



Güncel Üroloji

2. BASKI

Editörler

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

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

Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 18

© 2018 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

Güncel Üroloji 2. Baskı

Editörler: Prof. Dr. M. Önder YAMAN, Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU, Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI

ISBN: 978-605-68063-1-5

Birinci Baskı Kasım 2016

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 18

<i>Yayımcı</i>	: Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Ökten Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 Şişli - İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 20594
<i>Baskı / Cilt</i>	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Ömerli mevki İhsangazi Cd. Tunaboyu sk. No. 3 Arnavutköy – Hadımköy–İstanbul
<i>Matbaa Sertifika No</i>	: 12565
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri
<i>Baskı Tarihi</i>	: Haziran 2018 - 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” ikinci baskı kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji’de “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Üroloji Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, Nöroüroloji’de “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, “Pratik Üroloji El Kitabı”, Androloji’de “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, 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 İntervezikal Tedaviler Kılavuzu”, “Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu”, “Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kursu”, Pediatrik Üroloji’de “Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı”, Genel Üroloji’de “Üretra Darlıklarına Yaklaşım” “Ürolojide Tıp Hukuku”, “TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Üretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, 2014 EAU Güncelleme Kılavuzu, 2015 EAU Güncelleme Kılavuzu, 2016 EAU Güncelleme Kılavuzu ve 2017 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur.

“Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme” ve 2018 EAU Kılavuzu eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

“Güncel Üroloji” ikinci baskı kitabı, Prof. Dr. Önder Yaman, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu ve Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

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

Dr. Ateş Kadioğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. R. Cankon Germiyanoglu
Türk Üroloji Derneği Başkanı

İçindekiler

KISIM 1

TEMEL ÜROLOJİK BİLGİLER

Bölüm 1

Ürogenital Sistem Anatomisi 3
Serkan ÖZCAN, Yiğit AKIN

Bölüm 2

Ürogenital Sistem Embriyolojisi 19
Akif ERBİN, Mehmet Fatih AKBULUT

Bölüm 3

Renal Fizyoloji, İskemik - Obstrüktif Nefropati ve Renovasküler Hipertansiyon 29
İsa ÖZBEY

Bölüm 4

Temel Laboratuar Teknikleri 45
Erdal YILMAZ

Bölüm 5

Ürogenital Sistem Radyolojisi 57
Eriz ÖZDEN

Bölüm 6

Ürolojide Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri 85
Cüneyt TÜRKMEN

KISIM 2

ÜROLOJİK ACİLLER

Bölüm 7

Akut Skrotum 101
Seyfettin ÇİFTÇİ, Mustafa Melih ÇULHA

Bölüm 8

Priapizm 105
Memduh AYDIN, Arif ÖZKAN

Bölüm 9

Penil Fraktür	117
Sefa RESİM	

Bölüm 10-1

Böbrek ve Üreter Yaralanmaları	139
Recep Burak DEĞİRMEN TEPE, İlter ALKAN, Alper ÖTÜNÇTEMUR	

Bölüm 10-2

Böbrek ve Üreter Yaralanmaları	153
Alim KOŞAR, Osman ERGÜN	

Bölüm 11

Mesane ve Üretra Yaralanmaları	163
Abdulmuttalip ŞİMŞEK, Fatih AKKAŞ	

KISIM 3

ANDROLOJİ/İNFERTİLİTE

Bölüm 12

Erkek Üreme Fizyolojisi	179
Fuat KIZILAY, Bülent SEMERCİ	

Bölüm 13

Ejakülasyon ve Orgazm Bozuklukları	193
Murat ÇAKAN	

Bölüm 14

Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi	209
Mustafa Faruk USTA, Tümay İPEKÇİ	

Bölüm 15

Eretil Disfonksiyon Tanı ve Değerlendirmesi	219
Selahittin ÇAYAN	

Bölüm 16

Eretil Disfonksiyonun Güncel Cerrahi Tedavisi	227
Fuat KIZILAY, Barış ALTAY	

Bölüm 17

Eretil Disfonksiyonun Penil Protez Dışındaki Tedavi Seçenekleri	243
Zafer KOZACIOĞLU, Mehmet Zeynel KESKİN	

Bölüm 18	
Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme	259
Gökhan SÖNMEZ, Oğuz EKMEKÇİOĞLU	
Bölüm 19	
Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi.	279
Bilal GÜMÜŞ	
Bölüm 20	
Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedaviler ve Sperm Elde Etme Yöntemleri.	285
Ateş KADIOĞLU, Bahadır ERMEÇ	
Bölüm 21	
Kadında Cinsel İşlev Bozuklukları	291
Eyyüp Sabri PELİT, Ercan YENİ	
Bölüm 22	
Hormonal Hastalıklar ve Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları	311
Erhan ATEŞ, Haluk EROL	
Bölüm 23	
Penil Deformiteler.	327
Ahmet KARAKEÇİ, İrfan ORHAN	

KISIM 4

KADIN VE ERKEK İNKONTİNANSI

Bölüm 24	
İşeme Fizyolojisi	335
İzzet KOÇAK	
Bölüm 25	
Üriner Kontinans Mekanizmaları.	341
Abdülkadir ZENGİN, Murat DİNÇER	
Bölüm 26	
İdrar Kaçırmada Sınıflandırma ve Değerlendirme	349
Ömer BAYRAK, Rahmi ONUR	
Bölüm 27	
İyi Ürodinami Prensipleri.	357
Cenk GÜRBÜZ, Rasim GÜZEL	

Bölüm 28

Aşırı Aktif Mesane 365
Ömer GÜLPINAR

Bölüm 29

Kadında Stres Tip İdrar Kaçırmaya Yaklaşım 385
Abdullah DEMİRTAŞ

Bölüm 30

Pelvik Organ Prolapsusları 403
Burhan COŞKUN

Bölüm 31

Prostatektomi Sonrası İnkontinans 409
Ömer BAYRAK, İlker SEÇKİNER

Bölüm 32

Alt Üriner Sistemin Nöromüsküler Disfonksiyonu 417
Serhat SÜZAN, M. Murat DİNÇER

Bölüm 33

Mesane Ağrısı Sendromu / İnterstisyel Sistit 427
Fatih FIRDOLAŞ, Ahmet KARAKEÇİ

Bölüm 34

Genitoüriner Sistem Fistülleri 437
Gökhan ÇEVİK, Tefvik AKTOZ

Bölüm 35

Gebelikte Ürolojik Problemler 453
Barış NUHOĞLU, Özkan ONUK

KISIM 5

BPH ve AÜSS

Bölüm 36

Benign Prostat Hiperplazisinde Etiyoloji, Doğal Seyir ve Tanı 463
Mustafa KADİHASANOĞLU, Muammer KENDİRCİ

Bölüm 37

Benign Prostat Hiperplazisinde Medikal Tedavi 481
Ramazan AŞCI

Bölüm 38**Benign Prostat Hiperplazisinde Cerrahi Tedavi** 509

Önder YAMAN, Mehmet İlker GÖKCE

KISIM 6

ÜROONKOLOJİ**Bölüm 39****Mesane Tümörü Tanı ve Sınıflama** 521

Çetin DİNÇEL

Bölüm 40**Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri** 537

Murat BOZLU

Bölüm 41**Kasa İnvaze Mesane Kanseri** 543

Orhan KOCA

Bölüm 42**Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar** 549

Evren SÜER, Kadir TÜRKÖLMEZ

Bölüm 43**Üst Üriner Sistemin Ürotelyal Kanseri** 559

Reha GİRGİN, Bülent AKDUMAN

Bölüm 44**Renal Tümörlerde Tanı, Evreleme ve Sınıflandırma** 569

Fatih YANARAL, Murat BİNBAŞ

Bölüm 45**Lokalize ve Lokal İleri Böbrek Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları** 577

Volkan SELMİ, Hasan BAKIRTAŞ

Bölüm 46**Metastatik Böbrek Tümöründe Tedavi Yaklaşımları** 591

Taylan OKSAY, Sedat SOYUPEK

Bölüm 47**Prostat Kanseri: Epidemiyoloji ve Tarama** 601

Rahim HORUZ, Mustafa SOYTAŞ

Bölüm 48**Prostat Kanseri Etyoloji, Risk Faktörleri** 609

Barış ESEN, Evren SÜER

Bölüm 49**Prostat Kanserinde Evreleme** 615

Murat Yavuz KOPARAL, Fazlı POLAT

Bölüm 50**Prostat Kanseri Lokalize Hastalıkta Tedavi** 621

Murat KESKE, Abdullah Erdem CANDAN

Bölüm 51**Prostat Kanseri Metastatik Hastalıkta Tedavi** 629

Meftun ÇULPAN, Asif YILDIRIM

Bölüm 52**Kastrasyon Rezistan Prostat Kanserinde Tedavi Alternatifleri** 641

Sakıp ERTURHAN

Bölüm 53**Testis Tümörleri: Tanı, Sınıflandırma ve Evrelendirme** 649

Seyfettin ÇİFTÇİ, Özdal DİLLİOĞLUGİL

Bölüm 54**Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi** 661

M. Abdurrahim İMAMOĞLU, Burhan BAYLAN

Bölüm 55**Çocukluk Çağı Ürogenital Tümörleri** 667

M. İrfan DÖNMEZ, Ünsal ÖZKUVANCI

KISIM 7

ÜROLİTİYAZİS VE ENDOÜROLOJİ**Bölüm 56****Taş Oluşum Mekanizmaları** 681

Taylan OKSAY, Sedat SOYUPEK

Bölüm 57**Taş Hastalığında Metabolik Değerlendirme ve Profilaksi** 691

Berkan REŞORLU

Bölüm 58**Taş Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri**703

Burhan BAYLAN, Ufuk ÖZTÜRK

Bölüm 59**Üriner Sistem Taş Hastalığında ESWL'nin Son Durumu**713

Yavuz Onur DANACIOĞLU, R. Gökhan ATIŞ

Bölüm 60**Üriner Taş Hastalıklarında Konservatif Tedavi Yöntemleri**721

Serdar ARISAN, Soner GÜNEY

Bölüm 61**Retrograd İntrarenal Cerrahi**733

Hakan KILIÇARSLAN, Onur KAYGISIZ

Bölüm 62**Mini-PNL**745

Ali ÜNSAL, Ural OĞUZ

Bölüm 63**Perkütan Nefrolitotomide Hasta Pozisyonu: Pron-Supin**751

Mehmet İlker GÖKCE

Bölüm 64**Perkütan Taş Tedavisinde Cerrahi Anatominin Temel Prensipleri**761

Emrah YÜRÜK, Ahmet Y. MÜSLÜMANOĞLU

Bölüm 65**Taş Hastalığında Açık ve Laparoskopik Cerrahi**769

Selçuk ŞAHİN, Volkan TUĞCU

Bölüm 66**Ürolojik Temel Endoskopi: Sistoüretroskopi ve Üreterorenoskopi**777

Çağdaş ŞENEL, Can AYKANAT, Altuğ TUNCEL

Bölüm 67**Laparoskopik Ürolojinin Temel Prensipleri**789

Meftun ÇULPAN, Gökhan ATIŞ

Bölüm 68**Üst Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri**797

Selahattin BEDİR, Selçuk SARIKAYA

Bölüm 69

Alt Üriner Sistemin Laparoskopik Cerrahisi805

Özgür ARIKAN, Turhan ÇAŞKURLU

Bölüm 70

Laparoskopik Cerrahi Komplikasyonlar815

Yaşar ÖZGÖK, Murat ZOR

Bölüm 71

Robotik Üroloji: Mesane827

Nurullah HAMİDİ, Ali Fuat ATMACA

Bölüm 72

Robotik Üroloji: Böbrek.851

Uğur BOYLU, Cem BAŞATAÇ, Eyüp GÜMÜŞ

Bölüm 73

Robotik Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi859

Ali İhsan TAŞÇI

Bölüm 74

Robotik Üroloji-Komplikasyonlar873

Eymen GAZEL, Lütfi TUNÇ

KISIM 8

PEDİATRİK ÜROLOJİ

Bölüm 75

Enurezis889

Yılmaz AKSOY

Bölüm 76

Çocuklarda Miksiyon Bozuklukları901

Tarkan SOYGÜR, Perviz HACIYEV

Bölüm 77

Hipospadias-Epispadias-Ektrofi Vezika921

Yaşar ISSI, R. Cankon GERMİYANOĞLU

Bölüm 78

Posterior Üretral Valfler.943

Haluk ŞEN

Bölüm 79	
Megaüreter ve Üreterosel	953
Numan BAYDİLLİ, Deniz DEMİRCİ	
Bölüm 80	
Üretero Pelvik Bileşke Darlığı	967
Onur TELLİ	
Bölüm 81	
Renal Anamoliler / Üreter ve Toplayıcı Sistem Anamolileri	971
Cemil KUTSAL, Kaya HORASANLI	
Bölüm 82	
İnmemiş Testis (Kriptorşidizm)	985
M. İhsan KARAMAN	
Bölüm 83	
Testis Torsiyonu	991
Mesrur Selçuk SILAY	
Bölüm 84	
Vezikoüreteral Reflü (VUR)	995
Tayfun OKTAR, M. İrfan DÖNMEZ	
Bölüm 85	
İnterseks (Cinsel Gelişim Kusurları/DSD)	1003
Ahmet Reşit ERSAY, Emrah DEMİRCİ	

KISIM 9

TRANSPLANTASYON

Bölüm 86	
Renal Transplantasyon Endikasyonları ve Hasta Hazırlığı	1019
Erdem AKBAY	
Bölüm 87	
Renal Transplantasyon- Cerrahi Teknik	1033
İsmet NANE, Tzevat TEFİK	
Bölüm 88	
Böbrek Naklinin Cerrahi Komplikasyonları ve Komplikasyonların Yönetimi	1051
Sertaç ÇİMEN, Sanem ÇİMEN	

KISIM 10

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR

Bölüm 89

Üriner Sistemin Nonspesifik Enfeksiyonları 1061
Öner ODABAŞ, Serkan DOĞAN

Bölüm 90

Üretrit / Epididimoorşit 1077
Faruk YAĞCI, Haluk ŞEN

Bölüm 91

Akut ve Kronik Prostatitler 1081
Fikret ERDEMİR

Bölüm 92

Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar 1113
Mustafa Zafer TEMİZ, Ömer Onur ÇAKIR, Engin KANDIRALI

Bölüm 93

Ürosepsis 1127
Mesut FIRINCIOĞULLARI, Sadık GÖRÜR

KISIM 11

ADRENAL HASTALIKLAR

Bölüm 94

Adrenal Fizyoloji/ Artmış ve Azalmış Adrenal Fonksiyon 1135
Özge POLAT KORKMAZ, Pınar KADIOĞLU

Bölüm 95

Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi 1145
Yılmaz ASLAN, Melih BALCI

Bölüm 96

Adrenal Tümörlerin Cerrahi Tedavisi 1151
Sinan ÇELEN, İsmet YAVAŞCAOĞLU

DİZİN 1171

Yazarlar*

Prof. Dr. Erdem AKBAY

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Mersin

Doç. Dr. Mehmet Fatih AKBULUT

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Bülent AKDUMAN

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Doç. Dr. Yiğit AKIN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Fatih AKKAŞ

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Yılmaz AKSOY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Erzurum

Doç. Dr. Tefvik AKTOZ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. İlter ALKAN

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Özgür ARIKAN

Adana Kozan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Serdar ARISAN

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma
Hastanesi

Doç. Dr. Yılmaz ASLAN

SB Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Erhan ATEŞ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

Doç. Dr. R. Gökhan ATIŞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Fuat ATMACA

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Can AYKANAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Üroloji Kliniği, Ankara

*Soyadı Sıralamasına Göre

Prof. Dr. Hasan BAKIRTAŞ

Memorial Ankara Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Melih BALCI

SB Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Cem BAŞATAÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Numan BAYDİLLİ

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Üroloji Bilim Dalı

Op. Dr. Burhan BAYLAN

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

Doç. Dr. Ömer BAYRAK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selahattin BEDİR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Murat BİNBAŞ

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Uğur BOYLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Murat BOZLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Abdullah Erdem CANDA

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Burhan COŞKUN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat ÇAKAN

SB Üniversitesi Ankara Dışkapı
Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Ankara

Op. Dr. Ömer Onur ÇAKIR

Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sinan ÇELEN

Afyonkarahisar Sandıklı Devlet Hastanesi

Arş. Gör. Dr. Gökhan ÇEVİK

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Seyfettin ÇİFTÇİ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sertaç ÇİMEN

SB Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım
Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji ve Transplantasyon Kliniği,
Ankara

Doç. Dr. Sanem ÇİMEN

SB Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım
Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji ve Transplantasyon Kliniği,
Ankara

Prof. Dr. Mustafa Melih ÇULHA

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Op. Dr. Meftun ÇULPAN

Şırnak Silopi Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Op. Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Recep Burak DEĞİRMEN TEPE

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Emrah DEMİRCİ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Ana Bilim Dalı, Çocuk Üroloji Bilim Dalı

Doç Dr. Abdullah DEMİRTAŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özdal DİLLİOĞLUGİL

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çetin DİNÇEL

Özel Üromar Tıp Merkezi, İzmir

Doç. Dr. M. Murat DİNÇER

SBÜ Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Serkan DOĞAN

Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Op. Dr. M. İrfan DÖNMEZ

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

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı, Kayseri

Op. Dr. Akif ERBİN

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji
Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Fikret ERDEMİR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Tokat

Dr. Öğr. Üyesi Osman ERGÜN

Konya Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Op. Dr. Bahadır ERMEÇ

İstinye Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü

Prof. Dr. Haluk EROL

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. M. Ahmet Reşit ERSAY

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Barış ESEN

Ankara Üniversitesi, İbni Sina Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fatih FIRDOLAŞ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Mesut FIRINCIOĞULLARI

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

Op. Dr. Eymen GAZEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Konya

Prof. Dr. R. Cankon GERMİYANOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Dr. Reha GİRGIN

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Uzm. Dr. Mehmet İlker GÖKCE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sadık GÖRÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Eyüp GÜMÜŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Soner GÜNEY

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma
Hastanesi

Doç. Dr. Cenk GÜRBÜZ

Medistate Kavacık Hastanesi Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Rasim GÜZEL

Medistate Kavacık Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Perviz HACIYEV

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

Uzm. Dr. Nurullah HAMİDİ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Kaya HORASANLI

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma
Hastanesi

Doç. Dr. Rahim HORUZ

Medipol Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Yaşar ISSI

Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Prof. Dr. M. Abdurrahim İMAMOĞLU

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

Dr. Öğr. Üyesi Tümay İPEKÇİ

Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve
Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Mustafa KADİHASANOĞLU

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

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

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet ABD

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARAKEÇİ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. İhsan KARAMAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Onur KAYGISIZ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Muammer KENDİRCİ

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,
Liv Hospital Ulus Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Murat KESKE

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Op. Dr. Mehmet Zeynel KESKİN

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İzmir

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Fuat KIZILAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Orhan KOCA

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. İzzet KOÇAK

Annan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Araş. Gör. Dr. Murat Yavuz KOPARAL

Gazi Üniversitesi Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Alim KOŞAR

Süleyman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Zafer KOZACIOĞLU

SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İzmir

Op. Dr. Cemil KUTSAL

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma
Hastanesi

Prof. Dr. Ahmet Y. MÜSLÜMANOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi

Prof. Dr. İsmet NANE

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış NUHOĞLU

Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Gaziosmanpaşa Hastanesi

Prof. Dr. Öner ODABAŞ

Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Doç. Dr. Ural OĞUZ

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Giresun

Doç. Dr. Taylan OKSAY

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

Doç. Dr. Tayfun OKTAR

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

Dr. Öğr. Üyesi Özkan ONUK

Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Gaziosmanpaşa Hastanesi

Prof. Dr. Rahmi ONUR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alper ÖTÜNÇTEMUR

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Serkan ÖZCAN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Eriz ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK

GATA Ankara

Uzm. Dr. Arif ÖZKAN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Op. Dr. Ünsal ÖZKUVANCI

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

Doç. Dr. Ufuk ÖZTÜRK

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

Dr. Öğr. Üyesi Eyyüp Sabri PELİT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Doç. Dr. Fazlı POLAT

Gazi Üniversitesi Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Dr. Özge POLAT KORKMAZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet ABD

Prof. Dr. Sefa RESİM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Berkan REŞORLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Selçuk SARIKAYA

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. İlker SEÇKİNER

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Volkan SELMİ

İğdır Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mesrur Selçuk SILAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

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

Dr. Mustafa SOYTAŞ

Medipol Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedat SOYUPEK

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedat SOYUPEK

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

Arş. Gör. Gökhan SÖNMEZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Doç. Dr. Evren SÜER

Ankara Üniversitesi, İbni Sina Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Serhat SÜZAN

Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Selçuk ŞAHİN

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Haluk ŞEN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Çağdaş ŞENEL

Sağlık Bakanlığı Kahta Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği, Kahta-Adıyaman

Doç. Dr. Abdulmuttalip ŞİMŞEK

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi
Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Tzevat TEFİK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Onur TELLİ

Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Üroloji Kliniği

Op. Dr. Mustafa Zafer TEMİZ

Çatalca Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Volkan TUĞCU

Memorial Bahçelievler Hastanesi
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Üroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Lütfi TUNÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ

Ankara Üniversitesi, İbni Sina Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali ÜNSAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Faruk YAĞCI

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Önder YAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Fatih YANARAL

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. İsmet YAVAŞCAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ercan YENİ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Prof. Dr. Asif YILDIRIM

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emrah YÜRÜK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi

Dr. Abdülkadir ZENGİN

Bağcılar eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Murat ZOR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, Ankara

KISIM 1

TEMEL ÜROLOJİK BİLGİLER

Ürogenital Sistem Anatomisi

1

Serkan ÖZCAN, Yiğit AKIN

1. ADRENAL BEZ

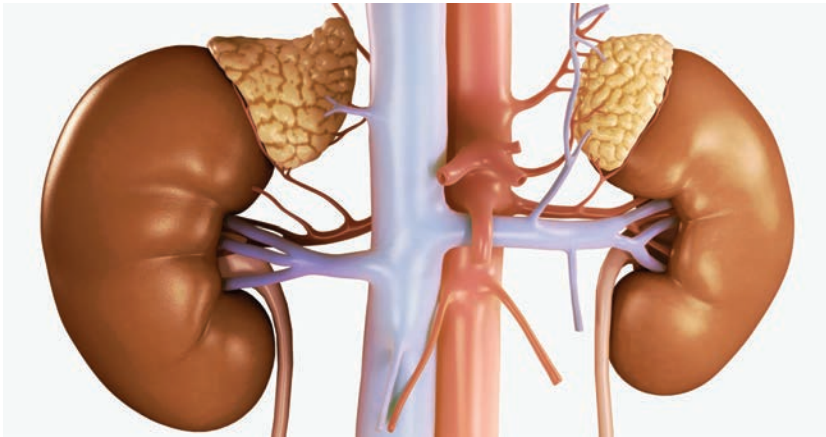
Adrenal bezler retroperitonda üst seviye de, gerota fasyasının içinde böbrek anterior kraniomedial kısmında yer alırlar. Sağ adrenal bez piramid yada V şeklinde olup, sol adrenal bez yarım ay şeklindedir. Kendine özgü sarı rengi ile gerota fasyasından ve pankreastan ayrılır (Şekil 1) (1, 2).

Adrenal Bezin Komşulukları

Diyafragmanın vertebral bağlantısının önünde bulunur (4). Sağ adrenal bezin anatomik sınırları; anteriorlarda karaciğer, medialde vena kava inferior

(VCI), lateralde ve inferiorlarda sağ böbrek superior ve posteriorunda diyafragmadır (4, 5). Sol adrenal bezin anatomik sınırları; medialde aorta, anteriorlarda mide ve pankreasın gövdesi, inferiorunda böbrek, superiorunda dalak, posteriorunda diyafragma ile sınırlıdır (4, 5).

Cerrahi Bilgi: Sağ adrenal bezin diseksiyonu medial olarak duodenum tarafından, superior olarak sağ hepatik lob tarafından sınırlanır. Sol adrenal bez diseksiyonunda pankreas kuyruğunu ve dalak kapsülünü korumak özel çaba gerektirir (1).



Şekil 1. Adrenal Bez, Böbrek ve Damarları (2).

Adrenal Bezin Vasküler ve Lenfatik Sistemi

Adrenal bezin arterleri farklılık göstermekle birlikte üç ana arterden beslenmektedir. Üst adrenal arterler (alt frenik arterin dalları), orta adrenal arterler (aortadan direk gelen dallar) ve alt adrenal arterler (aynı taraf renal arterden dallar). Ana adrenal arterler kapsül altında bir ağ oluştururlar (4).

Sağ adrenal ven doğrudan VCI'ya boşalır. Solda ise adrenal ven sağdakine göre daha uzun olup inferior frenik ven ile birleşip sol renal vene dökülür (4).

Lenfatikler daha çok kapsülü drene ederler. Kortikal ve meduller parankimde lenfatik yoktur. Lenfatik drenaj bölgesel lenf nodları aracılığıyla duktus torasikus veya direkt olarak sisterna şiliye olur (5).

Adrenal Bezin Sinir Sistemi

Adrenal bezin innervasyonu otonom sinir sistemi yoluyla. Sempatik preganglionik lifler aşağı torasik ve üst lomber hücrelerin aksonlarından olu-

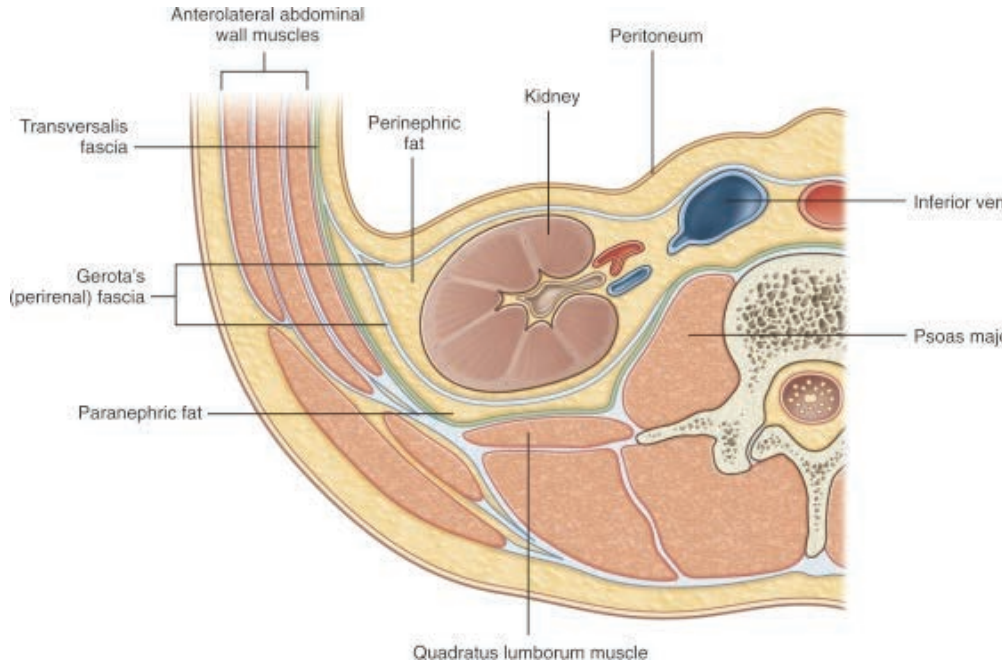
şurlar; parasempatik lifler ise arka vagal trunkusun çöliak dalından gelir. Preganglionik sempatik lifler medullada kromofin hücrelere dağılır (4).

Cerrahi Bilgi: Sol adrenal bezin alt kısmı renal damarlara yakın olup, adrenelektomi sırasında bu damarlar risk altındadır (3).

2. BÖBREK

Böbrekler, abdominal boşluğun arka bölümünde, kolumna vertebralis'in iki yanında yer alan, retroperitoneal yerleşimli bir çift organdır. Normal bir böbrek 10-12 cm uzunluğunda, 5-7 cm eninde ve yaklaşık 3 cm kalınlıkta olup, yaklaşık ağırlıkları 150 gramdır (6). Sağ böbrek karaciğer ile komşuluğundan dolayı daha aşağıdadır. Sağ böbrek; L1-3 arasında, sol böbrek T12- L3 arasında uzanır. Böbrekler transvers olarak 30° anteriora rotasyonedir (7).

Böbrekler içten dışa doğru; fibröz kapsül, perirenal yağ dokusu (capsula adiposa), Gerota fasyası (fascia renalis), pararenal yağ dokusu (corpus adiposum pararenale) ile sarılmıştır. Gerota

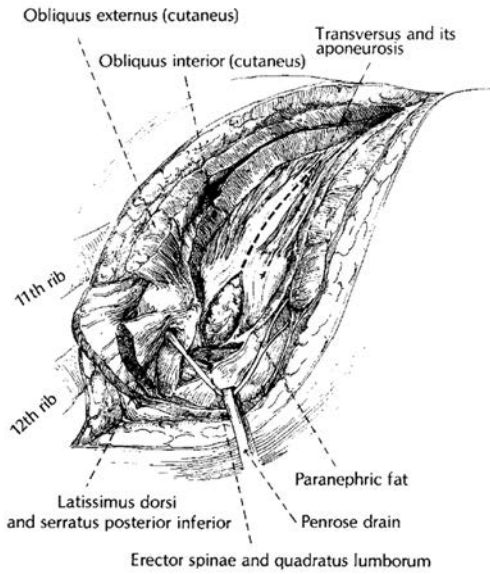


Şekil 2. Böbrek, perinefritik yağ ve gerota fasyası (8).

fasyası; perirenal yağ dokusunun dışında yer alır ve adrenal bezi içine alır. Bu yapı böbrek etrafında önemli bir anatomik bariyer oluşturarak böbrek kaynaklı patolojik oluşumları sınırlar. Gerota fasyasının ön ve arka yaprakları böbreğin ön ve arka yüzüne doğru uzanarak böbreğin lateral, medial ve süperiorunda kaynaşırlar (Şekil 2.) (8). İnferior da ise, gerota fasyası açık bir alan olarak kalarak üreter ve gonadal damarları içerir.

Radyolojik Bilgi: Perirenal yağ dokusu; kalın bir yağ tabakasıdır ve etraftaki kas dokularından daha radyolusen olduğu için düz filmlerde ayırt edilebilir. Bilgisayarlı tomografi'de (BT) hipodens olarak izlenir.

Klinik Bilgi: Solid lezyonların yanı sıra perinefrik sıvı koleksiyonları, ürinom, abse veya hematoma gibi sıvı birikimlerinin de sınırlandırılmasında rol oynar. Bununla beraber, böbrek inferiorunda gerota fasyasının bir açıklık halinde olması nedeni ile aşırı sıvı koleksiyonu inferior açıklıktan pelvise uzanır.



Şekil 3. Eksternal oblik kası, İnternal oblik kası ve Transvers Abdominis kası (1).

Böbrek parankimi korteks ve medulladan oluşur. Medulla renal piramid adı verilen çok sayıda konik bölmelerden oluşur. Piramidlerin tepe noktasına renal papilla adı verilir. Bu yapılar renal sinüse doğru uzanarak toplayıcı sistemde ayrı ayrı bir küçük kalikse açılırlar. Renal korteksin piramidlerin arasından yaptığı uzantı aracılığı ile böbrek vasküler yapıları renal parankime giriş ve çıkış yaparlar.

Cerrahi Anatomi: Böbrek cerrahisinde abdominal duvar yapısında bilinmelidir. Abdominal duvar 3 kat kas ve fasya tabakasından oluşur. Her kas tabakasının derin fasyası ve onu inerve eden interkostal siniri bulunur. M. obliquus externus abdominis, abdomenin ön ve dış yanında yer alır. 5-12. kaburgaların dış yüzünden başlar. Son iki kaburgadan başlayan lifler dik olarak aşağıya iner, crista iliaca'nın ön yarımına yapışır. Bu kasın aponörozunu spina iliaca anterior superior ile tuberculum pubicum arasında kalınlaşan alt bölümü lig. inguinale'yi (Poupart bağı) oluşturur. Bu kasın öne doğru uzanan aponerozu ise linea alba'da karşı taraftan gelen aponeroz ile birleşerek sonlanır. Karın ön duvarını oluşturan kaslardan m. obliquus internus abdominis ve m. transversus abdominis daha derinde bulunan yüzeyden görülemeyen ancak rektus kılıfının oluşumuna katılan diğer kaslardır. Karın ön duvarında m. rectus abdominis'lerin iç tarafında vücudun orta hattında bulunan hafif çöküntülü çizgi ise linea alba'dır. M. obliquus externus abdominis, m. obliquus internus abdominis ve m. transversus abdominis aponörozlarının birleşmesi ile oluşmuştur (Şekil 3) (1).

Böbreğin Komşulukları

Böbrekler psoas major kası ve quadratus lumborum kası ön tarafında yer almaktadır. Her iki böbreğin üst polü posterior-superiorda diafram ile komşudur. Plevrada üst polde 12. Kosta arkasında, 11. Kosta önünde yaklaşıp. Böbrekler, psoas major kası üzerinde ve longitudinal aksına paralel

ve oblik olarak yer alması nedeniyle superior pol, inferior pole göre daha medial ve posterior yerleşimlidir. Hilar bölgenin anteriora doğru rotasyonu nedeniyle her iki böbreğin de lateral kenarları posterior yerleşimlidir. Bu rotasyon sonucu böbreğin frontal eksenini ile vücudun frontal eksenini yaklaşık 30°'lik açı yapar (Şekil 4).

12. kosta her iki tarafta böbreği yaklaşık olarak diafragmanın alt sınırı hizasında çaprazlar. Sol böbrek biraz daha yüksek yerleşimli olduğundan üst sınırı 11. sınırındadır. Sağ böbrek hiler yapı ve medial kısımda duodenum ile komşudur. Kolonun hepatik fleksurası sağ böbrek alt pol ile komşudur. Her iki böbreğin süperiomedial bölgesinde ise adrenal bezler vardır (Şekil 4).

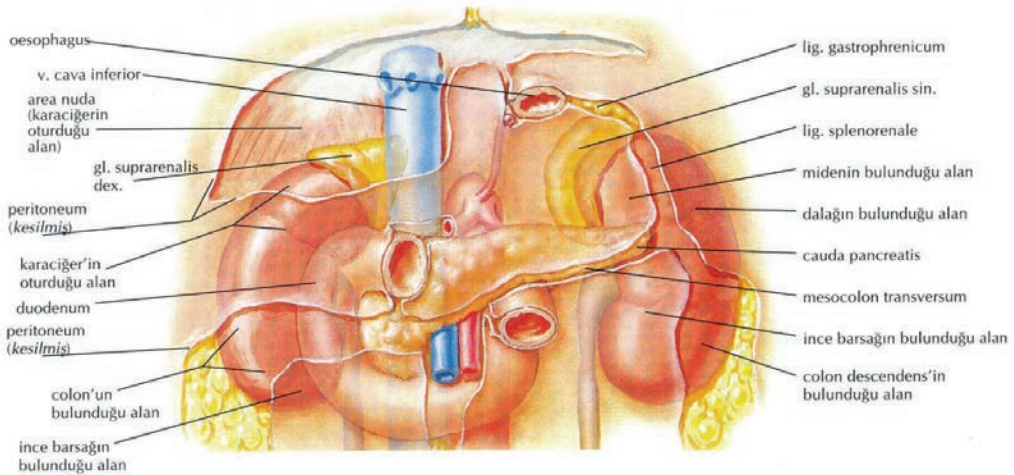
Cerrahi Bilgi:

1. Diafragma, plevral uzantıya doğru uzanır, bu nedenle, böbreğin üst kesimlerine doğru yapılacak herhangi bir cerrahi müdahalede plevral yaralanma riski vardır.
2. Böbrek cerrahisi sırasında, sağ böbrek üst polünü saran perirenal fasya ile karaciğer arasında uzanan peritoneal katlantı olan hepatorenal ligament veya hepatokolik ligamente aşırı traksiyon uygulanması sonucunda karaciğerde parankimal yırtıklar oluşabilir.

