikle pozitif ayrımcılık yapılır ve iletişimi başlatma, sürdürme sorumluluğu hekimdedir. Ortamın normlarını hekim belirler. Hekimin hasta ve yakınlarıyla etkili iletişim kurma becerilerini geliştirmesi gerekir. Ayrıca, zor hasta ya da zor durum olarak tanımlanan durumlarla başa çıkma becerilerini geliştirmesi de hekimin işlerini kolaylaştırır.

Binlerce yıldır süren hekim-hasta ilişkisinde geçmişte hekim mutlak otoriteydi. Bu geleneksel sağlık sisteminin yapılanmasının doğal sonucuydu. Geleneksel sağlık modelinde merkezde yer alan hekim, hastasıyla etkinlik-edilgenlik ilişkisi biçiminde bir etkileşime girerdi. Hekim tanı ve tedaviyi belirlerdi. Hastaya düşen rol hekimin tedavi planına uymaktı. Bu tür hekimlik modeli **paternalist (babacıl) model** diye tanımlanır. Yirminci yüzyılın ortalarından beri toplum içinde, aile içinde roller değişirken tıpta da değişimler başladı. Zaman içinde paternalist hekim rolü, hasta merkezli, biyopsikososyal yaklaşımı gerektiren ve işbirliği yapan

hekim rolüne doğru değişim gösterdi. Karşılıklı katılım temelinde değişen hekim-hasta iletişimi, hasta hakları ve hekim hakları kavramlarının da gelişmesiyle, 1950'lerden günümüze doğru hekim ve hastanın birlikte çalıştıkları, haklar temelinde karşılıklı katılıma göre yeniden tanımlanmıştır. Bu tanımlamada artık merkezde hasta vardır. Hasta kendisine yapılacak girişimler için onamı alınan, tanı ve tedavi protokolleri hakkında bilgilendirme hakkına sahip olan kişidir. Mahremiyet hakkı nedeniyle, hekim hastasıyla ilgili bilgileri kendi rızası olmadan açıklamamaya özen gösterir. Bilgilendirme süreçlerinin önem kazanmasıyla birlikte, hekim-hasta iletişimi de daha önemli hale gelmiştir. Hastayla etkili iletişim kurulduğunda, sadece anamnezle % 70-80 oranında doğru tanıya gidilebilmektedir. Hekim-hasta arasında güven duygusu geliştiği için, tedaviye uyum oranı yükselmektedir. Bu durum hasta ve hekim memnuniyetini arttırmakta, hekimleri yasal mercilere, mahkemelere şikayet oranı ve şiddet azalmaktadır.

### Hastayla İletişimin Püf Noktaları

- Görüşme ortamı için mahremiyeti sağlayın.
- Görüşmeyi sessiz ve sakin bir mekanda yapın.
- Hastayı gülümseyerek karşılayın.
- Kendinizi tanıtır.
- Hastanın adını öğrenin, görüşme sırasında kullanın.
- Hastanın kaygılarını azaltmak için küçük bir sosyal sohbetle başlayın.
- Konuşurken göz teması kurun ve sürdürün.
- Yalın ve anlaşılır bir dille, duyulabilecek bir ses tonuyla, tane tane konuşun.
- Hastanın hikayesini merak edin ve dinleyin.
- Konuşmayı ilgili yönler yönledirin.
- Gerektiğinde açık uçlu sorularla konuyu derinleştirin.
- Hastanın soru sormasına fırsat tanıyın.
- Kendi beden dilinizin farkında olun ve hastaların beden dillerinin anlamlarını bilin.
- Dinleyin ve dinlediğinizi beden dilinizle gösterin.
- Görüşme boyunca empatik olun.
- Verdiğiniz bilgileri özümsemesi ve anlaması için hastaya zaman verin.
- Hasta panik halindeyse bilgilendirme yoluyla sakinleşmesini sağlayın.
- Bilgilendirmeleri maket ve şemalar aracılığıyla yapmanız anlaşılmayı kolaylaştırır.
- Geri bildirim verin ve alın, anlattıklarınızın doğru anlaşıldığına emin olun.
- Yapılacak işlemler, izlenecek yol ve tedavi konusunda bilgilendirin.
- Görüşmenin sonunda hastaya soruları olup olmadığını sorun ve yanıtlayın.
- Basılı materyal, broşür veya doğru bilgilenebileceği web sitelerinin linklerini verin.
- Tekrar görüşülecekse, tarih ve saati yazılı olarak verin.
- Uzun süreli takip gerektiren bir durum varsa, hastanın sizinle nasıl iletişim kuracağı konusunda bilgilendirin ve vedalaşın.

### Yapılmaması gerekenler:

- Tıbbi terminoloji kullanmayın.
- Sık sık saate bakmayın.
- Aceleniz var gibi görünmeyin, aceleniz varsa görüşmeyi önceden erteleyin.
- Eliniz kapı kolunda veya ayağınız dışarıdayken konuşmayın.
- Çeşitli nedenlerle görüşmenin kesintiye uğramasına izin vermeyin.
- Muayeneye başlar başlamaz bir reçete yazmayın.
- Açıklama olarak uzun nutuklar atmayın, ders verir gibi davranmayın.
- Apatik olmayın.

**Son söz:** İletişimde altın anahtarın insani yaklaşım olduğunu ve etkili iletişim için çaba gerektiğini her zaman hatırlayınız!

### III- TIPTA KÖTÜ HABER VERME

*“Kötü haber verme işi bizim profesyonel beceri ve yeteneklerimizin tamamının test edileceği bir zemindir. Eğer kötü yaparsak hasta ve ailesi bizi asla affetmeyecek (never forgive); ama iyi yaparsak bizi asla unutmayacaktır (never forget)”*

R.Buckman (1992)

En temel hasta haklarından biri tanı, tedavi ve prognozla ilgili gelişmeler konusunda hastayı bilgilendirmektir. Yapılan araştırmalar hastaların tanı ve tedavi bilgilerini öğrenmek istediklerini göstermektedir. Ülkemizde Özkırış ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, “tıp eğitimi sırasında veya sonrasında, ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım hakkında bir eğitim gereklidir” ifadesine hekimlerin %94.4’ü (n=287) katılmıştır. Yine aynı çalışmada hastanın tanısı ne olursa olsun, tanıyı, tedavi seçeneklerini, prognozu öğrenme hakkı olduğu düşüncesine katılma oranları %90 ve üzerinde bulunmuştur. Hastalık sürecinde bazen iyi bazen kötü haberler verilir. İyi haber hasta ve ailesi kadar hekimi de mutlu eder. Ancak olumsuz bilgi ve kötü

haber, hem bilgiyi alan hasta ve ailesi için, hem de haberi veren hekim açısından zorlu bir süreçtir. Kötü haber “kişinin geleceğe bakışını ciddi olarak değiştirecek haber”; “haberi aldıktan sonra kişide bilişsel, duygusal ve davranışsal bozukluklar ortaya çıkaran bilgi” olarak tanımlanmıştır. Ayrıca “haberi alan kişi için artık hiçbir şey eskisi gibi olmayacaktır”, “kimsenin almak istemediği ve kimsenin vermek istemediği haber” gibi tanımlamalar da vardır. Kötü haber alan kişide olumsuz duygular ve gelecek kaygıları ortaya çıkar. Kötü haberi vermek durumunda kalan hekim için de süreç zordur. Ülkemizde Anuk ve ark.(2022) tarafından yapılan çalışmada da belirtildiği üzere, hekimler haberi vereceği hasta ya da hasta yakınlarının yaşayacağı olumsuz duygularla başa çıkmaya ilgili kaygılar duyabilir. Ayrıca kötü haberi verme sürecinde, hekimlerin kendi duygularıyla ve ölümle ilgili kaygı ya da korkularıyla yüzleşmeleri önemli zorluklardan biridir. Örneğin bu çalışmada, kötü haber vermeye kısa süre ayıranların ölüm kaygıları ve korkuları anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur.

Kişi kötü bir haber aldığı anda, duygusal olarak incinebilir ve savunmasız durumdadır. Olumsuz bir tanı ya da prognozda ki olumsuz gelişme, hastaya (bazen de hasta yakınına) gereken özen gösterilerek, empatik ve duyarlı bir tutumla açıklanmalıdır. Doğru, uygun ve standart bir tarzda kötü haber vermek için geliştirilen protokollerden, yaygın olarak kullanılanlar şunlardır:

- Altı adımlık protokol (Buckman R, 1992)
- SPIKES (Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale AE, Kudelka AP, 2000)
- ABCDE (Vandekieft G. 2001)
- BREAKS (Narayanan V, Bista B, Koshy C. 2010)
- GRIEV\_ING (Hobgood C, Harward D, Newton K, Davis W. 2005)

Bu kısımda en yaygın kullanılan SPIKES ve ölüm haberi vermek için kullanılan GRIEV\_ING protokolleri tanıtılacak ve tüm protokollerin ortak özelliklerine değinilecektir.