Sol böbrek orta-üst kısımları pankreas kuyruğu ve splenik damarlar ile komşudur. Pankreas kuyruğunun yukarısında böbrek periton ile kaplıdır ve posterior gastrik duvar ile komşudur. Pankreas kuyruğunun altında sol böbrek periton ile kaplıdır ve jejunum ile komşudur. Sol böbrek alt pol, kolonun splenik fleksurası tarafından çaprazlanır ve genellikle ekstraparitonealdır. Dalak, bir peritoneal uzantı ile böbrekten ayrılır ve üst lateralde yer alır (Şekil 4) (8).

Böbreklerin Vasküler Sistemi

Renal pedikül renal hilusta medial olarak böbreğe girer. Bu yapı bir arter ve daha geniş olan bir venden meydana gelir. Renal ven önde yer alır. Renal arter ve ven tipik olarak aort ve inferior vena kava'nın dallarıdır ve L2 vertebra seviyesinden köken alırlar (10). Sağ renal arter aort'tan ayrıldıktan sonra inferior vena kava'nın arkasından geçip böbreğe ulaşır ve sola göre daha uzundur. Aksesuar sağ renal arter olasılığı %30'dur (11). Ana renal arter, anterior ve posterior dalını verdikten sonra anterior dal apikal, üst, orta ve alt segmental arterlere ayrılır. Segmental arterler renal hilus boyunca ilerler ve her bir piramid için bir lobar artere bölünürler. Lobar arterler tekrar bölünerek renal parankime interlober arter olarak girerler. Sonrasında kortekse doğru uzanırlar. Kortikome-



Şekil 4. Böbreğin komşulukları (9).

düller bölgede piramid tabanına paralel olarak uzanmak için dönerler ve arkuat arter adını alırlar. Arkuat arterler birçok interlobüler arter bölünürler ve kortekse dik olarak uzanırlar. İnterlobüler arterlerin bir kısmı fibröz kapsülü delerek burada adrenal, frenik ve gonadal damarların yaptığı pleksusa katılırlar. Ana renal arterden ayrılan posterior dal renal pelvisin arkasına doğru ilerleyerek böbrek posteriorunun büyük bir kısmını besler. Postglomerüler kapillerler interlobüler venlere ve ardından sırasıyla arkuat, interlober, lobar ve segmental venlere dökülürler. Sıklıkla 3 geniş venöz kök genelde renal hilus içinde ancak bazen dışında birleşerek ana renal veni oluştururlar.

Cerrahi Bilgi:

1. Renal arter ve dalları endarterdirler, kollateral veya anastomoz yapmadıkları için bu vasküler yapıların herhangi bir nedenle hasara uğramaları durumunda dağılım alanlarında ki renal parankimde iskemik veya infarkt oluşacaktır.
2. Böbreğin venleri arasındaki sıkı anastomozlar sayesinde, venöz yaralanma sonrası böbrekte parankimal konjesyon ve ödem gözlenmez.

Sağ renal ven genellikle daha kısadır ve inferior vena kavaya doğrudan açılır. Sol renal ven daha uzun olup aort'u önden çaprazlayarak geçer ve inferior vena kavaya ulaşmadan önce adrenal ven, Lomber ven ve gonadal veni toplar. Korteksin küçük venleri interlobüler venlere drene olur ve bir ark oluşturur. Bu arklar böbreğin longitudinal ekseninde uzanırlar. Üç adet ana anastomoz arki vardır ve bunlar genellikle değişik seviyelerdedir. Anastomozlar sıklıkla satalit venler arasında, arkuat venler arasında ve interlober venler arasında bulunur (12).

Böbreklerin Sinir ve Lenfatik Sistemi

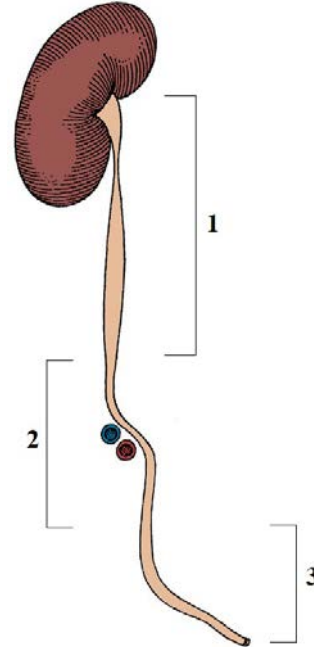
Böbreklerin sempatik sinirleri nervus splanchnicus minör'den ve truncus sympathicus'un lumbal parçasından, parasempatik lifleri ise nervus vagus'tan gelir. Böbrek sinirleri renal pleksustan geçerek, böbrek damarlarını takip edip böbrek

parankimine ilerlerler. Ancak, sinirlerin böbrek işlevleri üzerine herhangi bir etkileri bulunmaz. Böbreklerin lenfatik sistemleride aynı şekilde seyir göstererek, lomber lenf nodlarına dökülürler (13).

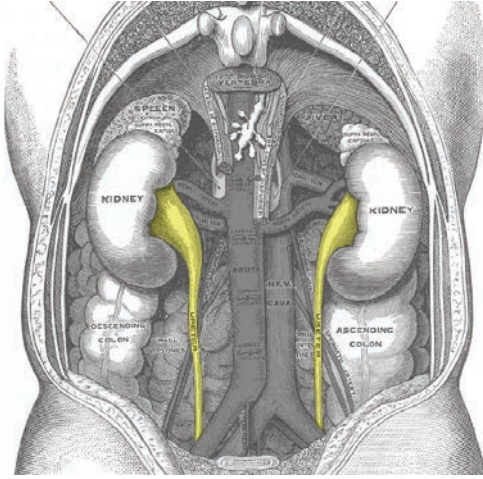
3. ÜRETER

Her bir üreter toplayıcı sistemin devamıdır. Üreter retroperitoneal bir organ olup, peritona yapışık olarak seyrederek ve böbrekleri mesaneye bağlar.. Erişkinde üreterin boyu, kişiden kişiye değişmekle beraber 22-30 cm arasındadır (14). Üreter proksimalde, renal pelvisin tabakalarına karşılık gelen katmanlarla devam ederken, üreterin adventisyası tabakası distalde Waldeyer kılıfı ile birleşir. Buradan da derin trigonu oluşturmak üzere mesane duvarına katılır (15).

Üreter, cerrahi ve radyolojik tanımlamalarda üst, orta ve alt segment olmak üzere üç kısım halinde tarif edilir. Üst üreter pelvis renalisten sakrumun üst kenarına kadar olan bölümü, orta üreter, sakrumun üst kenarından alt kenarına kadar olan bölümü, alt üreter ise sakrumdan mesaneye kadar olan bölümü ifade eder (Şekil 5) (14).



Şekil 5. Üreterin Üst(1), Orta (2) ve Alt (3) Kısımları.



Şekil 6. Üreter ve komşulukları (16).

Cerrahi Bilgi: Kadınlarda üreter parametrium içinde vezikovajinal ve uterovajinal pleksuslarla beraber seyreder. Bu nedenle kadınlarda uterus operasyonları sırasında distal üreter, cerrahi travma açısından risk altındadır.

Üreterin Anatomik Komşulukları

Üreter retroperitonda psoas kası üzerinde ilerler. Pelvis girdiğinde eksternal ve internal iliak damarların bifurkasyon noktasının hemen üstünde iliak damarları çaprazlar. Gonadal damarlar kabaca üretere paralel seyrederek. Ancak bu damarlar retroperitonda üreteri medialden laterale doğru oblik olarak çaprazlarlar. Sağ üreter anteriorda terminal ileum, çekum, appendiks, çıkan kolon ve onların mezenterleriyle komşudur. Sol üreter ise inen kolon, sigmoid kolon ve onların mezenterleriyle komşudur. (14).

Klinik Bilgi: Orta hattaki retroperitoneal kitleler, masif lenfadenopatiler ve abdominal aort anevrizmaları üreteri obstrükte edebilirler.

Üreterler kemik pelvise girdiklerinde birbirlerinden uzaklaşırlar. Kadınlarda, üreter önce overin arkasında seyreder. Kardinal ligamenti vasıtasıyla

gevşek bağ dokusu tüneline girmeden önce broad ligamentin tabanının derinliğinde mediale doğru döner ve ön tarafta uterin arterle çaprazlaşır. Üreter, vajenin önünden geçerken serviks uteriye 1,5 cm yanda ve önde çaprazlar.

Cerrahi Bilgi: Histerektomi esnasında üreterin yaralanması kolaydır. Yaralanmasında üreterovajinal fistül gelişebilir.

Üreterin Vasküler ve Lenfatik Sistemi

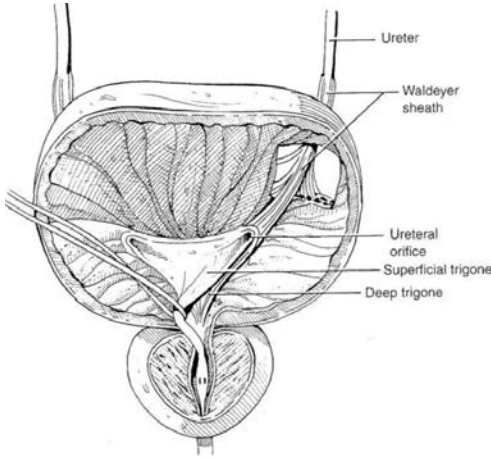
Üreter çok sayıda arter tarafından kanlanır. Bu arterler üretere girdikten sonra longitudinal uzanır ve aynı şekilde birçok anastomoz yaparlar. Bu sayede adventisya soyulmadan yapılan üreter diseksiyonlarında beslenme bozukluğu yaşanmaz (14). Abdominal üreteri renal arter, gonadal arter, abdominal aorta ve common iliak arter beslemektedir. Pelvik üreteri internal iliak arter, superior vezikal arter, uterin arter, middle rektal arter, vajinal arter ve inferior vezikal arter beslemektedir (14). Venler de genellikle arterlere paralellik gösterirler.

Cerrahi Bilgi: Damarların üretere giriş yerlerinden dolayı, abdominal üretere yapılacak insizyonlar üreterin lateralinden, pelvik üretere ise üreterin medialinden olmalıdır.

Pelvik üreterin lenfatikleri internal, eksternal ve common iliak lenf nodlarına dökülürler. Abdomen üreterin primer drenaj yeri, solda paraaortik lenf nodları iken, sağda parakaval ve interaortokaval lenf nodlarıdır. Üst üreterin ve renal pelvisin lenfatik drenajı ise aynı taraf renal lenfatiklere olur (15).

Üreterin Sinir Sistemi

Böbrek, renal pelvis ve üreterlerin ağrı lifleri sempatik sinirlerle beraber seyrederek. Renal kapsülde, toplayıcı sistemde ya da üreterde oluşan gerilme ilk olarak nosiseptörleri uyarır. Böbrek ve üreterdeki spinal segmentlerin yaptığı sempatik dağılım, direkt organ ağrısı ya da yansıyan ağrıyı oluşturur. Ağrı ve refleks kas spazmı, tipik olarak



Şekil 7. Mesanenin anterior görüntüsü, trigon ve üreterin mesaneye giriş kısmı (18).

subkostal, iliohipogastrik, ilioinguinal ve genitofemoral sinirlerin dağıldığı bölgelerde oluşur. Böylece hasarlı organ uyarısının lokalizasyonuna bağlı olarak yan ağrısı, kasık ağrısı, skrotal (veya labial) ağrı meydana gelir (14).

Klinik Bilgi: Lomber bölgeden başlayarak kasıklara ve bazen testis/labialara vuran kolik karakterli ağrıdır. Ani başlangıçlıdır ve hasta istirahatteyken etkili olur. En önemli özelliği aralıklı oluşudur ve vücudun pozisyonuyla değişmez. Bulantı kusma ağrıya eşlik edebilir.

4. MESANE

Mesane, yetişkinde 400-500 ml kapasitede musküler retroperitoneal bir organdır (17, 18). Boş iken pelvik bir organdır. İçte mukoza, ortada musküler tabaka ve dışta seroza olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Temel görevi idrar depolamak olan mesanede musküler tabaka esas fonksiyonel tabaka olan detrüör kasını oluşturmaktadır (Şekil 7) (18).

Doğumda karın ön duvarının alt kesimlerinde ekstraperitoneal yerleşimli iken beş altı yaş civarında yavaş yavaş minör pelvis bölgesine inerek buraya tamamen yerleşmesi pubertede gerçekte-

şir (19, 20). Erişkin mesanesi boşken pelvis minörde os pubisin hafifçe üst ve arka tarafında yer almaktadır. Peritonun altında ve pelvis döşemesinin üzerinde bulunur (19).

Mesanenin Komşulukları

Mesane kadınlarda direk levator aninin pubokoksigious kısmıyla ilişkilidir. Posteriorunda kadında uterus ve vajen, erkekte ise seminal vezikül ve rektum vardır.

Mesane kubbesi olan üst yüzey pelvik parietal peritonla örtülüdür. Posterior yüzey mesane tabanı olarak adlandırılır. Kadınlarda posterior yüzey, uterus serviksi ve vajina üst kısmı ile komşudur. Erkeklerde rektumla aralarında vas deferensin ampullaları ve vezika seminalisler bulunur. Mesanenin her iki inferolateral yüzeyi obturator interna ve levator ani kası ile komşuluk gösterir. Mesane apeksi üst yüzey ile inferolateral yüzeylerin birleşim yeridir ve median umbilikal ligamentin başlangıç noktasıdır. Trigon mesane tabanına lokalize olup mesane boynunun arkasına uzanır. Bu bölgede üreterler mesaneye oblik olarak girerler. Mesanenin en distal parçası mesane boynu olup erkeklerde prostat glandi ile birleşir (21, 22).

Mesanenin Vasküler ve Lenfatik Sistemleri

Mesanenin kanlanmasını sağlayan arterler arteria iliaca internanın dalları olan a. vezikalis superior ve inferiorudur (23). Mesanenin venleri vena iliaca internaya drene olur. Lenfatik drenej ise internal ve eksternal iliak lenf düğümleri yoluyla olur (23).

Mesanenin Sinir Sistemi

Mesane hem sempatik hemde parasempatik sinirlerden uyarı alır. Sempatik lifler torakal 11-12 ve lumbal 1-2 sinirlerinden kaynaklanır. Parasempatik sinirler sakral 2-4 segmentlerinden kaynaklanır. Sempatik sinirler mesanenin ağrı, dokunma, ısı hissini taşıırken parasempatik lifler muskularis propriadaki kas lifleri ile ilişkili olup gerilme ve dolgunluk hissini taşırlar (21).

5. PROSTAT

Prostat, erkek posterior üretrasını saran, mesane-nin hemen inferiorunda yerleşen ve fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tubüloalveoler gland içeren sekretuar bir organdır. Ürogenital diyafram üzerine sıkıca bağlanmıştır (Şekil 8) (24). Prostat ovoid şekilli olmasına rağmen anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir (25).

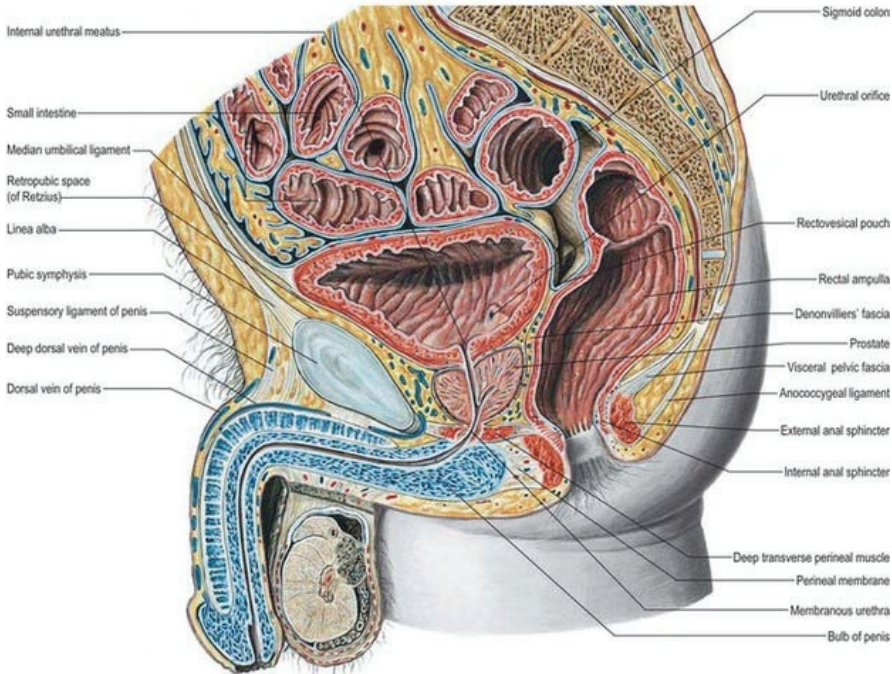
Prostat, verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. Bez, fibromusküler elemanlar içeren bir fibromusküler stromaya sahiptir. Bu fibromusküler stroma, prostatik kapsülü oluşturmak için glandın periferinde yoğunlaşır. Prostat, fibröz dokudan oluşan diğer bir fasya ile çevrelenir. Zengin venöz plexusların gömülü olduğu bu fibröz doku, anteriorda puboprostatik ligament ile devam eder.

Prostatın yaklaşık %30'u musküler doku, %70'i ise glandüler epitelden oluşur. Glandüler elemanın duktus ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar, prostatik üretranın tabanına,

verumontanum ile mesane boynu arasına drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır.

McNeal'ın yaptığı sınıflamaya göre prostat, glandüler elemanların üretradaki kanallarının lokalizasyonlarına, farklı patolojik lezyonlara yol açmalarına ve farklı embriyolojik orijinlerine göre 4 zona ayrılmıştır (26).

1. Transizyonel zon: Prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur, fakat fonksiyonel önemi çok fazladır. BPH bu zondan kaynaklanır.
2. Santral zon: Ejakülatuar kanalların açılma bölgesinin çevresinden ortaya çıkar. Prostat glandüler dokusunun %25'ini oluşturur.
3. Periferal zon: Prostatik glandüler dokunun çoğunu (%70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar (26).
4. Anterior fibromusküler stroma: Prostatın yaklaşık üçte biri bu stromadan oluşur. Detrüser kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.



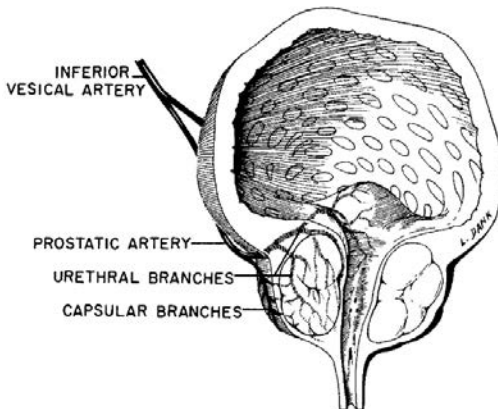
Şekil 8. Prostat bezi ve komşulukları (27).

Klinik Bilgi:

1. Prostat adenokarsinomunun %20'si transizyonel zondan köken almaktadır.
2. Adenokarsinomların %1-5 arasında santral zondan kaynaklandıkları düşünülmektedir.
3. Prostat kanserlerinin %70'i periferel zondan kaynaklanmaktadır ve kronik prostatit tarafından en sık etkilenen bölgedir.
4. Anterior fibromusküler stromada nadiren karsinom invazyonu görülür.

Prostatın Komşulukları

Prostat, mesane boynu ile devamlılık göstermektedir. Bu bezin apeksi inferiorda olup ve ürogenital diyaframın süperior fasyasının üstünde yer almaktadır. Prostat bezi posterior, anterior ve iki inferolateral olmak üzere 4 yüzeye sahiptir. Posterior yüzeyi rektum ampullasından kendi kapsülü ve Denovillier fasyası ile ayrılır. Vas deferens ve seminal vezikül posterior yüzeye komşudur. Anterior yüzeyi dar ve konvektir, apekten tabana doğru uzanır. Apekte puboprostatik ligament ile pubik kemiğe tutunur. Prostatik üretra, prostatı önden arkaya delerek geçer, apeksin antero-süperiorundan çıkar (Şekil 8).



Şekil 9. Prostatın arteriyel vasküler anatomisi (24).

Prostatın Vasküler, Lenfatik ve Sinir Sistemi

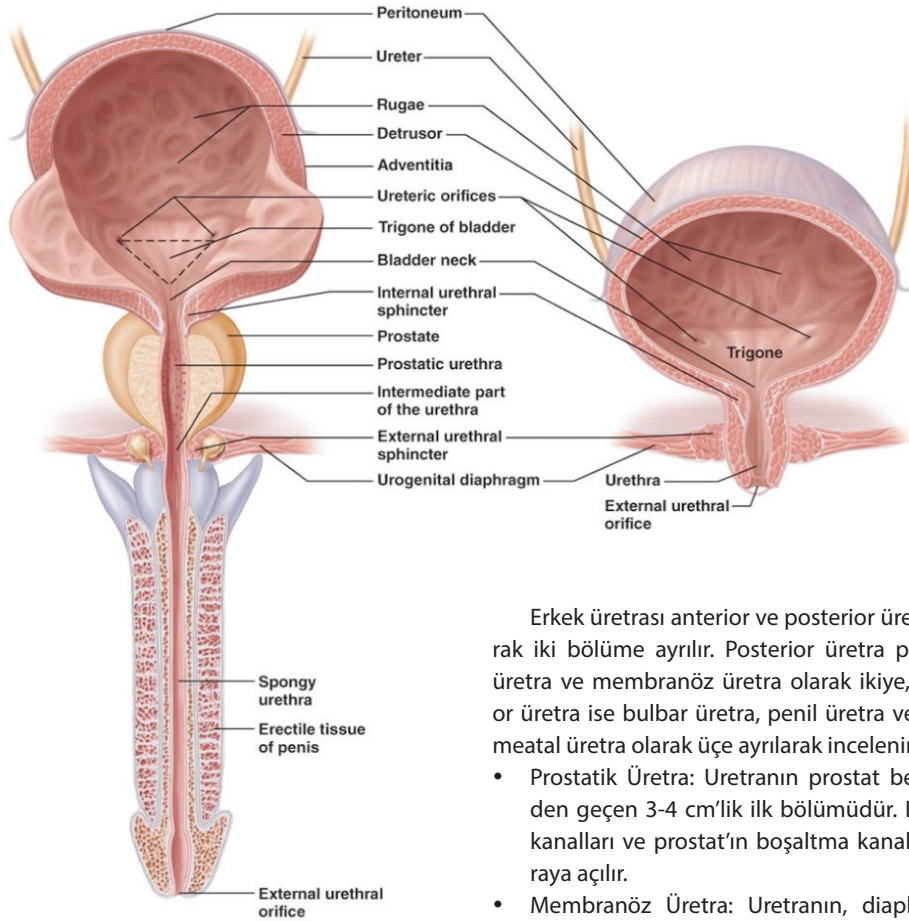
Prostat dokusunu besleyen arterler genellikle internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterden köken alır (28). Bu arter iki ana dala ayrılır. İlk ana dal olan üretral arterler mesane boynuna saat 1 ile 5 ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır (28). BPH'da adenom dokusunun beslenmesi bu damarlar aracılığıyla olur. Prostatik arterin ikinci ana dalı ise kapsüler arterdir. Bu dal prostatik kapsülün üzerinde dallara ayrılır. Bu arterin büyük kısmı kavernöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek (nörovasküler oluşum) ve pelvik diyaframda sonlanır. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksus sayesinde gerçekleşir. Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlarına, daha az olarak presakral ya da eksternal iliak nodlarına olur.

Prostat sempatik, parasempatik ve somatik inervasyona sahiptir (24). İnervasyonu pelvik pleksustan kavernöz sinirler aracılığıyla sağlanır. Parasempatik sinirler asiner yapılar da sonlanırlar ve sekresyonu uyarırlar. Sempatik lifler ise kapsül ve stromadaki düz kasların kasılmasını sağlarlar. (29).

Cerrahi Bilgi: Pelvik pleksuslar içine lokal anestetik instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir. Prostat biyopsisinde ağrı kontrolü oluşturulabilir.

6. ÜRETRA

Üretra (Urethra), mesane'de depolanan idrarın dışarı atılmasını sağlayan, mukoza ile kaplı, submukoza tabaka ve kas tabakadan oluşan fibromusküler bir kanaldır. Kadında sadece idrarın geçtiği bu yol, erkekte aynı zamanda ejakulatın atıldığı kanaldır (Şekil 10) (30) (31). Üretranın mesanenin içine açılan başlangıç kısmına ostium urethrae internum, dışarıya açılan kısmına ise ostium urethrae externum denir. Kadın üretrası, mesane boynundan başlayıp, symphysis pubica'nın postero-inferiorundan geçerek vulva'da sonlanan 3-4 cm uzunluğunda bir kanaldır. Kadın üretrasının, pelvik, membranöz ve perineal bölümleri vardır (32).



Şekil 10. Erkek ve Kadın Üretrası (33).

Erkek üretrası ise mesane boynundaki ostium urethrae internum ile glans penisin tepesindeki ostium urethrae externum arasında uzanan 20 cm uzunluğunda bir borudur. Erkek üretrası, hem üriner hem de genital bir yoldur (Şekil 10) (33).

Klinik Bilgi: Üretranın mukozal ve submukozal tabakası kadınlarda üretral kapanma basıncına katkı sağlar. Bu doku östrojen bağımlı olup hipoöstrojenik durumlarda bu dokunun incelmeye inkontinansa neden olur.

Erkek üretrası anterior ve posterior üretra olarak iki bölüme ayrılır. Posterior üretra prostatik üretra ve membranöz üretra olarak ikiye, anterior üretra ise bulbar üretra, penil üretra ve glans-meatal üretra olarak üçe ayrılarak incelenir (31).

- **Prostatik Üretra:** Üretranın prostat bezi içinden geçen 3-4 cm'lik ilk bölümüdür. Ejakülat kanalları ve prostat'ın boşaltma kanalları buraya açılır.
- **Membranöz Üretra:** Üretranın, diaphragma ürogenitale'yi geçen en kısa ve en dar bölümüdür. Burada sphincter urethrae (istemli çalışır) yer alır.
- **Penil Üretra:** Üretranın corpus spongiosum penis içinde yer alan 15-16 cm lik en uzun bölümüdür. Gl.bulbourethralis'in boşaltma kanalı penil üretranın başlangıç bölümüne açılır.

Üretranın Komşulukları

Kadında üretra, vajenin anterior yüzü ile ilişkili olup, periüretral fasya vajinal epitelin hemen altında yer alır. Bu fasya meadan mesane boynuna, yanlarda ise endopelvik fasyaya uzanır (34).

Erkek üretrasında membranöz üretra çizgili üretral sfinkter fiberleri ile çevrilidir. Anterior üretra ise korpus spongiosum ile çevrilidir. Prostatik üretra-

da verumontanum denilen ejakulat kanallarının ve prostatik kanalların açıldığı bir yapı mevcuttur (9).

Cerrahi Bilgi: Verumontanum, transüretral prostat rezeksiyonunda, cerrahi sınır olup, eksternal üretral sfinktere zarar vermemek için bu noktanın distalini rezeke etmemek gerekir.

Üretranın Vasküler, Lenfatik ve Sinir Sistemi

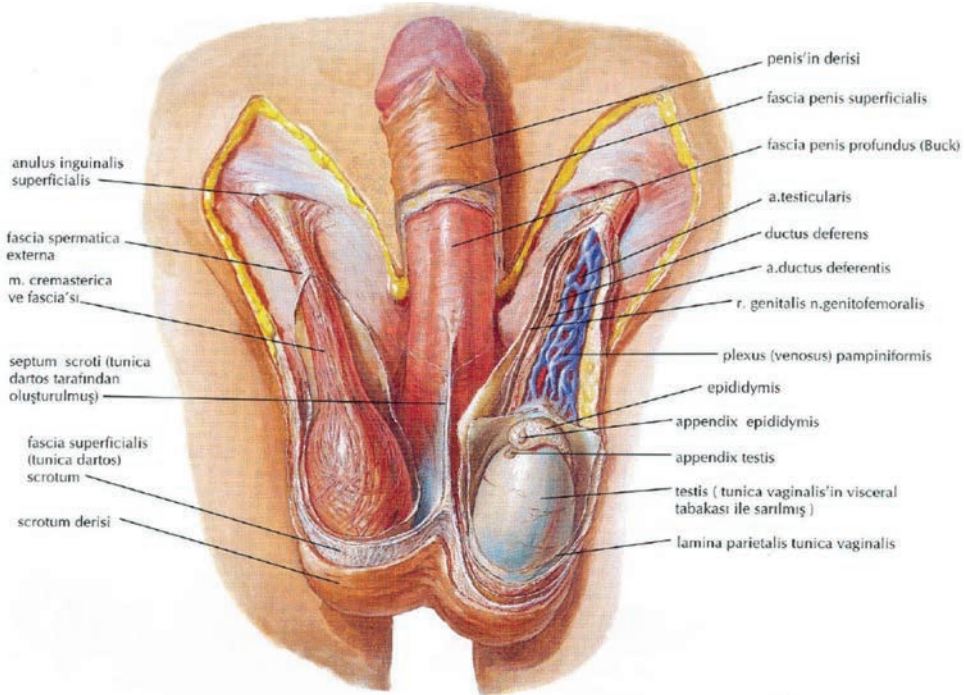
Kadında üretranın arteri, internal pudental arter dalı olan üretral arterdir (35). Venöz drenaj ise pelvik venöz pleksus üzerinden sağlanır. Lenfatik drenaj derin pelvik nod ve inguinal noda olur. Üretranın düz kasları parasempatik sinirler tarafından inerve edilir. İstemi eksternal sfinkter kasları ise pudental ve pelvik somatik sinirler tarafından inerve edilir (36).

Erkekte üretranın arteri, internal pudental arterin ilk üç dalından köken alan bir çift bulboüretral arterlerdir. Venöz drenaj ise penisin derin dorsal

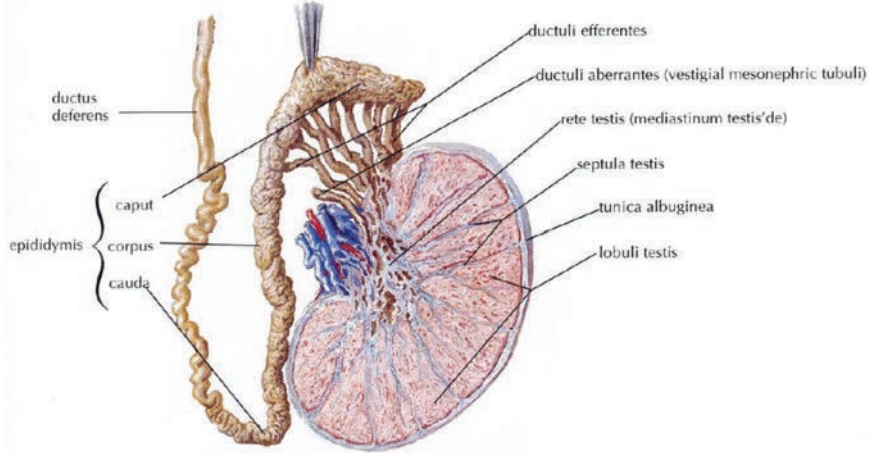
venlerine drene olan emisser venleridir. Anterior üretranın lenfatikleri yüzeysel ve derin inguinal nodlardır. Posterior üretranın lenfatikleri ise eksternal iliak nodlar, obturator ve internal iliak nodlar, presakral nodlardır (31). Üretranın mukozası üretrobülbar sinir tarafından inerve edilir. Çizgili üretral sfinkter ise pudental sinirin bir dalı olan bulbokavernoz sinir tarafından inervasyonu sağlar (37). Pudental sinir üretral sfinkterin motor kontrolünü ve üretra ve glansın duyusunu sağlar.

7.TESTİS, EPİDİDİM VE SEMİNAL VEZİKÜLLER

Testisler, sperm denilen erkek cinsiyet hücrelerinin yapıldığı ve üremede görevli bir çift organdır. Testislerin her biri yaklaşık 10-15 gr ağırlıkta, 4,5 cm boyunda ve 2,5 cm çapındadır. Bu organın parankimi sırasıyla en dışta tunika vaginalisin visceral yaprağı, tunika albuginea ve en içte tunika vaskülozadan oluşan üç tabakalı bir kapsül ile çevrilidir (Şekil 11) (8) (38).



Şekil 11. Testis, Penis ve Yapıları (8).



Şekil 12. Testisin Kısımları (8).

Klinik Bilgi: Testisler skrotum (scrotum) içerisinde korunmaya alınmıştır. Spermi üreten testisler için gerekli sıcaklık, vücut ağırlığından 2-3°C daha düşüktür. Optimum sıcaklık 34°C'dir. Skrotum sıcakta gevşeyerek sarkar ve vücuttan uzaklaşır. Soğukta ise büzülerek toplanır ve vücuda yaklaşarak testislerin optimum sıcaklıkta tutulması sağlanır. Bu hareketleri skrotumun kremaster (cremaster) kası gerçekleştirir. Testis ısısının korunmasında ter bezlerinin de rolü vardır.

Her iki testiste 800-1000 kadar seminifer tübüllerden (tüpçüklerden) meydana gelmiştir. Bu seminifer tübüller sperm üretim yeridir. Bu tübüllerden genellikle 1-3 tanesi, sayısı 200-300 arasında değişen her bir lobül içerisinde bulunur. Tübüllerin her biri yaklaşık 8 cm kadardır ve testis içerisine kıvrılmış yapıdadır.

Seminifer tübüller rete testiste bağlanır. Rete testisten çıkan 8-20 adet duktuli efferentes epididim baş kısmına girerek epididim lobüllerini oluştururlar. Her lobül 15-20 cm boyunda, kıvrımlı tek bir tubulusdan oluşur. Bunların tümü birleşerek, kıvrımlı bir epididim kanalı oluştururlar. Altı metre boyunda olan bu kanaldan kuyruğa doğru ilerledikçe çapı ve kalınlığı artarak duktus deferens meydana gelir (Şekil 12) (8). Vas deferens olarak

adlandırılan duktus deferens prostat bezine girmeden vas deferens ampullası denen bir genişleme gösterir. Prostatın her iki tarafında yer alan seminal veziküller, bu ampullanın prostat girişine açılırlar ve hem ampullanın hem de seminal vezikülün içerikleri ortak bir ejakülator kanalla prostat gövdesinden geçerek, prostatik üretraya boşalır. Seminal total ejakülatın %46-80'nini oluşturur (39). Prostat bezinden çıkan prostat kanalcıkları da ejakülator kanala açılmaktadır. Testisleri vücut dışına bağlayan zincirin son bölümü üretradır (40).

Klinik Bilgi:

1. Seminifer tübüllerin arasında intertisyel endokrinositler veya Leydig hücreleri adı verilen androjenleri salgılayan endokrin faaliyet gösteren hücreler bulunur. Androjenlerin en önemlisi testosterondur.
2. Testislerin skrotuma inişleri doğumdan 28. hafta civarında tamamlanır. Bazı nedenlerden dolayı bu iniş gerçekleşmez. İnmemiş testis olarak tanımlanan bu durum kriptorşidizm olarak adlandırılır. Genellikle sağ testiste izlenir. Abdominal boşlukta kalan testisler sperm oluşturma yeteneğini kaybeder. Bunda en önemli etkenlerden biri spermler için gerekenin üzerindeki ısıdır.

Testisin Vasküler ve Lenfatik Sistemi

Testisin arterleri (internal spermaticler) aorttan renal arterlerin çıkış yerinin hemen altından doğar. Spermatic kordon içinden geçerek testislere ulaşır. Burada internal iliak (hipogastrik) arterden çıkan deferensiyel arterlerle ağızlaşır. Testisin venleri spermatic kordon içindeki pampiniform pleksusa boşalır. İnternal inguinal halka düzeyinde pampiniform pleksus spermatic veni oluşturur (41). Lenfatik damarları mediasten lenfatiklerine boşalan lomber lenfatiklere drene olur. Testislerin innervasyonu otonom sinirlerle gerçekleştirilir. Somatik sinir innervasyonu yoktur (42).

8. PENİS

Penis bir çift kavernoöz cisim ve bir adet spongiöz cisimden oluşur. Penisin tabakaları dıştan içe doğru Deri, Süperfisiyal fasya (Dartos tabakası), Derin (Buck) Fasyası, Tunika Albuginea (Şekil 13) (43). Deri, distalde glans penisin üzerine katlanarak sünnet derisini (prepisyum) oluşturur ve koronaya yapışır.

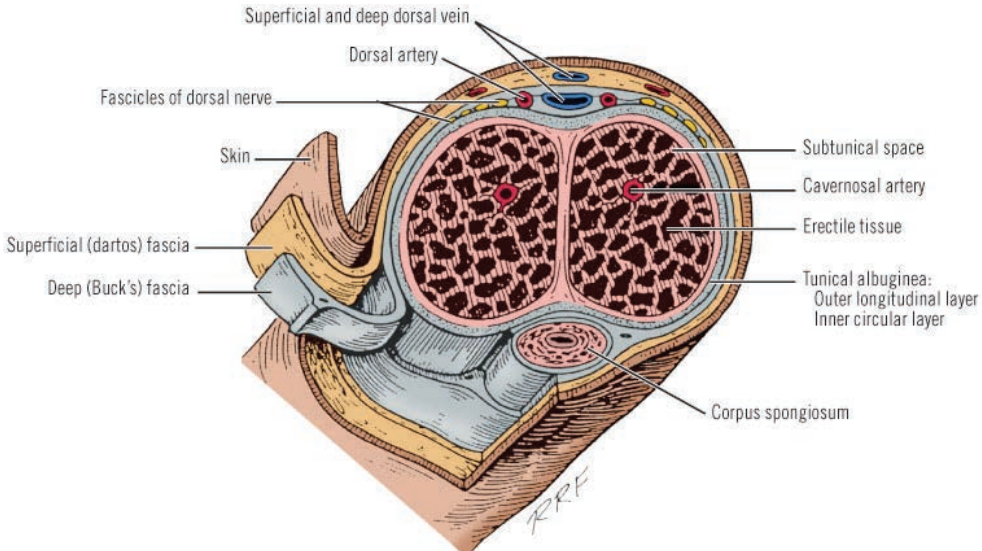
Buck fasyası dorsalde her iki korpus kavernoözümü çevrelerken, ventralde lifleri bölünerek korpus spongiözümü da çevreler. Proksimalde

Buck fasyasının lifleri yukarıda rektus kası kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını; distalde pubisten gelen lifler ile birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinde ise, Buck fasyası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektil dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise koronada glans penisin tabanı ile birleşir (44).

Tunika albuginea, düzensiz yapıda bulunan kollajen ve elastik liflerden oluşur. Tunikanın yapısı penise elastikiyet, sertlik, güç ve dayanıklılık sağlar. Tunika albuginea iki tabakadan oluşur. Tunika albugineanın radyal dağılımı, korpus spongiözümde yoktur. Bu nedenle de, korpus spongiözümde ereksiyon sırasındaki basınç, korpus kavernoözümdeki basınçtan düşük olmaktadır (3).

Emitter venler tunikanın iç ve dış tabakası arasında kısa bir mesafe seyrettikten sonra, dış tabakayı oblik bir biçimde delerek çıkarlar. Bu şekilde, tunikanın dış tabakası ereksiyon sırasında venleri sıkıştırarak katkı sağlar. Dorsal arterin dalları ise, daha dik açı ile tunikayı geçerler ve periarteriyel fibroz kılıfla sarılıdır.

Korpus kavernoözüm; proksimalde iskiopubik ramusun altında ayrıık olarak bulunurlar ve



Şekil 13. Penis tabakaları.

pubisin penil hilum bölgesinde birleşerek penis shaftını oluşturturlar. Her iki korpus kavernozum bir septumla birbirinden ayrılır.. Korpus kavernozumlar fibroz bir iskelete sahiptir (3, 45). Korpus kavernozumlar, çeperi endotel ile kaplı, birbiri ile bağlantılı sinüslerden oluşur. **Korpus spongiozum**, korpus kavernozumların ventralinde lokalizedir. Penisin bulbusundan sonra, distale doğru inceler ve sonunda genişleyerek şapka şeklini alır. Bu bölüm glans penis olarak adlandırılır. Penisin koronası glansın tabanını, penis shaftından ayırır. Korpus spongiosum perineal membrandan başlayarak tüm anterior üretrayı çevreler. Yapısı genel olarak korpus kavernozumuna benzerdir. Ancak, korpus spongiozumun sinüzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir.

Penisin Vasküler ve Lenfatik Sistemi

Eksternal pudental arterden köken alan yüzeyel penil arter yüzeyel ve buck fasyası arasında yer alır. Bu arter veni ile beraber seyrederek ve penil deriyi besler. Derin arter desteği ise internal iliak arterden köken alır. Bu arter öncelikle internal pudental arter dalını ardından penil arter dalını verir. Penil arter ürogenital diyaframı geçerek, bulbo-üretal, kavernoza ve üretal arter dallarını verir. Kavernoza arter direk olarak korpus kavernozumunu besler. Penil arter korpus kavernozumda dorsal arter olarak devam eder.

Korpus spongiozum proksimal olarak bulbo-üretal arter tarafından, penis shaftı boyunca sirkümfleks arterler ile dorsal arterden beslenir. Glans ise dorsal arter tarafından beslenir. Dorsal arter Buck fasyası içinde derin dorsal ven ve dorsal sinir ile beraber bulunur.

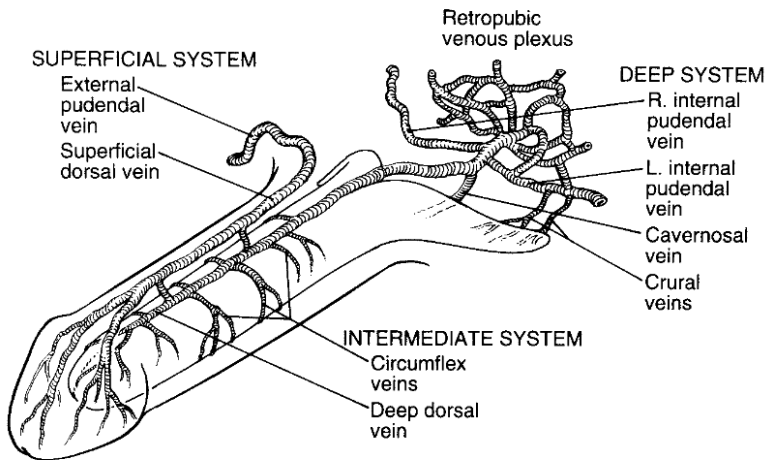
Yüzeyel penil ven eksternal pudental vene drene olur. Sirkümfleks ve derin dorsal venler kural ve kavernoza venlerin yaptığı gibi Santorini pleksusa drene olurlar (Şekil 14) (46).

Penisin deri lenfatikleri yüzeyel inguinal ve subinguinal lenf nodlarına drene olur. Glans penisin lenfatikleri ise subinguinal ve eksternal iliak kenf nodlarına boşalır. Derin lenfatikler ise hipogastrik ve kommon iliak lenf nodlarına drene olur (46).

Penisin Sinir Sistemi

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Spinal kord ve periferik ganglionlardan köken alan sempatik ve parasempatik lifler, kavernoza sinir aracılığı ile korpus kavernozum ve korpus spongiozumuna ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernoza ve iskiokavernoza kaslarının kasılmasını sağlar ve penil duyuyu iletirler (44).

Sempatik sinir lifleri medulla spinalisin aşağı torasik ve üst lomber bölgesinden çıktıktan sonra retroperitoneal olarak seyrederek. Bu lifler aortik bifürkasyonun altında yoğunlaşarak, superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluşturur.



Şekil 14. Penis venöz sistemi (45)

Superior hipogastrik pleksusu sol ve sağ hipogastrik sinir şeklinde terk eden sempatik lifler, distale doğru ilerleyerek birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar.

Pelvik pleksus gövdesi S2 ve S4 spinal kordda olan parasempatik nöronlardan da lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır (47). Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumu innerve eder.

Korpus kavernozumları innerve eden lifler, pelvik pleksustan sonra kavernoza sinir adını alır. Üretra ve rektum arasında seyreden kavernoza sinir, üretranın komşuluğunda ürogenital diyaframa ulaşır. Ürogenital diyaframı, üretral sfinkterin 4–7 mm. uzağından delerek geçen sol ve sağ kavernoza sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernozumların dorso-medialinden kavernoza doku içine girer.

Penisin somatosensoryal lifleri; glans, penis cildi, üretra ve korpus kavernoza sinirinden başlar. Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize C liflerinin serbest uçları ve korpusküller reseptörler vardır (48). Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Diğer sinir lifleri de eklenerek pudental sinir adını alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir ile iletilir. Pudental sinir saf somatik değildir ve aynı zamanda, otonomik sinir lifleri de içermektedir. İskiorektal fossada pudental artere eşlik eden pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşır. Bu noktada bulunan somatomotor Onuf nükleusundan köken alan ve pudental sinir ile iletilen uyarılar iskiokavernoza kasları ve bulbokavernoza kasları da kontrol eder (47).

KAYNAKLAR

- Sam D. Graham TEK. Anatomy of the Adrenal Glands, Kidney, Ureter and Pelvis. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010;7th Edition:1-6.
- Chew S. Liver, kidney and urinary system, <http://www.netdoctor.co.uk/author/14402/shern-chew/>. 2011.
- Goldstein A, Meehan J, Morrow J, Buckley P, Rogers F. The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. BJU International. 1985;57(5):574-8.
- Kutikov A, Crispin P, Uzzo R. Pathophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. Campbell-Walsh Urology. 2012;10.
- A A. Anatomi ve fizyoloji Nobel tıp kitapçevleri 2001:108-12,86-89.
- A Ç. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1994.
- Anderson J.K. CJA. Surgical Anatomy of the Retroperitoneum, Adrenals, Kidneys, and Ureters Campbell-Walsh's Urology, 10th ed. 2012.
- Netter FH. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with Full Downloadable Image Bank: Elsevier Health Sciences; 2014.
- McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The prostate. 1981;2(1):35-49.
- Saladin KS, Miller L. Anatomy & physiology: WCB/McGraw-Hill New York (NY); 1998.
- Dhar P, Lal K. Main and accessory renal arteries--a morphological study. Italian journal of anatomy and embryology=Archivio italiano di anatomia ed embriologia.2004;110(2):101-10.
- Khamanarong K, Prachaney P, Utraravichien A, Tong-Un T, Sripaoraya K. Anatomy of renal arterial supply. Clinical anatomy. 2004;17(4):334-6.
- Cockett AT. Lymphatic network of kidney I. anatomic and physiologic considerations. Urology. 1977;9(2):125-9.
- Kabalin JN. Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. Campbell's urology. 2002:3-40.
- J. FH. Kidney, ureter and adrenal glands in Atlas of Urosurgical Anatomy. WB Saunders Co: Philadelphia. 1993.
- Gray H. Anatomy of the Human Body 1918.
- Walsh PC RA, Kavoussi LR, Vaughan ED, Novick AC, Wein AJ Campbell-Walsh Urology, 10th edition 2012.
- Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Bladder. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:85-91.
- A.C B. Langman Medikal Embriyoloji, 9. Baskı, Bölüm 14. Palme Yayıncılık. 2004:325-6.
- K Ş. Kliniğe Yönelik Anatomi, 4. Baskı, Bölüm 3. Nobel Tıp Kitabevi. 2007:358-63.
- VE R. Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis In: Stacey E.M., ed. Histology for Pathologists. 3th ed. Lippincott Williams &Wilkins. 2007:909-21.
- Arıncı K EA. Anatomi, 1.cilt, 2. Baskı Güneş kitabevi. 1997:401-6.
- R.S S. Klinik anatomi. 5.baskı. Yuce yayımları. 1998:312-5.
- Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Prostate. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:163-5.

25. EA T. Ürogenital sistemin anatomisi. Smith Genel Üroloji, On Yedinci Türkçe Baskı 2009;11-13.
26. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(4):256.
27. Sobotta J. Sobotta atlas de anatomía humana: Ed. Médica Panamericana; 2006.
28. Flocks R. The arterial distribution within the prostate gland: its role in transurethral prostatic resection. *The Journal of Urology*. 1937;37(4):524-48.
29. McVary KT, McKenna KE, Lee C. Prostate innervation. *The Prostate*. 1998;36(S8):2-13.
30. Frederic H. Martini MJT, Robert B. Tallitsch. *Anatomy of The Urethra*. Human Anatomy, 7th Edition. 2012.
31. Sam D. Graham TEK. *Anatomy of The Urethra*. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:211-4.
32. Mostwin J. Current concepts of female pelvic anatomy and physiology. *The Urologic clinics of North America*. 1991;18(2):175-95.
33. Hutch JA. *Anatomy and physiology of the bladder, trigone, and urethra*: McGraw-Hill Primis Custom Publishing; 1972.
34. Strohbehk K. Normal pelvic floor anatomy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1998;25(4):683-705.
35. Ferner H. *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen*: Urban und Schwarzenberg; 1982.
36. Ball TP, Teichman JM, Sharkey FE, Rogenes VJ, Adrian EK. Terminal nerve distribution to the urethra and bladder neck: considerations in the management of stress urinary incontinence. *The Journal of urology*. 1997;158(3):827-9.
37. Shafik A. A study of the continence mechanism of the external urethral sphincter with identification of the voluntary urinary inhibition reflex. *The Journal of urology*. 1999;162(6):1967-71.
38. Aktümsek A. *Anatomi ve fizyoloji:(insan biyolojisi)*: Nobel Yayın Dağıtım; 2004.
39. LUNDQUIST F. Studies on the biochemistry of human semen. *Acta Physiologica*. 1949;17(1):44-54.
40. Setchell B. *Anatomy, vasculature, innervation and fluids of the male reproductive tract*. The physiology of reproduction. 1988.
41. Mostafa T, Labib I, El-Khayat Y, El-Shahat AE-R, Gaddallah A. Human testicular arterial supply: gross anatomy, corrosion cast, and radiologic study. *Fertility and sterility*. 2008;90(6):2226-30.
42. Heidenreich A, Olbert P, Engelmann UH. Management of chronic testalgia by microsurgical testicular denervation. *European urology*. 2002;41(4):392-7.
43. Alp T VF. Erkek seksüel disfonksiyonu. *Nobel Kitabevi*. 2000:31-8.
44. Brooks JD. *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia*. Campbell-Walsh Urology 9th ed Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2007.
45. Goldstein A, Morrow J, Meehan J, Buckley P, Rogers F. Special microanatomical features surrounding the intracorpora cavernosa nerves and their probable function during erection. *The Journal of urology*. 1984;132(1):44-6.
46. Sam D. Graham TEK. *Anatomy of The Penis* Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:465-6.
47. Benson GS BM. *The penis: Sexual function and dysfunction*. Adult and Pediatric Urology, Lippincott Williams&Wilkins. 2002:1935-6.
48. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain research*. 1986;371(2):205-30.

Ürogenital Sistem Embriyolojisi

2

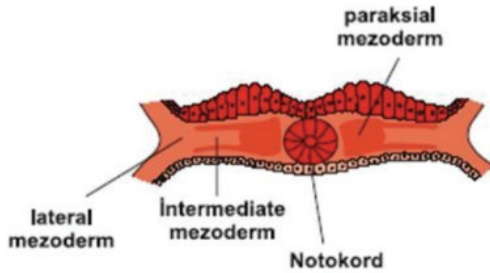
Akif ERBİN, Mehmet Fatih AKBULUT

Üriner sistem ve genital sistem her ne kadar farklı işlevlere sahip olsalar da embriyolojik ve anatomik olarak özellikle gelişimin erken döneminde birbirleriyle çok yakın ilişkilidirler. Tüm gelişim, embriyonun dorsal duvarında yer alan intermediate mezodermden olmaktadır (Şekil-1). Bu bölümde, ürogenital sistem embriyolojisi üriner sistem ve genital sistem olmak üzere iki ayrı bölümde ve klinik pratiğe ışık tutacak şekilde ele alınacaktır. Bu sayede insan anatomisi ve doğumsal anomalilerin mekanizmaları daha net anlaşılmış olacaktır.

ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

1. Böbrek gelişimi

İnsanda intrauterin hayatta pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere 3 farklı böbrek



Şekil 1. Ürogenital sistemin köken aldığı intermediate mezoderm

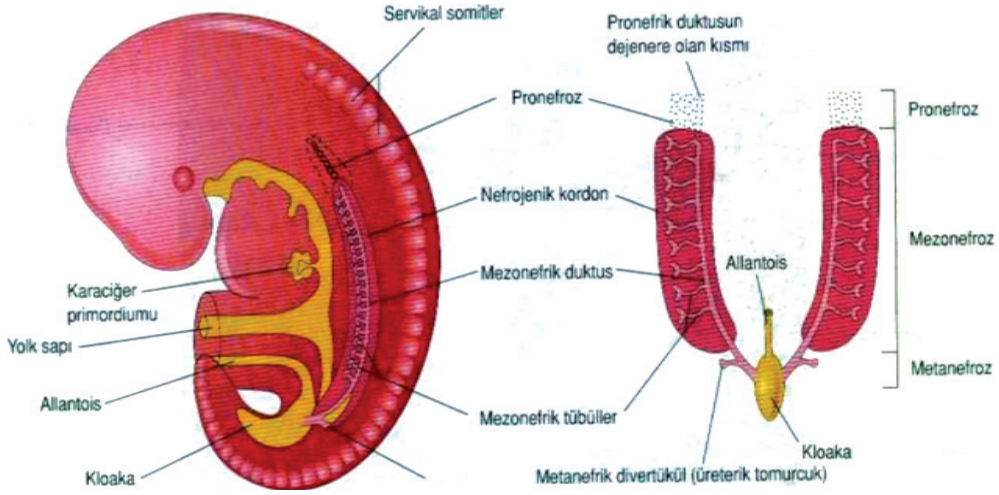
sistemi oluşur. Pronefroz fonksiyonsuz ve rudimenterdir; mezonefroz erken intrauterin dönemde kısa bir süre fonksiyon gösterir; metanefroz ise kalıcı böbrek sistemidir (Şekil-2)

Pronefroz

En erken böbrek sistemi olan pronefroz 3. haftanın sonunda belirir ve 4. haftanın sonunda kaybolur. Geçici olarak beliren bu yapı fonksiyonel değildir. 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

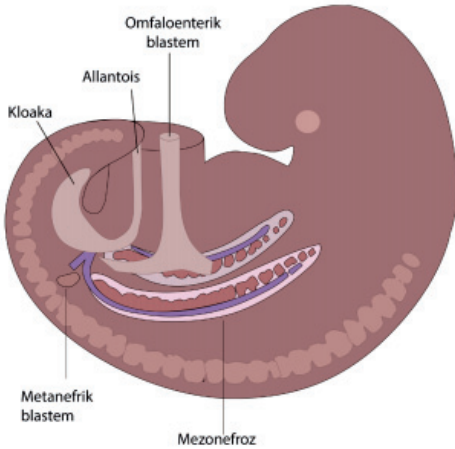
Mezonefroz, 4. hafta sonunda pronefrozların gerilemesiyle oluşmaya başlar. Mezonefroz da pronefroz gibi geçicidir ancak 4. ile 8. haftalar arasında, kalıcı böbrek oluşuncaya kadar embriyonun 'boşaltım organı' olarak görev yapar. İlk olarak, pronefroz gelişiminde olduğu gibi nefrotomlar ve mezonefritik tübüller oluşur. Mezonefritik tübüller medial tarafta çöküntü yaparak yarım daire şekli-



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

ni 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 kloakaya açılırlar. Daha

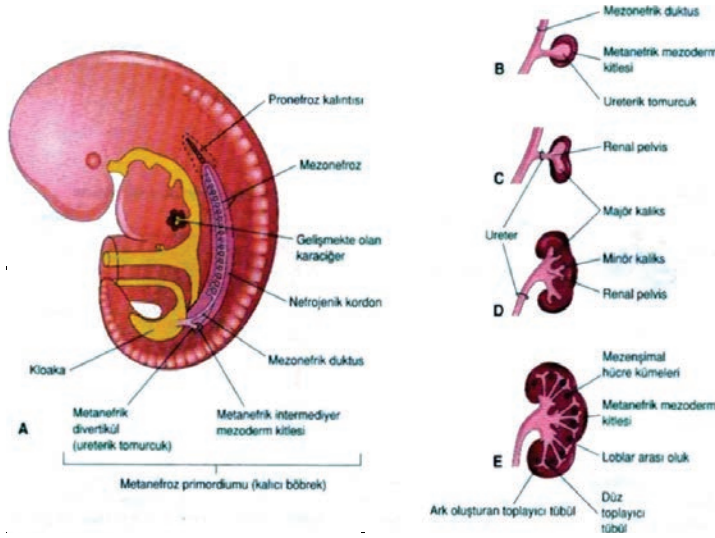
sonraki dönemde de ürogenital sinuse açılırlar. Mezonefritik kanallar embriyonun dorsolateral bölümünde nefrojenik kordlara paralel bir çift solid doku yoğunlaşması olarak görülürler (Şekil-3). Dördüncü haftada belirgen mezonefroz ikinci ayın sonuna doğru maksimal boyuta ulaşır ve gerilemeye başlar. 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 mezosalfingeal yapıları oluşturur.



Şekil 3. Mezonefroz yapılarının görünümü.

Metanefroz

Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar 5. haftanın sonunda belirgemeye başlar ve 9. haftada fonksiyonel hale gelir. İdrar oluşumu intrauterin hayat boyunca devam eder ve amniyon sıvısı ile karışacak şekilde amniyon boşluğuna bırakılır. Amniyon sıvısı fetüs tarafından içilerek bağırsaklarca emilmekte ve atıklar plasenta yolu ile anneye iletilmektedir. Glomerüler filtrasyon fetal hayatın 9. haftasında başlamış olsa da böbrekle-



Şekil 4. Metaonefroz gelişim aşamaları

rin tam anlamıyla fonksiyon görmesi ve filtrasyonunun artması doğumdan sonra gerçekleşir

Metanefroz iki farklı kökten oluşur;

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

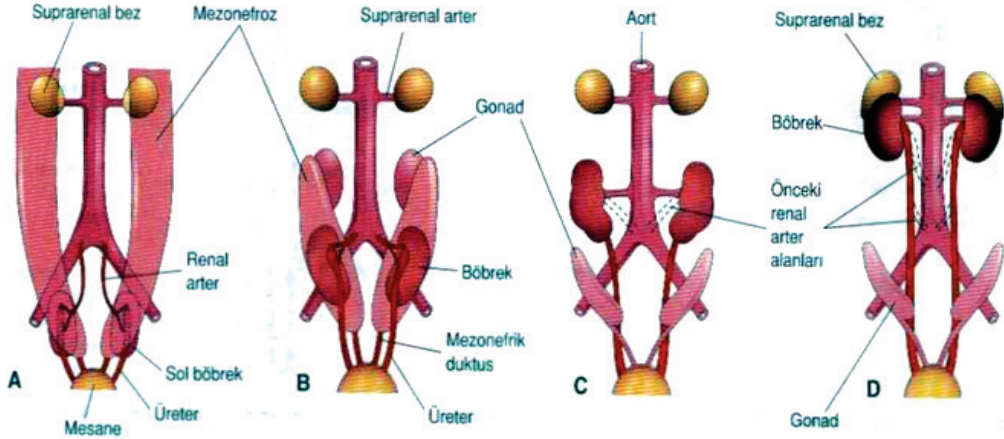
Üreterik tomurcuk mezonefritik kanalın kloakaya yakın bir yerinde dış doğru oluşan bir divertiküldür. Metanefritik blastem ise nefrojenez kordonunun kaudal kısmından köken alır. Üreter tomurcuğu ve metanefritik blastem 28. gün civarında birbiri ile yaklaşır. Üreter tomurcuğu yoğunlaşan metanefritik blastemi deler. 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 büyüüp çoğaldığı infant döneminde kaybolur. Yenidoğanda yaklaşık iki milyon nefron vardır.

Üreter tomurcuğunun tek taraflı gelişmemeşi 'böbrek agenezisine'; üreter tomurcuğunun

metanefritik blastemi yakalayamaması 'displastik böbrek' anomalisine neden olur.

Böbrek ve üreter anomalileri

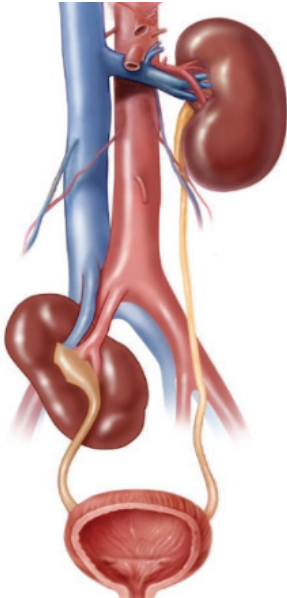
Başlangıçta kalıcı böbrekler sakrumun ön tarafında pelvis içerisine yerleşmişlerdir. Fetüsün kranial kaudal yönde büyümesi ile birlikte böbrekler de kranial yönde hareket ederler. Böbreklerin 6. haftada başlayan bu yukarı yönlü hareketi 9. haftada tamamlanır ve yetişkinlerdeki lokalizasyonuna ulaşır. Bu hareket sırasında böbrek rotasyon hareketi de yapar. 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 lumbal 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.



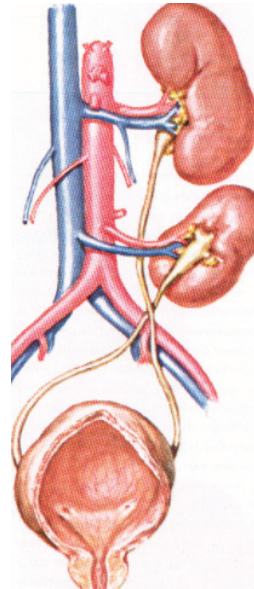
Şekil 5. A-D: Böbreğin pelvisten abdomene çıkışları, kaybolan damarsal yapılar

Anomaliler sıklıkla metanefroz aşamasından kaynaklanır. Bu aşamada metanefrozların yükselmemesi 'ektopik böbrek' anomalisine; füzyone olması 'atnalı böbrek' anomalisine; rotasyon yapmaması 'malrotasyon' anomalisine neden olur. Ektopik böbrek anomalisi böbreğin birleşik olup olmamasına göre 'füzyonsuz ektopi' ya

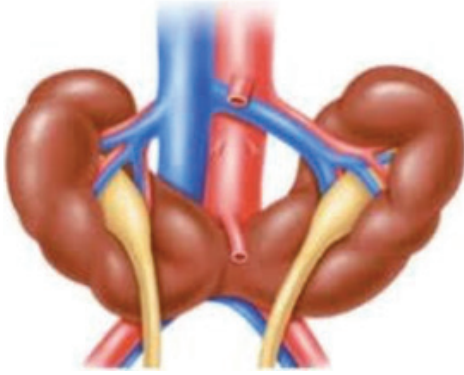
da 'füzyonlu ektopi'; böbreğin normal tarafta olup olmamasına göre 'basit ektopi' ya da 'çapraz ektopi' şeklinde sınıflandırılır (Şekil-6 ve 7). Atnalı böbrek anomalisinde birleşmiş olan alt kutuplar böbreğin yukarı doğru hareketi esnasında inferior mezenterik artere tutunur ve böylece atnalı böbrek normal yerine ulaşamazlar (Şekil-8).



Şekil 6. Basit ektopik böbrek anomalisi

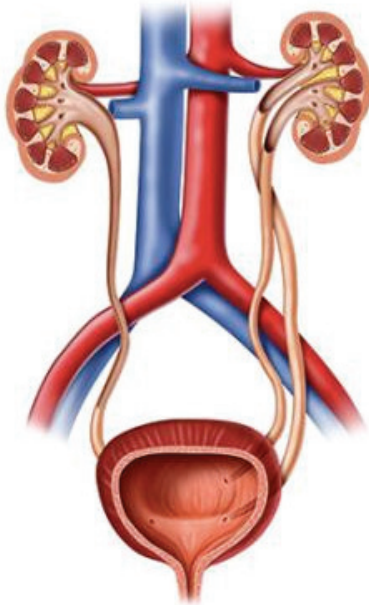


Şekil 7. Çapraz ektopik böbrek anomalisi



Şekil 8. Atnalı böbrek anomalisi

Dördüncü haftada mezonefritik kanallardan çıkan üreter tomurcuğu belirmeye başlar. Çift üreter tomurcuğu mezonefritik kanalda birbirine çok yakın ise mesane içerisinde de birbirine yakın iki ayrı üreter orfisine açılır. Bu durumda ilk görülen ana üreter tomurcuğu mesaneye önce ulaşır. Ana üreter tomurcuğu alt kutbu drene eder. İki üreter tomurcuğu birbirinden çok uzak ise ikincil tomurcuk daha proksimalde belirir ve mesanede normal orifisin daha aşağısına açılır. Üreter tomur-



Şekil 9. Komplet üreteral duplikasyon

cuğunun 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 tomurcuğun ayrı bir metanefritik yapıya sahip olması 'çift böbrek' anomalisine; üreter tomurcuğunun hiç gelişmemesi 'tek böbrek ve hemitrigon' anomalisine yol açar.

2. Mesane gelişimi

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

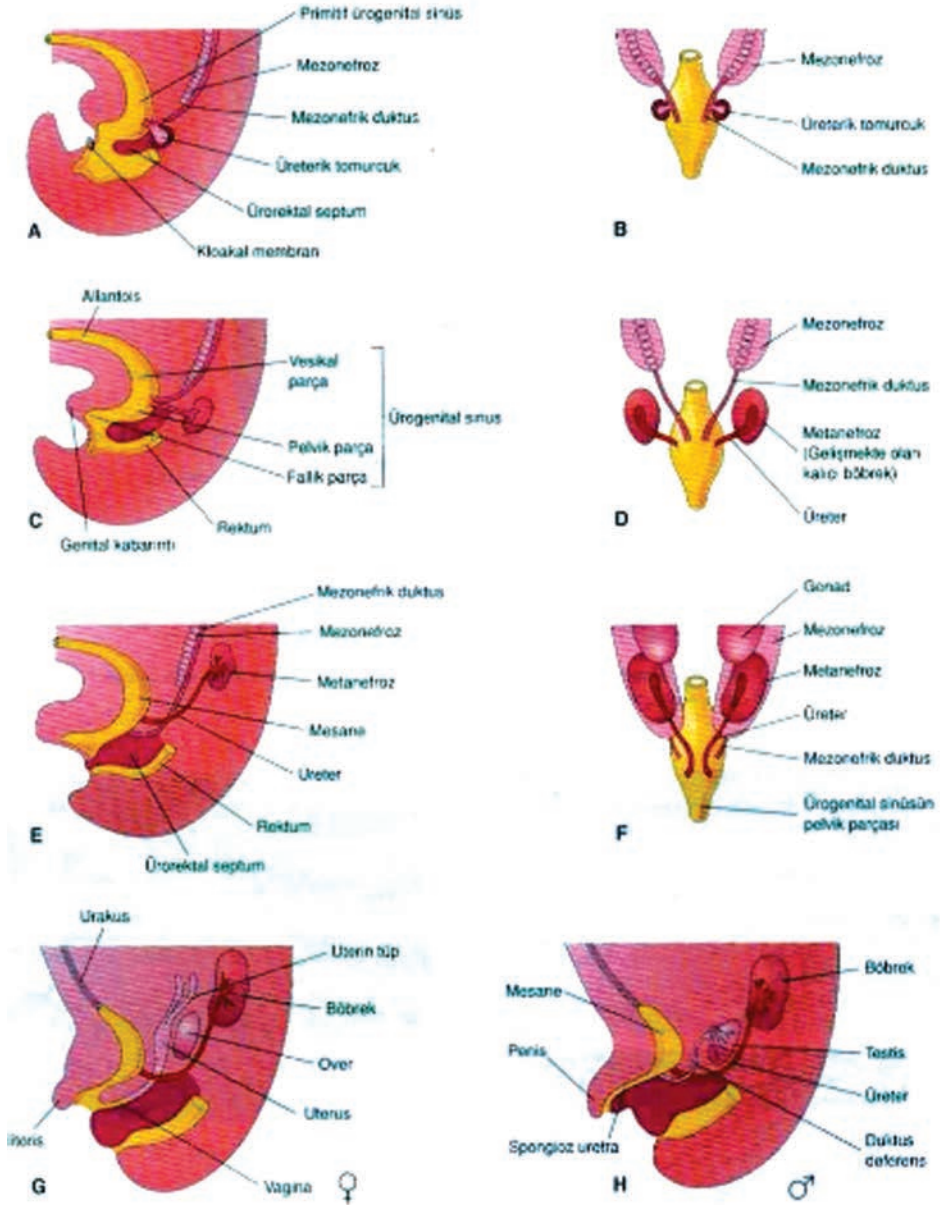
1. **Dorsalde;** rektum oluşur
2. **Ventralde;** ürogenital sinüs oluşur.

Oluşan ürogenital sinüs 3 parçaya ayrılmıştır.

1. **Vezikal 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.



Şekil 10. İnkomplet üreteral duplikasyon



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

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

Başlangıçta mesane insanlarda kalıntı bir yapı olan allantois ile devam eder. Mesanenin allantois ile 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. Mesane ürogenital sinüsten gelişirken, trigon mezonefritik kanaldan gelişmektedir. Bu ayırım mesane epitelinde farklıdır; mesane epiteli tümü ile ürogenital sinüs endoderminden köken alır.

Ürogenital sinüsün vesikal ve pelvik kısmını çevreleyen mezoderm içte düz kas liflerine ve dışta fibröz bağ doku kılıfına farklılaşmaya başlar. On ikinci haftaya gelindiğinde bu farklılaşma belirginleşerek mesane ve üretraya ait tabakalar göze çarpar hale gelir. Mesane gelişirken mezonefritik kanalların distal uçları mesanenin dorsal duvarına dahil olurlar. Bu kanallar trigonun bağ dokusunu oluştururlar. Mezonefritik kanalların distal kısımları mesane duvarına dahil oldukça, üreterler ve mezonefritik kanallar mesaneye ayrı ayrı açılmaya başlarlar. Böbreğin yükselişi sırasında 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 ejakulatör duktuslar ve seminal vesiküller oluşur. Dişilerde ise bu yapı dejenere olur.

3- Üretra gelişimi

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 oluşun ventral yüzeyinde kavernoza cisimlerin oluşması ile so-

nuçlanır. Bu defekte 'epispadias' denilmektedir. Bu tablonun en şiddetli şekli ise 'ekstrofi vesika' dır. Üretral kıvrımların kaynaşmaması ise '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 çıkmaktadır. 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

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

Testis belirleyici faktör varlığında seminifer tübüller diferansiye 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

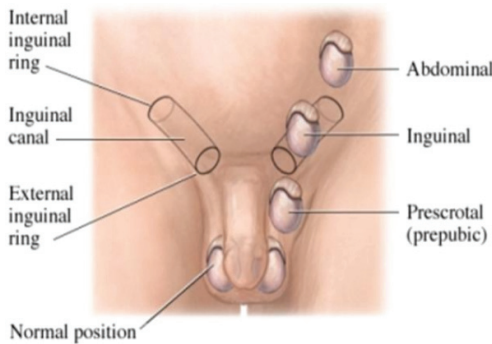
Testisler oluşmaya başladıkları intraabdominal alandan skrotuma doğru hareket ederler. Bu aş-

mada intrauterin yaşamın 3. ayına doğu testisler retroperitoneal alanda yalancı pelvis içerisinde dirler. Testisler ilk oluştuıkları 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 içerisinde inguinal kanala girer ve 8. ayın sonunda testisler tamamen skrotal keseeye 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)

Testiküler anomaliler

Gonadların hiç gelişmemesi durumu 'gonadal agenezi'; gelişimin belli bir evrede durması 'gonadal hipogenezisi' 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 (kriptorşidizm) testis anomalisine neden olmaktadır (Resim-12). Testis ana gubernakulum dalını izlemez; yan dallarından birisini izler ise normal



Şekil 12. İnmemiş testis anomalisi

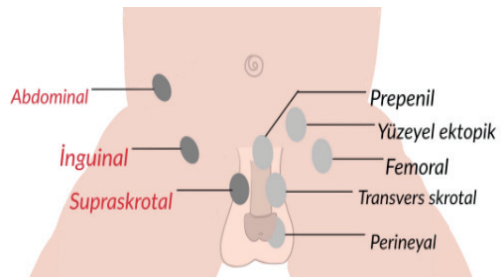
iniş trasesi harici farklı bir lokalizasyona yerleşir (ektopik testis anomalisi) (Resim-13).