Baile ve ark.(2000), tarafından geliştirilen **SPIKES** Protokolü:

**S** = Görüşmeyi yapılandırma, ortamı oluşturma ve dinlemeye hazırlanma (Setting)

**P** = Durumu ve hastalığının ciddiyetiyle ilgili hastanın algısını öğrenme (Patient's perception of condition and seriousness)

**I** = Hastanın neyi ne kadar bilmek ve öğrenmek istediğini araştırma, bilgi vermeye hazırlanma (Invitation from patient to give information)

**K** = Bilgi-tıbbi gerçekleri açıklama (Knowledge - explaining medical facts)

**E** = Hastanın duygularını araştırma ve verdiği tepkilerle empatik olma (Explore emotions and empathize as patient responds)

**S** = Tedavi stratejilerini belirleme ve özetleme (Strategy and summary)

Hobgood ve ark.(2005) tarafından acil servislerde ölüm haberi vermek için geliştirilmiş olan **GRIEV\_ING** Protokolünün özellikleri şöyledir:

- **G** - Hekim aile bireylerini sessiz ve sakin bir ortamda bir araya getirir (Gather -Bir araya toplamak)
- **R**- Hekim hastaya destek olacak aile, arkadaş, din görevlisi vb gibi kişilerin desteğini sağlar ve kendisine destek olacak sağlık çalışanını da ölüm haberi verme sürecine dahil eder (Resources -Kaynaklar)
- **I**-Hekim kendini tanıtır, odada bulunanların ölen kişiyle olan akrabalıklarını/ yakınlıklarını öğrenir. Ölen kişinin ismini kullanarak ailenin durumla ilgili bildiklerini öğrenir (Identify- Tanımlamak)
- **E**- Acil servisteki süreçle ilgili kısa ve net bilgi verip, son durumu anlatır (Education-Eğitim)
- **V**- Ölüm haberini belirsiz ifadelerden kaçınarak, açık ve net olarak doğrular (Verify -Doğrula)
- **\_** Aileye ölüm haberini sindirmeleri ve duygularını yaşamaları için zaman tanır, sakince bekler (Space-Boşluk)
- **I**- Ailenin soruları olup olmadığını öğrenir (Inquire -Bilgi alışverişi)
- **N**- Cenaze işlemleri ve kişisel eşyalar konusunda gerekenleri söyler. Aile isterse ölen yakınlarını görmelerini sağlar. Organ bağışı konusunu çok özenle, hasta yakınlarını duygularını incitmeden açar ve konuşur (Nuts and bolts -Temel görevler)
- **G**- Hekim iletişim için gereken bilgileri (telefon numarası vb) verir ve ailenin soruları varsa yanıtlar (Give -Ver)

### Kötü haber verme protokollerinin ortak noktaları:

- Haberi verecek hekimin kendini ve ortamı hazırlaması
- Yeterli zaman ayırması
- Sözlü ve sözsüz iletişim becerilerini etkili kullanması
- Empatik bir tutum içinde olması
- Hasta ve/veya hasta yakınının soru sorabilmesine fırsat vermesi
- Kişiyi duygularını ifade etmesi için teşvik etmesi
- Tanı ve tedavi sürecinde izlenecek yol haritası konusunda bilgilendirmesi

Kötü haber verme sırasında kurulan iletişim hastanın ruhsal durumunu ve tedaviye uyumunu belirlemede kritik bir öneme sahiptir. Haberi vermeden önce hekim kendini ve ortamı hazırlamalıdır. Ses tonunu ayarlayarak, sözel içeriği anlaşılır bir dille iletirken, göz teması ve beden dilini etkili kullanabilmeli, empatiyle etkin dinleme yapabilmelidir. Sonraki adımları da hastanın adımlarına uygun olarak sürdürmelidir. Hastanın ne bildiğini ve neyi ne kadar bilmek istediğini öğrenmeden deyim yerindeyse “damdan düşer gibi” bilgi verilmeye başlanmamalıdır. Hastanın duygu ve düşünceleri anlamaya özen göstermek gerekir. Özenle ve hastayı merkeze alarak yapılacak bilgilendirmede, haber ne kadar kötü olursa olsun hasta kendini **güvensiz** hissetmeyecektir.

Kötü haber vermeyi 2K-4N adımlarıyla tanımlamak açıklayıcı olacaktır. Yani kötü haberi “**Kim? Kime? Nerede? Ne zaman? Ne? Nasıl?**” söyleyecek. Kötü haber verme protokollerinin temel özellikleri göz önüne alınarak, kötü haber verme sürecinde hekimin izlemesi uygun olan yol haritası şöyledir:

- **Kötü haberi kim vermelidir?** Güven ilişkisi kiminle kurulduysa kötü haberi o hekim vermelidir. Bu hekim hastayı ya da aileyi de tanıyan, iletişim içinde olan hekimdir.
- **Kötü haberi kime vermelidir?** Hastanın kendisine mi yoksa yakın(lar)ına mı? Eğer hasta erişkin ve ruh sağlığı açısından demans, psikoz ve zeka geriliği vb dezavantajlı grupta değilse tanı, tedavi ya da süreçteki olumlu/olumsuz gelişmelerle ilgili bilgilendirme hastanın kendine yapılmalıdır. Ancak hasta daha önceden, tanı ve tedavi bilgilerini öğrenmek istemediğini yasal olarak geçerli bir belge ile beyan ettiyse, bilgi yakınlarına verilebilir. Toplumumuzdaki ailelerin çoğu koruyucu bir yaklaşımla, hastadan tanıyla ve tedaviyle ilgili kötü haberi saklamaya çalışırlar. Genellikle ailelerin gerekçeleri, durumunu öğrendiğinde hastanın moralinin ve tedaviye uyumunun bozulacağı korkusudur. Öte yandan, hastanın bilgilendirilme hakkı kadar, mahremiyet hakkı da önemlidir. Hastaya ilişkin bilgilerin kendi dışında başkalarıyla paylaşılması, mahremiyet ihlaline girebilir ve hastanın açacağı malpraktis davalarına dahi neden olabilir.
- **Kötü haberi verecek olan hekim ne gibi hazırlıklar yapmalıdır?** Hekim öncelikle sözlü ve sözsüz iletişim becerilerini geliştirmiş olmalı. Göz teması kuran, ses tonunu ve beden dilini etkili kullanan, hastayı etkin dinleyen ve empatik olabilen, hastanın duygu ve davranışları karşısında duyarlı bir tutum içinde olan bir hekim, kötü haber verme sürecinin olmazsa olmazıdır. Hekim kendini bilgi, düşünce ve

duygu olarak kötü haberi vermeye hazırlanmış olmalıdır.

- **Kötü haber nerede verilmelidir?** Kötü haber verme ayaküstü geçirilecek bir durum değildir. Bu nedenle sessiz sakin, konuşmanın bölünmeyeceği bir yer belirlenmeli ve zaman ayrılmalıdır. Mutlaka oturulmalıdır.
- **Ne söylenmelidir ve nasıl söylenmelidir?** Hekim kötü haberi söylemeye başlamadan önce, hastanın ne bildiğini araştırmalıdır. Daha önce gittiği hekimler tanı ve tedavi süreçleri ile ilgili neler demişler? Hasta hastalığının ne olduğunu sanıyor? Nelerden korkuyor? Bu konular netleştikten sonra hekim hastanın ne kadar bilmek istediğini öğrenmelidir. Örneğin, “bazı hastalar hastalıkları ile ilgili ayrıntılı bilgi almak ister, bazıları daha kısa bilgi ister. Siz hangisini tercih edersiniz?” diye netleştirme yapılabilir. Kötü haberi vermeye geçerken, hekimin bazı geçiş cümlelerini kullanması önerilir. Örneğin, “keşke size iyi haberlerim olsaydı”, “size iyi haberler vermeyi isterdim”, “dilerdim ki size iyi haberler vereyim” vb bir geçiş cümlelerinin söylenmesi, hastayı gelmekte olan kötü habere hazırlar. Geçiş cümlesinden sonra kısa bir süre bekleyip, bulguları özetleyip tanı ya da nüks durumu açıklanır. Cümleler kısa ve öz olmalıdır. Açıklama cümleleri sayılara, istatistiklere boğulmamalıdır. Tıbbi terminoloji yerine hastanın anlayabileceği şekilde konuşmak esastır. Kötü haberi verirken mutlaka umudu da koruyarak vermek gerek. Açık ve dürüstçe konuşmak patavatsızlık yapmak değildir. Hastalar genellikle ilk anda sessiz kalıp, kendi iç dünyalarına dönebilirler. Hekimin yapması gereken davranış da sessizce hastaya eşlik etmektir. Hastanın duygularını ifade etmesini teşvik etmek gerekir. Etkin dinleme yapmak, empatik ve duyarlı olmak hasta için en yararlı davranışlardır.
- **Kötü haber verildikten sonra yapılması gerekenler nelerdir?** Hasta duygularını ifade ediyorsa, ağlıyorsa, dövünüyorsa vb davranışlar varsa, hastayı bölmeden beklemek ve dinlemek gerekir. Hastanın gelen bilgiyi sindirdiğine emin olana kadar bekledikten sonra, tedavi seçenekleri üzerinde durulur. Doğru bilgi kaynaklarına yönelmesi için bilimsel anlaşılır kaynaklar ve web siteleri önerilebilir, bilgilendirici rehber ve broşürler verilebilir. Hekim hastayla kendi iletişim bilgilerini, kendisinin ya da hastanenin telefon numaralarını paylaşır. Çoğu zaman bir görüşme hastanın gelen yeni bilgiyi sindirmesine yetmeyebilir. Böyle bir durum varsa ikinci bir görüşme planlanabilir. Hastanın psikolojik destek ya da psikiyatrik yardım alması söz konusuysa