Prostat, seminal vesiküller ve ejakulator kanalların gelişimi

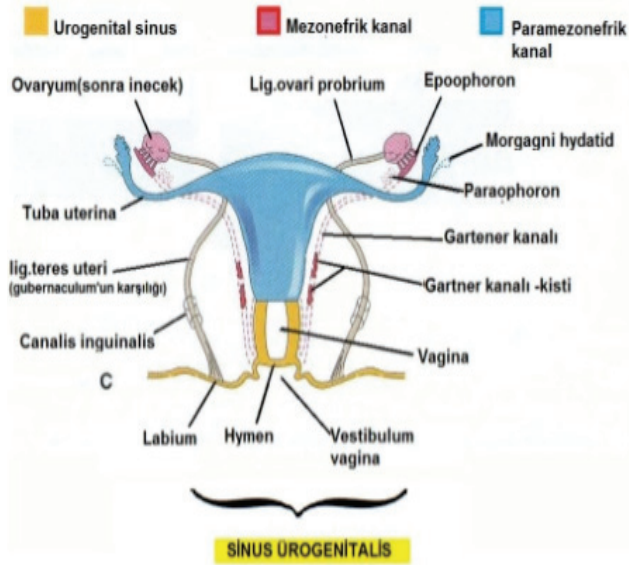
Prostat ve bulboüretal bezler ile seminal veziküller farklı embriyojenik kökenden gelişirler. Seminal vezikül distal mezonefritik kanaldan; prostat ve bulboüretal bezler ise ürogenital sinüsten gelişir. Fetal testisten üretilen testesteron prostat gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Testesteronun DHT'ye dönüşümünü sağlayan 5 α -redüktaz eksikliğinde prostat oluşumu gözlenmesine rağmen hacmi oldukça düşük olacaktır. Prostat bezi stromal ve glandüler yapılardan oluşmaktadır; epiteli endodermal kökenli, stromal elemanlar ise mezenkimal kökenlidir.

2- Dişi genital yapıların gelişimi

Dişi embriyoda Y kromozomu ve SRY proteini olmaması nedeni ile Sertoli hücreleri oluşmaz. Bu nedenle dişi embriyoda MIS sentezi, leydig hücre farklılaşması ve androjen üretimi olmaz. Sonuçta aksesuar bezlerin ve genital kanalların erkek şeklinde gelişimi uyarılmaz ve dişi gelişim gerçekleşir. MIS yokluğunda mezonefrik (Wolf) kanal dejene-re 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.



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



Şekil 14. Dişi genital sistem yapısı ve embriyogenik kökenleri

Dişi gonadal anomaliler

Gonadların hiç gelişmemesi durumu 'gonadal agenezi'; gelişimin belli bir evrede durması 'gonadal hipogenezisi' 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 (üretral kalıntılar) gelişir. Genital tüberküller uzayarak fallus'u 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

TABLO 1. Ürogenital organların embriyogenik kökenleri

EMBRİYONİK YAPI	ERKEK	DIŞI
Mezonefrik tübüller	Duktuli eferentes, paradidimis	Epooforon, paraooforon
Mezonefrik kanal (Wolf)	Apendiks epididimis, epididimis, duktus deferens, ureter, pelvis, kaliksler, toplayıcı kanallar, seminal vesikül	Gartner kanalı, ureter, pelvis, kalisler, toplayıcı kanallar
Paramezonefrik kanal (Mülleryen)	Apendiks testis, prostatik utrikul	Fallopian tüpler, uterus, vajen 2/3 üst kısmı
Ürogenital sinüs (Vezikal)	Mesane	Mesane
Ürogenital sinüs (Pelvik)	Prostatik uretra, prostat	Tüm uretra
Ürogenital sinüs (fallik)	Distal (penil) uretra, bulboüretal bezler	Vajen 1/3 distal, vajinal vestibül
Genital tüberkül	Penis	Klitoris
Genital katlantı	Penil uretra tabanı	Labia minor
Genital şişkinlik	Skrotum	Labia major
Genital (gonodal) çıkıntı	Testis	Over
Primordial germ hücre	Spermatozoa	Oosit
Seks kordları	Seminifer tübüller (sertoli hücreleri)	Folliküler (granüloza) hücreleri

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 genitallerde maskülinizasyona neden olur. Yapılan hayvan çalışmalarında fonksiyonel androjen reseptör kaybının komplet feminizasyona yol açtığı gösterilmiştir.

Fallus uzayarak penis oluşur. Yedinci haftada penis gövdesinin içerisinde kavernoza cisimler görülmeye başlar. 14. haftada penil uretra ve devamında spongios cisimler meydana gelir. Penil yapının distal kısmındaki dairesel koronal sulkusun gelişmesi ile glans penis yapısı oluşur. Glansa doğru büyüyen ektodermal uretradan glandüler uretra oluşur ve bu daha önce gelişmiş olan penil uretranın 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 üretal oluk kısalığı haricinde erkek genitelyasına benzer görünümündedir. Dişi embriyoda DHT yokluğunda labiaskrotal ve üretal katlantılar orta hatta yapılaşmaz. Gelişmesi geri kalan genital tüberkülden klitoris oluşur. Üretal ve ürogenital katlantılar labial yapılara dönüşür. Ürogenital sinüs genişleyerek vajinal vestibülü oluşturur. Dişi embriyoda olduğu gibi 5 α-redüktaz eksikliği olan erkek embriyolar da da genital organlar benzer şekilde gelişecektir.

Ürogenital sistem organları ve embriyolojik kökenleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. John M Park. Chapter 122: Embriology of Genital Tract. Campbell –Wash Urology 12 th edition, Editor: Alan J. Wein, 2016;2823-2848.
2. 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

Renal Fizyoloji, İskemik - Obstrüktif Nefropati ve Renovasküler Hipertansiyon

3

İsa ÖZBEY

RENAL FİZYOLOJİ

Böbrekler vücutta iç dengenin sağlanmasında rol alan en önemli organlardır. Vücut sıvılarının hacim ve içeriğinin, kan basıncının, pH'nın, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, hücre metabolizma ve katabolizması sonucu oluşan ve kana verilen artık ürünlerin toksik düzeye ulaşmadan vücuttan uzaklaştırılması gibi fonksiyonların yanında, eritropoietin, renin ve 1, 25 dihidroksikolekalsiferol (Aktif Vitamin D₃) gibi hormonları salgılayarak eritropoezis ve kemik yapımı ile kan kalsiyum düzeylerinin düzenlenmesi gibi fonksiyonlar böbrekler tarafından düzenlenmektedir. İdrar ile atılan önemli metabolizma artıkları üre ve ürik asit gibi nitrojen içeren artıklardır. Nitrojen artıklarının önemli kaynağı proteinler ve pürin bazlarıdır. Protein yıkımı ile oluşan ürün amonyak (NH₃) tır. NH₃ hücreler için çok toksik bir maddedir. Bu nedenle karaciğer (KC)'de üre haline dönüştürülür ve böbreklerden bu haliyle atılır. Pürin bazlarının yıkım ürünü ise ürik asittir.

Nefron Yapısı ve Fonksiyonları

Böbreklerin idrar yapan en küçük fonksiyonel ünitesi nefron olup, her böbrekte 1-1.25 milyon nefron bulunmaktadır. Bir nefronda Bowman kapsülü, afferent ve efferent arteriol, ile tubuluslar (proksimal tubulus, Henle kulpu, distal tubulus ve toplayıcı kanal) bulunmaktadır. Afferent arteriol, Bowman kapsülüne girdikten ve kapiller damar yumağını oluşturduktan sonra, Bowman kapsülünü efferent arteriol olarak terk eder.

Renal kan akımı aort basıncı ile doğru, renal venöz dirençle ters orantılı olarak etkilenir. Hipertansiyon (HT)'da renal perfüzyon basıncı artarken, otoregülasyonla afferent arteriol basıncı düşürülür ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değişmeden kalır. Hipotansiyon da ise, afferent arteriol direnci azalarak GFR korunmaya çalışılır.

Böbrekler çölyak pleksustan kaynaklanan adrenerjik nöronlarla innerve edilir. Sinir lifleri Juks-taglomerüler aparat, proksimal ve distal tübüller ile toplayıcı kanallarda bulunur. Hemodinamik

değişikliklerde sempatik sinir uyarısı ile selektif olarak renin sekresyonu artırılır. Bu olay jukstaglomerüler hücrelerdeki $\beta 1$ adrenerjik reseptörler aracılığıyla kontrol edilir.

Renal kan akımını ve GFR'yi bazı hormonlar ve vazoaaktif maddeler etkilemektedir:

I. Vazokonstriktör maddeler: 1. Anjiyotensin II, 2. Norepinefrin, 3. Endotelin, 4. Lökotrienler, 5. Vazopressin ve 6. Atrial natriüretik peptid (ANP).

II. Vazodilatör maddeler: 1. Nitrik oksit (NO), 2. Glukokortikoidler, 3. Karbon monoksit (CO), 4. Prostaglandin E_2 , 5. Asetilkolin ve 6. Seo-tonin/bradikinin.

Önemli Not: Renal kan akımını kontrol eden çok sayıda kimyasal mediatör vardır. **Endotelin** en potent vazokonstriktördür. En potent vazodilatörler **NO ve CO**'tir.

İDRAR OLUŞUMU

Glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon olmak üzere üç aşamada gerçekleşir.

Glomerüler Filtrasyon

Afferent arteriol ile glomerül kappiller yumağına ulaşan kanın proteinleri ve hücreleri dışındaki tüm elemanları Bowman kapsülü içine süzülür. Süzüntünün içeriği proteinler dışında hemen hemen plazmanın yapısı ile eşdeğerdir. Bir dakikada böbrekten süzülen plazma miktarı GFR olarak tanımlanır ve birimi mL/dk'dır. Erişkinde GFR ortalama 125 mL/dk'dır ve böbreklerin bir dakikada 125 mL plazmayı filtre ettiği anlamına gelmektedir. Bu hesaba göre, böbreklerden günde 180 litre kan filtrasyona uğramaktadır. Kanın plazma hacminin 3 litre olduğu dikkate alınırsa, bir günde kan plazmasının böbrekler tarafından 60 kez ($180/3=60$) filtre edildiği anlaşılmaktadır.

Bu kadar yüksek filtrasyon miktarına rağmen günde ortalama 1-1.5 litre idrar oluşmaktadır. Bu da süzülen plazmanın %99'unun geri emildiği anlamına gelmektedir.

GFR çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir:

1. Glomerül kapiller hidrostatik basıncın azalması GFR'yi azaltır. Buna TA düşüklüğü ve ani kan kayıpları örnek verilebilir. Buna karşın efferent arteriyolde vazokonstriksiyon, basıncı yükseltir,
2. Glomerül kapiller permeabilite artış GFR'yi artırır,
3. Bowman kapsülü içerisindeki sıvı basıncının artışı GFR'yi azaltır. Buna supravazikal obstrüksiyonlar neden olabilir.

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. Herhangi bir maddenin klirensi aşağıdaki förmüllerle hesaplanmaktadır.

$$\text{Klirens} = \frac{\text{İdrardaki madde (mg/mL)} \times \text{İdrar volümü (ml/dk)}}{\text{Plazma madde konsantrasyonu (mg/mL)}}$$

Yaş, ağırlık ve cinsiyete göre klirens hesaplanabilir.

$$\text{Erkekler için Klirens} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık}}{\text{Plazma Kreatinin} \times 72}$$

$$\text{Kadınlar için Klirens} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık}}{\text{Plazma Kreatinin} \times 85}$$

Önemli Not: Son yıllarda üzerinde çok çalışılan ve böbrek fonksiyonlarını kreatinin ve üre den 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. Günümüzde yaygın kullanılmamakla birlikte, önümüzdeki yıllarda GFR hesaplanmasında plazma kreatininin yerini alacağı tahmin edilmektedir.

Tübüler Fonksiyonlar

Tubulusların asıl görevi reabsorbsiyon ve sekresyondur. Tübüler fonksiyonların anlaşılması için,

aktif ve pasif transport sistemlerinin bilinmesi gerekir. Pasif transport, reabsorbsiyonda yüksek yoğunluktan düşük yoğunluk olan bölgeye enerji harcanmadan ozmoz yoluyla transportun gerçekleşmesidir. Su ozmoz ile reabsorbe edilirken, üre konsantrasyon gradientine göre diffüzyonla pasif olarak tubülünden ultrafiltrata atılır. Aktif transportta ATP kullanılarak Na, K, Cl, Ca, Fe, H, bikarbonat, ürat, fosfat, su, glukoz, protein ve aminoasitlerin yer değiştirmesi sağlanır.

1. Proksimal tubül

- Glomerüler filtratın %60-70'i reabsorbe edilir.
- Reabsorbsiyon izozmotik ortamda olduğu için Na-K-ATP az pompası kullanılır.
- Filtre olan aminoasitler ve glukoz %100, Na ve K %70, su ise %65 oranında reabsorbe olur.
- Kan glukoz düzeyi 200 mg/l aşınca idrarda çıkmaya başlar.
- Aktif transport (Na-K-ATPase) ile yer değiştiren tek solüt Na⁺ dır.
- Bu nedenle proksimal tüp fonksiyonunun GFR tayininde önemi büyüktür.

2. Henle kulpu

- İnen kısım, ince çıkan kısım, kalın medüller çıkan kısım ve kalın kortikal çıkan kısım olmak üzere 4 bölümden oluşmaktadır.
- İnen kolda su geçirgenliği oldukça yüksek iken, **ince çıkan kolda su geçirgenliği çok azdır.**
- **İnce çıkan kolda üre geçirgenliği çok fazladır.** Na'un %25-40 ve kalan K'un %90'ı bu segmentte geri emilir.
- İnce çıkan ve kalın medüller çıkan kollarda su reabsorbsiyonu olmaz.
- Loop diüretikleri henle kulpunun çıkan kalın kısmındaki bölüme etki ederek Na-K-Cl dengesini ayarlarlar.
- Kalın çıkan kolda Tamm-Horsfall mukoproteini (uromodülin) sekrete edilerek, üriner infeksiyonlara karşı koruyucu etki sağlamaktadır.

3. Distal tubül

- Bu bölge üreye geçirgen değildir.
- Filtre edilen Na ve Cl'un %5'i bu bölümde reabsorbe edilir.

- **Aldosteron etkisi ile bu segmentte Na emilirken, ultrafiltrata K sekresyonu olur.**
- Bu bölümde su reabsorbsiyonu düşük düzeydedir.
- **Tiazid grubu diüretikler bu bölgede Na reabsorbsiyonunu inhibe ederken, Ca reabsorbsiyonunu uyarırlar.**

4. Kortikal toplayıcı kanallar

- Bu bölümde idrarın Na ve K konsantrasyonu için son şekli verilir.
- **Su reabsorbsiyonu antidiüretik hormon (ADH)'nin etkisi ile olur.**
- Hidrojen iyonlarının önemli bir kısmı bu bölgeden sekrete edilip, vücudun asit-baz dengesine katkı sağlar.

5. Medüller toplayıcı kanallar

- İdrarın maksimal konsantrasyonu burada gerçekleşir.

Su Dengesinin Sağlanmasında Böbreklerin Rolü

Total vücut ağırlığının erkeklerde %60'ını, kadınlarda ise %50'sini su oluşturur. Vücuttaki suyun %60'ı intrasellüler, %40'ı ekstrasellüler kompartmanlarda yer alır. Ekstrasellüler sıvı volümünün %20'si plazmadır. Bir kompartmanda solüt konsantrasyonu arttığında, su diğer kompartmandan buraya doğru diffüze olur.

Plazma ozmolalitesi= 2 X Plazma Na + Glukoz

18

formülü ile hesaplanır.

Plazma ozmolalitesi 275-290 mOsm/ Kg. dır. Vücut su dengesinin sağlanmasında en önemli rolü vazopressin üstlenmektedir. Bu dengenin oluşmasında rol alan diğer faktörler, susama hissi, plazma ozmolalitesi ve idrar ozmolalitesidir. Filtre olan suyun %65'i proksimal tubül, %15'i henle kulpu, %10'u distal tübül ve %9.3'ü toplayıcı kanallardan reabsorbe olur. Suyun ancak %0.7'si idrar olarak atılır.

Asit-Baz Dengesinde Böbreklerin Rolü

Normal kan pH'sı 7.34-7.45 gibi dar bir aralıkta iken, idrar pH'sı 4.5-8 arasında değişerek bu dar aralığın korunmasına katkı sağlamaktadır. Vücut pH'sının ayarlanmasında böbrekler dışında solunum sistemi ve vücuttaki tampon sistemleri de rol almaktadır.

Vücut sıvılarında H⁺ iyonu konsantrasyonu artarak asidoz geliştiğinde, böbrekler H⁺ iyonu atılımını hızlandırırken bir yandan da bikarbonat (HCO₃) iyonu reabsorbsiyonunu artırır. Tam tersi durum olan alkaloz durumunda ise, böbrekler tam tersi şekilde çalışarak vücut pH'sını dar aralıktan tutmaya çalışırlar.

Normalde günde 4300 mEq HCO₃ glomerül-lerden filtre edilir. Bunun ancak %0.1'i idrarla atılır. Bikarbonatın %80'i proksimal tüplerden geri emilir. Böbreklerden günde 50-100 mEq asit sekresyonu olur. Bu da tubuluslardan H⁺ iyonu sekresyonu ile sağlanır. Metabolik asidozda asit atılımı 2-3 katına kadar çikabilir.

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Böbreklerde bulunan bu sistem kan hacmini, kan basıncını ve glomerül kapillerleri içerisindeki basıncın dolayısıyla GFR'nin düzenlenmesi yönünde çalışan bir sistemdir. Nefronlarda distal tübülün küçük bir bölümü afferent ve efferent arteriyol ile temas halindedir. Distal tübülün afferent arteriyol ile temas haline geldiği bölgede, gerek arteriyol hücreleri gerekse tübül hücreleri değişime uğramıştır. Bu bölgedeki tübül hücrelerine makula densa, arteriyol hücrelerine ise jukstaglomerüler hücreler denilmektedir. Bu kompleks yapının tümüne jukstaglomerüler aparat denilmektedir.

Makula densa hücreleri Na⁺ ve Cl⁻ iyon konsantrasyonlarına duyarlı olduğu için, böbreğe giden kan miktarı azaldığında makula densa hücreleri, jukstaglomerüler hücreleri uyararak renin salınımına yol açmaktadırlar. Renin, anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü sağlar. Anjiyotensin I, böbrek ve akciğerlerde bulunan

konverting enzim aracılığı ile anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II çok güçlü bir vazokonstriktör olduğu için, efferent arteriyollere etki ederek, glomerül kapillerlerindeki basıncı yükseltir. Anjiyotensin II, aynı zamanda sistemik damarlara etki ederek, adrenal korteksten aldosteron salgısını (Su ve tuz tutulmasını sağlamaktadır.) ve hipofizden antidiüretik hormon (ADH) salınımını artırmakta ve dolayısıyla sistemik kan basıncının artışına yol açmaktadır. Bu sisteme atrial natriüretik peptid (ANP) de katılarak vücut iç dengesi sağlanmaktadır (Şekil 1a ve 1b).

ADH (Vazopressin), üç farklı reseptör üzerinden etkisini göstermektedir:

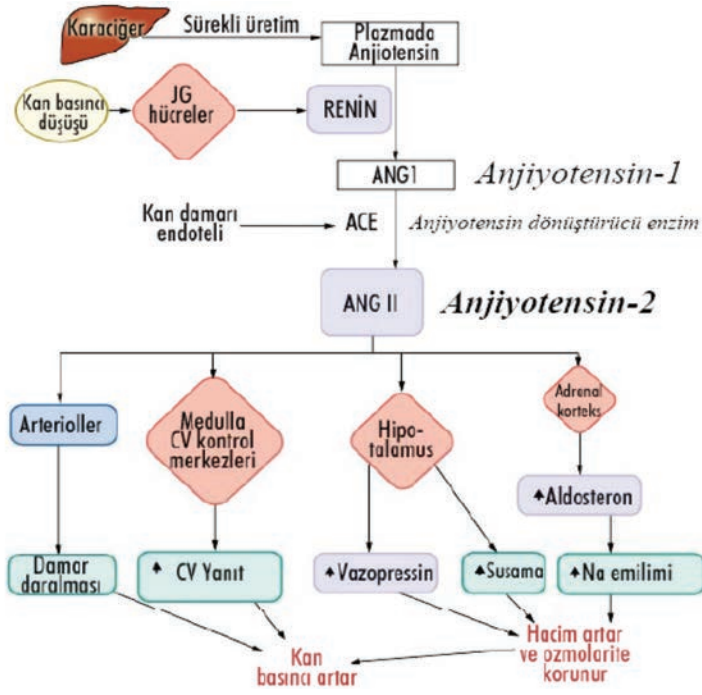
1. V1 reseptörü: Vazokonstriksiyon
2. V2 reseptörü: Su tutulması
3. V3 reseptörü: ACTH salınımını artırma

Böbreklerin eritropoezdeki rolü

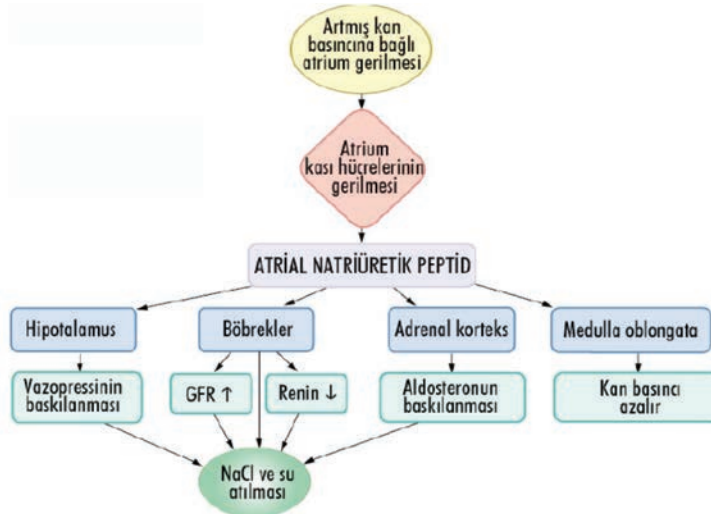
Eritrosit prekürsör hücrelerinden olgun eritrosit oluşumu için bazı büyüme faktörlerine gereksinim vardır. Bu faktörlerin en önemlisi "**eritropoietin**" (EPO) olup %90'ı böbreklerden ve %10'u ise karaciğerde üretilir. EPO üretimi kandaki O₂ basıncına göre böbrek "**interstisyel fibroblast**" ve muhtemelen "**proksimal tüp hücreleri**"nden üretilir. Hipoksi durumunda hipoksi-inducible faktör-1 (HIF-1) artarak, EPO transkripsiyonuna ve olgun eritrosit üretimine yol açmaktadır. Bu nedenle kronik renal yetmezliğin son döneminde anemi sık görülür ve rekombinant EPO ile tedavi edilebilir.

Böbreklerin kalsiyum metabolizmasındaki rolü

D vitaminin majör kaynakları deri ve diyetle alınan kısımlardır. Bu D vitamini büyük oranda inaktiftir ve hidroksilasyona uğraması gerekir. İlk hidroksilasyon KC'de 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile oluşur ve 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol) meydana gelir. Kalsidiol de yeterli biyolojik aktiviteye sahip olmadığından, bağlayıcı bir proteinle böbreklere taşınır, böbreklerde filtre edildikten son-



Şekil 1a. Renin – anjiyotensin – aldosteron sisteminin şematik görünümü



Şekil 1b. Atrial natriüretik peptid (ANP) ve antidiüretik hormon (ADH)'nin etkileri

ra tübüler hücreler tarafından reabsorbe edilir. Böbrek tüp hücrelerinde üretilen 1 α -hidroksilaz ve 24 α -hidroksilaz enzimleri aracılığı ile ya inaktif form olan 24, 25-dihidroksikolekalsiferol ya da kalsidiolden 100 kat daha aktif olan 1, 25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) üretilir. Bu aktif vit D, barsaklardan Ca ve P absorpsiyonu ile renal Ca reabsorpsiyonuna yol açarak, normal kemik mineralizasyonunun ve normal serum Ca düzeylerinin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır.

İSKEMİK NEFROPATİ

Böbrek arterlerinin unilateral, bilateral ya da segmental renal hipoperfüzyona sebep olan lezyonlarına bağlı vasküler rezistans artışı sonucu oluşan renal fonksiyon değişikliklerine renal iske mi, ortaya çıkan kan basıncı yüksekliğine ise renovasküler hipertansiyon (RVHT) denilmektedir. RVHT, sekonder hipertansiyon (HT)'un en sık sebebidir. Klinik pratikte tanı oranı beklenenden düşüktür. Uygun tesler yapılırsa hipertansif hastaların %5'inin renovasküler kaynaklı olduğu saptanabilir. RV hastalık, hipertansiyona yol açacak kadar hipoperfüzyona yol açmayabilir. Dolayısı ile renovasküler (RV) hastalık, renovasküler HT (RVHT)'dan çok daha yaygın bir durumdur. Normotansif bireylerin %32, hipertansif bireylerin %67'sinde bir miktar renal arter stenozu saptanmıştır.

Normotansif ve 60 yaş üzeri bireylerin yaklaşık yarısında az ya da çok renal arter aterosklerotik lezyonu saptanır. Yaşamları boyunca normotansif olan bireylerin otopsiplerinde renal arterlerde stenotik lezyonlar saptanabildiği bildirilmiştir. Tüm hipertansif bireylerde ortalama prevalans %1-2 arasındadır. Referans merkezlere araştırılmak için gönderilen hipertansiflerde %10 akselere veya malin HT'lu zencilerde %4, beyazlarda %32'ye kadar çikabilir.

Birçok nedenden dolayı RVHT tanısı önem arz etmektedir:

1. Renovasküler HT'nun medikal olarak tedavi edilmesi zordur,
2. Birçok renal arter hastalığı medikal tedaviye rağmen ilerleyici özellik taşımakta, komplet ti-

kanıklığa yol açabilmekte ve son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir,

3. Yüksek renin düzeyinin eşlik ettiği HT'da se-rebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyon oranı artmaktadır,
4. Renal revaskülarizasyon potansiyel olarak HT kürüne neden olabilir ve böbrek yetmezliğini önleyebilir.

Etyoloji. 1898'de böbreklerden renin salınımı ve 1934'te deneysel Goldblatt böbreği modeli'nin keşfedilmesi ile renal hipertansiyon etyolojisinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Goldblatt böbreğinde iki model tanımlanmıştır ve bu modeller RVHT tedavisinde nasıl davranılacağı konusuna ışık tutmuştur.

İki böbrek-Bir klip modeli. Bir renal arter kliplenir, diğer böbreğin arterine klip konmaz. Kliplenen böbrekte renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur. Bunu kompanse etmek için sağlam böbrekte renin salınımı azaltılarak cevap verilir. Buna rağmen sitemik HT klinik olarak ortaya çıkar, ancak kliplenen damarın açılması, ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin-II antagonistleri ile kan basıncı düşürülebilir. Birkaç hafta-birkaç ayda tedavi edilmez ise, HT kalıcı olur.

Bir böbrek-Bir klip modeli. Bu modelde bir renal artere klip konulurken, diğer böbrek cerrahi olarak çıkarılır. Tek kalan böbrekte RAAS devreye girerek HT oluşturur. Burada volüm artışı ve Na tutulması sonucu HT gelişirken, anjiyotensin-II düzeyi normaldir, ancak su ve tuz tutulmasına bağlı olarak intravasküler volüm artışı mevcuttur. Bu nedenle ACE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistlerine yanıt alınamaz.

Renal HT'nun renovasküler nedenleri Tablo 1'de, nonvasküler renal parenkimal hastalıkları ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

Renovasküler hipertansiyona neden olan hastalıklar

I. Ateroskleroz. Bütün RVHT nedenleri arasında en sık görülenidir (%70). Renal arterle birlikte di-

TABLO 1. Renovasküler hipertansiyon nedenleri

Sık nedenler	Nadir nedenler
Ateroskleroz (%66-70)	Poliarteritis nodoza (PAN)
Fibromusküler displazi (%33)	Takayaşu arteriti
-İntimal fibroplazi (%5)	Arteriovenöz fistül
-Fibromusküler hiperplazi (%2)	Aort anevrizması
-Medial fibroplazi (%80)	Aort koarktasyonu
-Perimedial fibroplazi (%15)	Orta aortik sendrom
	Radyasyon arteriti
	Kolesterol embolisi

TABLO 2. Renal hipertansiyonun renal parenkimal nedenleri

Cerrahi gerektiren	Belli durumlarda cerrahi gerektiren
RCC	VUR+Kronik pyelonefrit
Wilms tümörü	Polikistik böbrek
Reninoma	Radyasyon nefriti
Obstrüktif üropati	Perinefrik skarlaşma (Page böbreği)
Nonfonksiyone atrofik böbrek	Segmenter hipoplazi (Ask-Upmark böbreği)
	Renal tüberküloz

ğer önemli damarlar olan abdominal aorta, koroner arterler, serebral ve alt ekstremitte damarları da tutulur.

Darlık genellikle renal arterin proksimal 2 cm'lik kısmını tutar ve renal arter dallarında tutulum nadirdir. İki yıl içerisinde %42-53 oranında darlıkta ilerleme olur. Komplet tıkanıklık oranı %9-16'dır. Tedavi edilmez ise kronik renal yetmezlik gelişme riski yüksektir.

II. Fibröz Displaziler (%33)

1. Medial fibroplazi. Fibröz lezyonların %75-80'ini oluşturur. En sık 25-50 yaş arası kadınlarda görülür ve bilateral olma eğilimindedir. Renal arterin distal 2/3 kısmını tutar. Anjiyografide **tesbih dizisi** görünümü tipiktir.

2. Perimedial fibroplazi. Fibröz lezyonların %10-15'ini oluşturur. Genellikle 15-30 yaş arası kadınlarda görüldüğü için **kız hastalığı** olarak da bilinmektedir. Yalnızca renal arterler tutulur. Kısa sürede tedavi edilmez ise renal atrofiye yol açmaktadır.

3. İntimal fibroplazi. Fibröz lezyonların %10'unu oluşturur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde görü-

lür. Tedavi edilmez ise renal atrofi kaçınılmazdır.

4. Fibromusküler hiperplazi. Fibrotik lezyonların %2-3'ünü oluşturur. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. **Düz kas hücrelerinde gerçek hiperplazinin görüldüğü tek renal arter hastalığıdır.**

Hikaye ve Tanı:

- 30 yaş öncesi veya 50 yaş sonrası HT başlaması
- Aile öyküsünün olmayışı
- Ani başlangıçlı HT
- Ağır ve dirençli HT
- Yaygın ateroskleroz kanıtları
- ACEi ile azotemi gelişimi
- Tekrarlayan pulmoner ödem atakları olması RVHT kuşkusu uyandırmalıdır.

Fizik Muayene

- Abdominal üfürüm
- Lomber üfürüm
- İleri göz dibi değişiklikleri RVHT bulguları olabilir.

Laboratuvar:

- Hipokalemi

TABLO 3. Esansiyel (primer) hipertansiyon ile renovasküler hipertansiyon arasındaki farklar

Özellik	Primer HT (%)	RVHT (%)
Bir yıldan kısa süre	12	24
> 50 yaş	9	15
Aile öyküsü	71	46
Evre 3-4 göz dibi	7	15
Abdominal üfürüm	9	46
BUN > 20 mg/dL	8	15
Serum K < 3.4 mEq/L	8	16
İdrar silendirleri	9	20
Proteinüri	32	46

- Proteinüri
- Plazma renin aktivitesi (PRA) yüksekliği saptanabilir.

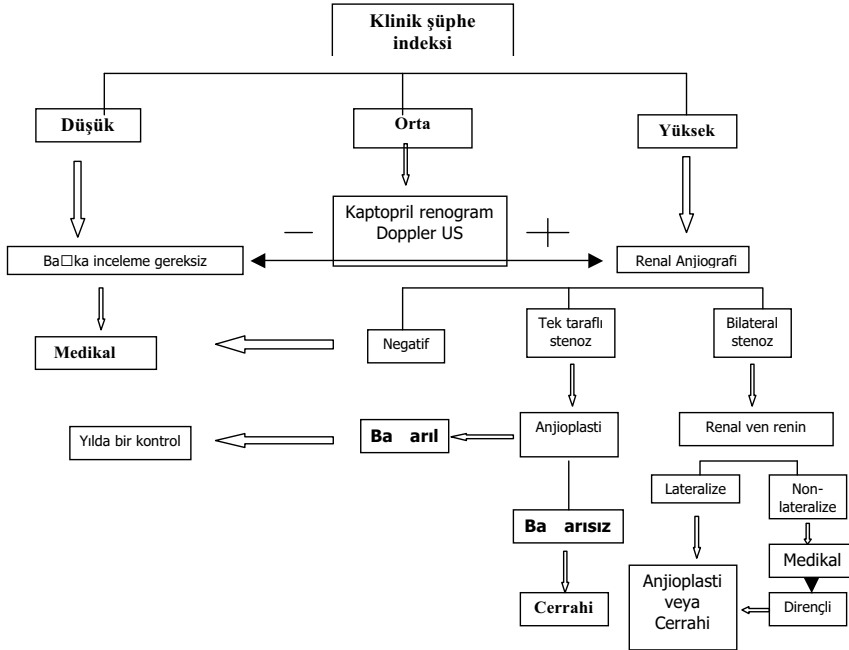
Renovasküler Hipertansiyonda Klinik Şüphe İndeksi

Bütün HT'lu hastalarda ileri tetkik yapılmasına gereksinim yoktur. Bu nedenle son yıllarda RVHT için klinik şüphe indeksi geliştirilmiştir. Buna göre hastalar üç grupta incelenir.

1. Düşük şüphe: Klinik kanıtlar olmaksızın hafif-orta HT olması.

2. Orta şüphe: Ağır HT (Diyastolik KB>120 mmHg), standart tedaviye dirençli HT, <20 - >50 yaşlarda ortaya çıkan ani başlangıçlı ağır HT, abdominal üfürüm, ağır HT'un ACEi ile kolayca tedavisi.

3. Yüksek şüphe: Akselere veya malign HT (Evre 3-4 retinopati), ağır HT ile birlikte hızlı ilerleyen renal yetmezlik (Özellikle ACEi sonrası), ağır HT beraberinde böbrek boyutlarında asimetri olması.

**Şekil 2.** Renovasküler hipertansiyonda tedavi algoritması.

Klinik Şüphe İndeksine göre Tedavi Algoritması:

- Düşük: Başka inceleme yapmaya gerek yok.
- Orta (%10-15 olasılık)
 - PRA ölçümü
 - Kaptopril renogram
 - Renal arter doppler US
- Yüksek: Anjiyografi endikasyonu vardır.

Genel ilke, invazif tedavi girişimleri planlanmayan hastalara çok ayrıntılı ve invazif tanısal değerlendirme yapılmaması şeklindedir.

RVHT-tanısal testler

1. Renal Perfüzyonu Belirleyen Testler

- Kısa zamanlı IVU (Günümüzde terkedilmiş durumda)
- Renal Sintigrafi-Kaptopril renogram

2. Renin Salgılanmasını Belirleyen Testler

- Periferik kan PRA-Kaptopril PRA
- Renal ven renin incelemesi

3. Renal Arterleri Görüntüleyen Testler

- Renal arteriografi (Son yıllarda iyotlu kontrast madde yerine CO₂ kullanımı iyi sonuçlar vermektedir).
- IV DSA
- CT ve MRI Anjiyografi
- Doppler US

RVHT-tedavi:

1. Medikal tedavi
2. PTA ve stent uygulama (Anjiyoplasti)
3. Cerrahi tedavi

OBSTRÜKTİF NEFROPATİ

Böbreğin temel işlevi, homeostazisin sürdürülebilmesi için metabolik son ürünlerle uygun miktarda su ve elektrolit içeren, ama protein içermeyen bir ultrafiltrat oluşturmaktır. Üriner sistemin diğer kısımlarının görevi ise, oluşan bu idrarı depolamak ya da boşaltmaktır. Bu sistemin herhangi bir yerinde idrar akımını engelleyen bir yapının varlığı obstrüktif üropati olarak tanımlanır. **Obstrüktif**

nefropati terimi ise üriner sistemin herhangi bir yerindeki obstrüksiyon nedeniyle oluşan böbrek parankim hasarını akla getirmelidir.

Üriner sistem obstrüksiyonu klinik tablosu değişkendir. Aseptomatik olgular yanında renal kolik tablosu ile başvuran veya hidronefroz gelişerek ateş ile başvuran hastalar bulunmaktadır.

Semptom kompleksi:

- 1) Obstrüksiyonun oluşma süresine (akut ya da kronik),
- 2) Tek taraflı ya da bilateral oluşuna,
- 3) Obstrüksiyonun nedenine (intrensek ya da ekstrensek)
- 4) Komplet ya da parsiyel oluşuna göre değişir.

Hidronefrozun ilk değişiklikleri kalikslerde olur. Kaliksler: önce küntleşir, daha sonra düzleşir, artan basınç sonucu iskemik atrofiyle birlikte çomak şeklini alır.

Parankim; kompresyon atrofisi (özellikle intarenal pelviste) gelişir.

Damar etkileşimi; en erken arkuat arterlerde en geç ana arterlerde iskemik değişiklikler oluşur.

Tübüller; tübül hücreleri iskemik atrofiye uğrar. Sonuçta hidronefrotik atrofiye bağlı olarak böbrek tamamen harap olur. Enfeksiyon eklenmesi ile püy dolu bir kese haline gelir.

Obstrüksiyondan koruyucu mekanizmalar:

1. Pyelo-interstisiyel reflü.
2. Pyelo-lenfatik reflü.
3. Pyelo-venöz reflü.
4. Extrarenal pelvis varlığı.

Obstrüksiyonun böbrek fonksiyonları üzeri-

ne etkisi: Yüselen intratübüler basınç önce net filtrasyon basıncını düşürür. **İnatratübüler basınç 15-20 mm/Hg ya ulaşıncaya da filtrasyon durur.** Bu dönemde tübüldeki ultrafiltratın tübüler transit zamanı uzadığından özellikle Na ve su reabsorpsiyonu ileri derecede artar. **Glomerüler filtrat; ilk 4 saatte %52'ye, 24 saatte %4'e ve 48 saatte %2'ye düşer.** İdrar miktarı azalır. Osmolarite azalır. Üriner Na konsantrasyonu düşer. Proksimal ve distal tübüllerde basınç iki katına çıkar, bu bölge-

ler mannitol, kreatinin ve sukroza karşı permeabl hale geçer. Sonuçta kortikal kollektör kanallar da ADH na karşı rezistan hale gelir ki bu da dilüsyon dışında tüm renal fonksiyonların bozulması demektir. Sonuçta KBY gelişir.

Akut obstrüksiyon genellikle aynı taraf kasık ya da uyluk ya da her ikisine birden yayılabilen lomber ağrı ile birlikte. Hastalarda bulantı, kusma ve üşüme sık görülür. Renal ünite enfekte olmuş ise, yüksek ateş de mevcut olabilir. Akut unilateral üreteral obstrüksiyon ile (UÜO), bilateral üreteral obstrüksiyondan (BÜO) daha sık karşılaşılar. Eğer akut bilateral obstrüksiyon olursa hastada ani gelişen anüri de görülebilir. Genellikle asemptomatik olan hastalarda UÜO ve BÜO uzun bir zaman periyodunda gelişmiş olabilir. Bunlarda obstrüksiyonun tanısı daha güçtür ve çoğu olguda tesadüfen saptanır.

Obstrüksiyon unilateral ve kronik ise hasta aşırı diürezler esnasında aralıklı lomber ağrıdan yakınlabilir (bilinen bir diüretik, alkol alımından sonra olduğu gibi). Hidronefroz künt travma ile birlikte ise, gross hematüri en belirgin semptom olabilir. İster bilateral isterse tek tarflı olsun, ekstremsel nedenli obstrüksiyonlar genellikle daha rastlantısal ve dolayısıyla semptomsuzdurlar. Bu obstrüksiyonlar genellikle primer hastalık sürecinin rutin klinik değerlendirmesi esnasında tesadüfen saptanır.

Üriner sistem obstrüksiyonunun klinik belirtileri nonspesifiktir. Fizik muayenede palpe edilebilen abdominal kitle ile başvurabildiği gibi, nadiren bipedal ödem, pulmoner konjesyon ve hipertansiyon gibi volüm yüklenmesi belirtileri ile de ortaya çıkabilir. Laboratuvar verileri hematüri (mikroskopik ya da makroskopik), proteinüri, kristalüri, piyüri ve idrar silendirlerini içerebilir.

Predominant klinik tablo kronik obstrüksiyon ise tanısız idrar göstergeleri genellikle akut tübüler nekrozdakiler gibidir: idrar soydum konsantrasyonunda yükselme, idrar ozmolalitesinde azalma ve idrar-plazma kreatinin oranında azalma. Obstrüksiyon daha akut ve böbrek yetmezliği eşlik etmiyorsa, üriner indeksler prerenal azotemidekileri andırabilir; düşük idrar sodyum konsantrasyonu ve artmış idrar ozmolalitesi. Serum analizlerinde serum kan üre azotu (BUN) ve

kreatinin düzeylerinde yükselme, hiperkalemi ve asidoz görülebilir. Bakteriyel üriner sistem enfeksiyonu varlığında akut obstrüksiyon olursa hastalar piyelonefrit ya da sistemik sepsis semptom ve bulgularıyla gelebilir.

Enfeksiyonla birlikte obstrüksiyon gerçek bir ürolojik acil durumdur ve uygun görüntüleme çalışmaları (intravenöz ürografi, renal ultrasonografi, ya da retrograd üreteropyelografi) mutlaka acil olarak yapılmalıdır. Perkütan nefrostomi ya da bir üreteral stent ile obstrüksiyon mutlaka giderilmelidir. Obstrüksiyonun bir an önce giderilmesinin mantığı obstrüksiyon esnasındaki sıvı reabsorpsiyonu fizyolojisine dayanmaktadır. Obstrüksiyonun oluşmasından sonra, pyelolenfatik ve pyelovenöz idrar geri akımına, hatta olası forniks rüptürü ve ekstrasvazyona yol açan yüksek intrapelvik basınç ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla, obstrüksiyon esnasında vasküler ağaca direkt idrar ve bakteri geçişi olmakta, bu da yaşamı tehdit eden bir duruma yol açabilmektedir. Kronik obstrüksiyonda, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal kan akımında (RBF) belirgin azalma olmasına karşın, idrar vasküler sisteme geçmeye devam etmektedir.

Üst Üriner Sistem Obstrüksiyonunda Tanı:

İntravenöz Ürografi (İVU)

Ürolog için, kontrast madde alerjisi ve gebelik yokluğunda normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda üreteral obstrüksiyonun saptanması için intravenöz ürogram (İVÜ) "altın standart"tır. Ultrasonografi daha fazla anatomik ayrıntı vermesine karşın, İVU obstrüksiyonun hem fonksiyonel, hem de anatomik detaylarının ikisini birden verebilir. Kontrendikasyon durumunda MR ürografi tercih edilmelidir.

Ultrasonografi

Böbrek sonografisi azotemisi, kontrast madde alerjisi, gebeliği olan hastalarda ya da pediyatrik yaş grubunda renal üniteleri değerlendirmek için iyi bir başlangıç noktasıdır. Kontrast maddeye

bağlı nefrotoksisite ya da anafaksi riski olmadan ve radyasyona maruz kalmadan hem böbrek parankimi hem de toplayıcı sistem hakkında önemli bilgi elde edilebilir.

Nükleer Görüntüleme

Bilim adamları ürogenital sistemi değerlendirilmede radyofarmasötik ilaçları uzun zamandır kullanmaktadır. Kompleks ve çeşitli fizyolojik mekanizmaları ile sistemin yapısı, değişik fizyolojik mekanizmaların araştırılması için ideal bir model oluşturur. Radyofarmasötiklerle elde edilen fonksiyonel bilgi, çeşitli böbrek hastalıklarını değerlendirmede yararlı bilgi sağlar. Sıklıkla, hastalığın erken fizyolojik değişiklikleri klinik bulgulardan önce saptanır. Kantitatif bilgi aynı zamanda perfüzyonun değerlendirilmesinde, GFR tayininde ve renal allograft takibinde kullanılabilir.

Diüretik renogram dilate toplayıcı sistem değerlendirmesinde ekskretuar ürografiden daha fazla kullanılır hale gelmeye başlamıştır. Noninvaziv olarak rölatif böbrek fonksiyonu ölçümünü sağlar ve radyofarmasötik ajanın dilate toplayıcı sistemden wash-out'unu çıkartabilir. Radyasyon dozu ekskretuar ürografiye nazaran belirgin olarak düşüktür, ve kontrast madde nefrotoksisite riski yoktur. En yaygın kullanılan radyofarmasötik ajanlar tübüler trasörler (tracer) - ortoiyodohippurat I-131 (¹³¹I-OIH) ve teknesyum Tc^{99m} merkaptosetiltriglisin (99Tc-MAG3) ve glomerüler trasörler, teknesyum Tc^{99m} dietilentriaminpentaasetikasit (⁹⁹Tc-DTPA). Diüretik renografi yapılırken, hasta hazırlama tekniği ve diüretinin verilme zamanlaması çok önemlidir. İşlemden Önce hastalar iyi hidrate edilmelidirler. Hidrasyonu başlatmak için işlemden önce İV sıvı takılabilir.

Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

İlk 3 kategoride belirtilen ajanların hepsi seçilen fonksiyona bağlı olarak renal fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Herhangi bir radyoaktif ajanın tutulması ve ekskresyonu bileşenin polaritesi, moleküler ağırlığı, proteine bağlanması ve böbreğin fonksiyonel durumu gibi

birçok faktöre bağlıdır. Renal ajanlar genellikle inert yapıdadır ve ekskresyonu genellikle molekül ağırlığından etkilenir; örneğin molekül ağırlığı 300'ün altında ve yüksek polariteye sahipse renal ekskresyon artar.

İlaveten renal fonksiyonu gösterecek ideal bir ajan aşağıdaki özellikleri taşımaldır;

1. Radyofarmasötik bütün böbreğe hızlı bir şekilde dağılmalıdır
2. Yüksek hedef-background aktivitesi
3. Göreceli olarak hızlı ekskresyon
4. Başka ekskresyon yolunun olmaması

Tercih edilecek radyofarmasötik değerlendirilmesi gereken fonksiyona yönelik olmalıdır.

Glomerüler Yolla Filtre Olan Ajanlar

Bu radyofarmasötikler primer olarak glomerüler filtrasyonla temizlenirler. Renal tubülüslerden sekrete ya da ekskrete olmazlar. Saf glomerüler bir ajan inüline benzemeli ve proteine bağlanmamalıdır. ^{99m}Tc-DTPA, filtrasyon fraksiyonu gibi her geçişde kandan %20'si glomerüler filtrasyona geçer. ^{99m}Tc-DTPA'nın proteine hafif bağlanması (%5-10) GFR de inüline karşılaştırıldığında hafif değişikliğe yol açar. Ancak proteine düşük orandaki bağlanması bu ajanın sintigrafide ve GFR ölçümünde rutin kullanımını engellemez. ^{99m}Tc-DTPA, GFR ölçümünde en sık kullanılan ajandır. Normal sınırları 100-120ml/dk. 'dır.

Teknesyum Tc^{99m}

Dietilentriaminopenta-asetik asit

Klinik görüntülemedeki bu ajanların en önemlisi ^{99m}Tc-DTPA dır. Enjekte edilen dozun %90'ı 24 saat içinde atılır. Göreceli olarak daha yüksek doz enjekte edildiğinden (15-20 mCi) renal kan akımı, renal parankimal fonksiyon, üreter ve mesane çok iyi görüntülenir. Diüretik uygulaması sonrası obstrükte kollektör sistem görüntülenebilir. ^{99m}Tc perfüzyonun ölçülmesi ve GFR'nin hesaplanmasında iyi bir ajan olmakla beraber düşük ekskresyon özelliği (%20) nedeniyle kortikal patolojileri saptamada etkinliği daha azdır.

Hernekadar ^{99m}Tc -DTPA bazı nükleer tıp departmanlarında ^{99m}Tc -MAG3'e tercih edilse de en büyük dezavantajı böbrek nakilli hastalardadır. Allograft böbreğin perfüzyonunu kantitatif olarak belirleyerek nispeten normal kan akımının gözlemlendiği akut tübüler nekrozu rejeksiyon, vasküler tromboz ya da kötü vasküler anostomoz gibi patolojilerden ayırt eder. ^{99m}Tc -DTPA 15-20 mCi dozda bolus olarak enjekte edilir. ^{99m}Tc -DTPA görüntülemeye çok iyi özelliklere sahiptir. Ancak düşük ekskresyon özelliği nedeniyle hedef-background oranı düşüktür. Bu da renal fonksiyonun düşük olduğu hastalarda kullanımını sınırlamaktadır. En yüksek glomerüler filtrasyon normallerde enjeksiyondan 3-4 dakika sonra olur. ^{99m}Tc -DTPA'nın ilk geçişteki ekskresyon fraksiyonu %20'dir. Aktif madde önce parankimde izlenir, aktivite toplayıcı sistemde genellikle 5. dakikada izlenir. Mesane aktivitesi genellikle 10. dakikada izlenir, Yarılanma süresi (T 1/2) ^{99m}Tc -MAG3 deki gibi yaklaşık 15-20 dakikada gerçekleşir. Radyofarmosötik ajan böbrek tarafından tutulumu değişikliğe uğradığından hazırlandıktan sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır.

Teknesyum Tc^{99m} Glukoheptonat

^{99m}Tc -GHA öncelikle glomerüler filtrasyonla (%80-90) kalani ise tubuler sekresyonla atılır. Tubüler sekresyona uğrayan aktif maddenin bir kısmı proksimal kıvrımlı tubuler hücrelerde fiske olur. Bu korteksin bütünlüğünü değerlendirmede yardımcı olur. ^{99m}Tc -GHA'nın %6, 9'u enjeksiyondan 5 dakika sonra proteine bağlanır; 20 dakika sonra %2, 4'e düşer. Aktif maddenin büyük bir kısmı glomerüler filtrasyonla tutulduğundan ve kortikal morfolojiyi değerlendirmede yardımcı olduğundan bazı birimlerde bu radyofarmosötik ^{99m}Tc - DTPA'ya tercih edilir. ^{99m}Tc - DTPA ile aynı sonuçları veren ^{99m}Tc -GHA ayrıca glomerüler filtrasyonun yaklaşık değerini belirlemede de kullanılır.

Renal Tubüler Ajanlar

Hemen hemen tamamı renal kan akımı ile atılan ajanların temizlenme (klirens) miktarı, renal plaz-

ma akımını belirlemede kullanılabilir. İlk geçişde tamamıyla temizlenen bir ajan bulmanın zorluğu nefrologların efektif renal plazma akımını (ERPA) kabul etmesine neden olmuştur. Tam ekskresyona uğrayan bir ajan ihtiyacını karşılayacak hiçbir madde yoktur.

Böbreklerde %80'i tübüler sekresyona, %2 0'i glomerüler filtrasyona uğrayan paraaminohip-purik asit (PAH) geçmişte altın standarttı. PAH'ı işaretleme zorlukları nedeniyle benzer özelliklere sahip OIH geliştirilmiştir. Gerek PAH'ın gerekse OIH'in atılımının kabul edilebilirliği %85-90'dır.

Teknesyum Tc^{99m} Merkaptasetiltriglisin

^{99m}Tc ile işaretlenmiş diğer ajanlarla yapılan çalışmalardaki başarı üzerine 1986 yılında OIH'in yerini alan diğer bir tübuler ajan ^{99m}Tc -MAG3 bulunmuştur. Proteine yüksek oranda bağlanması ve plazmadan düşük oranda temizlenmesi nedeniyle gerçek bir OIH analogu değildir. Bu ajan ^{99m}Tc ile işaretlendiğinde akımın izlenmesi için uygundur. Önemli oranda tübüler sekresyonla temizlendiğinden renal plazma akımını ölçmede kullanılabilir. Klirensin normal değerleri 250-350 ml/dk olarak belirlenmiştir. MAG3 aynı zamanda renal ekskretuar fonksiyonun değerlendirilmesinde de kullanılır. Sağlıklı normal renal fonksiyona sahip bireylerde ^{99m}Tc -MAG3 hızlıca kandan temizlenir. Temizlenmenin T1/2 süresi yaklaşık 17 dakikadır.

Ortoiyodohipurat I¹³¹ ya da I¹²³

PAH'in ekskresyon ve tübüler ekskresyonunu en iyi taklit eden radyonükleotid ^{131}I OIH'tir.

I. V. enjeksiyon sonrası OIH hızla interstisyel boşluğa diffüze olur, proksimal tübül hücrelerine pompalanır ve toplayıcı sisteme geçer. Hernekadar tübüler fonksiyonu değerlendirmede PAH kullanılmışsa da bezer bir ajan olan ^{131}I -OIH daha sıklıkla kullanılır. ^{123}I -OIH'in geliştirilmesi görüntüleme özelliklerini ve enjekte edilen aktif madde miktarını daha iyi hale getirmiştir. Bu izotopun pahalı olması ve raf ömrünün kısa olması yaygın kullanımını engellemiştir.

Renal Kortikal Morfolojiyi Gösteren Ajanlar

Aktif piyelonefitin ya da renal skar tanısında renal kortikal görüntüleme gittikçe daha sık kullanılmaktadır. Kortikal görüntüleme aynı zamanda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının ve veziköüretal reflünün değerlendirilmesinde de kullanılır. Renal kortikal anomalilerin tanısında 2 radyofarmosötik ajan kullanılır. ^{99m}Tc-GHA ilk tanımlanan ajandır, Ancak ^{99m}Tc -DMSA kadar doğru sonuç vermez. ^{99m}Tc -GHA'nın potansiyel problemi yorumlamada sorun yaratan kollektör sistem aktivitesidir.

Teknesyum Tc^{99m} Dimetkaptosüksinikisit

^{99m}Tc -DMSA hem glomerüler filtrasyon (%35) hem de tubüler sekresyonla (%65) idrara salınır. ^{99m}Tc -DMSA ile daha yüksek yüzdede kortikal fiksasyonlu olması bu ajanın böbreğin kortikal görüntülenmesinde seçilmesine sebep olmuştur. ^{99m}Tc-DMSA kıvrımlı proksimal tubül hücrelerinde ve Henle kulpu ilk bölümünde tutulur. Akut piyelonefit, tubüler toksisite ve renal iskemi gibi kesin hastalık hallerinde ^{99m}Tc -DMSA'nın tubüler hücre membranından geçişi sırasında aktif hastalıklı bölgelerde aktivite düşüklüğü ile sonuçlanacak olan metabolik değişikliklere sebep olabilir

Whitaker Testi

Üst üriner sistem obstrüksiyonun objektif tanısı yapılabilsede bazen çok zor olabilir, intravenöz piyelografide alınan geç filmler genellikle obstrüksiyonun yerini gösterir. Bu durum bir anatomik anormallik olmakla beraber her zaman bir fonksiyonel obstrüksiyon yapacağı anlamına gelmez. Gerçekten de bir özel noktada anatomik boşlukta darlık olduğu gözlemlense de hasta asemptomatik kalabilir. Anatomik ve fonksiyonel obstrüksiyonları birbirlerinden ayırt edebilmek için diüretik renogram testi ile Whitaker renal pelvis ve mesane diferansiyel basınç çalışması testleri uzun yıllardır kullanılmaktadır. Diüretik renogramın şüpheli sonuç verdiği durumlarda renal perfüzyon

basınç akım çalışması uygulanabilir. Bu invaziv çalışmada 20 ya da 22 numara iğne ya da 8F küçük bir nefrostomi tüpü renal anatomik boşluğa yerleştirilir. Ayrıca mesaneyi drene etmesi için de bir üretral kateter yerleştirilir. Alternatif olarak renal pelvise 18 numara iğne konulurken 8F kateter de yerleştirilerek birden kontrast materyal verilirken diğerinden de renal basınç kaydedilir. Anatomik boşluğun perfüzyonu perkütan olarak yerleştirilmiş iğne ya da kateterden 10ml/dk'da dilüe kontrast maddenin verilmesi ile yapılır. Anatomik boşluk tamamıyla genişleyince hem renal pelvis ve hem de mesanenin ayrı basınç kaydedicileri ile her 5 dakikada bir her iki bölgenin basınçları bir sabit değere ulaşıncaya kadar ölçülür. Eğer renal pelvis ve mesane basınçları arasındaki fark 13-15 cm. H₂O'dan daha az ise sistemde obstrüksiyon yoktur. Buna karşılık renal pelvis-mesane basıncı farkı 22 cm. H₂O'dan büyükse obstrüksiyon var demektir. 15-22 cm. H₂O arasındaki basınç farkı obstrüksiyonun şüpheli olduğunu düşündürür. Sistemin doğruluğunu test için içeri verilen akım 15 ml/dk'ya artırıldığında normal diferansiyel basınç 18 cm. H₂O ya da daha düşük olmalıdır. Whitaker testinin problemi, verdiği yanlış negatif sonuçtur. Yanlış negatif sonucun kaynaklarından biri test sırasında olan ekstrasvazyon, diğeri ise basınç neticelerinin okunmasından önce renal pelvis sisteminin tamamıyla doldurulmamış olmasıdır.

Ayrıca eğer obstrüksiyon pozisyona bağlı oluşuyorsa, hasta yüzüstü pozisyonda araştırıldığından whitaker testi sırasında tespit edilemeyebilir. İlâveten diüretik renal tarama ve Whitaker testi birbirini tamamlayıcıdır. Normal bir diüretik renal tarama obstrüktif olmayan bir sistemin tanısında güvenilir bir indikatör olsa da, eğer alınan sonuç anormalse, bu şüphe ile karşılanmalıdır. Bu durumda gerçek-pozitif ve yanlış-pozitif renal taramaları ayırmakta yardımcı olacağından Whitaker testi gerekir. Hastaların %9-%30'unda eşlik eden perfüzyon basınç akım çalışması normale pozitif gelen renal tarama sonucu dikkate alınmaz. Bunun aksine Whitaker testlerinin de %15'i özellikle yanlış-negatif sonuçları nedeniyle klinik olarak güvenilmezdir. Whitaker testi üst

üriner sistem dilatasyonunun değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilirdi. Belirli bir akım hızında, üst üriner sistemdeki mekanik obstrüksiyonun ürodinamik kanıtlarını ortaya koymaktaydı. Diüretik renogram ve bazı yeni radyofarmasötiklerin ortaya çıkmasından sonra, Whitaker testinden klinikte pek yararlanamamaktadır. Non invaziv ve kolaylıkla yinelenabilir olması yanında, minimal radyasyonla split ve total renal fonksiyonun kantitatif değerlendirmesini verebilmesi nedeniyle günümüzde diüretik renogram klinikte Whitaker testine nazaran daha fazla kullanılmaktadır. Ancak, yeterli bir diüretik yanıt alınmasının mümkün olmadığı böbrek fonksiyon bozukluğu ya da üst sistemin aşırı dilatasyonu durumlarında basınç akım çalışmasının klinik yararı olabilir.

Unilateral Üreteral Obstrüksiyonda Tübüller:

Gillenwater ve ark. , 7'si üreteropelvik bileşke obstrüksiyonuna ve 3'ü üreteral obstrüksiyonuna sekonder toplam 10 UÜO'lu hastanın verilerini sunmuştur. Obstrüksiyonlu böbrekteki fonksiyon obstrüksiyonun giderilmesinden bir hafta sonra değerlendirilmiştir. Obstrüksiyonlu böbrekteki GFR (24 ml/dak), obstrüksiyonlu olmayan böbrekten (60 ml/dak) belirgin olarak düşüktü. Obstrüksiyonun giderilmesinden bir hafta sonra obstrüksiyonlu ve obstrüksiyonlu olmayan böbrek arasında gerçek bir konsantrasyon defekti mevcuttu. Ancak, hastaların hiçbirinde postobstrüktif diürez olmadı. Parsiyel UÜO larda, özellikle de erken dönemde, tübüler hasar oluşmadan önce, renal arter stenozundaki bulgulara benzer şekilde, gerçekte sodyum ve su ekskresyonunda azalma ve sonucunda idrar osmolalitesinde artma olmaktadır. Hanley ve Davidson da böbreğin obstrüksiyondan sonra idrarı konsantre edemediğini tanımlamışlardır. İdrarın konsantre edilememesinin toplayıcı kanalların ya antidiüretik hormon (vazopressin) ya da cAMP stimülasyonuna yarıtsızlığı ile ilişkili olduğu; bu stimülasyonundan herhangi birine toplayıcı kanalların yanıtında %76 azalma görüldüğü bildirilmiştir.

Akuaporinler, membran su kanalları ailesinden olup, transmembran su hareketine moleküler bir taban oluşturmaktadır. Akuaporin-2, toplayıcı kanalın predominant vazopressin-sensitif su kanalıdır. Frokiaer ve ark. UÜO da akuaporin ekspresyonundaki değişiklikleri incelemişlerdir. Yirmi dört saatlik UÜO ile akuaporin ekspresyonunda %77'lik azalma olmuştu ve bu UÜO giderilmesinden sonra en az 24 saat sürmüştü. Obstrüksiyonlu böbrekte serbest su klirensinin artması akuaporin ekspresyonu azalması ile uyumlu bulunmuştur. Obstrüksiyondan sonra böbreğin distal hidrojen iyon sekresyonu bozulur. Bu bikarbonat yüklenmesi sonrası parsiyel karbondioksit basıncının (PCO₂) artmamasının yanı sıra sodyum sülfat verilmesiyle bozulan üriner asidifikasyon ile kendini gösterir.

UÜO'nun giderilmesi sonrası fraksiyone fosfat ekskresyonu obstrüksiyonlu böbrekte belirgin bir şekilde (%3, 4) azalırken, sağlıklı böbrekte (%35, 3) artar. Buna, yine obstrüksiyonlu böbrekte normal böbreğinkine oranla iki kat artan fraksiyone sodyum ekskresyonu eşlik etmektedir. Ancak, fosfat ekskresyonunda ki azalmanın filtre edilen fosfat yükünün azalmasına sekonder olduğuna inanılmaktadır. Su ve tuzdaki ekskresyon artışı distal nefrondaki azalmış reabsorbsiyona sekonderdir.

Haris ve Yarger, 24 saatlik UÜO'dan sonra ipsilateral böbrekte potasyum ekskresyonunun belirgin azaldığını tanımladılar. Potasyum ekskresyonundaki azalmanın açıklaması; "UUO dan sonra distal tübüler volüm akım oranı azalmaktadır, UÜO esnasında distal nefrondan geçen sodyum miktarı da azalmıştır, ve direkt mekanik obstrüksiyon nedeniyle normal potasyum sekretuar mekanizmaları engellenmiştir" şeklinde olabilir hipotezini desteklemektedir.

Unilateral Üreteral Obstrüksiyon Modelinde Fizyolojik Değişiklikler

Üreterin unilateral oklüzyonu, renal kan akımı (RKA) ve üreteral basınç arasındaki karakteristik trifazik ilişkiyle sonuçlanır, ilk faz, hem üreteral basınçta hem de RKA'da yaklaşık 1 ila 1, 5 saat

süren bir yükselmeyle karakterizedir. Bunu faz II de, RKA'da bir azalma ve üreteral basınçta oklüzyonun beşinci saatine kadar süren bir yükselme izler. Son faz, üreteral basınçta progresif bir düşme ile birlikte, RKA de daha fazla bir azalma ile devam eder. Hemodinamik olarak, faz I afferent arteriyolde bir vazodilatasyon ile karakterizedir, bunu takiben faz II de efferent arteriyolde vazokonstriksiyon, ve faz III'te afferent arteriyolde vazokonstriksiyon meydana gelir. UÜO'nun üçüncü fazı vazokonstriktif fazdır; bu faz hem RKA hem de üreteral basınç azalmasına yol açan preglomerüler ve postglomerüler vazokonstriksiyon ile karakterizedir. Harris ve Yarger, UÜO dan 24 saat sonra süperfisyel kortikal doku perfüzyonunda anlamlı bir azalma ve juksta glomerüler glomerüllerin perfüzyonunda bir yükselme olduğunu gösterdiler. Yarger ve Griffith, UÜO dan 24 saat sonra obstrüksiyonlu böbrekte efektif renal plazma akımının (ERPF), kontrol değerinin %55 i dolayında olduğunu gösterdiler, aynı zamanda, üreteral oklüzyon sırasında mikrosfer enjeksiyonu kullanarak, intrarenal kan akımının jukstamedullar nefronlarda arttığını, buna karşın dış kortikal nefronlarda kan akımının azaldığını ortaya koydular. İntrarenal kan akımındaki bu değişimin, iç medullaya oranla dış kortekste renin seviyesinin nispeten daha fazla artmasıyla açıklanabileceğine inandılar. Glomerüler yapı çalışmaları, unilateral üreteral obstrüksiyona eşlik eden zayıf glomerüler perfüzyonu göstermektedir. Obstrüksiyon sırasında GFR'nin direkt ölçülmesini sağlayan etilendiamintetraasetik asit Cr51'in devamlı infüzyonu ile yapılan çalışmalar UÜO'nun başlangıcından sonra GFR de %75'lik bir azalma olduğunu göstermiştir. UÜO'nun faz I ve III'ündeki fizyolojik değişikliklerin karakteristikleri belli zamandır bilinmesine karşın, altta yatan sellüler ve moleküler değişiklikleri anlayabilmek için yapılan çalışmalara hala devam edilmektedir. Daha önceki çalışmalar afferent ve efferent arteriol tonuslarındaki değişiklikleri açıklamak için lokal fiziksel etkileşimlere odaklanmıştı. Bu çalışmalar daha önceki baskılarda anlatılmıştır. Bununla birlikte, artık bu değişikliklerin önemli bir kısmından biyokimyasal mediatörlerin so-

rumlu olduğu aşikar hale geldi. RKA'daki akut ve kronik değişikliklerde anjiyotensin II (All), nitrik oksit (NO) ve endotelin ve eikosanoidlerin (prostaglandinler ve tromboksan) rolünü belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır.

Obstrüksiyonda Üst Üriner Sistemdeki Anatomik Değişiklikler

UÜO böbrek mimarisindeki değişiklikler ile birlikte. En önde gelen interstisyel değişiklikler fibrozis, kollajen ve diğer ekstrasellüler matris komponentlerinin birikimidir. Fibrozis ile birlikte İnterstisyumun sellüler kompozisyonundaki değişikliklerin yanısıra çok sayıda diğer biyolojik aktif moleküllerin ekspresyonunda da değişiklikler olur. İnterstisyel fibrozisin tübülleri ve interstisyel kapillerleri oblitere ederek böbrek hastalıklarının çoğunda renal fonksiyon azalmasının majör belirleyicisi olabildiği varsayılmaktadır. İnterstisyumdaki değişiklikleri hedef alan deneysel stratejiler geliştirilmektedir. Bu stratejilerin UÜO tedavisine medikal katkı olarak gelecekte rol alacakları düşünülmektedir.

Üreteral obstrüksiyon sonrası böbreğin görünümü; intrarenal ya da ekstrarenal bir toplama sisteminin varlığı, obstrüksiyonun süresi ve derecesi, ve enfeksiyon olup olmamasıyla değişir. İntrarenal toplama sisteminin etrafındaki renal parankimin varlığı, sistemin dilate olabildiğini kısıtlar. Bununla birlikte, ekstrarenal bir toplama sisteminin ekspansiyonu renal parankim tarafından engellenemez. Bundan dolayı, intrarenal sistem aynı derece ve sürede obstrüksiyonlu olsalar bile ekstrarenal sistemle aynı derecede hidronefroz göstermeyebilir; ancak renal hasarın derecesi daha kötü olabilir. Akut komplet üreteral oklüzyon, özellikle de intrarenal toplayıcı sistem varsa, toplayıcı sistemdeki değişiklikler çok az olabilir. Bu koşullarda toplayıcı sistem dilatasyonunun gelişmesi birkaç gün alabilir. Kronik obstrüksiyonda yine obstrüksiyonun uzunluğu ve derecesine göre, aynı zamanda toplayıcı sistemin intrarenal ya da ekstrarenal oluşuna göre böbrek genişlemiş, normal ya da atrofik olabilir. Toplayıcı sistem dilatasyonu, özellikle de ekstra-

renal toplayıcı sistemi olanlarda, genellikle zamanla olur ve renal papillaya yavaş yavaş giderek artan kompresyona yol açar. Zaman içerisinde toplayıcı sistem öyle bir noktaya kadar genişler ki, kaliksler arasındaki doku incelik. En sonunda, kaliksler aralarındaki ince septa ile birleşir ve parankim periferde bir "kenar" ya da "kabuk" şeklinde kalır.

KAYNAKLAR

1. Shoskes DA, FRCSC, McMahon AW. Renal physiology and pathophysiology. Campbell-Walsh Urology. 9th Edition, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds. WB Saunders Co, Vol 2, 2016: 1131-1156.
2. Novick AC, Fergani A. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Campbell-Walsh Urology. 9th Edition, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds. WB Saunders Co, Vol 2, 2016: 1156-1192.

Temel Laboratuvar Teknikleri

4

Erdal YILMAZ

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

İdrar Analizi

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 kobaltdır. 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 silindirlere dir.

İdrar Numunelerinin Toplanması

1. Spot (Anlık) İdrar: Rutin analizler için kullanılan günün herhangi bir saatinde alınan idrar numunesidir. Mümkün olduğu kadar sabah açlık idrarı tercih edilmelidir.
2. 24 saatlik İdrar: Temiz ve renkli şişe kullanılarak sabah 8.00'den ertesi sabah aynı saate kadar toplanan numunedir. Toplamaya başlarken mesanedeki ilk idrar atılır. Kalitatif analiz için toplanan numunenin hemen çalışılması gerekir. Zira bakteri varsa çoğalır, glukoz varsa azalır, idrar pH'ı asit ise alkali olur, inorganik maddeler çökelir, şekilli elemanlar varsa çoğalır.
3. Gündüz ve Gece İdrarı: Akşam yemeğinden en az üç saat sonra başlanıp 12 saatlik idrar biriktirilmesi gece idrarı, kahvaltıdan sonra başlanıp 12 saatlik idrar toplanması ise gündüz idrarı değerlendirmesi için idealdir.
4. Çocuklardan İdrar Toplanması: Ticari olarak piyasada bulunan özel torbaların genital bölgeye yapıştırıldıktan sonra alınan numune bekletilmeden değerlendirilmelidir.
5. Kataterle İdrar Toplanması: Tercihen ilgili hekim tarafından kritik hastalarda bakteriyolojik tetkik veya infravezikal obstrüksiyonlarda mesaneden kataterle numune toplanmasıdır. Kadınlarda bu şekilde numune alınıp değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verir.
6. Üç Kap içine İdrar Toplanması: Özellikle erkeklerde patolojik idrar bulgusunun seviyesini anlayabilmek için faydalı bir yöntemdir. Hasta bir defada boşalttığı idrarını birinci ve üçüncü tüpe az, ikinci tüpe ise daha fazla olmak üzere

re 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.
- Dansite: Normal yetişkinlerde 1015 ile 1025 arasındadır. Refraktometre veya dansitometre (ürinometre) ile bakılır.
- 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.

İdrarda Protein: Kan proteinlerinin idrara geçmesine proteinüri veya proteinlerin yüzde çoğunluğunu teşkil eden albüminin dolayısıyla albüminüri adı verilir. Patolojik durumlarda idrara albüminin 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.