yönlendirmeler yapılabilir. Bu bazen hastanın talebiyle bazen hekimin önerisiyle gerçekleşir.

Özetle, kötü haber verecek olan hekim, tüm adımları planlayarak, iletişim becerilerini etkin bir şekilde kullanarak, duyarlı ve empatik bir tutum içinde haberi vermelidir. Haberin verilmiş tarzı hastanın yaşamı boyunca unutamayacağı bir yaşantıdır. Hastanın duygularını önemseyen, empatik ve insani bir yaklaşım, kötü haberin ağırlığının hasta tarafından daha kolay taşınması anlamına gelir.

### **Kötü haber verme protokollerine dayanan, kötü haber vermenin püf noktaları:**

- Kötü haber verme süreci planlanmış olmalıdır.
- Hekim kendini bilgi ve duygu olarak hazırlamalıdır.
- Oturularak konuşulacak sessiz, sakin ve konuşmanın bölünmeyeceği ortam oluşturulmalıdır.
- Yeterli zamanı ayırmalıdır.
- Sözlü ve sözsüz iletişim becerileri etkin olarak kullanılmalıdır.
- Anlaşılır yalın ifadelerle ve tıbbi terminolojiden uzak durarak konuşulmalıdır.
- Etkili dinleme yapılmalıdır.
- Empatik olunmalıdır.
- Hastanın /ailenin ne bildiği, neyi ne kadar bilmek istediği anlaşıldıktan sonra bilgilendirmeye geçilmelidir.
- Hastanın/ailenin soru sorabilmesine fırsat verilmelidir.
- Hastanın/ailenin duygularını ifade etmesi teşvik edilmelidir.
- Tanıdan sonraki süreçle ilgili bilgilendirme yapılmalıdır.
- Tedaviye cevap vermeme, nüks ya da palyatif döneme geçme durumlarının her birinde yine aynı özenle bilgilendirme yapılmalıdır.
- Kötü haberi telefonla değil, mutlaka yüz yüze vermek gerekir.

**Özetle**, kötü haber verme anlık bir durum değildir. Hazırlık aşamasıyla başlayıp, haberi verdikten sonrasına kadar özenle tamamlanması gereken; kötü haber verme protokollerinden birini kullanarak; gelişmiş iletişim becerilerini ve insani yaklaşımı esas alan bir süreçtir.

## **KAYNAKLAR**

1. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781405186407.wbiecc075>
2. <https://sozluk.gov.tr>
3. Zilloğlu M. İletişim Nedir? İzmir: Cem Yayınevi; 2007, s.89.
4. Dökmen Ü. İletişim Çatışmaları ve Empati - Sanatta ve Günlük Yaşamda. İstanbul: Remzi Kitabevi; 2019, s.173-177.
5. Pease A. Beden Dili. 2.Basım. İstanbul: Rota Yayınları;1997, s.10.
6. Gordon T. Etkili Öğretmenlik Eğitimi (E.Ö.E). 4.Basım. İstanbul: Sistem Yayıncılık, 1998.
7. Buckman R, & Kason Y. How To Break Bad News: A Guide for Health Care Professionals. University of Toronto Press, 1992. <http://www.jstor.org/stable/10.3138/j.ctt1h1hrxp>
8. Özkırış A, Güleç G, Yenilmez Ç, Musmul A, Yavaş M. Hekim tutumları üzerine bir çalışma: ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2011; 24(2):89-100.
9. Anuk D, Alçalar N, Sağlam EK, Bahadır G. Breaking bad news to cancer patients and their families: attitudes toward death among Turkish physicians and their communication styles. J Psychosoc Oncol. 2022; 40(1):115-30. <https://doi.org/10.1080/07347332.2021.1969488>
10. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist. 2000; 5(4):302-11. doi: 10.1634/theoncologist.5-4-302. PMID: 10964998.
11. VandeKieft GK. Breaking bad news. Am Fam Physician. 2001 Dec 15;64(12): 1975-8. PMID: 11775763.
12. Narayanan V, Bista B, Koshy C. 'BREAKS' Protocol for Breaking Bad News. Indian J Palliat Care. 2010 May;16(2):61-5. doi: 10.4103/0973-1075.68401. PMID: 21811349; PMCID: PMC3144432.
13. Hobgood C, Harward D, Newton K, Davis W. The educational intervention "GRIEV\_ING" improves the death notification skills of residents. Acad Emerg Med. 2005 Apr;12(4):296-301. doi: 10.1197/j.aem.2004.12.008. PMID: 15805319.

Sabahattin AYDIN, Bedreddin KALYENCI

## 1. GİRİŞ

Hasta tedavisinde kullandığımız en yaygın araç farmasötik ürün yani ilaçtır. Öyle ki ilaç adeta tedaviyle özleşmiştir. Ülkelerin sağlık harcamaları içinde de önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık bütçeleri içinde ilaca harcanan miktar, gelişmiş ülkelerde %10-20 arasında seyrederken gelişmekte olan ülkelerde %20-40 bandını bulmaktadır. Türkiye’de toplam sağlık harcaması içinde ilaç giderleri %20 civarında paya sahipken Sosyal Güvenlik Kurulumu 2023 yılı sağlık ödemelerinin %32,76’sı ilaca gitmektedir. Dünya ilaç pazarı ise 2023 yılında 1,6 trilyon dolara ulaşmış durumdadır. 1985 yılında Nairobi’de yapılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toplantısı Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) çalışmaları için başlangıç sayılmaktadır. Dünyada yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı çeşitli boyutlarda sorunlara neden olmaktadır. Akılcı olmayan ilaç kullanımı(AOİK); bütün dünyada en temel sağlık sorunlarından biri olup, tedavisi güç bir alışkanlıktır. AİK’in tam olarak anlaşılabilmesi için öncelikle AOİK kavramının iyi anlaşılması gerekmektedir.

## 2. AKILCI OLMAYAN İLAÇ KULLANIMI

İlaçların tıbbi açıdan uygunsuz, etkisiz ve ekonomik açıdan verimsiz kullanımı tüm dünyada sağlık sistemlerinin önemli bir sorunu olarak ‘AOİK’ olarak tarif edilmektedir. DSÖ, dünya genelinde tüm ilaçların %50’sinin reçete edilmesinde, dağıtımında ve satışında uygunsuzluk bulunduğunu, hastaların %50’sinin ise ilaçlarını uygun kullanmadığını bildirmektedir. Bu arada dünya nüfusunun üçte birinin temel ilaçlara erişimden yoksun olduğu da ayrıca üzerinde düşünülmesi gereken bir husustur. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi

Müdürlüğü’nce yapılan bir araştırma ülkemizde de ilaçların yaklaşık yarısının, tanıya uygunluk bakımından yanlış ya da gereksiz reçete edildiğini göstermiştir. Gereğinden fazla ilaç yazılması, uygun oral formu varken enjektabl formun reçete edilmesi, daha pahalı ilaçların tercih edilmesi, etkili olan ilacın uygun olmayan dozda kullanımı, antibiyotiklerin uygunsuz, yetersiz, ya da aşırı kullanımı, klinik kılavuzlara uygun olmayan reçete yazımı, ilaç dışı tedavi alternatiflerinin göz ardı edilmesi ve nihayet hastaların kendi kendine ilaç alıp kullanması gibi bu sorunun ardında yatan bir dizi sebep mevcuttur. AOİK hasta için olumsuz sonuçları olmasının yanında, halk sağlığı açısından da büyük bir risk oluşturduğu görülmektedir. Kıt kaynakların israfına sebep olmakta ve yaygın sağlık risklerine yol açmaktadır.