İdrarda Proteinürinin Görüldüğü Durumlar:

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

b. Organik:

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

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

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

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

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 por-

firinden veya kullanılan ilaçlara bağlı gelişmiş olabilir. Renk kıvılgı 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:

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. İdrar sedimentinde görülen organik elemanlar; a. Silindirler (Hiyalin, granül, mum, eritrosit, lökosit, epitelyum, yağ, pigment, fibrin) b. Pseudosilindirler (Silindrioidler, müküs iplikleri, küf mantarı lifleri) c. Hücresel elemanlar (Eritrosit, lökosit, epitelyum hücreleri, bakteriler, spermatozoidler, üretra flamanları). İnorganik İdrar Sedimentleri (Kristaller) ise şunlardır; a. Asit idrarda görülenler (ürik asit, kalsiyum sülfat ve oksalat, amorf ürat, lösin, 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 sarımsı renkte görülmekle birlikte mikroskopun 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.



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 be-

lirgindir. İdrarda çok fazla lökosit olduğunda diğer elemanları tanıyıp saymak için bir damla idrar sedimentine iki damla serum fizyolojik damlatılmıdır.

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 deskamasyonu 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 değişiklik 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.

TESTING AND READING TIME		Rev.08/2010						
Leukocytes 120s	Neg.		Trace 15	Small 70	Moderate 125	Large 500	cells/ μ l	
Nitrite 60s	Neg.		Positive Any degree of uniform pink color					
Urobilinogen 60s	3.2	Normal	16	32	64	128	μ mol/l	
Protein 60s	Neg.		Trace \pm	0.3	1.0	3.0	g/l	
pH 60s	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	
Blood 60s	Neg.	Non hemolyzied 10	Trace	Hemolyzied 10	25 Small	60 Moderate	200 Large	cells/ μ l
Specific Gravity 45s	1.000	1.005	1.010	1.015	1.020	1.025	1.030	
Ketone 40s	Neg.		Trace 0.5	Small 15	Moderate 30	Large 8.0	mmol/l	
Bilirubin 30s	Neg.			Small 17	Moderate 50	Large 100	μ mol/l	
Glucose 30s	Neg.		5 Trace	15	30	60	110	mmol/l

Resim 3. İdrar strip parametreleri ve değerlendirimi

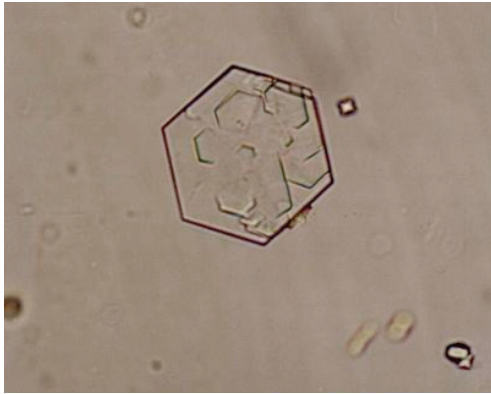
Strip (Daldırma Çubukları) ile İdrarda bakılan parametreler:

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

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.



Resim 4. İdrarda hegzagonal sistin kristali

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.

Bakteriürde Kültür çalışmaları:

İdrarda mevcut mikroorganizmayı tanımlamak ve sayısını hesaplayarak hangi ilaçların etkili olacağını tahmin etmek için faydalanılan kültürler özellikle inatçı ve tekrarlayan enfeksiyonlarda, böbrek yetmezliğinde veya ilaç alerjisi olanlarda önemlidir. 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 mellituslular ve proteus-pseudomonas-enterokoklardan şüpheleniliyorsa 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. Metanef-

rin, adrenalın 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 tanılı 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 gerek-

tirir. 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.

Taş bileşenlerinin Analizi

Tekrarlayan taş hastalığı ve taş hastalığı için risk faktörü olanlarda, 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatinin, okzalat, sitrat, magnezyum, ürik asit, sistin düzeyinin ölçülmesi medikal tedavinin planlanmasında ve profilaktif önlemler açısından önemlidir. Eğer tek bir 24 saatlik idrar analizinden yeterince sonuç alınmışsa, 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 yapılmaktadır. İdrar sistin seviyesi 75mg/dl üzerinde iken, sodyum siyanid-nitroprussid kolorimetrik testi magenta yüzüğünü gösterir.

Üretral Akıntının İncelenmesi:

Genital enfeksiyon tanısında faydalanılır. 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 incelemesi 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.

Gastroüriner Fistül Analizleri

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

BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

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

Ekskresyon Testleri

İdrar Özgül Ağırlığı: Alınan sıvıya bağlı olarak 1003-1030 arasında değişir. Böbrek fonksiyonları azalınca böbreğin konsantre etme yeteneği 1006-1010 olana kadar yavaş yavaş azalır. Buna karşın böbrek hasarı aşırı olana 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 kreatinini normal sınırlarda kalır. Kreatinin klirensinin normal değerleri 90-110 ml/dakikadır. Aslında bireyler arasında kas kitlesi farklı olduğundan 70-140 ml/dakika aralığının normal kabul edilmesi daha doğrudur. Kreatinin klirensi 24 saat idrar toplama 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, nonproteolitik 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.

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 er-

keğın 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 enflemasyonlularında, 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 düzeye iner. Anti-androjen tedavi sonrası 3.-6. ayda 4ng/mL'nin altına düşmesi iyi prognozün 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.

Sürenal Steroid Hormonları: Aldosteron, kortizon, adrenalin ve noradrenalin böbrek üstü bezi fonksiyonunu yada sürenal tümörlerin varlığını araştırmak için gereklidir.

Serum Testosteron Düzeyi: İmpotans yada infertilitenin nedenini belirlemede yardımcı olabilir.

SPERM ANALİZİ

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

c) Viskozite

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

d) Ejakulat hacmi ve pH

Normal bir ejakülat 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 spermilerin; hareketli veya hareketsiz spermelere, mukus ipliklerine, sperm dışı hücrelere ve hücresel atıklara bağlanması değerlendirilerek sperm agregasyonu belirlenir.

a) Aglütinasyon

Hareketli spermilerin birbirine yapışarak bir arada bulunmasıdır. Aglütinasyon tipleri baş-başa, kuyruk kuyruğa veya baş-kuyruğa şeklinde olabilir.

Fazla sayıda baş-başa, kuyruk kuyruğa motil dimmerler 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, spermilerin çoğu serbesttir;
2. Derece-Orta (Grade II), aglütinasyon başına 10-50 spermatozoa, serbest sperm mevcut;
3. Derece-Geniş (Grade III), aglütinasyon başına >50 spermatozoa, bazı spermatozoalar serbest;
4. Derece-Bütün (Grade IV), bütün spermatozoalar aglütine olmuş ve bağlantılar arası aglütinasyon

b) Sperm sayısı ve konsantrasyonu

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

15x10⁶, toplam sperm sayısı: 39x10⁶ olarak belirtilmiştir.

Sperm motilitesi:

Sperm motilitesinin değerlendirilmesi, semen likefaksiyonundan sonraki tercihen 30 dakika için yapılmalıdır. 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 daireli),

- Yerinde hareketli; ilerlemenin olmadığı motilitenin tüm modelleri (küçük daire içinde yüzme),

- Hareketsiz

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

c) Sperm vitalitesi (canlılık)

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

d) Yuvarlak Hücre ve Lökosit ayırımı

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

lojisinde 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 3 %4'dür. Kruger'in normal sperm morfolojisi için belirlediği referans değer > 14 'dür.

DEĞERLER DSÖ (2010)

- Semen hacmi (ml) 1.5 (1.4-1.7)
- Total sperm sayısı (10^6 /ejakülat) 39 (33-46)
- Sperm konsantrasyonu (10^6 /ml) 15 (12-16)
- Total motilite (PR+NP, %) 40 (38-42)
- İleri doğru hareket (PR, %) 32 (31-34)
- Vitalite (canlı spermatozoa, %) 58 (55-63)
- Sperm morfolojisi normal formlar, %) > 4
- pH > 7.2
- Peroksidaz-pozitif lökosit (10^6 /ml) < 1.0
- MAR test (partikülle bağlı motil spermatozoa, %) < 50
- İmminobead test (test pozitif motil spermatozoa, %) < 50

Sperm analizinde DSÖ (2010) kriterlerine göre Terminoloji:

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

- OLİGOTERATOZOOSPERMİ: Hem sayı hem de morfolojik yapı yönünden normal değerlerin altında olması.
- OLİGOASTENOTERATOZOOSPERMİ: Hem hareket hem de morfolojik yapı yönünden normal değerlerin altında olması
- NEKROSPERMİ: Meni örneğinde ölü hücrelerin fazla olması

KAYNAKLAR

1. Echeverry G, Hortin GL, Rai AJ. Introduction to urinalysis: historical perspectives and clinical application. *Methods Mol Biol.* 2010;641:1-12
2. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005; 71(6):1153-62.
3. Misdraji J, Nguyen PL. Urinalysis. When--and when not--to order. *Postgrad Med.* 1996; 100(1):173-6, 181-2, 185-8
4. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, Watt I, Glanville J, Sculpher M, Kleijnen J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2006; 10(36):iii-iv, xi-xiii, 1-154.
5. Tomasini JM, Konety BR. Urinary markers/cytology: what and when should a urologist use. *Urol Clin North Am.* 2013; 40(2):165-73
6. Krogsbøll LT. Guidelines for screening with urinary dipsticks differ substantially--a systematic review. *Dan Med J.* 2014; 61(2):A4781.
7. Norris DL 2nd, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2008; 26(2):413-30
8. Rogers J, Saunders C Urine collection in infants and children. *Nurs Times.* 2008; 5-11;104(5):40- 42.
9. Kreder KJ, Williams RD. Urologic Laboratory Examination. *Smith's General Urology.* 17th edition. Editor: Tanagho EA, Mc Aninch JW. New York. McGraw Hill. 2008, 46-57.
10. Özyurt M. Tanı Yöntemleri. *Üroloji. Vıpaş 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.

Ürogenital Sistem Radyolojisi

5

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 edileceğini tartışacağız ve son yıllarda giderek daha önemli hale gelen bazı yeni radyolojik yöntemlerden bahsedeceğiz.

Hastadan radyolojik bir tetkik isterken düşünülmesi gerekenlerden biri, istenilen tetkikin potansiyel zararlarıdır. 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 üzerinde durmak gerekir. X ışını bir elektromanyetik radyasyon çeşididir ve insan vücuduna ciddi zararlı etkileri olabilir. Özellikle gebeliğin ilk üç ayındaki organogenezis döneminde fetüs radyasyona çok hassastır. Ayrıca bebekler ve çocukların da radyasyonun uzun vadeli zararlı etkilerine daha açık olduğu bilinmeli ve bu grup hastalarda X ışını içeren tetkiklerden özellikle uzak durmaya çalışılmalıdır. Önemli nokta, X ışını maruziyetinde bir eşik değer olmadığını bilmesidir. Yüksek dozda ve sık aralıklarla alınan X ışını dozu çok daha zararlıyken, çekilen tek bir grafide alınan az miktarda X ışını bile,

çok düşük ihtimalle de olsa, kromozomda kritik bir hasara neden olup kanserojen etki yaratma potansiyeline sahiptir. Bu yüzden ALARA (as low as reasonably achievable) olarak kısaltılan prensip hep akılda tutulmalıdır. Anlamı; 'mantıken mümkün olan en düşük doz' olarak kabul edilebilir ve bir tetkik isteneceğinde, tetkik seçiminin ve çekiminin mümkün olan en az X ışını dozunu verecek şekilde yapılması gerektiğine işaret eder.

DİREKT ÜRİNER SİSTEM GRAFİSİ

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



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

kadar olan alan kapsanmış olur. Günümüzde grafilerin çoğu dijital yöntemlerle çekilip değerlendirildiğinden, görüntünün kalitesiz ya da yetersiz olma ihtimali çok azalmıştır. Ancak çekim tekniği kötü olan grafilerde, hastanın alacağı ek radyasyonu da göz önünde bulundurarak, gerekirse çekimin tekrarı istenebilir. DÜSG temel olarak; böbreklerin yerinin, şeklinin, boyutlarının, kontur defektleri ya da kabarıklıklarının değerlendirilmesi, üriner sistemdeki taş opasitelerinin saptanması amacıyla kullanılır. Böbrek boyutları kişinin yapısına göre değişiklik gösterebilir. Pratik bir yöntem olarak; hastanın L1 vertebra korpusu yüksekliği ile L1-L2 intervertebral aralığının uzunluğunu toplayıp dört ile çarparsak, böbrek uzun eksen boyutunu elde ederiz. İki böbreğin uzun aks boyutları arasındaki fark 2 cm'i geçmediği sürece fizyolojik kabul edilebilir. Sağ böbrek sol böbrekten biraz daha küçük olabilir ve 2-3 cm kadar daha aşağıda lokalizedir. Böbrek sınırları, perirenal yağ dokunun yarattığı kontrast etki (yağ ışın geçirgendir ve böbrek çevresini ince siyah bir çizgi şeklinde sarar) sayesinde visualize edilebilir. Her iki böbrek aksı, üst poller orta hatta daha yakın, alt poller daha uzak şekilde olmalıdır. Alt poller orta hatta üstten daha yakın izleniyorsa at nalı böbrek ano-

malisi akla gelmelidir. DÜSG ile hipertrofik ya da atrofik böbrek, renal ektopi, renal kitle lezyonlarına bağlı kontur kabarıklıkları ya da pyelonefrite sekonder parankimal incelemeler veya ekstrenal kitle lezyonlarına bağlı edinsel renal pozisyon anomalileri saptanabilir. Yukarıdakilere ek olarak DÜSG'de kemik patolojileri, hava-sıvı seviyesi gibi patolojik gaz gölgeleri de araştırılmalıdır. Üreter taşı olan tarafta ve taşa yakın lokalizasyonda intestinal hava-sıvı seviyesi izlenebilir. DÜSG incelenirken, kısaca kemikler de gözden geçirilmelidir. Örneğin L5 ya da S1 düzeyinde spina bifida varlığı ürolojik açıdan önemli bir bulgudur. İliak kemikler ya da femur başındaki bazı tümöral lezyonlar da, DÜSG sırasında dikkat çekebilir.

DÜSG ürolitiazis düşünülen hasta grubunda sıklıkla ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak, görüntünün X ışını ile elde edildiği ve dolayısıyla 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 izlenmemesi ve taş olduğu düşünülen opasiteler için kesin tanı konulamaması olarak sayılabilir. Radyo-opak, yani DÜSG'de opak olarak izlenebilen en sık taşlar kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat ve struvit taşlarıdır (Resim 2). Sistin ve ürik asit taşları ise radyolüsendir (non-opak). DÜSG'nin üriner sistem



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



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

taşlarını saptamadaki sensitivitesi %60 civarında bildirilmektedir. DÜSG'de taş ile uyumlu bir opasite izlendiğinde, bunun aslında taş olmayabileceği ve ayırıcı tanıda başka oluşumların da düşünülmesi gerektiği unutulmamalıdır. DÜSG bize transvers ve koronal düzlemde bilgi verir ancak anteroposterior düzlemde derinlik bilgisi vermez. Örneğin böbrek lojunda izlediğimiz bir opasite, karın ön duvarından 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 radyasyon içermeyen bir yöntem yoksa, lateral grafi çektilerik opasite anteriora ise safra kesesi, posteriora lokalize ise böbreğe ait taş olduğu söylenebilir. Çevre organlara (dalak ya da karaciğer parankimi kalsifikasyonları, kronik pankreatite sekonder kalsifikasyonlar, vs.) ait kalsifikasyonlar ya da aterosklerotik vasküler patolojilere ait görüntülerin yanısıra, böbrek içindeki kist ya da solid kitleye ait kalsifikasyonlar ile, renal parankimal kalsifikasyonlar da taş benzer görüntü verebilir. Sonuç olarak, DÜSG böbrek taşı varlığından şüphelenmemizi sağlar, ancak kesin tanı koymak için yeterli değildir.



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

Benzer problem üreter ve mesane taşları için de geçerlidir. Üreterler DÜSG'de görünmez. Ancak üreterlerin trasesini bilerek, olası taş opasitelerini tespit etmek için bu lokalizasyona odaklanabiliriz. Üreterler, pelvis girişine kadar lomber vertebraların transvers proçeslerinin kökü ile ucu arasında seyrederek (Resim 3). Bu kesimde izlenen bir opasite üreter taşı düşündürse de, kemiğe ait kalsifikasyonlar, lenf nodu kalsifikasyonları ya da bağırsak içeriğine de ait olabilir. Kemik pelvis içinde izlenen opasiteler de üreter alt uç taşı ya da mesane taşı olabileceği gibi, kadınlarda overler ya da 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 flebolite aittir (Resim 4).

İNTRAVENÖZ ÜROGRAFI (İVÜ)

Eskiden beri İVP (intravenöz pyelografi) olarak adlandırılırsa da, sadece pyelokaliseal sistem değil, üreterler ve mesane de değerlendirildiğinden, İVÜ daha doğru bir isimlendirmedir. DÜSG gibi X ışını kullanılarak görüntü elde edilir. İntravenöz



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

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. Alınan ilk grafi 5. dakikada olduğundan, normalde tüm grafilerde pyelogram fazı görüntülerini izleriz. Alınan ilk grafide böbrek halen pyelogram fazına girmemiş ise, nefrogramda takılmasına neden olan UP bileşke ya da üreter taşı gibi obstrüktif bir patolojiden şüphelenilir. Bazı vakalarda, 2-3 saat, hatta 24 sonra alınan grafilerde böbreğin pyelogram fazına gecikerek girdiği görülebilir. Kontrast maddenin toplayıcı sisteme girmesi ile birlikte toplayıcı sistem duplikasyonları ya da diğer kongenital anomaliler, toplayıcı sistem dilatasyonu,

yer kaplayarak dolun defekti 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).

İVÜ ile DÜSG’de izlenen opsitelerin lokalizasyonu belirlenebilirken, nonopak taşlar ise neden oldukları dolun defekti sayesinde tespit edilebilir. Ancak, kaliks-renal pelvis, üreter ya da mesanede bir dolun defekti izlendiğinde ayırıcı tanıda non opak taşın yanısıra; kopmuş papilla, tümör oluşum, pıhtı ya da hematoma gibi oluşumlar da düşünülmelidir. Toplayıcı sistem içindeki lezyonların şekli ve kontur düzensizliği natüreleri 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 visualize edilemeyen üreter segmentini patolojik olarak değerlendirmektir. Normal üreterlerde peristaltik dalgalar nedeniyle, bir grafide üreterin tüm segmentlerinin görülmesi normaldir. Aslında, İVÜ için çekilen bir grafide, üreterin tüm segmentlerinin izlenebilmesi, distal uçta obstrüktif bir problem varlığını akla getirmelidir (Resim 6). Üreterin fizyolojik darlıkları



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

(UP bileşke, iliak çapraz düzeyi ve UV bileşke) bilinmeli ve bu kısımlardaki görüntü patolojik olarak değerlendirilmemelidir. Üreterlerdeki belirgin deviasyonlarda dıştan bası yapan kitle lezyonları düşünülmelidir. Sağ üreterin L3-4 düzeyinde lomber vertebra sağ transvers proçesinin kökünden daha mediale kadar kavislenip geri dönmesi, akla dış basıdan çok retrokaval üreteri getirir. At nalı böbrek, çift üreter, ureterosel 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. Mesane inferior kesimindeki düzgün sınırlı dolum defektlerinde benign prostat hiperplazisi (BPH), süperior 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 olması 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 komplikasyonlarındandır. Allerjik hastalığı ya da astımı olan kişilerde, kardiyovasküler yetmezlikte, orak hücreli anemide ve feokromasitomada kontrast madde kullanımında son derece dikkatli olunmalı, mümkünse başka görüntüleme yöntemleri seçilmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk, kreatinin değeri yüksek hastalarda da İV kontrast madde kullanılamayacağından İVÜ çekilemez. 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 şunlardır;

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 ya da sırasında üreterlere, renal pelvis ve kalikslere kontrast madde reflüsü (vezikoüreteral reflü) araştırılır. Grade 0'da reflü yoktur. Grade 1'de renal pelvise kadar ulaşmayan reflü izlenirken, grade 2'de renal pelvise kadar ulaşan kontrast madde görülür, ancak dilatasyon yoktur. Grade 3 'de hafif üreter ve pelvikaliseal sistem dilatasyonu mevcuttur. Grade 4'te ise orta derecede dilatasyon izlenir. Grade 5'te belirgin dilate, tortuose üreter ile birlikte belirgin üst üreter sistem dilatasyonu görülür. İşeme sırasında alınan oblik görüntülerle, mesane boynu ve üretra ile ilgili anormallikler de saptanabilir. Floreskopi altında yapılan ve radyasyon içeren bir yöntem olduğundan, hastaların da pediatrik olgular olması nedeniyle gerekli tüm koruyucu önlemler alınmalıdır. Aşağıda floreskopik 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 grafiler elde edilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle İV kontrast verilemeyen hasta grubunda tercih edilir. Kontrast madde direkt toplayıcı sisteme verildiğinden elde edilen görüntü kalitesi İVÜ'den daha yüksektir. Üreter, pelvis ve kalikslerdeki dolum defektlerinin ortaya konulmasında İVÜ'den daha başarılı bir tetkiktir. Ancak kataterizasyon gerektirmesi nedeniyle ve

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniklerindeki gelişmeyle kullanımı azalmıştır.

NEFROSTOGRAFI - LOOPOGRAFI

Her ikisinde de dilue edilmiş kontrast madde, ya-vaş bir şekilde verilir. Ani ve yüksek basınçla verilmesi, toplayıcı sistem içindeki basıncı artırarak pyelokaliseal ekstrevasyona neden olabilir. Floroskopik kontrolle olası darlıklar ve ekstrevasyonlar değerlendirilebilir.

FLOROSKOPİ KULLANIMI SIRASINDA RADYASYONDAN KORUNMA

Floroskopi X ışını kullanılarak görüntü elde edilen bir yöntemdir. Çeşitli ürolojik operasyonlar sırasında sıklıkla kullanıldığından, temel korunma yöntemlerinin ürologlar tarafından iyi bilinip uygulanması gerekir. 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 uzaklığa 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, insan gözünün fark edemeyeceği

şekilde ışını aralıklı olarak verir. Böylece 5 sn pedala basıldığında, aslında sadece 1-2 saniye ışın verilir. Pulse floskopi görüntü kalitesini hafifçe düşürebilir. Ancak kabul edilebilir olan en düşük görüntü kalitesine razı olarak, mümkün olan en yüksek pulse oranını kullanarak ışınlama süresini düşürmek gerekmektedir.

5. Hastanın vücudunda hep aynı lokalizasyona ışın vermemek için, işlem sırasında tüpü hastanın etrafında çevirerek, ışının aynı yerden girmemesi sağlanmalıdır. Böylece X ışınının cilt ve çevre organlardaki etkisi azaltılmış olur.
6. Işınlama, mümkünse vücudun ince bölgelerine yapılmalıdır. Hastanın ışın alan bölgedeki vücut kalınlığı arttıkça, 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 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 koruma çok daha fazladır.
6. X ışını tüpü hekimin yanında değil, karşı tarafında olmalıdır. Yani hekim detektör tarafında durmalıdır. Ameliyathanelerde sıklıkla bunun tersinin uygulandığı görülmektedir. Tüpün karşısında durunca hastadan geçen X ışınına hekimin de maruz kalarak daha fazla doz alacağı sanılsa da, bu yanlıştır. X ışını demeti hastanın vücudundan geçtiğinde, diğer taraftan ancak %1-5'i çıkar. Oysa hekim tüp tarafında durduğunda, hastadan saçılan radyasyon miktarı çok daha fazla olacaktır.
7. Mutlaka kişisel dozimetre kullanılmalı ve alından doz ölçtürülmelidir. Hatta biri önlüğün içinde, biri dışında çift dozimetre kullanılması önerilmektedir.
8. Floroskopi ile çalışan tüm personel belli aralarla radyasyondan korunma eğitiminden geçirilmelidir.

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

ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi (US), görüntü elde etmek için ses dalgalarının yankısını kullanan bir yöntemdir. Transduser ya da prob olarak adlandırılan başlıklardan çıkan ses dalgaları, vücut içindeki çeşitli dokular tarafından farklı oranda emilip, farklı oranda yansır ve cihaz bunları çeşitli işlemlerle yorumlanabilir görüntüler haline getirir. Görüntüler sesin yankısı ile elde edildiğinden, bunları tanımlamada 'ekojenite' terminolojisi kullanılır. Çevre dokuyla aynı ekojenitede olan lezyonlar izoekoik, çevreden daha parlak olanlar (ses dalgalarını daha güçlü yansıtan) hiperekoik, zayıf yansıma verenler hipoeoik, 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 yapılırsa, 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, compo- und görüntüleme, matrix problemler, vs.) sonografik görüntü kalitesi arttırılmaktadır. US cihazını kullanan 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 diğer hekimlerin önüne gelen basılmış görüntüler varken, US'de çoğunlukla radyologun raporuyla yetinilmesi ve standardizasyonun zayıf olması nedeniyle subjektif kabul edilir. Kullanıcının tecrübesi çok önemlidir. Ek olarak 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



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

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, 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 gölge izlenmeyebilir. Ya da, prob taşın tam üzerine doğru yönlendirilmediğinde akustik gölge oluşmayabilir. Kısacası, taşın posteriorunda akustik gölge oluşması taş tanısı için zorunlu değildir. Pediatrik grupta taşlarda akustik gölgenin zayıf izlenmesi sıklıkla görülen bir durumdur.

US ile kaliks visualize edilebilirse taş tanısı rahatlıkla konulur. Ancak hastanın yapısı ya da US cihazının kalitesi nedeniyle kaliks net visualize edilemediğinde, parankimal kalsifikasyonlar ve milimetrik kist içi ya da kist duvarı kalsifikasyonla-



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

rı taşla karıştırılabilir. Bu durumda, hastaya bol su içirilerek toplayıcı sistem hafif dolgunlaştırılabilir, tanı konulabilir. Ancak bazı olgularda kesin ayırım için İVÜ ya da BT gerekebilir.

US'nin böbrek ve mesane taşlarındaki tanı değeri çok yüksektir. Özellikle mesane içinde hiperekojen taş 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 visualize edilebilir. US'nin tanılma değerinin düşük olduğu bölge ise üreter taşlarıdır. İntestinal yapıların süperpozisyonu ve özellikle iliak çaprazın hemen distalinde üreterin oblik seyri nedeniyle, üreter taşlarının ancak %50'si US ile saptanabilir. UP bileşkenin hemen distalindeki kısa segmentte ve distal üreterde US daha başarılıdır. Özellikle distal 3-5 cm'lik segmentte, mesane intestinal yapıları laterale itip, mesane içindeki idrar da iyi bir sonografik pencere oluşturduğundan, bu segmentteki üreter taşları rahatlıkla görülebilir (Resim 8). Üreterlerin distal segmentini görebilmek için mesanenin dolu olması gerekir. Ancak, mesanenin çok dolu olması aksine taşın görülmesini zorlaştırır, çünkü distandü mesane distal üreteri komprese eder ve hasta çok sıkışık olduğundan proba bası yaparak görüntü almak mümkün olmaz. Orta derecede dolu

bir mesane üreter alt uç taşlarının saptanması için idealdir. Proksimal ve orta segmentteki taşları görebilmek için sabırlı bir inceleme yapmak gerekir. Proba 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 ekusunda 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 ekosu 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 mümkün olmayabilir). Piramislere US'de çevre kortekse göre hafif düşük ekolu izlenir. Piramislere belirgin hiperekojen görülmesi medüller sünger böbrek-nefrokalsinozis düşündürülen bir bulgudur. Yeni doğanlarda US'de piramis ekosu belirgin düşük olduğundan, kaliks dilatasyonu ile karıştırılmamalıdır. Kortikomedüller ayırımın yapılamaması, parankim ekusunda 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 artırır. 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 benignedir 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, multiple septa varlığı, septal kalınlaşma, duvarda ya da septada kalın kalsifikasyon ya da kist içi solid komponent varlığı durumunda malignite riski artar. Renal kortikal kistler için Bosniak tarafından bir sınıflama yapılmış olup, buna göre kategori yükseldikçe malignite riski de artmaktadır. Kategori 1 ve 2'de malignite riski pratikte %0 kabul edilirken, 2F'de yaklaşık %5, kategori 3 ve 4'te ise sırasıyla %50 ve %100 kabul edilmektedir. Bu sınıflamaya göre; Bosniak kategori 1 kistler ince duvarlıdır (saç teli inceliğinde), septası, kalsifikasyonu ve solid komponenti yoktur. BT'de ise su dansitesinde izlenir ve kontrast tutulumu göstermezler. Bosniak kategori 2 kistlerde az sayıda ince septa, septa ya da duvar üzerinde ince kalsifikasyon olabilir. Bu kistler BT'de yüksek dansiteli görülebilir. Solid komponent veya BT'de kontrast tutulumu ise yoktur. Bu kistler de benignedir ve takip gerektirmezler. Ancak, septa sayısı fazlaysa, septa ya da duvarda kalınlaşma varsa,

kalın ya da nodüler görünümlü bir kalsifikasyon görülmesi durumunda, ya da kist içinde çok küçük boyutlu kontrastlanmayan bir nodül izlendiğinde takip önerilmektedir. Bu özelliklerden birine sahip kistler kategori 2F olarak adlandırılır (F İngilizce takip anlamına gelen follow kelimesinin baş harfidir). Burada önemli olan, BT'de kontrast tutulumu olmamasıdır. BT ile septa ya da duvarda kontast tutulumu saptanırsa kist Kategori 3'e girer ve yaklaşık %50 malignite riski vardır. Ayrıca duvar ya da septada belirgin kalınlaşma ya da irregüle görünüm ve multiloküle kist görünümü de, kontrast tutulumu olmasa bile Kategori 3 bulgularıdır. Üçten fazla septa varlığında kist multiseptalı değil multiloküle olarak değerlendirilir. Erişkinde multiloküle kistik nefroma ve multiloküle renal hücreli kanser de benzer görünüm verebileceğinden, multiloküle kistler mutlaka opere edilmelidir. Kistin içinde solid komponent varsa, veya solid komponent kontrast tutuyorsa Kategori 4 kist olarak adlandırılır. Kategori 1 ve 2'de takip gerekmezken, 2F'de yıllık US takibi, Kategori 3 ve 4'te ise cerrahi eksizyon gereklidir. Görüldüğü gibi, US ile basit kortikal kist tanısı rahatlıkla konulabilirken, diğer kistlerde BT ile kontrast tutulumunun gösterilmesi kategoriyi belirleyici olmaktadır. Bu yüzden, şüpheli kistlerde mutlaka BT istenmelidir.

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 ajanının içinde mikroskopik kabarcıklar (mikrobubble) bulunur. Bunlar ses dalgasının yansımaları ve dolayısıyla buldukları bölgedeki ekojeniteyi arttırırlar. Solid renal kitlelerde, prostat kanserinde, testis tümörlerinde, vezikoüreteral reflü (VUR) tanısında kullanımları üzerine çalışmalar devam etmektedir. Mikro kabarcıklar, ses dalgalarını yansıtırken, bu dalgalar nedeniyle patlarlar. Bundan yararlanarak, kabarcıkların içine lokal kemoterapi ajanları yerleştirilerek, tam lezyonun üzerinde sonografik görüntüleme yaparken, kabarcıkları lezyonun içinde patlatarak kemoterapik ajanın burada boşalmasını sağlayan yöntemler de mevcuttur. Tüm bu çalışmalara rağmen, BT ve MRG'de kullanılan

kontrast maddelerin radyolojik yararı hala çok daha yüksektir. Malign lezyonlardaki neovaskülarizasyon nedeniyle artan kontrast tutulumunu US ile saptayamadığımızdan, böbrek kitlelerin ayırıcı tanısı, mesane tümörlerinin duvar ya da çevre organ invazyonu ya da metastatik lezyon taraması gibi konularda US, BT ve MRG'ye göre çok geride kalmaktadır. Ayrıca US'nin uzaysal ve kontrast rezolüsyonu da bu görüntüleme yöntemlerinden düşük olduğundan, bazı küçük lezyonlar US ile visualize edilemeyebilir. Örneğin 2 mm'den küçük taşlar, 3-5 mm'den küçük böbrek ya da mesane tümörleri US ile izlenemezken, BT veya MRG ile saptanabilirler. US, dokuların ses dalgalarını yansıtırma farkına dayanan bir görüntüleme yöntemi olduğundan, çevre parankimle aynı ekojenitekteki 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.

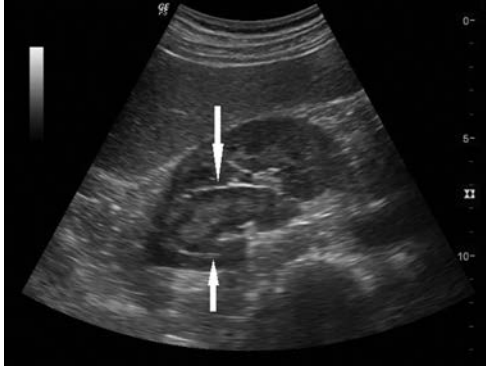
Böbrek tümörlerinde US'nin asıl görevi kistik-solid ayrımını yapmaktadır. Solid lezyonlardan sadece anjiomyolipom (AML) US ile diğer malign kitlelerden ayırt edilebilir. AML, US'de düzgün sınırlı, genelde homojen internal ekolu, hiperekojen bir lezyon olarak izlenir (Resim 9). Yağ doku US'de hiperekojendir ve AML de yağ içeriği nedeniyle hiperekojen görülür. Bazı AML'ler, 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



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

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

Diğer solid böbrek kitleleri US'de genelde hipoekoik izlenirler. İzoekoik yapıda, heterojen internal ekolu, geniş kistik-nekrotik alanlar içeren kitleler de mevcuttur. Ancak US ile benign –malign ayrımını kesin olarak yapmak mümkün değildir. Onkositomda izlenen santral skar formasyonu gibi yapılar ayırıcı tanı için yetersiz olup, böbrekte hiperekojen olmayan solid bir kitle saptandığında, ileri tetkik olarak BT ya da MRG gereklidir. US ile kitlenin sinüs ekosuna ve toplayıcı sisteme uzaklığı, ekzofitiklik oranı, renal ve veya vena inferiorunda trombus 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.



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

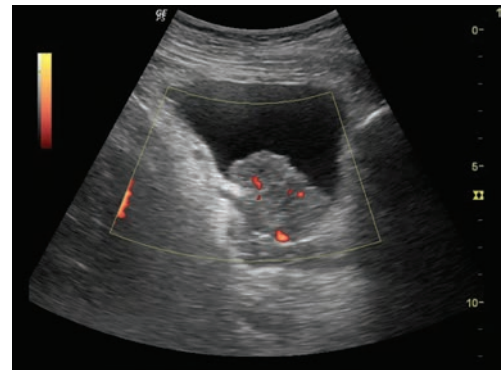


Resim 11. Transizyonel hücreli karsinom. US'de dilate toplayıcı sistem içinde milimetrik nodüler oluşum (ok) seçilmekte.

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. Duvar da lokal ekojenite artışı ya da kalsifikasyon da malignite bulgusu olabilir. Özellikle mesane içindeki hematomlar solid kitle ile sıklıkla karışır. Böyle bir lezyon görüldüğünde hastayı yan çevirerek, lezyonun mesane içinde hareket edip etmediğine bakılmalıdır. Hareket eden oluşum, hematomdur. 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 tanınabilir. Hematom görüldüğünde mesane içinde hareket ettirmek, oturduğu mesane duvarının da önünün açılıp olası bir lokal lezyonun görülebilmesini sağlar. Solid oluşumlarda renkli doppler ile internal vaskülarizasyon saptanması da tümör tanısı koydurur (Resim 12). US ile 5 mm'den büyük mesane tümörlerinde tanı değeri yüksektir (% 80-90), ancak daha küçük lezyonlarda başarı oranı düşer. Özellikle mesane boynu ve kubbesindeki lezyonlarda US'nin tanı değeri düşüktür. Ayrıca mesane ön duvarında sonografik yansıma artefaktı (reverberasyon artefaktı) sıklıkla var olduğundan, bu lokalizasyondaki tümörler 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 büyüüp küçüldüğü görülerek üreterosel tanısı kesinleştirilebilir.

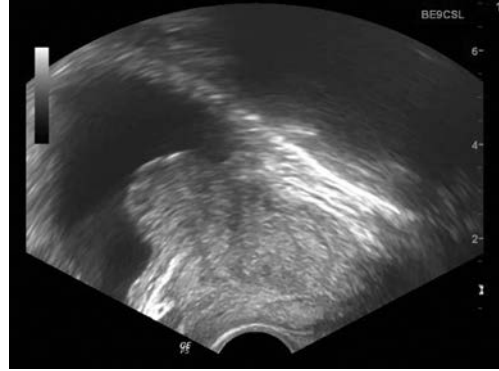
Normal mesane duvar kalınlığının üst sınırı 3 mm'dir ve düzenli ekojen bir çizgi olarak izlenir.



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

Duvar kalınlığının 5 mm'nin üzerinde olması detrüsrör 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 edip, miksiyon yapar yapmaz US için tekrar getirilmesini sağlamak gereklidir.



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

US'nin ürolojide en sık kullanıldığı organ prostattır. Prostatın benign ve malign hastalıklarında ilk ve en yararlı görüntüleme yöntemi US'dir. BPH'de, US tetkiki tanısal algoritmada mutlaka yer almalıdır. Prostat hacim ölçümü, prostat median lobu hipertrofisi ve mesane indentasyonu, mesane duvar kalınlaşması, trabekülasyonu, selül ve divertikül formasyonlarının oluşumu, mesanede rezidü idrar varlığı ve miktarı, ureterohidronefroz 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 prostati 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 görüldükleri 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 sferoid yapıdaki

geometrik cisimlerin hacim ölçümünde kullanılan formüle göre 0.52 ile çarpıldığında (en x uzunluk x kalınlık x 0.52) yaklaşık prostat hacmi elde edilir. Prostatın özgül ağırlığı suya yakın olduğundan, hacim ve ağırlık pratikte aynı kabul edilebilir. Ancak istenirse, üç boyut 0.55 ile çarpılarak yaklaşık ağırlık da hesaplanabilir. Bu ölçümlerin üç kere tekrarlanarak, ortalamalarının doğru kabul edilmesi 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 de olsa ciddi hatalar olabilir. Bu yüzden rektal tuşe çok önemli olup, US ölçümü ile rektal tuşe arasında ciddi bir farklılık varsa, US ölçümü mutlaka tekrarlanmalıdır.

Prostat kanseri tanısında da US çok değerli 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 zonu 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 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 ektopik adenomlar da olabilir. TRUS'la kesin ayırıcı tanıyı yapmak mümkün de-

ğildir. 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 sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Son yıllarda geliştirilen elastografi yöntemi de prostat kanseri tanısında kullanılmaktadır. Elastografi, dokunun kompresibilitesi, ya da daha pratik olarak 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.

Yukarıda tanımlanan yöntemlerle saptanan şüpheli bulguların hiçbiri prostat kanseri için spesifik olmadığından, TRUS'un prostat kanserinde tanı değeri yüksek değildir ve asıl önemi biyopsi alımına kılavuzluk yapmasıdır. Yüksek PSA, rektal tuşede sertlik ya da 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 Eşliğinde Prostat Biyopsisi

TRUS eşliğinde prostat biyopsisinde, öncelikle hastaya sol lateral dekubit - dizler karına doğru çekilerek pozisyon verilir. Rektuma yerleştirilen proba sonografik görüntü elde edilirken, proba monte edilen biyopsi ataçmanının içerisinden geçirilen 18 G kalınlığında iğneyle, PZ biyopsileri için prostat kapsülüne, orta ve ön bölüm biyopsileri için prostatın iç kısımlarına kadar girilir. US ekranında, kullanılan US cihazına göre değişen biyopsi kılavuz çizgilerinden yararlanarak iğnenin geçeceği trakt görülür ve parçanın alınması planlanan kesim lokalize edilir. İğneyle prostat kapsülü hafifçe indante edilir ve daha sonra şutlama yapılarak, kapsül dışından parça alınması önlenir. Kullanılan iğneler genellikle trokarlı, kenardan çentikli (side-notch), tam otomatik biyopsi iğne-

leridir. Kullanılan tam otomatik biyopsi iğneleri ve tabancaları sayesinde, parça alma işleminin hızlı yapılması ve hastanın daha az rahatsızlık hissetmesi sağlanmaktadır. Sistematik biyopsilere ek olarak, görülen lezyonlardan da parça alınır. Biyopside kullanılan iğnelerin distal ucundaki kısa bir kesimi parça almadığından, lezyon biyopsilerinde iğnenin sadece ucunun lezyona girmesinin yeterli olmadığı bilinmeli, şutlama öncesi iğnenin distal ucu lezyona tam olarak dayandıktan sonra biyopsi alınmalıdır. Sistematik biyopside kaç parça alınması gerektiği konusunda, prostat hacmi ve hasta yaşına göre alınacak parça sayısını belirten Viyana nomogramı kılavuz olarak kullanılabilir. İlk biyopside malignite tespit edilmemesine rağmen yüksek kalan ya da yükselen PSA, histopatolojik incelemede ASAP ya da multiple HGPIN odakları saptanması halinde, tekrar biyopsi (rebiyopsi) yapılabilir ve bu durumda iç glanddan da parçalar alınır. Buna rağmen tanı konulamayan olgularda, 25-30 civarı parça alınan satürasyon biyopsisi denilen yöntemle başvurmak gerekebilir. Rebiyopsilerde; ilk biyopside kanserin en sık atlandığı lokalizasyonlar olarak belirlenen anterior boynuz, anterior transizyonel zon ve periferik zon orta hattından parça almaya özen gösterilmelidir. Anterior boynuz; anterior periferik zonun transizyonel zonu saran uzak lateral kesimi olarak tanımlanır.

Hastaların yaklaşık %25'inde rebiyopsi gerekebileceği bilindiğinden, biyopsi işlemini mümkün olduğunca hastaya fazla ağrı hissettirmeden gerçekleştirmek gerekir. Aksi takdirde, ilk biyopside çok ağrısı olan hasta, korkusu nedeniyle rebiyopsiden uzun süre kaçınarak hastalığın tanısını geciktirebilir. Biyopsi işleminin ağrısız olması için en önemli faktör, probun anal sfinkterden geçirilme aşamasıdır. Üzerine jel sürülen prob içeri doğru aniden itilmemeli, yavaşça baskı yaparak anal sfinkterin kendi kendine gevşemesi beklenmelidir. Daha sonra prob nazik bir şekilde ilerletilirse, hasta biyopsi işlemini çok daha rahat tolere eder. Lokal anestezi, hastanın biyopsi sırasında hissettiği ağrı ve rahatsızlığı anlamlı olarak azaltmaktadır. Lokal anestezi madde infiltrasyonu, 22G kalınlığında ince bir iğneyle, denonvillers fasisi içerisine girilerek, anestezi maddenin nöro-

vasküler demet çevresine infiltrasyonu ile yapılır. Nörovasküler demet prostat tabanının hemen posterolateral komşuluğunda, prostat-seminal vezikül bileşkesinin lateralinde visualize edilip, intravasküler enjeksiyondan kaçınmak amacıyla aspirasyon yapıldıktan sonra, anestezi madde çevresine enjekte edilir ve bu sırada US ile doku planları arasında yayılan aneikoik sıvı görülür. Kullanılan anestezi madde genellikle epinefrinsiz %1'lik lidokaindir. Alınan parçalar, evreleme açısından, ayrı ayrı numaralandırılmış formol dolu şişelere konular ve histopatolojik değerlendirilmeye gönderilir. İşlem, alınan parça sayısına göre değişmekle birlikte, ortalama 5-15 dakika arasında tamamlanır.

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

Son 10 yılda MRG'nin prostat kanserindeki tanı değeri artmış olup, TRUS'un net olarak önüne geçmiştir. Kılavuzlarda, ilk biyopsisi negatif gelen ancak prostat kanseri şüphesi devam eden olgularda, ikinci biyopsi öncesi prostat MRG önerilmektedir. Bu konu MRG bölümünde ayrıntılı olarak işlenecektir.

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 aneikoik

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 yada aneokoik alan olarak tanımlanabilir. İçinde hareketli pürülan ekojeniteler seçilebilir ve renkli dopplerde yoğun çevresel vaskülarizasyon izlenebilir. Büyük lezyonlarda ayırıcı tanı problem oluşturmazken, küçük abseler kistik lezyonlar ya da prostat kanseri ile karıştırılabilir. Prostat abselerinde TRUS eşliğinde yapılan basit aspirasyon ile tedavi başarısı %80'in üzerindedir. Yukarıda tanımlanan kistik lezyonlar da, chiba tipi iğne kullanılarak TRUS eşliğinde aspire edilip boşaltılabilir.

Seminal veziküller sıvı içerikli, septalı oluşumlar şeklinde izlenir. Son ejakülasyon süresine bağlı olarak dilate olabilirler. 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 ekojen yapılar olarak verumontanuma kadar izlenir. Kanal içi ya da trasesi üzerinde kalsifikasyon, kist, kanalda dilatasyon ve duvarında ekojenite artışı TRUS ile izlenebilir.

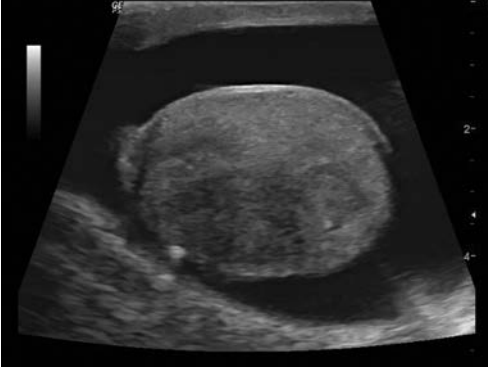
US, tüm testis patolojilerinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Skrotal US, lineer yüzeyle yüksek frekanslı problemler ile yapılır. Normal (gri skala) US ile birlikte renkli doppler de kullanılması gereklidir. Testislerin lokalizasyonu, boyutları ve yaklaşık hacmi, parankim ekosu, olası intratestiküler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

sel, tunikanın iki yaprağı arasındaki sıvı miktarının artmasıdır. Testis çevresinde aneokoik 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 belirgin 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, hafif hipoeoik bir yapı olarak epididim seçilir. Kaput epididimde milimetrik aneokoik kistler çok sık görülür. Testis ve epididim ekleri de (apendiks testis ve apendiks epididimis) sıktır. Özellikle fizyolojik intraskrotal sıvı miktarı arttığında daha net olarak izlenirler ve testis ya da epididim üst kesiminde dışı doğru uzanan, testis ile izoeoik yapıda solid, ya da kistik görünümlü oluşumlar olarak görülürler.

İnmemiş testiste inguinal alan US ile incelenir. İnguinal 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 hipekoik 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

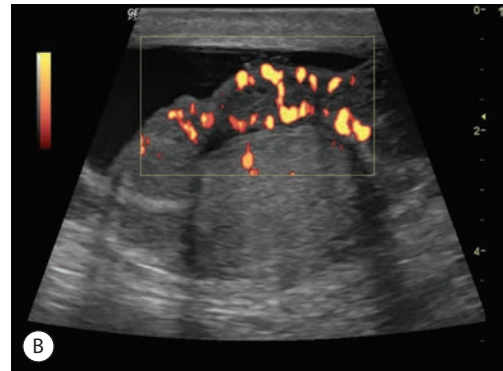
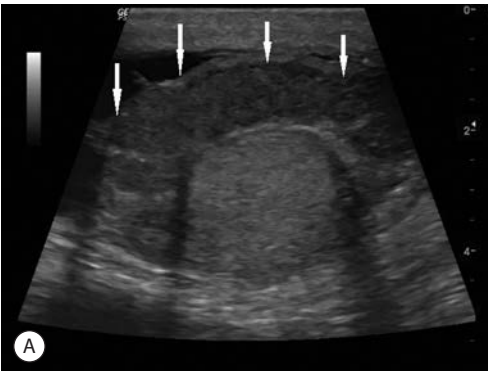


Resim 14. Orşit. Gri skala US'de testis parankiminde heterojenite izlenmektedir.

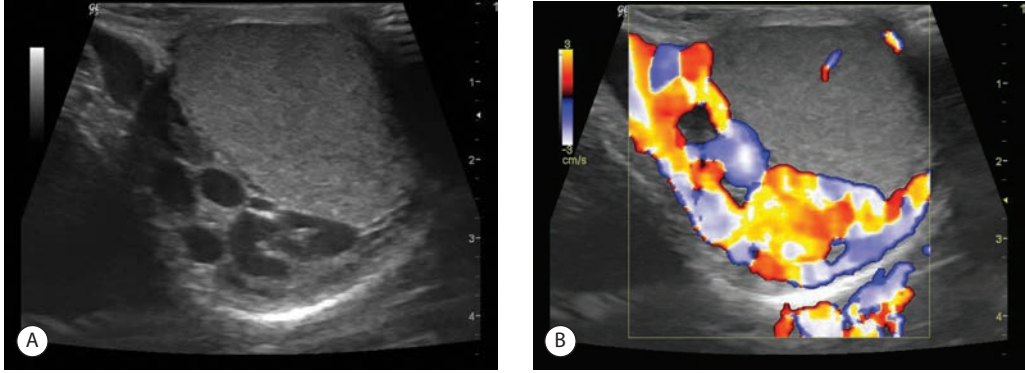
düşük ekolu görünümlüdür (Resim 15). Epididimit ve orşitte, vaskülarizasyon normal tarafla karşılaştırıldığında belirgin artmıştır. Vaskülarizasyon artışı genellikle testis ve epididimde birlikte izlenirken, sadece birinde de olabilir. Antibiyotik tedavisi sonrası vaskülarizasyon artımı yavaş yavaş azalarak normale dönecektir. Komplike olgularda, epididim abseleri gelişebilir ve genellikle epididim kuyruk kesiminde santrali avasküler, hipoeikoik alan olarak izlenir. Sellülitte skrotum cildinde belirgin kalınlaşma ve vaskülarizasyon artışı mevcuttur. Fournier kangreninde 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. Korda izole olarak kalınlaşma ve vaskülarizasyon artışı ise funnikülit olarak isimlendirilir.

Testis torsiyonunda korda 90-270 derece arası dönme olur ve ilk olarak venöz, sonra arteriel obstrüksiyon ortaya çıkar. Acil olarak düzeltilmezse testiküler infarkt gelişir. US bulguları; testis boyutlarında artış, parankim ekosunda azalma ve heterojenite, reaktif hidrosel olarak sayılabilir. Tanı koydurucu bulgu ağrı olan testiste renkli dopplerde vaskülarizasyon izlenmemesidir (%85 sensitivite, %100 spesifisite). Ancak, tam olmayan ya da çok erken dönem torsiyonda semptomatik testiste az da olsa kanlanma görülebilir. Ağrı olan testiste, diğer testise göre azalmış vaskülarizasyon, vaskülarizasyonun santralde izlenmezken periferik kesimlerde görülmesi, ve pulse wave dopplerde resistan index (RI) artışı ile birlikte azalmış ya da ters dönmüş arteriel diyastolik akım tespit edilmesi inkomplet-parsiyel torsiyon göstergesidir. Bu bulguların göz ardı edilerek sadece hiç vaskülarizasyon olmayan testislere torsiyon tanısı konulması, 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 kontrol US tetkiki yapılmalıdır. Bazı durumlarda da testis vaskülarizasyonu normalden zayıf olduğundan, yanlış po-



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.

zitif tanıya neden olabilir. Belirgin skrotal ödemde, epididimoorşit sonrası gelişen testiküler infarktta, bazı vaskülitlerde ve pediatrik olgularda renkli dopplerde vaskülarizasyon zayıf izlenebilir. Ek olarak teknik ayar hataları da bu duruma neden olabilir. Renk alanı daraltılmalı, düşük pulse repetition frequency (PRF) değerleri kullanarak zayıf akımlara hassasiyet sağlanmalı ve parlaklık ayarı da uygun şekilde yapılmalıdır. Torsiyonda kesin tanı koydurucu bulgu ise spermatik korda girdap işareti olarak adlandırılan dönme hareketinin gösterilmesidir. Girdap işareti, testis ve kaput epididimin kranial komşuluğunda spermatik kordda ödematöz, ovoid görünüm olarak izlenir. Salyangoz ya da pipo görüntüsüne benzetilebilir.

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

İnguinal herniler de akut skrotum nedeni olabilir. İnguinal kanaldaki hassas şişliğe yönelik US ile tanı konulur. US'de kanal içine omental herniasyon 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, testi-

küler rüptür ya da yabancı cisimler görülebilir. Tunika albugineada devamsızlık, testis konturunda düzensizlik ve hematosel testiküler rüptüre işaret eden bulgulardır. Penetran travmalarda skrotum içinde hava ekosu izlenebilir.

Varikoselde, dilate pampiniform pleksusun tortuoz venleri izlenir (Resim 16). Venlerin normal çapları hakkında yayınlarda farklı sınırlar verilir 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. Varikoselektomi 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 sırasında, 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,



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



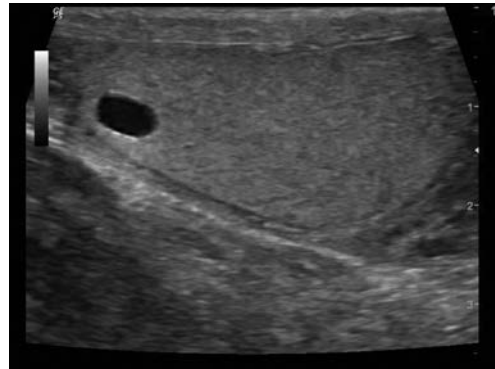
Resim 18. Skrolit. US'de skrotum içinde, testis ve epididimin dışında kaba kalsifikasyon görülmektedir.

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 (skrolit) kalsifikasyonlar da görülebilir ve yüksek olasılıkla benign oluşumlardır (Resim 18).

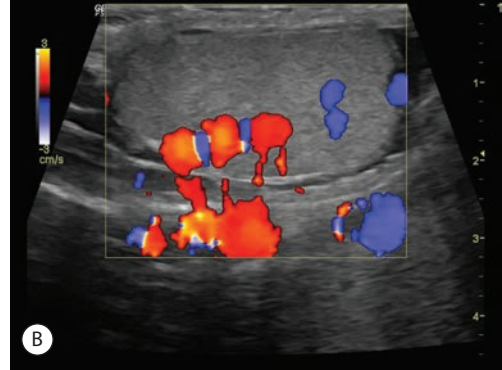
Testis içinde küçük boyutlu, ince duvarlı, anekoik kistler görülebilir (Resim 19). Testis dış sınırında lokalize tunikal kistler de benzer görünüm verirler. Mediastinum testis çevresinde izlenen multiple kistler ya da tübüler kistik yapılar ise rete testis ektazisi ile uyumludur. İntratestiküler varikozel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



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

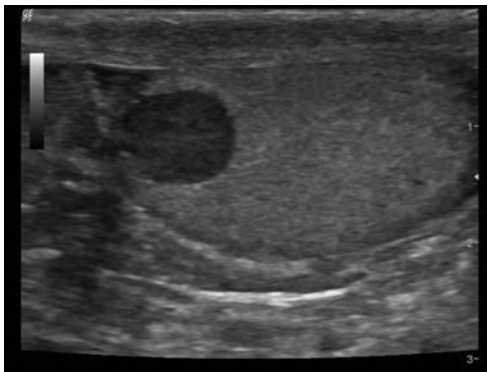


Resim 20. İntratestiküler varikozel. A) US'de testis içinde anekoik tübüler yapılar. B) Renkli dopplerde valsalva manevrası sırasında bu yapıların kan ile dolduğu görülmekte.

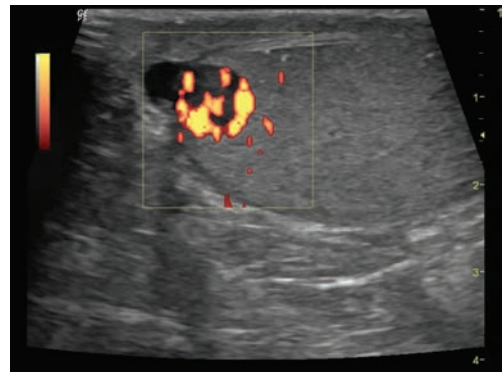
yan multiple, multilobüle lezyonlar olarak da izlenebilir. Embryonel hücreli kanserde daha heterojen yapıda, irregüle konturlu bir kitle görülmesi beklenir. Heterojen iç yapılı, kistik alanlar ve kalın septalar içeren lezyonlar akla teratom getirir. Soğan zarı şeklindeki katmanlı yapı epidermoid kist lehinedir. Küçük bir nodüler odak, kalsifikasyon kümesi ya da hiperekoik skar görüntüsü burned out tümöre işaret edebilir. Çocukta mediastinum testis yakınında lokalize ve genellikle bilateral görülen hipoekoik milimetrik nodüller adrenal rest düşündürür. Tüm testisi tutan infiltratif tümörler de orşitle karışan yaygın heterojeniteye neden olabilirler. Lenfomada, hipoekoik nodüler odaklar

ya da testiste diffüz hipoekoik büyüme olabilir ve özellikle bu diffüz tutulumda, vaskülarizasyonda da belirgin artış olabileceğinden, görüntü orşit ile karışabilir. US bulguları tümörün tipi hakkında fikir verse de, hiçbir bulgu spesifik değildir. Kararsız kalınan skrotal kitlelerde ileri görüntüleme yöntemi olarak MRG tercih edilmelidir.

Epididimde izlenen solid kitlelerin büyük çoğunluğu kronik 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



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



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

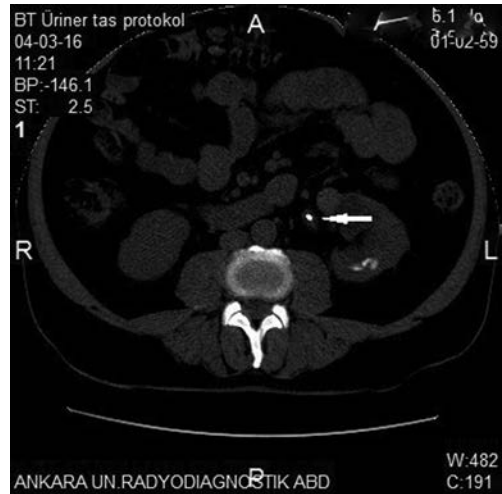
meyillidir. İnflamatuar süreçlere sekonder gelişen kitlelerin kapsülü olmayıp düzensiz sınırlı izlenirken, malign oluşumlarda düzgün sınırlı, kapsül ve buna bağlı olarak US'de hipo ya da hiperekoik periferel çizgi görülebildiği bilinmektedir. Düzgün sınırlı, vaskülarize olmayan solid kitleler sperm granülomu da olabilir. Sperm granülomu sıklıkla vazektomi sonrası görülür. Ekojenite, kalsifikasyon varlığı gibi bulgular da benign- malign ayırımında yararlı değildir. Bir epididim kitlesi renkli dopplerde vaskülerize değilse ve boyutu 15 mm'den küçükse takip edilebilirken, vaskülerize veya 15 mm'den büyük lezyonlarda eksplorasyon düşünülmelidir.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFI

Bilgisayarlı Tomografi (BT), çok yararlı ancak ciddi miktarda iyonize radyasyon alımına neden olan bir görüntüleme yöntemidir. BT'de, hastanın etrafında dönen tüpten yayılan X ışınlarının, vücutta farklı dokularda farklı absorbe edilmesine dayanarak yüksek rezolüsyonlu bir görüntü elde edilir. Detektör ve tüp teknolojilerindeki gelişmeler sonucu son yıllarda çok daha ayrıntılı ve hızlı görüntüler almak 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 kolleksiyonlar gibi bir çok üreter sistem patolojisi de değerlendirilebilir. Özellikle batın içi loküle kolleksiyonların saptanmasında çok başarılı bir yöntemdir. Ürinoma, lenfosel, abse gibi kolleksiyonların ayırıcı tanısı genellikle BT ile yapılabilir. Bu kolleksiyonların perkütan drenajı yanısıra, batın içi solid kitlelerden biyopsi alınması sırasında da BT rehberliği tercih edilen yöntemdir. BT'de US ile görülemeyen süperpoze intestinal yapılar visualize edilebildiğinden, iğnenin geçiş trasesinde bunlardan kaçınmak mümkündür. Ayrıca intestinal artefaktlar nedeniyle US'de net görüntü alınmazken, 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 çok 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 maskeleyesi 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



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

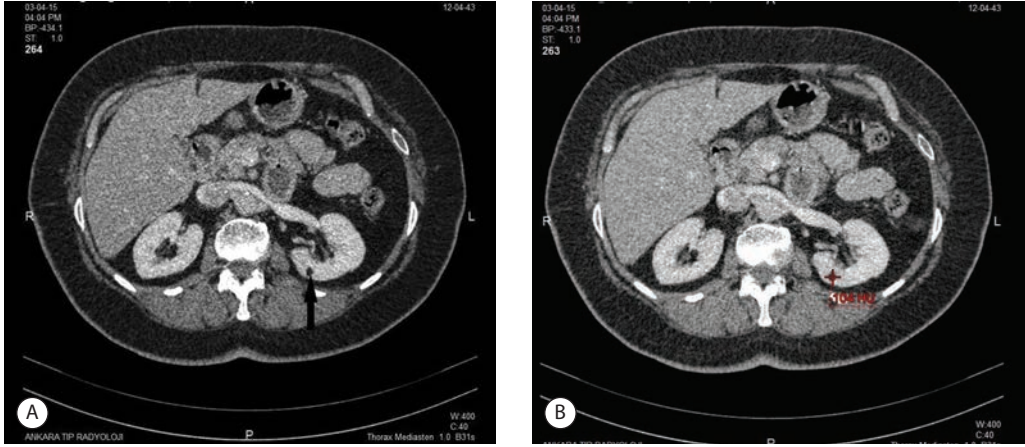
edilemeyebilir. Üreter taşında, hiperdens odağın çevresinde üreter duvarında ödeme işaret eden halka şeklinde yumuşak doku ödemi (rim sign) olması ayırıcı tanıda yararlıdır. Ek olarak, obstrüksiyona sekonder gelişen üreter dilatasyonu, perinefrik yağ dokuda oluşan asimetrik inflamatuvar değişiklikler 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 incelenerek devam eden nonkalsifiye kısmı ise kuyruk görünümünü oluşturur. Ayırıcı tanıda problem yaratan apendisit, divertikülit gibi patolojiler de BT ile ayırt edilir. Ayrıca toplam taş yükü BT ile belirlenebilir. Dual enerji BT yöntemi ile ürik asit-kalsiyum tabanlı taşların 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 protokollerin 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 ışını absorbe etmeyen 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 0 dansitede ölçülürken, solid oluşumlar yüksek, taşlar ve kemikler daha da yüksek dansite

teli 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 anjiomyolipomda (AML) tanı koyan yöntemdir. AML benign, mezenşimal bir tümördür ve adından anlaşıldığı gibi üç ayrı doku içerir. US'de genellikle hiperekojen bir lezyon olarak izlenirler, ancak nadiren de olsa renal hücreli kanserler (RHK) de benzer US görüntüsü verebileceğinden, US ile kesin ayırıcı tanı yapılamaz. Oysa AML yağ doku içerdiğinden, BT ile dansite ölçümü yapılarak ayırıcı tanı basit ve etkili şekilde yapılabilir. Kontrast madde vermeden alınan BT kesitlerinde, lezyon üzerinden yapılan dansite ölçümleri yağ doku değerleri (-15,- 20 ve daha düşük) verirse AML tanısı konulur (Resim 24). Lezyon içinde sadece küçük bir alanda dahi yağ doku 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 tanılarda 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 eksiz edilmeleri gerekir. Onkositom düşündüren santral skar bulgusu ve benign-malign ayırımında 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 bilinmelidir. Tüm bunlar için BT'den yararlanır. AML dışındaki solid paran-

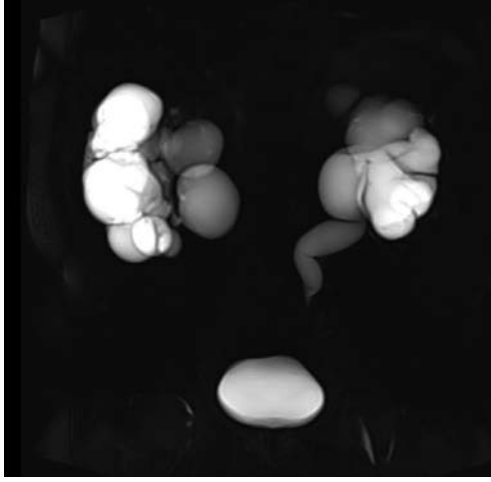


Resim 24. Anjiomyolipomda dansite ölçümü. A) BT'de sol böbrek posteriorunda milimetrik hipodens lezyon (ok). B) Dansitesi negatif değerlerde ölçülmüş ve AML tanısı kesinleşmiştir.

kimal 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 intratumöral kalsifikasyonlar kontrol edilir. İV kontrast sonrası arteriel faz (av malformasyonlar ve cerrahi öncesi vasküler anatomiyi görüntülemek içindir, bu fazda kesitler alınması zorunlu değildir), kortikomedüller faz (yaklaşık 30-70 saniye) ve nefrogram fazı (yaklaşık 80-120 saniye) görüntüleri alınır. Bunlara 3-10 dakika kadar sonra alınan ekskresyon fazı görüntüleri de eklenebilir. Renal kitlenin 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 önemlisi 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 ureterde lokalize kitlerde 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, ureterler ve mesane kontrast madde ile dolacağından, olası dolun defektleri ayrıntılı olarak ortaya konulabilir. Daha erken dönemde alınan kesitlerde



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

ise lümen içindeki erken kontrast tutan tümöral lezyonlar visualize edilir. Geç dönemde alınan kesitler, reformatting (multiplanar rekonstrüksiyon) denilen işlemlerle 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 malign kabul edilmelidir.

Renal ven ve vena kava inferior (VKİ)'daki trombüsler de BT ile değerlendirilir. Trombüsler, ven lümeni içinde net olarak görülür. Trombüsün uzunluğu ve VKİ'nin hangi segmentine kadar uzandığı da izlenir. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde, evreleme de yapılabilir. Tümörün boyutu, perinefrik yağ dokuya uzanımı, gerota fasiyası tutulumu, venöz trombüsün infra ya da

supradyafragmatik 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 yararlı bir yöntemdir. Pyelolalimenter, 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. Duvarında kontrast tutulumu görülürken, santraldeki likefiye pürülan materyalde görülmez. Sıvı içerikli bir lezyonun içinde gaz dansitesi görülmesi kuvvetle abse düşündürür.

Retroperitoneal bölgeye ait patolojilerde ve böbrek travmalarında da BT tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaktadır. BT ile hem böbrek hasarının derecelendirmesi yapılabilir, hem de batin 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 şüpheleniliyorsa 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 pe-



Resim 26. Mesane tümöründe perivezikal invazyon. BT’de mesane sağ ve anterior kesiminde lineer çizgilenmeler (ok) - perivezikal yağ dokusunda kirliliğin görünümü.

rivezikal invazyonda, çevre yağ planlarında kirlenme, bu bölgede patolojik kontrast tutulumu ya da kitle lezyonunun mesane dışına doğru uzanımı BT ile değerlendirilebilir (Resim 26). T2a ve T2b evrelerini ayırt edemese de, T3b ve daha yüksek evrelerde doğruluk oranları %83-93 arası bildirilmektedir. BT ile üreter, böbrek ve mesanedeki senkronoz ya da metakronoz lezyonlar da visualize edilebilir. Ayrıca pelvik ve abdominal bölgedeki lenf nodu tutulumlarında da hassas bir yöntemdir. Sonuç olarak, sistoskopi ve TUR ile kitle saptanıp duvar invazyonunun derinliği belirlenebilse de, ekstrapelvikal 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 çevrilir ve manyetik bir vektör elde edilir.

Bunun ardından belli aralıklarla radyofrekans sinyalleri gönderilerek, bu manyetik vektörde sapsmalar oluşturulur. Sonrasında manyetik vektörün tekrar aynı yöne dönmesi sırasında oluşan farklı sinyallerden dijital görüntüler elde edilir. MRG’de iyonize radyasyon kullanılmadan görüntü elde edilmesi çok büyük bir avantajdır. Yumuşak doku rezolüsyonu BT’den daha yüksektir ve gerçek multiplanar görüntüler elde etmek mümkündür. Kullanılan kontrast maddenin olası komplikasyonları da BT’ye göre daha azdır. Ancak, hastanın yatırıldığı tüp şeklindeki alanın darlığı, uzun tetkik süreleri ve daha pahalı bir teknoloji olması nedeniyle genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmamakta, daha çok diğer görüntüleme yöntemleriyle 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 yapılabılır. 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 pseudoenhancement 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 tanılabilir doğruluk oranlarına sahiptir. Kitlelerin kontrast tutum özelliklerine ek olarak, diffüzyon yöntemi ile maligniteye yönelik ek bulgular elde edilir. Su

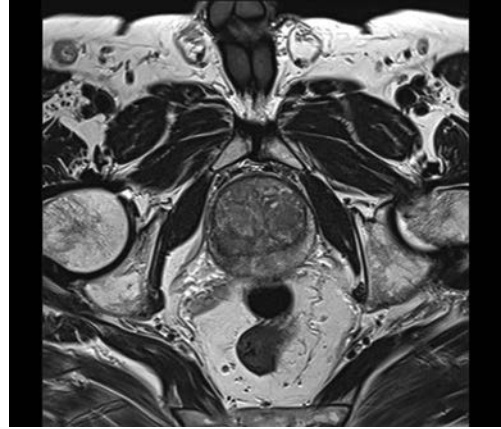
moleküllerinin hücreler arasındaki hareketine yönelik bilgi veren bu yöntemde, malign oluşumlarda kısıtlanmış diffüzyon görülecektir. BT ile benzer şekilde MR ürografi sekansları alınarak, toplayıcı sistem içindeki tümöral lezyonlar görüntülenebilir. Renal ven ve İVK trombüslerinde MRG'nin BT'den daha 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 değerlendirmedir. Dilate veya obstrükte toplayıcı sistemlerde kontrast madde verilmeden görüntü alabilen MR hidrografi yöntemi kullanılabilir. Kontrast verildikten sonra alınan görüntülerde ise dilate olmayan toplayıcı sistem de net visualize edilir. Fonksiyonel MR ürografi ile split renal fonksiyon değerleri elde edilebilir.

Mesane kanseri evrelemesinde MRG, BT'den daha başarılıdır. Özellikle T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek intensitedeki (parlak) idrar ile düşük intensiteli mesane duvarının sınırları net izlenir. Duvarı oluşturan kas tabakaları da ayırt edilebilir. Derin ve 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.

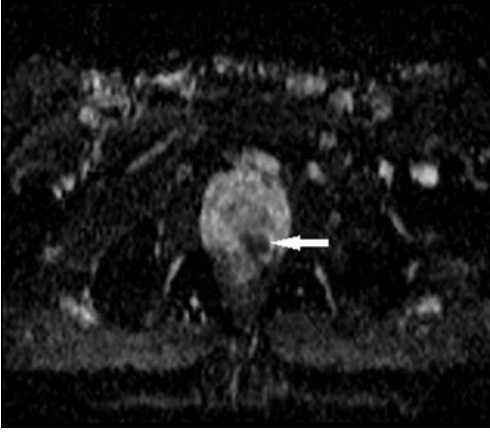
MRG ile testisteki solid malign kitlelelerin tiplerini ayırt etmek mümkün olmasa da, kitleyle hematoma ya da enfarkt alanı gibi lezyonlar ayrılabilir. Skrotal US ile tanının netleştirilemediği, özellikle benign bir lezyon olasılığının ekarte edilemediği tüm skrotal kitle lezyonlarında MRG yapılmalıdır. 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



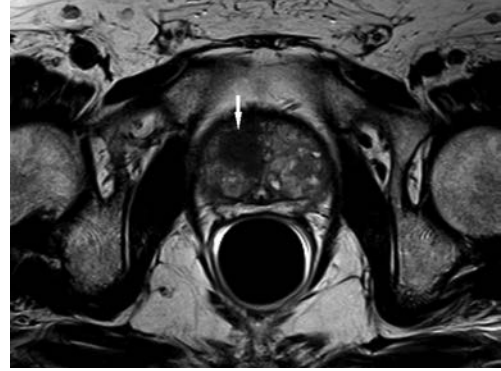
Resim 27. Prostat MRG, transvers plan. T2 ağırlıklı kesitlerde zonal ayrım net olarak yapılabilmektedir.