## 3. AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Hem sanayileşmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde ilaç kullanımından doğan sorunlara karşı artan eleştiriler üzerine DSÖ 25-29 Kasım 1985 tarihlerinde Nairobi’de “İlaçların Akılcı Kullanımı Uzmanlar Konferansı” düzenledi. ‘AİK’ tanımı ilk defa bu konferansta yapıldı. Ne var ki bu konferansın ana teması doğrudan reçete yazan klinisyenleri merkeze almaktan çok uzaktı; daha ziyade ilaçların uygun kullanımının sorumluluğunu taşıması gereken hükümetleri, regülasyonları ve sağlık sistemlerini konu ediniyordu.

DSÖ’nün bu kapsayıcı halk sağlığı yaklaşımı beklenen bir durumdur. Çoğu sağlık sisteminin yeterince etkili ve kapsayıcı olmadığı, çok sayıda insanın ihtiyacı olan ilaca erişemediği, bedelini kolay karşılayamadığı bir dünyada uygun ilacın, uygun miktarda ve karşılanabilir makul bir fiyatla vatandaşlarına temin edilmesi devletlerin temel görevlerinden biriydi. Buna ilaçların



geliştirilmesi, üretimi, pazarlanması ve dağıtım sürecindeki karmaşık zorluklar ve sorunlar da eklendiğinde dünyada yönetilebilir ilaç politikalarına ihtiyaç olduğu ve her ülkenin bu alanda sorumluluk taşıdığı aşikardı.

DSÖ tarafından tanımlandığı şekliyle AİK, “hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları, kendi bireysel ihtiyaçlarını karşılayan dozlarda, yeterli bir süre boyunca ve hem kendileri hem de içinde buldukları toplum için en düşük maliyetle almaları” anlamına gelmektedir. Bu tanım basitçe, “doğru hasta için doğru zamanda, doğru yolla doğru dozda, doğru ilaç” şeklinde beş temel hak olarak özetlenmektedir.

DSÖ’ye göre ilaç politikaları olmadan ilaçların akılcı kullanımının sağlanması mümkün değildir. Bu stratejiye rağmen çok başarılı adımlar atıldığını söylemek zordur. DSÖ, İlaç Stratejisi Takip Raporunda AOİK’nin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kamu ve özel sağlık sektöründe acil ve yaygın bir sorun olmaya devam ettiğine dikkat çekilmektedir. Bunun neticesinde istenmeyen hasta sonuçları, advers ilaç reaksiyonları, artan antimikrobiyal direnç ve kaynakların israfı halen devam etmektedir. Pek çok ülke, sıkı bir ilaç düzenleme otoritesi veya ilaç kontrol sistemi kurabilmiş değildir. Raporla reçete yazanların, ilaç lojistiğini sağlayanların ve tüketicilerin akılcı ilaç kullanımı konusuna yeterince ilgi göstermediğine işaret edilmektedir. Konunun tekrarlanan değerlendirmelerinde durumda fazlaca bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

#### 4. TÜRKİYE’DE AKILCI İLAÇ KULLANIMI ÇALIŞMALARI

Ülkemizde konu ile ilgili çalışmalar 1992 yılında başlamıştır; Sağlık Bakanlığı bünyesinde 30 yılı aşkın bir süredir devam etmektedir. Takip eden yıllarda Sağlık Bakanlığı, üniversiteler ve meslek örgütleri ile iş birliği içinde geniş bir yelpazede faaliyetler gerçekleştirilmiştir. Bazı tıp fakültelerinin müfredatının intörnlik döneminde akılcı ilaç kullanımı dersleri verilmeye başlanmıştır.

2010 yılında Akılcı İlaç Kullanımı Birimi, 2012 yılında da Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde çalışmalarını sürdüren Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi kurulmuştur. İllerde koordinasyonu sağlamak amacıyla İl Sağlık Müdürlüklerinde Akılcı İlaç Kullanımı İl Temsilcisi bulunmaktadır. Hastane Hizmet Kalite Standartları gereğince, hastanelerde planlama yapmak ve faaliyetlerde bulunmak amacıyla da Akılcı İlaç Kullanımı Ekipleri oluşturulmuştur.

Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017 ile birlikte ülkemizdeki çalışmalar hız kazanmıştır. Bunu Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2018-2022 takip etmiştir. Sağlık Bakanlığındaki kalite çalışmaları kapsamında oluşturulan Hastane Hizmet Kalite Standartları içinde akılcı ilaç kullanımına özel bir yer ayrılmıştır. Bu hususun önemine binaen Hastane Hizmet Kalite Standartları, Akılcı İlaç Kullanımı ile ilgili olarak yönlendirici bir kılavuz hazırlanmıştır.

Sağlık Bakanlığına bağlı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ülkemizde ilaç regülasyonlarını yapmakla yetkili uluslararası tanınırlığı olan bir kurumdur. Günümüzde bu kurumun altında bulunan Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanlığı bir yandan farkındalık artırıcı faaliyetler yürütürken, diğer yandan izleme ve değerlendirmeler yapmaktadır. Ancak tüm bu gayretlere rağmen etkili bir yol alındığını söylemek mümkün değildir. Özellikle antibiyotik kullanımında ülkemizin sicili maalesef hiç olumlu değildir.

#### 5. AKILCI İLAÇ KULLANIMINDA HEKİMİN YERİ

Akılcı ilaç kullanımı mücadelelerinin yeterince sonuç vermemesi konunun çok paydaşlı olması ve bu paydaşların ortak bir politikada buluşturulamamasıyla ilişkilidir. İlaçların akılcı olmayan kullanım sürecinde farklı aktörler rol almaktadır. Reçeteyi yazan doktor, muhatabı olan hasta, hasta ile hekimi buluşturan ortam, ilaç üretici endüstrisi, tanıtım ve pazarlama, eczane dahil bütün tedarik sistemi, ülkenin ilaç mevzuatı, ilgili sigorta kurumunun düzenlemeleri ve başta klinik çalışmalar olmak üzere ilaç bilgi kanalları bu süreçte rol almaktadır. Çoğu zaman bu aktörlerin kombinasyonundan oluşan bir durum söz konusu olduğundan çözüm zorlaşmaktadır.

Tanı koyup tedavi yapmak doktorun görevi olduğuna göre, akılcı ilaç kullanımında doktorun kilit rol oynadığını söyleyebiliriz. Doktorun rolüne bağlı olarak sorumluluğu da bu oranda büyüktür. Bu yüzden akılcı ilaç kullanımı kültürünün yerleşmesine yönelik atılacak ilk adım, reçeteyi yazan doktorun konuya duyarlı hale getirilmesidir. Mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası eğitimin her aşamasında bu konunun ele alınması ve öneminin vurgulanması gerekmektedir.

Hekimin sorumluluğundaki süreç, hekimin doğru tanı koymasıyla başlar; prognoza göre önleyici, semptom giderici veya tedavi edici hedef belirlenir, tedaviye başlarken ilaç dışı tedavileri de göz önünde bulundurur, uygun ilacı seçer, gerekli bilgileri verir, uyarıları yapar ve nihayet tedavi sonucunu düzenli olarak değerlendirir.

rir. Yoğun hasta trafiği ve zaman kısıtlılığı gibi bahanelerle bu süreç yaklaşımının ihmal edilmemesi gerekir. Bununla birlikte hekimin duyarlılığının tek başına sorunun üstesinden gelebileceğini söyleyemeyiz. Süreçte hekimin muhatabı olan hastanın farkındalığı ve duyarlılığı da bir o kadar önem arz etmektedir. Hastaların tutumu, beklentileri ve inançları tedavinin başarısını doğrudan etkiler. Hastaların neden ilaç aldıklarını, ilacı nasıl kullanacaklarını, nasıl etki ettiğini, beklenen faydaların neler olduğunu, yaygın ve ciddi yan etkileri olup olmayacağını bilmeye hakları vardır.

Hasta uyumu AİK temel bileşenlerinden biridir. Özellikle de önleyici amaçla kullanılan, yaşam kalitesinde kısa sürede bir iyileşmeye yol açmayacak ve yararı ancak uzun yıllar sonra görülebilecek ilaç uygulamalarında uyum için bilgilendirme elzemdir. Bu uyumu göz ardı ederek uygun ilaçların reçete edilmesinden ibaret bir görev ifa etmek, tanı tedavi ilişkisini bir reçete alışverişi döndürmekten öte gidemeyecektir. Bu durumda akılcı ilaç kullanımını bekleme hakkımız da olmayacaktır.

## 6. 'İYİ REÇETE' YAZMA

Türkiye'de reçete yazma yetkisi sadece doktorlara tanınmaktadır. Bu hususta yetkin olduğu bilinen doktorlarımızın hastalarının durumuna en uygun ilacı seçmeleri ve doğru dozda uygun süre kullanacak şekilde reçete etmeleri beklenir. Ancak gerçek hayat her zaman böyle işlememektedir. Aksi durumu tamamen doktorların yetkinlik eksikliğine bağlamak da doğru değildir. Aşırı kalabalık, yardımcı personel yetersizliği, laboratuvar kısıtlılığı, ilaç bulunamaması, ilaç alım güçlüğü gibi durumlar nadir değildir.

Kapsamlı yapılan bir literatür taramasında hekimlerin ilaç yazmalarında yönlendirici olan toplam 33 etken ortaya konmuştur. Bunların içinde hekimlerin kendi özellikleri, hastaların klinik durumları, hastaların tercihleri, ilaç endüstrisi ve ilacın fiyatı en belirleyici faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle endüstrinin ilaç tanıtımı konusu en çok dikkat çeken husustur.

Klinisyenler olarak uygulamalarımızda en çok başvuru kaynaklarımız güncel klinik rehberler olmaktadır. Kanıtla dayalı olarak ilaç seçiminde bu rehberlerin yol göstericiliği önemlidir. Mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası eğitimimizde AİK, iyi reçete yazma gibi konuların yeterince yer almadığını biliyoruz. Üroloji de bu hususta diğer tıp dallardan farklı durumda değil. Uygulanan ilaç tedavisini etkililik, dozaj, yan etki gibi açılardan ele alan sınırlı bazı yayınlar mevcut. Ancak bu çalışmaların daha ziyade ileri yaşlı olup çoklu ilaç

tedavisine maruz kalan alt üriner sistem disfonksiyonlu hastaların tedavileriyle sınırlı olması dikkatimizi çekmektedir. Komorbiditenin çok olmasının, başta antimuskarınikler olmak üzere kullanılan ilaçların öncelikle merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemle etkileşimlerinin bu tür çalışmaların ana konusunu teşkil ettiği görülmektedir.

Akılcı ilaç kullanımını temel stratejisi çerçevesinde klinik uygulamalarımıza odaklandığımızda "akılcı tedavi uygulamaları", "akılcı reçete yazma", "iyi reçete yazma" gibi kavramlar karşımıza çıkmaktadır. Literatürde bu kavramların birbirleri yerine kullanıldığı örneklere rastlanmaktadır. Hatta farklı tarafların bu kavramlara farklı anlamlar yüklediği de görülmektedir. Birleşik Krallık'ta ilgili komisyonun hazırladığı rapor bu karmaşaya işaret etmektedir: "Ulusal Sağlık Sistemi (NHS) bir bütün olarak iyi reçeteyi, halk sağlığı ihtiyaçlarını karşılayan en düşük maliyetli reçeteleme olarak tanımlayabilir. Konu büyük ölçüde ölçülebilir maliyetlerle ilgili olduğundan komisyon iyi reçete yazımı tanımında odak noktası olarak maliyeti kullanma eğilimindedir. İlaç endüstrisi ise iyi reçetelemeyi, yeni eşittir daha iyi anlayışıyla tedaviye ihtiyacı olan tüm hastalara en yeni ilacın ulaştırılması olarak görebilir. Kanıtla dayalı davranan klinisyenler ise bunu randomize kontrollü çalışmalarda veya kanıtla dayalı kılavuzlara göre en etkili olduğu kanıtlanmış tedavilerin kullanılması olarak tanımlama eğilimindedir".

DSÖ tarafından, akılcı ilaç kullanımını çerçevesinde klinik eğitim ve uygulamalarında yol gösterici olması maksadıyla yayınlanan "İyi Reçete Yazma Rehberi" bu tür kargaşayı ortadan kaldıracak şekilde konuya açıklık getirmektedir. İyi Reçete Yazma Rehberi, akılcı tedavi sürecini bilimsel çalışmaya benzetmektedir.

Hekimlikte rutin bir işlem gibi görülse de geniş çerçeveden bakıldığında ilaç yazmak aslında karmaşık bir süreçten ibarettir. İlaç yazanın tedavi uygulama bilgi ve kapasitesi, iletişim becerisi, beklenmeyen durumlara ve muhtemel risklere karşı hazırlığının test edildiği bir süreçtir.

İyi reçete yazmanın altı adımı özetle şöyle sıralanmaktadır:

Adım 1: Hastanın problemini tanımlayın, tanısını net olarak koyun.

Adım 2: Tedavi hedefiniz belirleyin. Tedavinin sonunda ne elde etmeyi bekliyorsunuz, koruyucu önleyici mi, küratif mi, semptom giderici mi?

Adım 3: Uygun tedaviyi seçip etkililiğini ve güvenirliliğini kontrol edin.

Adım 4: İlacı reçete edip tedaviye başlayın.

Adım 5: Hastayı bilgilendirin, gerekli talimat ve uyarılarınızı yapın.

Adım 6: Kontrole çağırın, tedaviyi gözleyin, (uygunsa sonlandırın).

Hastaya önerdiğimiz ilacın iyi reçete kapsamında değerlendirilebilmesi için, maksimum etkili, minimum riskli, muadillerinden ucuz ve hastanın tercihine uygun olması beklenir. Kısacası hastanın tercih hakkı, risk ve fayda dengesi ile tedavi maliyeti birlikte değerlendirilmelidir. DSÖ iyi ya da akılcı ilaç yazmanın kabul edilmesi için beş şart ileri sürmektedir.

1. Uygun endikasyon: İlacı reçete etme kararı, etkili ve güvenli bir tedavi olarak tamamen tıbbi gerekçelere dayanır.

2. Uygun ilaç: İlaç seçiminde etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet hususları gözetilir.

3. Uygun hasta: Kontrendikasyon yoktur, advers reaksiyon olasılığı minimumdur ve ilaç hasta için kabul edilebilirdir.

4. Uygun hasta bilgilendirmesi: Hastalara durumları ve reçete edilen ilaçlarla ilgili doğru, önemli ve anlaşılır bilgiler verilir.

5. Uygun takip: İlaçların beklenen ve beklenmeyen etkileri uygun şekilde izlenir ve yorumlanır.

## 7. İLAÇ BİLGİLERİMİZİN GÜNCELLENMESİ

İlaç bilgimizi geliştirirken genellikle kolaycılığa kaçırız. Asistanlar kıdemlilerinin ya da hocalarının uygulamalarından veya standart tedavi kılavuzlarından kopyalama eğilimindedir. Unutmayalım ki, hastanın nihai sorumluluğu bizzat ilacı yazan doktora aittir. Kıdemli uzman tecrübelerinden ve rehberlerden yararlanmak kabul edilebilir, ancak her durumda bireysel sorumluluğun bilinciyle hareket etmelidir.

Tedavide seçilecek herhangi bir ilaç grubu için ilk seçim kriteri etkililiktir. Bunun ardından gelen seçim kriterleri güvenilirlik, uygunluk ve tedavi maliyetidir. Maliyet genellikle doktorlar tarafından ihmal edilen bir kriterdir. Bedelinin devlet, sigorta ya da hastanın kendisi tarafından karşılanmasına bakmaksızın bu kriterin de gözetilmesi önem taşımaktadır.

Bu arada yapılan tanıtımların da etkisiyle piyasaya yeni çıkan ilaçların kullanımına karşı bir eğilim vardır. Hatta bu, “en yeni ilacı kullanmak” gibi bir olumlu algı vesilesi yapılabilmektedir. Halbuki tavsiye edilen, yeni çıkan ilaçların ancak mevcutlara çok belirgin bir üstünlüğü olması koşuluyla tedaviye dahil edilmesidir. Eğer birden fazla ilaç benzer gibi görünüyorsa, tercih öncelikle en fazla araştırmaya konu olandan yana kullanılmalıdır. İkinci olarak tercih sebebi daha uygun farmakokinetik özelliklerdir; üçüncü sırada ise ilacın kolay bulunabilirliği gelmektedir.

Mevcut ilaçlarla ilgili bilgiler durağan değildir; sürekli değişebilmektedir. Her an endikasyon, etki veya yan etki hakkındaki mevcut bilgilerimizi sorgulamamıza yol açan yeni bir araştırmayla karşılaşabiliriz. Mevcut ilaçlarla ilgili tecrübelerimiz artarken sahaya yeni ilaçlar çıkmaktadır. Kısacası doktorlar ilaç tedavisi hakkındaki bilgilerini güncellemek zorundadır. Bilgi eksikliği mazeret olamaz. Etik olarak mazeret olmayacağı gibi, ortaya çıkacak muhtemel olumsuzluğun yol açtığı ihtilaf durumlarında hukuken de mazeret kabul edilmeyecektir.

İlaç endüstrisi, bilhassa yeni çıkan ilaçlarla ilgili öncelikli bilgi kaynağımız olmaktadır. Endüstri bu amaçla iletişimin bütün kanallarını kullanmaktadır. Firmalar tanıtıma önemli miktarda bütçe ayırmaktadır. Sundukları bilgiler de her zaman çekici ve kabul edilebilir olmaktadır. Ancak, ticari bilgi kaynaklarının genellikle ürünlerin sadece olumlu yönlerini vurguladığını, olumsuz yönlerini göz ardı ettiğini veya çok az yer verdiğini hatırlamamızda tutmamız gerekir. Bilgi aktarımının birincil amacı belirli bir ürünü tanıtmak olduğuna göre bu durumu olağan karşılamamız gerekir.

## 8. ÜROLOJİDE İLAÇ KULLANIMI VE SORUNLAR

Üroloji, bir cerrahi uzmanlık dalı olsa da belki cerrahi dallar arasında en ‘tıbbi’ olanıdır. Ürolojiye baş vuran hastaların önemli bir kısmı cerrahi tedaviye ihtiyaç duymaz. İlaç kullanımını da dahil olmak üzere başka yollarla uygun şekilde tedavi edilebilir. Antibiyotikler ve analjezikler uzun yıllardır üroloğun elinin altındaydı, ancak medikal tedavi son çeyrek yüzyılda patlama yapmıştır. Benign prostat hiperplazisi (BPH), üriner inkontinans ve ardından erektil işlev bozukluğu dahil olmak üzere birçok duruma müdahale edecek etkili ajanlar ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda, genel kanser araştırmalarının yoğunlaştığı, kansere etkili ve güvenli tedavi arayışlarının arttığı günümüzde, tüm ürolojik kanserlerin tedavisi için her geçen gün daha etkili ve daha tolere edilebilir çok sayıda kemoterapötik ajan piyasaya sürülmüştür.

Günlük üroloji uygulamalarımızda geniş bir yelpazede ilaç kullanmak zorunda kalıyoruz. Üriner inkontinans, BPH, erektil işlev bozukluğu ve interstisyel sistit gibi fonksiyonel bozukluklar; başta basit ve komplike üriner sistem enfeksiyonları olmak üzere prostatit ve orşiepididimit gibi antimikrobiyal tedavi gerektiren durumlar; prostat, mesane, testis ve böbrek dahil bütün ürolojik kanserler ile renal kolik gibi akut durumlar bunların başlıcalarıdır. Alfa blokerler, 5-alfa redüktaz

inhibitörleri (5-ARI), antikolinerjikler, dutasterid + tamsulosin gibi bazı kombine ilaçlar, fosfodiesteraz inhibitörleri, GnRH agonistleri, antiandrojenler ve analjezikler üroloğun reçetesinde sıklıkla yer alan ilaçlardır. Üriner enfeksiyonların tedavisinde başta florokinolonlar ve sefalosporinler olmak üzere çeşitli antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır.

Antibiyotiğin keşfi, enfeksiyonlarla mücadelede önemli bir çığır açmıştır. Ne var ki böylesine önemli bir silahın uygunsuz kullanımı bugün önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Antibakteriyel direnç artışı küresel bir halk sağlığı sorunu haline almıştır. Küresel Antimikrobiyal Direnç ve Kullanım Gözetim Sistemi (GLASS) 2022 raporu, 76 ülke medyan değerlerine göre, %42 oranında üçüncü nesil sefalosporinlere dirençli E. coli, %35 oranında metisiline dirençli Staphylococcus aureus bildirmektedir. 2020 yılında E. coli'ye bağlı üriner enfeksiyonlarda her 5 vakadan birinde ampisilin, ko-trimoksazol ve florokinolonlar gibi standart antibiyotiklere karşı azalmış duyarlılık göstermiştir. Bu durum, yaygın enfeksiyonların etkili bir şekilde tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır. Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) tarafından yapılan projeksiyona göre, 2035 yılına kadar son çare antibiyotiklere karşı dirençte 2005 seviyelerine kıyasla iki kat artış beklenmektedir. Antimikrobiyal direncin gelişmesi sadece güncel bir sağlık riski değil, aynı zamanda antibiyotik öncesi dönemdeki gibi tedavi edilemeyen bakteriyel enfeksiyonlardan insanların öldüğü dönemlere geri götüreceği bir tehdit olarak görülmektedir. Her antibiyotik reçetesi bu açıdan büyük önem arz etmektedir.

Üroloji hastalarının önemli bir kısmı ileri yaştaki insanlardır. Her ne kadar yaşlılıkla ilgili yaş sınırı tartışmalı olsa da kesin olan, yaş ilerledikçe komorbiditelerin artıyor olmasıdır. Bunun sonucu olarak çoklu ilaç kullanımı karşımıza çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde fizyolojik rezervlerin azalması, yaşa bağlı komorbiditelerin olumsuz etkileri ve geriatrik sendromlarla beraber artan hassasiyet, kişiyi ilaçların yan etkilerine daha açık hale getirmektedir. Bu yüzden ileri yaşlı bir hastamıza ilaç yazarken advers etkiler akılda tutulmalıdır. Diğer taraftan yaşlıların endike ilacı kullanmaya direnç göstermesi, doz ve süre açısından gerekliliklere yeterince uymaması gibi riskler de mevcuttur. Bu nedenle yaşlı hasta tedavisinde sadece bilgilendirmek yeterli olmayabilir. Tedavinin talimata uygun bir şekilde uygulandığını güvence altına alacak destekler ve tedbirler de gerekebilir. Netice itibarıyla, ilaç tedavisinin optimizasyonu, yaşlı hasta yönetiminin temel ancak zorlu bir bileşenidir.

Yüksek Riskli mesane tümörü hastalar için 1-3 yıl tam doz (indüksiyon ile beraber 3,6,12,18,24,30,36,

aylarda 3'er haftalık instilasyon) intravezikal Bacillus Calmette-Guerin(BCG) uygulanması endikedir. Maliyetler, yan etkiler ve BCG'ye erişim güçlüğü ile bağlantılı sorunlar nedeniyle yetersiz kullanılmaktadır.

Alfa 1-blokerler, plaseboya kıyasla idrar semptomlarını (IPSS) azaltmada ve en yüksek idrar akış hızını (Qmax) artırmada etkilidir. Alfuzosin, terazosin ve doksazosin, plasebo ile karşılaştırıldığında, vasküler olayların gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Alfuzosin, doksazosin, tamsulosin veya terazosin maruziyeti, artan intraoperatif flopp iris sendromu(IFIS) riski ile ilişkilendirilmiştir. Ejakülatör disfonksiyon, özellikle tamsulosin ve silodosin gibi daha seçici  $\alpha$ 1-blokerlerde olmak üzere,  $\alpha$ 1-blokerlerde plaseboya göre önemli ölçüde daha yaygındır. İki ile dört yıllık tedaviden sonra, 5-ARI'ler, prostat büyümesi nedeniyle AÜSS'li hastalarda IPSS'yi yaklaşık %15-30, prostat hacmini %18-28 azaltır ve Qmax'ı 1.5-2.0 mL/s artırır. 5-ARI'ler, akut üriner retansiyon ve cerrahi gereklilik açısından hastalığın ilerlemesini önleyebilir. 5-ARI'lerin yavaş etki başlangıcı nedeniyle, sadece uzun süreli tedavi (yıllar) için uygundur. 5-ARI'lerin en alakalı yan etkileri cinsel işlevle ilgilidir, libido azalması, erektil disfonksiyon ve daha az sıklıkla, retrograd ejakülasyon, ejakülasyon yetmezliği veya azalmış semen hacmi gibi boşalma bozukluklarını içerir.

Antimuskarinik monoterapi urge inkontinansı ve artan idrar sıklığını önemli ölçüde iyileştirebilir. Antimuskarinik monoterapi, tedaviden sonra artan postmiksiyonel rezidü ile ilişkilendirilebilir, ancak başlangıçta postmiksiyonel rezidüel hacmi < 150 mL olan erkeklerde akut retansiyon nadir görülen bir olaydır. Mirabegron, idrar sıklığı ve urge inkontinansı içeren depolama AÜSS'sini iyileştirir. Mirabegron reçete edilen hastalar, antimuskarinik reçete edilenlerden daha uzun süre tedaviye devam eder.

Aşırı aktif mesane sendromu (AAM) için antikolinerjik tedavi planlanan kadınlarda antikolinerjik yükü ve ilişkili komorbiditeyi değerlendirilmelidir. Üriner inkontinansın gelişmesi veya kötüleşmesi ile ilişkili yeni ilaçları gözden geçirilmelidir. İlişkili hastalığın iyileştirilmesinin üriner semptomların şiddetini azaltması mümkündür. Bununla birlikte, hastaların sıklıkla birden fazla hastalık durumu olduğundan bunu değerlendirmek genellikle zordur. Herhangi bir ilişkili komorbidite için başlanan yeni tedavi (genellikle hasta veya bakıcı tarafından) AÜSS'de bir bozulma ile ilişkilendirilmişse, bu durum gözden geçirilmelidir. Aşırı aktif mesanesi olan tüm hastalardan güncel ilaç kullanım öyküsü alınmalıdır. AAM semptomlarının gelişimi veya kötüleşmesi ile ilişkili yeni ilaçları gözden

geçirilmelidir. AAM /idrar inkontinansı olan aşırı kilolu ve obez yetişkinleri, kilo vermeye ve kilo kaybını sürdürmeye teşvik edilmelidir. AAM'li yetişkinlere kafein alımını azaltmanın sıkışma(urgency) ve sıklık semptomlarını iyileştirebileceği için tavsiye edilmelidir. Hiçbir antikolinergik ilaç, AAM/sıkışma üriner inkontinansın tedavisi veya iyileştirilmesi için bir değerinden açıkça üstün değildir. Daha yüksek dozlarda antikolinergik ilaçlar, AAM semptomlarını iyileştirmede daha etkilidir, ancak daha yüksek yan etki riskine sahip olurlar. Günde bir kez uzun süreli salınan formülasyonlar, hızlı salımlı preparatlara kıyasla daha düşük yan etki oranları ile ilişkilidir. Transdermal oksibutin (yama), oral antikolinergik ilaçlardan daha düşük ağız kuruluğu oranları ile ilişkilidir, ancak cilt reaksiyonları nedeniyle hastaların tedaviyi bırakma oranı yüksektir. Uzun süreli antikolinergik tedavi, özellikle risk altında olan veya önceden bilişsel işlev bozukluğu olan yaşlı kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Duloksetin önemli gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi yan etkileri tedavinin ilk haftaları ile sınırlı olmasına rağmen, bu yan etkilerin tedavi kesilme oranının yüksek olmasına neden olabilir. Diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen stres üriner inkontinansı olan ve invaziv tedaviden kaçınmak isteyen seçilmiş hastalara duloksetin öneriliken advers olay riski konusunda dikkatli bir şekilde danışmanlık yapılmalı ve duloksetin, yüksek advers olay riski nedeniyle doz titrasyonu kullanılarak başlatılmalıdır. Nokturi için desmopressin tedavisi, gece idrar çıkışında, gece idrar sıklığında ve nokturnal poliüri indeksinde önemli azalmalar gösterir. Nokturi hastalarının çoğu, klinik olarak anlamlı hiponatremi olmaksızın desmopressin tedavisini tolere eder; bununla birlikte, yaş arttıkça ve bazal serum sodyum konsantrasyonu azaldıkça risk artar. Desmopressin ile tedavi edilen yaşlı hastalarda serum sodyum konsantrasyonunu dikkatle izlenmelidir. Bazal serum sodyum konsantrasyonu normal aralığın altında olan hastalara desmopressin reçete etmekten kaçınılmalıdır. Erektile disfonksiyonu olan veya olmayan orta-şiddetli AÜSS'li erkeklerde fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri(PDE5İ) kullanımı endikedir. Tadalafil, nitratlar veya riociguat gibi guanilat siklaz uyarıcıları kullanan hastalarda ve cinsel aktivitenin tavsiye edilmediği kalp hastalığı olan erkeklerde kontrendikedir. Tadalafil ayrıca son 90 gün içinde miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda stabil olmayan angina veya cinsel ilişki sırasında ortaya çıkan anjinası olan hastalarda Son altı ay içinde New York Heart Association Sınıf 2 veya daha fazla kalp yetmezliği olan hastalarda Kontrol altına alınamayan aritmilerde, hipotansiyon (< 90/50 mm Hg) veya kontrolsüz hipertansiyon, son altı ay içinde inme geçirmiş hastalar veya

ani görme kaybı ile birlikte anterior iskemik optik nöropati biliniyorsa veya PDE5İ kullanımından sonra bildirilmişse kontrendikedir.

Antibiyotik profilaksisi, kendi kendine kateterizasyon uygulayan veya kalıcı bir kateteri olan hastalarda İYE insidansını azaltmaya yardımcı olabilir, ancak bu antimikrobiyal direnci arttırmaya neden olabilir. Nöroürolojik bozukluğu olan hastalarda asemptomatik bakteriüriyi taranmasına ve tedavi edilmesine gerek yoktur. Asemptomatik bakteriüri tedavisi, hasta sonuçlarını iyileştirmeden anlamlı derecede daha dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Düşük doz, uzun süreli antibiyotik profilaksisi İYE sıklığını azaltmaz, ancak bakteri direncini artırır. Akılcı antibiyotik kullanımında önemle dikkat edilmesi gereken husus, gerekli değilse antibiyotik kullanılmamasıdır. Ayrıca, antibiyotiklerin uygun süre ve dozda kullanılması hem tedavinin başarısı hem de direnç gelişimi riskinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Antibiyotiklerin seçiminde hastaya ait özellikler (yaş, allerji öyküsü, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, bağışıklık sisteminin durumu, hastalığın derecesi, gebelik/emzirme durumu), mikroorganizmaya ait özellikler (duyarlılık, tek ilaç ya da bir kaç ilaç gerekliliği) ve ilaca ait özellikler (farmakolojik özellikler, spektrum) göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca ilaçların seçiminde, yan etki ve etkileşim potansiyelinin düşük olması da dikkate alınmalıdır. Antibiyotik profilaksisi, bir enfeksiyonun gelişmesini engellemek amacıyla, kişi etkenle karşılaşmadan önce ya da karşılaştıktan hemen sonra koruyucu olarak antimikrobiyal ilaç ya da ilaçların uygulanmasıdır. Profilaktik antibiyotik kullanımı cerrahi ve medikal profilaksi olarak ikiye ayrılmaktadır. Medikal profilaksi, akut romatizmal ateş, enfektif endokardit, seyahat diyareleri, tüberküloz, spontan bakteriyel peritonit ve bazı zoonozlara karşı maruziyet olmadan ya da hemen sonra uygulanan antibiyotikleri kapsar. Cerrahi profilaksi, yüzeysel ve derin cerrahi alan enfeksiyonlarını önleme amaçlı, perioperatif antibiyotik uygulamasıdır. Doğru profilaktik ajan ucuz ve etkili olmalı, yan etkisi az olup, doğru doz ve sürede uygulanmalıdır. Uygun antibiyotik seçiminde, ilacın etkisinin beklendiği dokular, mikroorganizmaların duyarlılığı ya da direnci, ortamdaki bakteri çeşitliliği gibi faktörler önemli olup; kişinin yaşı, vücut kitle indeksi, ek hastalıkları, kullandığı diğer ilaçlar, nutrisyonel durumu, immün durumu, başka sahada enfeksiyon varlığı gibi konağa ait faktörler de önem arz etmektedir. Yine seçilen antibiyotığın etki spektrumu, etki mekanizması, farmakolojik özellikleri, ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel kılavuzları takip ederek akılcı şekilde yapılan profilaktik antibiyotik uygulama-

sı, enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmanın yanında, hastane florasında yeni mikrobiyal dirençlerin gelişimini en aza indirecektir.

## KAYNAKLAR

- World Health Organization. Rational use of medicines: progress in implementing the WHO medicines strategy, Report by the Secretariat. EB118/6. 11 May 2006. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB118/B118\\_6-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_6-en.pdf) (Erişim tarihi: 28.04.2024)
- Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK). İlaç ve tedavi harcamaları. <https://www.tisd.org.tr/ilacTedavi.aspx>. (Erişim tarihi: 19.05.2024)
- İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS). Dünya ve Türkiye İlaç Pazarı. <https://www.ieis.org.tr/tr/dunya-ve-turkiye-ilac-pazarı> (Erişim tarihi: 10.07.2023)
- Eardley I, Whelan P, Kirby S, Schaeffer AJ. Drug Treatment In Urology. London: Blackwell Publishing Ltd; 2006
- World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Garfnkel D. Poly-de-prescribing vs polypharmacy: the weapon to fight an iatrogenic epidemic: an overview. *Eur J Geriatr Gerontol.* 2019; 1(1):1-10
- Hamilton J, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr.* 2009; 9 (5) (Open Access article)
- Bahat G, İlhan B, Erdoğan G. et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *European Geriatric Medicine.* 2020; 11:491-498
- World Health Organization. Promoting rational use of medicine: core components. WHO Policy and Perspectives on Medicines, 2002. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf> (Erişim tarihi: 15.06.2024)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Sonuç raporu. Akılcı İlaç Kullanımı Çalıştayı. Ankara: Ocak 2007.
- World Health Organization. The world medicines situation, rational use of medicines, 2011. WHO/EMP/MIE/2011.2.2. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js1806en/> (Erişim tarihi: 15.06.2024)
- Mendis S, Abegunde D, Yusuf S et al. WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and stroke. *Bulletin of the World Health Organization,* 2005; 83(11): 820-828.
- World Health Organization. Progress in the rational use of medicines. Report by the Secretariat. WHO/60 th.WHA Document A60/24. 2007. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA60/A60\\_24-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_24-en.pdf). (Erişim tarihi: 11.06.2024)
- World Health Organization. Document EBSS-EB118/2006/REC/1, summary record of the fifth meeting of the 118th session of the Executive Board, section 4. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EBSS-EB118-2006-REC1/english/Res/res-eb118\\_2006\\_rec1-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EBSS-EB118-2006-REC1/english/Res/res-eb118_2006_rec1-en.pdf). (Erişim tarihi: 02.06.2024)
- World Health Organization. The rational use of drugs: Report of the conference of experts, Nairobi, November 25-29, 1985. Geneva: World Health Organization; 1987.
- Mehta S, Gogtay NJ. From the pen to the patient: Minimising medication errors. *J Postgrad Med.* 2005; 51:3-4.
- Akıcı A, Gören Z, Aypak C, Terzioğlu B, Oktay S. Prescription audit adjunct to rational pharmacotherapy education improves prescribing skills of medical students. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61:643-650.
- Akıcı A, Kalaça S, Gören MZ, et al. Comparison of rational pharmacotherapy decision-making competence of general practitioners with intern doctors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60: 75-82.
- Mollahaliloğlu S, Özgülcü Ş, Öncül HG, Akıcı A. Hekimlerin Akılcı Reçete Yaklaşımı. Saha Araştırması. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü; 2011.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). Duyurular. <https://www.titck.gov.tr/duyuru/hastane-hizmet-kalite-standartlari-akilci-ilac-kullanimi-ile-ilgili-kilavuz-06-10-2011-27122018172602> (Erişim tarihi: 19.06.2024)
- Balçık PY, Sarıgül SS. The rational use of drug and antibiotics. *Hacettepe Journal of Health Administration,* 2019; 22(3): 695-709
- Chaturvedi VP, Mathur AG, Anand AC. Rational drug use – As common as common sense? *Medical Journal Armed Forces India,* 2012; 68(3): 206-208.
- Vires TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing, A practical manual. WHO action programme on essential drugs, Geneva: World Health Organization; 2000 p.17-79
- Çakır S. Hastalarda ilaç tedavisine uyumun değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. İstanbul; 2016
- Başaran NF, Akıcı A. Patients' experience and perspectives on the rational use of drugs in Turkey: a survey study. *Patient Preference and Adherence* 2012; 6: 719-724
- Hall JA, Roter DL, Rand CS. Communication of affect between patient and physician. *J. Health Soc. Behav.* 1981; 22:18-30
- Maxwell S. Rational prescribing: the principles of drug selection. *Clin Med.* 2009; 9:481-485
- Dong R. Paternalism in medical decision making. Durham, NC; Duke University; 2011, p.4-5
- Entwistle VA, Carter SM, Cribb A, McCaffery K. Supporting patient autonomy: The importance of clinician-patient relationships. *J. Gen. Intern. Med.* 2010; 25: 741-745.
- Davari M, Khorasani E, Tigabu BM. Factors influencing prescribing decisions of physicians: A review. *Ethiop J Health Sci.* 2018; 28: 795-804
- Restrepo LFV, Arias HAB, Carmona BSA, Alba JEM. Patterns of use of medications used to treat urinary incontinence and potentially inappropriate prescriptions. *Ther Adv Urol.* 2023;15: 1-14
- Çetinel B, Önal B. Rationale for the use of anticholinergic agents in overactive bladder with regard to central nervous system and cardiovascular system side effects. *Korean J Urol.* 2013; 54: 806-815
- Asenso RO, Agyeman AA. Irrational use of medicines. A summary of key concepts. *Pharmacy (Basel).* 2016; 4(4): 35-39.
- Hogerzeil HV, Barnes KI, Henning RH, et al. Teacher's guide to good prescribing. Geneva: World Health Organization Department of Essential Drugs and Medicines Policy; 2001 p.1-3
- Aronson JK. Balanced prescribing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62:629-632.
- World Health Organization. Rational use of drugs: A review of major issues; Proceedings of the Conference of Experts; Nairobi, Kenya. 22-29 November 1985.
- Pan American Health Organization (PAHO): Problems of irrational drug use session guide. [https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2010/3\\_IrrationalSG.pdf](https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2010/3_IrrationalSG.pdf) (Erişim tarihi: 23.06.2024)
- Jacob NT. Drug promotion practices: A review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84: 1659-1667
- Global pharmaceutical industry 2016 statistics. <http://www.hardmanandco.com/docs/default-source/sectordocs/life-sciences-documents/02.03.17-global-pharmaceuticalindustry-2016-statistics.pdf>. (Erişim tarih: 05.06.2024)
- Norris P, Herxheimer A, Lexchin J, Mansfield P. Drug promotion: What we know, what we have yet to learn. *Reviews of mate-*

- rials in the WHO/HAI database on drug promotion. World Health Organization and Health Action International 2005. p.8-28
41. Ching A, Ishihara M. The effects of detailing on prescribing decisions under quality uncertainty. *Quant. Mark. Econ.* 2010; 8:123–165.
  42. Davis C, Abraham J. Is there a cure for corporate crime in the drug industry? *BMJ.* 2013; 346:f755 (Online article)
  43. Haayer F. Rational prescribing and sources of information. *Social Science and Medicine* 1982;16: 2017-2023.
  44. Spurling G, Mansfield PR, Montgomery BD et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: A systematic review. *PLoS Med.* 2010; 7 (Open Access article).
  45. Gönül FF, Carter F, Petrova, E, Srinivasan K. Promotion of prescription drugs and its impact on physicians' choice behavior. *Journal of Marketing* 2001; 65: 79-90.
  46. Williams PA, Cockerill R, Lowy FH. The physician as prescriber: relations between knowledge about prescription drugs, encounters with patients and the pharmaceutical industry, and prescription volume. *Health and Canadian Society* 1995; 3: 135-166
  47. Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say? *CMAJ.* 1993; 149: 1401–1407.
  48. Adair RF, Holmgren LR. Do drug samples influence resident prescribing behavior? A randomized trial. *Am. J. Med.* 2005; 118: 881–884.
  49. Brett AS, Burr W, Moloo J. Are gifts from pharmaceutical companies ethically problematic? A survey of physicians. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2213–2218.
  50. Rogers WA, Mansfield PR, Braunack-Maye J, Jureidini JN. The ethics of pharmaceutical industry relationships with medical students. *Med. J. Aust.* 2004; 180: 411–414.

# TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Tas Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teshis ve Tedavi
27. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı
28. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
29. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
30. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
31. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
32. Mesane Kanseri Intravezikal Tedaviler
33. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
34. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
35. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
36. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
37. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek Infertilitesindeki Yeri
38. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
39. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
40. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
41. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
42. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
43. Tribulus Terrestris (TT)'in Erektile disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
44. Üroloji Pratiginde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
45. Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde Intrakavernozal Prostaglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
46. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
47. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
48. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
49. Üroloji Pratiginde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
50. Videolar Esliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
55. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
56. Güncel Literatür Esliğinde (2021-2022) Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
57. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
58. Sorularla Tadalafil
59. Fercyte Liquid'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
60. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
61. Renal Transplantasyon Cerrahisi
62. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı
63. Nöroüroloji
64. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 4. Baskı

## TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni  
Ürolojik Onkoloji Bülteni  
Pediatrik Üroloji Bülteni

ISBN 978-605-68063-7-7



9 786056 806377