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, diffüzyon görüntüleme ve dinamik kontrastlı inceleme yapılır Spektroskopik görüntüleme MPMRG'de zorunlu değildir. İstenilirse ayrıca yapılabilir. MPMRG için endorektal sargı kullanmaya gerek yoktur. Pelvik sargılar ve 1.5 Tesla gücünde cihazların kullanımı yeterli kabul edilmektedir. Ancak, 3 Tesla gücünde cihazlarla daha ayrıntılı görüntüler alındığı ve tanılarda doğruluk oranının yükseldiği de bilinmelidir. 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 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 de, klinik olarak önemsiz kabul edilen bu kanserlerin görülmemesi, MPMRG'nin olumlu bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Bu sayede gereksiz biyopsilerden kaçınılabılır. MPMRG bulgularına göre "Prostat Imaging Reporting and Data System" (PIRADS)'a göre 5 kategori oluşturulmuştur. PIRADS 1'de klinik olarak anlamlı kanser olasılığı çok düşüktür. PIRADS 2'de olasılık düşük, PIRADS 3'te orta derecede şüpheli, PIRADS 4'te yüksek, PIRADS 5'te ise



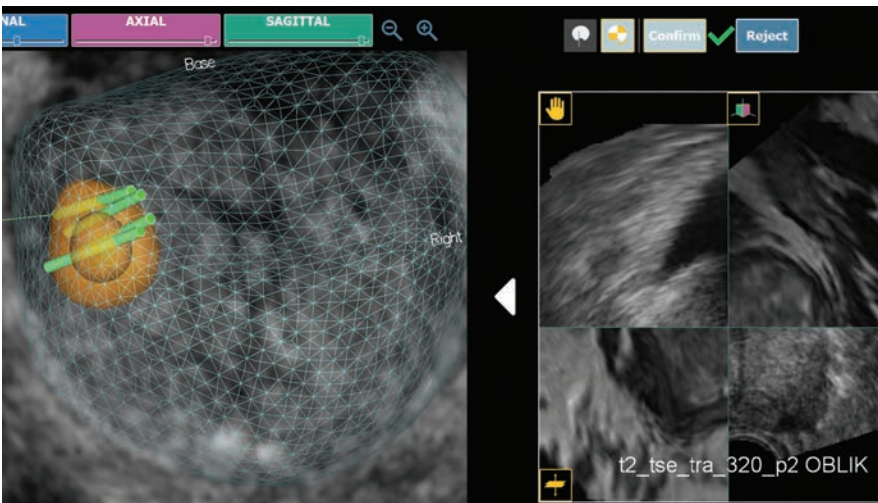
Resim 28. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI). Prostat periferel zonu sol apikalde diffüzyon kısıtlanması gösteren lezyon (ok) izlenmektedir (PI-RADS 4 lezyon).

çok yüksek kabul edilir. PIRADS'a göre MPMRG'de PZ lezyonları diffüzyon görüntüleme kesitlerinde, iç gland lezyonları ise T2 ağırlıklı görüntülerde değerlendirilmelidir (Resim 28, 29). PIRADS'ın günümüzde 2. versiyonu kullanılmakta olup, değişen ve gelişen bir sınıflama sistemi olduğu, gelecekte farklı ekleme ve çıkarmalar yapılabileceği bilinmelidir.



Resim 29. Prostat MRG. T2 ağırlıklı kesitte iç glandda net sınır vermeyen geniş hipointens alan (ok) izlenmektedir (PI-RADS 5 lezyon).

Günümüzde kılavuzlarda, henüz ilk biyopsi öncesi MPMGR kullanımı yer almasa da, rebiyopsilerden önce MPMRG önerilmektedir. MPMRG ile saptanan PIRADS 4 ve 5 lezyonlardan biyopsi alınması gereklidir (PI-RADS 3 lezyonlar diğer klinik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır). Bu lezyonlardan biyopsi almak için TRUS yeterli değildir. Çünkü MRG'de saptanan lezyonlar genellikle TRUS ile visualize edilemez. Bu amaçla son yıllarda, MRG ve TRUS görüntülerini birleştirmeyi amaçlayan füzyon biyopsi



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.

teknikleri uygulamaya girmiştir. Füzyon biyopsileri iki çeşit yöntemle yapılabilir. İlki bilişsel (kognitif) füzyon yöntemidir. Bunda, biyopsiyi alacak hekim MPMRG görüntülerini inceler, lezyonların prostat-taki lokalizasyonlarını belirler ve TRUS'da bu lokalizasyonlardan parça almaya çalışır. Geniş lezyonlarda başarılı bir yöntem olsa da, 1 cm'den küçük lezyonları atlama olasılığı yüksektir. Gerçek füzyon ise MRG-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 parça alınabilir. MRG-TRUS füzyon biyopsileri ile prostat kanseri saptama oranları, TRUS biyopsilere göre ciddi şekilde artmıştır. Bu biyopsiler, lokal anestezi altında yapılabilen ve çok geniş alan gerektirmeyen işlemlerdir. Diğer bir yöntem ise, direkt olarak MRG cihazının içinde MRG eşliğinde biyopsi alınmasıdır. MRG-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. Yakın gelecekte, MRG ve füzyon tekniklerindeki gelişmelerle birlikte, ilk prostat biyopsisi öncesi de MPMRG çekilmesinin standart hale geleceği öngörülmektedir.

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, Baltacı 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.
- Altman A, Resnick M. Ultrasonographically guided biopsy of the prostate gland. *J Ultrasound Med* 2001;20: 159-67.
- Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when? A review. *European Urology* 2002; 42: 93-103.
- Soloway MS, Öbek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000; 163: 172-3.
- Özden E, Yaman Ö, Göğüş Ç, Özgencil E, Soygür T: The optimum doses and injection locations for periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2003;170:2319-2322.
- 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, Khatri 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, Chevillie 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.
- 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.
- Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al. Urinary bladder cancer: role of MR imaging. *Radiographics* 2012;32:371-387.
- Purysko AS, Rosenkratz AB, Barents JO, Weinreb JC, Macura KJ. PI-RADS version 2: A pictorial update. *Radiographics* 2016;36:1-18.

Ürolojide Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri

6

Cüneyt TÜRKMEN

Giriş

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 görüntülemede, vücut içine verilen radyofarmasötiklerden yayılan gama ışınları, dışarıdan özel dedeksiyon sistemleri (gama kamera-SPECT veya Pozitron emisyon tomografi-PET sistemleri) ile tespit edilerek görüntü oluşturulur. Bu tarz görüntülemeye aynı zamanda "emisyon görüntüleme" adı verilir. Genitoüriner sistemin görüntülenmesinde konvansiyonel sintigrafik yöntemler kolay uygulanabilen, noninvaziv ve düşük radyasyon dozu veren yöntemler olması nedeniyle uzun yıllardır kullanılmaktadır. Sintigrafik değerlendirmenin önemli rol oynadığı klinik uygulamalar arasında renal fonksiyonların ölçümü, obstrüksiyonun değerlendirilmesi, renal transplant değerlendirme, renovasküler hipertansiyon ve özellikle son dönemde pozitron emisyon tomografinin yaygınlaşması ile başta prostat kanseri olmak üzere ürolojik 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 bozunan 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 fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan radyofarmasötikler

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) ölçü-

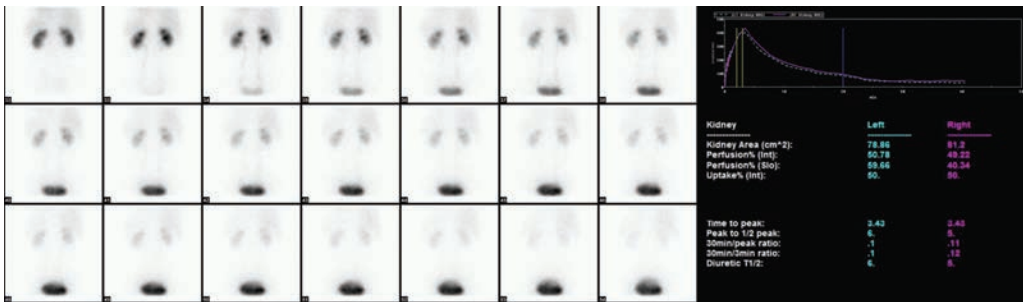
mü için de kullanılır. Ekstraksiyon oranının %20 gibi düşük bir oranda olması tübüler ajanlara göre böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha az tercih edilme nedenidir. Ayrıca Krom-51(Cr-51) Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ve İyot- 125-Iothalamate görüntüleme için uygun özelliklere sahip olmamakla 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'ı proksimal tübüler hücreler tarafından tutulur. Renal radyofarmasötiklerden İyot ile işaretli (123I ve 131I) Orthiodohippurate (OIH) büyük oranda tübüler yoldan tutulum göstermekle birlikte radyoaktif İyotun görüntüleme açısından dezavantajları nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. 131I-OIH ve 99mTc-MAG3 klirensi genel olarak efektif renal kan akımının göstergesidir. 99mTc-L,L- and D,D-Ethylenedicysteine (EC) bir dönem ülkemizde de kullanılan diğer bir tübüler ajan olmakla birlikte birçok ülkede ticari olarak erişilemediğinden günümüzde kullanılmamaktadır.

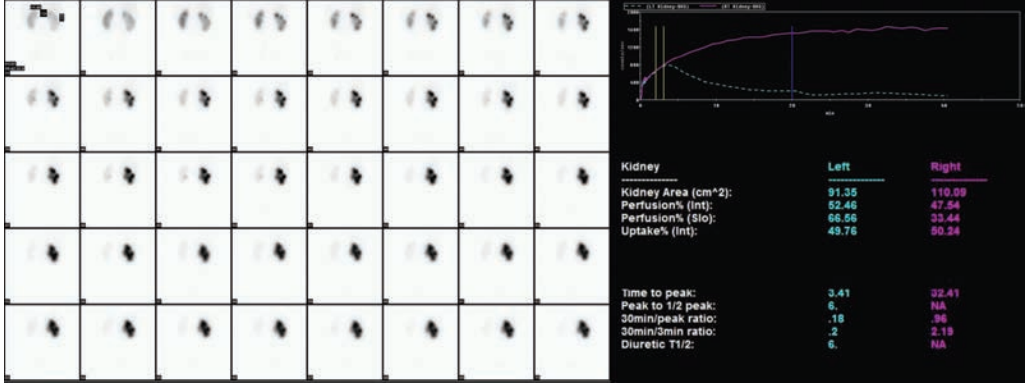
2. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan sintigrafik yöntemler

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, pelvikalkisiel sistemde ve ureterlerde 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 kuşkuyla yada obstrüktif üropati tanısı ile takip edilen hastalarda obstrüktif olmayan yada tedavi edilmediği takdirde fonksiyon kaybına yol açması beklenen böbrek idrar akım direnci olarak tanımlanan kısmi obstrüksiyonun tanımlanması önem taşır. Dinamik böbrek sintigrafisinde radyofarmasötığın hastaya enjeksiyonunu takiben ilk 20 dakikalık görüntülemeye 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 direnç fonksiyonuna etkisinin ortadan kaldırdığı miksiyon sonrası ve geç görüntüleme standart diüretikli dinamik böbrek görüntüleme protokollerinin bir parçasıdır. Diüretik



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



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

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 standardize edilmiş bir parameter değildir. T1/2 değerinin 10 dak. altında olması obstrüksiyonu ekarte ederken uzamış T1/2 değeri tek başına obstrüksiyonu tanımlamada yeterli değildir. Uzamış direnaja 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; dolaşımında 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 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, 1-125 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 alabilmesi 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 başvurmaktadırlar.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisinin amacı hipertansiyona neden olan renal arter stenozu bulunan hastaları tespit etmek ve olası bir müdahaleden yarar görme potansiyeli olanları belirlemektir. Kaptoprilli renal sintigrafi renal arter stenozu için değil renovasküler hipertansiyon araştırılması için kullanılan bir testtir. Kaptoprilli böbrek sintigrafisinde hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık 60 dak önce verilen ACE inhibitörü (en yaygın kullanılan kaptopril) jukstaglomerüler aparatın salgılanan renin aracılığı ile ortaya çıkan anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşumunu engellediğinden efferent arteriolde vazokonstriksiyon gerçekleşemez. Bu durum glomerüler filtrat basıncında stenozu bağlı düşmeye neden olur. Radyofarmasötik olarak Tc-99m DTPA ve Tc-MAG3 kullanılabilir. Sintigrafik değerlendirmede

kaptopril sonrası böbrek fonksiyonlarının normal sınırlarda olması renovasküler hipertansiyon tanısını ekarte eder.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisi renovasküler hipertansiyon varlığı açısından orta ya da yüksek risk taşıyan hastalarda kullanılmalıdır. Renovasküler hipertansiyon açısından orta ve yüksek riskin göstergesi olan klinik bulgular: 1. Ani başlangıçlı ve şiddetli hipertansiyon, 2. Medikal tedaviye dirençli hipertansiyon, 3. Abdominal ya da lomber bölgede üfürüm, 4. Yaşlı bir hastada açıklanamayan azotemi, 5. ACEI tedavisi esnasında renal fonksiyonlarda bozulma, 6. Grade 3 veya 4 hipertansif retinopati, 7. Diğer vasküler yataklarda 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 yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir.

Kaptoprilli böbrek sintigrafisinde tek günlük ya da iki günlük protokoller uygulanabilir. İki günlük protokolde ACEI renografisi birinci gün yapılır. Eger ACEI renografisi normal ise (Grade 0 renogram eğrisi) renovasküler hipertansiyon olasılığı düşüktür ve bazal çalışmaya gerek yoktur. ACEI ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisi normal değil ise tanısal özgüllüğü artırmak için bazal çalışma yapılmalıdır. Renovasküler hipertansiyon açısından renogram eğrisinde ACEI sonrası 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 stenozu 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 hi-

pertansiyon için tipik sintigrafik bulgular arasında renogram eğrisinde kötüleşme, rölatif tutulumda azalma, renal ve parenkima1 geçiş zamanında uzama, 20. veya 30. dak pik aktivite oranında artma ve 'Tmax'ta uzama yer alır. Glomerüler bir ajan olan Tc-99m DTPA ile yapılan sintigrafide ACEI sonrasında rölatif böbrek tutulumunda >%10 azalma olması renovasküler hipertansiyon açısından yüksek olasılık bulgusudur. Tübüler bir ajan olan Tc-99m MAG3 ile yapılan değerlendirmede ACEI sonrasında tek taraflı parankimal retansiyon en önemli kriterdir ve bu bulgu varlığında normal fonksiyon ve boyutu olan böbrek için renovasküler hipertansiyon olasılığı yüksektir (>%90). Küçük, fonksiyonu 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 değerlen-

dirme transplante böbreğin takibinde de kullanılmaktadır. Böbreğin aortadan 4-6 saniye sonra, iliak arterlerle eş zamanlı maksimum perfüzyon göstermesi normal olarak kabul edilir. Perfüzyon indeksi aort yada iliak arter ve böbrek üzerine çizilen ilgi alanlarının eğimlerinin karşılaştırılmasıyla elde edilir. Hiperakut rejeksiyon transplantasyon sonrası saatler içerisinde, akut rejeksiyon ise ilk 6 ayda vakaların yaklaşık %15'inde gelişir. Akut rejeksiyon tanısında 99mTc-MAG3 dinamik böbrek sintigrafisi ile perfüzyonun bozulmuş olması önemli bir bulgudur. Geç dönemde 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. Karışabileceği durumlar siklosporin toksisitesi, obstrüktif üropati ve renal arter stenozudur. 99mTc-MAG3 dinamik böbrek sintigrafisi; obstrüktif üropati ve renal arter stenozunu ayırmada yardımcı olmakla birlikte, kronik rejeksiyonda siklosporin toksisitesindeki tabloya çok benzer bulgular görülmektedir. Takip sintigrafilerinde gittikçe artan bir perfüzyon bozukluğu ile birlikte kortikal fonksiyonların normal olması kronik rejeksiyonu akla getirmelidir. Ancak tanıyı doğrulayacak tek yöntem biyopsidir.

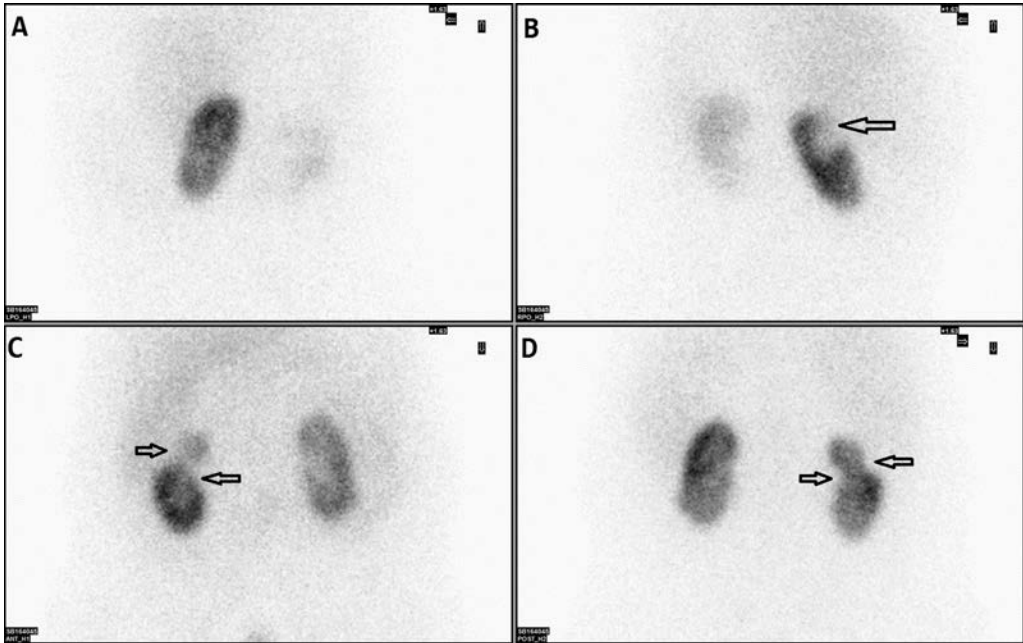
Akut tübüler nekroz kadavran böbrek transplantasyonunda erken dönemde sık görülen ve sıklıkla 1-3 haftada spontan iyileşen bir komplikasyondur. 99mTc-MAG3 ile çekilen sintigrafide korunmuş böbrek perfüzyonu ile birlikte kortikal tutulumunun düşük ve eksresyonunun uzun olması akut tübüler nekroz için tipik bulgulardır. Siklosporin toksisitesini tek bir sintigrafik çalışmayla ayırmak güçtür. Genellikle takip sintigrafilerindeki değişim tanıya ışık tutar. Plazma siklosporin düzeyinin yüksek olması siklosporin toksisitesini gösterse de ilaç düzeyinin normal olduğu durumlarda kişisel duyarlılığa bağlı olarak da toksisite gelişebilmektedir. Erken dönem bulgular kronik rejeksiyona, belirgin toksisite oluştuğunda ise akut tübüler nekroza benzer. Akut tübüler nekrozda olduğu gibi rejeksiyon ile ayırımı güç olmaktadır. Beklenen bulgu rejeksiyona göre perfüzyonun daha az etkilenmesi,

radıyofarmasötik 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 durumlarda daha kolay ayırıcı tanı yapılmasını sağlar. Radyofarmasötik olarak Tc-99m DMSA'nın i.v. olarak enjeksiyondan 2 saat sonra radyofarmasötiğin %40-65'i proksimal tübül hücreler tarafından böbrek parankiminde tutulur. Hastalarda en erken 2-4

saat sonra görüntüleme yapılabilir. Azalmış renal fonksiyon ve klirens varlığında daha geç görüntü alınması uygundur. Medulla ve toplayıcı sistemlerde Tc-99m DMSA tutulumu izlenmez. Rölatif fonksiyon genelde %45-%50 arasında değişiklik 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 incelme, 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 vezikoüreteral 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. Genitoüriner Kanselerde Kemik sintigrafisi

Kemik sintigrafisi onkolojik görüntülemede olduğu gibi üroonkolojide kemik metastazlarının saptanmasında uzun yıllardır kullanılan oldukça duyarlı bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Özellikle prostat kanserinde kemik metastazlarının belirlenmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmakla birlikte rezolüsyon sınırlaması nedeniyle 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. Genitoüriner Kanselerde Pozitron Emisyon Tomografisi

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 olmadıktan hücre içinde birikir. Genel olarak prostat kanserleri düşük glikoz metabolizmasına sahip olmalarına karşın agresif malign prostat hücreleri daha fazla glikoz kullandıklarından 18F-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 eksprese edilen bir transmembran protein olan PSMA'nın F-18 ve Ga-68 ile bağlanmış radyofarmasötik formları prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir dönem başlatmıştır.

4.1.1. Prostat kanseri tanısı ve evrelemede PET

Güncel tanı rehberlerinin önerileri doğrultusunda prostat kanseri tanısında ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi en yaygın kullanılan yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi ve PET-BT'nin prostat kanseri tanısında önemli bir katkısı yoktur. Prostat kanserleri genel olarak düşük glikoz metabolizmasına sahip olduğundan 18F-FDG'nin duyarlılığı düşüktür. Kolin bileşikleri de tanı için yeterli duyarlılığa sahip olmadığından önerilmemektedir. Son yıllarda multi-parametrik MR (mpMR) görüntüleme prostat kanseri tanı ve 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 görüntülemesinde yeni bir seçenek olan Ga-68 PSMA bileşiklerinde de benzer şekilde prostat kanseri kuşkusunu 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 metas-

tazlarının 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 görüntülemeyen 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 evrenmesinde duyarlılığı da sınırlıdır. Klinik risk sınıflamasında serum PSA düzeyinin ≥ 20 ng/ml, ve Gleason skoru ≥ 7 olan hastalar ekstraprostatik yayılım ve lenf nodu metastazı için yüksek riskli kabul edilmekle birlikte PSA'nın özgüllüğü düşük bir test olması, biyopsi ile yapılan grade'lemenin örnekleme problemleri nedeniyle prostatektomi sonrası patolojik değerlendirme ile uyumsuzluk gösterebilmesi de bu hastalarda risk stratifikasyonunun doğru bir şekilde yapılmasına engel teşkil etmektedir. Organ sınırlı olduğu düşünülen prostat kanseri tanısı ile prostatektomi uygulanan olguların 1/3'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.

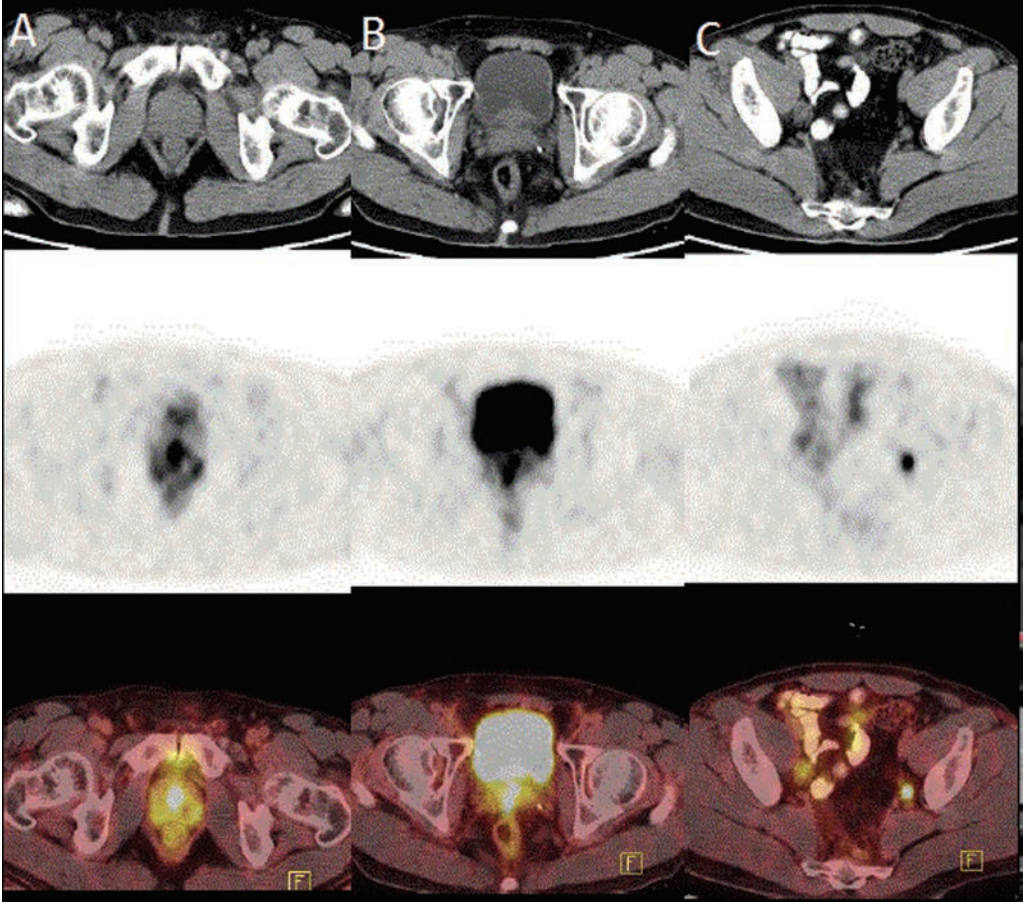
Prostat kanserinin cerrahi tedavi öncesi evrenmesinde PET'in rolünü araştıran çalışmalarda 18F veya 11C ile işaretli kolin en yoğun araştırılan PET ajanı olmasına rağmen genel olarak araştırmalar sınırlı sayıda ve non-homojen hasta gruplarının sonuçlarını yansıtmaktadır. Kolin PET'in prostat kanserinde lenf nodu evrelemedeki tanılabilirliğini 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 negatif 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 değerlendirilmenin 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 tanısız başarıyı sağlayamamaktadır. Yirmi dört çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BT ve MR'ın prostat kanserinde metastatik lenf nodu saptamadaki duyarlılığı sırasıyla % 42 ve %39 özgüllüğü ise her iki yöntem için % 82 olarak bulunmuş olup, her iki yöntemin duyarlılığının tedavi yaklaşımının belirlenmesinde yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Prostat kanserlerinin %90'ından fazlasında PSMA ekspresyonu ve orta-yüksek düzeyde Ga-68 PSMA tutulumunun izlenmesi, normal lenf nodlarının ise Ga-68 PSMA tutulumu göstermemesi yüksek lezyon kontrastına yol açmakta ve milimetrik boyuttaki lenf nodlarının bile saptanması mümkün olmaktadır. Hiç kuşkusuz mikroskopik 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 bileşikler 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 %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 prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks saptanan ve median PSA değeri 1.99 ng/ml olan 248 hastayı kapsayan çalışmalarında da Ga-68 PSMA PET ile nüks lezyon saptanma oranı %89.5 bulunmuştur. Serum PSA değerleri 0.2-<0.5 ng/ml, 0.5- <1 ng/ml, 1-<2 ng/ml ve ≥2 ng/ml, olan hasta gruplarında lezyon saptanma oranları sırasıyla %57.9 %72.7 %93.0 ve %96 bulunmuştur. Her iki çalışmada da bulunan lezyon saptanma oranları (%83-%89.5) kolin PET ile yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksektir. Kolin PET çalışmalarında PSA değeri <1.5 ng/ml olan hasta grubunda bildirilen lezyon saptanma oranları %19-36 değerleri arasındadır. Ga-68 PSMA ve kolin PET bulgularını direkt karşılaştıran çalışmaların sonuçları da Ga-68 PSMA ile lezyon saptan-



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 obturatuvar 5 mm çapında yoğun PSMA eksprese eden metastatik lenf nodu izlenmektedir.

ma oranlarının daha yüksek olduğu bulgusunu desteklemektedir. Ancak sınırlı sayıdaki bu çalışmaların ortak bir sınırlaması hastaların tümünde histopatolojik doğrulamanın olmamasıdır.

4.1.3. Prostat kanserinde “teranostik” yaklaşımda PET

Son yıllarda prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında en üst sıralardaki yerini korumaktadır. Prostat kanserinde medikal veya cerrahi kast-

rasyon ile uygulanan hormonal tedavinin kanıtlanmış etkinliğine rağmen hastaların önemli bir çoğunluğu metastatik safhaya progrese olmakta ve hormonal tedavilere direnç göstermektedir. Bu safha kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDMPK) olarak tanımlanmaktadır. Prostat spesifik membran antijenini hedef alan tanı ve tedavi amaçlı radyonüklid bileşiklerin kullanıma girmesi bu hastaların tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak karşımıza çıkmaktadır. Ga-68 PSMA PET bu hasta grubunda metastatik yayılımın saptanması ve tedavi endikasyonunun belirlenmesinde rol oynamaktadır. Sınırlı sayıda

da olsa mevcut klinik çalışmalar Lutesyum 177 ile işaretli-PSMA (Lu-177 PSMA) bileşiklerinin, KDMPK tedavisinde "teranostik" konseptine uygun hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedavide önemli bir potansiyel oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Ahmadzadehfar H ve ark. larının Almanya'da iki merkezde 177 Lu- PSMA ile tedavi edilen KDMPK tanısı olan 10 hastayı kapsayan çalışmalarında tedaviden 8 hafta sonra hastaların %70'inde PSA değerlerinde düşme (5 hastada >%50) gözlenirken 3 hastanın PSA değerlerinde artış saptanmıştır. Hastalara 177 Lu-PSMA enjeksiyonundan sonra akut dönemde belirgin bir yan etki gözlenmezken, belirgin hematolojik toksisite (grade 3-4) tedaviden 7 hafta sonra sadece bir hastada gözlenmiştir. Grade 3-4 nefrotoksisite ise hastaların hiçbirisinde saptanmamıştır. Baum ve ark. KDMPK hasta grubunda ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini araştırdıkları 56 hastayı kapsayan çalışmalarında tedavi sonrası medyan genel sağkalıma ulaşamayan 28 aylık takipte, ortalama progresyonsuz sağ kalım süresini 13.7 ay bulmuşlardır. En az 6 ay süre ile takip edilen 25 hastada 2 kür ve üzerinde ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile yapılan moleküler yanıt değerlendirilmedi, 14 hastada tedaviye parsiyel yanıt, 2 hastada stabil hastalık saptanırken 9 hastada progresyon saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre tüm hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği ve akut yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Semptomatik iyileşme açısından 2/6 hastada (%33) ağrı şiddetinde belirgin azalma gözlenmiş, hastaların %80' inde PSA değerlerinde düşme saptanmıştır.

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri tedavisinde Lu-177 PSMA tedavisinin etkinliğini araştıran toplam 390 hastayı kapsayan 10 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde tedavi sonrası PSA değerlerinde %50 ve üzerinde düşüş saptanan hasta oranı %37, genel olarak biyokimyasal yanıt alınan hasta oranı ise %68 olarak bulunmuştur. Henüz klinik deneyimin sınırlı olduğu ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin KDMPK tedavisindeki rolünün belirlenmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Prostat kanserine bağlı kemik metastazlarında radyonüklid tedavi

Onkolojide kemik metastazlarının tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi, bifosfonat bileşikleri gibi yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemlerinin yanısıra radyonüklid tedavi refrakter ağrıya neden olan kemik metastazlarının tedavisinde alternatif bir yöntemdir. Tedavide kullanılan radyofarmasötiklerin kemik dokusundaki tutulumu osteoblastik aktivite ile ilişkili olduğundan prostat kanseri gibi osteoblastik kemik metastazlarının sık görüldüğü kanser tiplerinde tedavide kullanılmaktadır. Tedavi endikasyonu belirlenirken osteoblastik karakterde kemik metastazlarının varlığı ve dağılımı kemik sintigrafisi ile belirlenir. Ayrıca hastanın ağrı semptomunun belirginliği, alternatif tedavilere yanıtı, analjezik ihtiyacı, kemik iliği rezervi ve renal fonksiyonları tedavi endikasyonunun belirlenmesinde göz önüne alınan kriterlerdir. Spinal kord basısı veya patolojik fraktür riski olan hastalarda komplikasyon gelişme riski hasta bazında değerlendirilerek endikasyonun belirlenmesi gerekir.

Bir alfa (α) emitter ajan olan Radium (Ra) -223 Chloride (Xofigo-Bayer) kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan yeni bir radyofarmasötiktir. Radium kalsiyuma benzer şekilde hidroksiapatit kristalleri ile kompleks oluşturur. Beta yayıcı ajanlar (Sr-89, Sm-153) ile karşılaştırıldığında çok daha kısa etki mesafesinde daha yüksek enerji transferi yapabildiğinden hedef dokuda (kemik metastazi) 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 bileşikleri (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, Kabasakal L, Kıratlı P, Özcan Z, Özmen Ö, Türkmen C, "Diüretikli Dinamik Böbrek Sintigrafisi Kılavuzu" *Turk J Nucl Med*, 2001;10:57-62.
3. Ergün E, Erbaş B, Alan N, Dirlik A, Güngör F, Kabasakal L, Kıratlı P, Özcan Z, Özmen Ö, Sayman H, Türkmen C, "Kaptoprilli Böbrek Sintigrafisi" *Turk J Nucl Med*, 2001;10:71-77.
4. Prigent A, Taylor A. The role of ACE inhibitor renography in the diagnosis of renovascular hypertension. In: Robert E Henkin, Davide Bova, Stephen M Kares, 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. Scheenen TW, Rosenkrantz AB, Haider MA, Fütterer JJ. Multiparametric magnetic 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 node positive 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.euro.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 multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 850.
24. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM et al: The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63:387.
25. Eiber, M. et al. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Invest. Radiol*.2010;45, 15–23.
26. Pfister, D. et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur. Urol*.2014; 65, 1034–1043.
27. King, C. R. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84:104–111.
28. Rouviere, O., Vitry, T. & Lyonnet, D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur. Radiol* 2010;20:1254–1266.
29. Krause, B. J. Souvatzoglou M, Tuncel M et al. The detection rate of [11C]choline- PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008; 35:18–23.
30. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015;42:197–209.
31. Eiber, M, Maurer T, Souvatzoglou M et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 2015;56:668–674.
32. Schumacher, M. C., Radecka, E., Hellstrom, M., Jacobsson, H. & Sundin, A. [11C]acetate positron emission tomography-computed tomography imaging of prostate cancer lymph-node metastases correlated with histopathological findings after extended lymphadenectomy. *Scand. J. Urol*.2015; 49:35–42.
33. Castellucci, P, Fuccio C, Rubello D, et al. Is there a role for 11C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2011; 38:55–63.
34. Graute, V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2012;39:271–282.
35. Afshar-Oromieh, A, Zechmann CM, Malcher A et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2014;41:11–20.
36. Pfister D, Porres D, Heidenreich A et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar 19. DOI 10.1007/s00259-016-3366-9 [Epub ahead of print]
37. Morigi JJ, Stricker PD van Leeuwen PJ et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185-90
38. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kurpig S, Bogemann M, Claesener M, Eppard E, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177) Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res*. 2015;5: 114. doi:10.1186/s13550-015-0114-2.
39. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C et al. Lutetium-177 PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016 Jan 21. pii: jnumed.115.168443. [Epub ahead of print]
40. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Apr 25. doi: 10.1038/pcan.2017.23. [Epub ahead of print]
41. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3): 213–223.
42. Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1934–40.
43. Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med*. 2010;40:89–104.
44. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005;6:392–400.

KISIM 2

ÜROLOJİK ACİLLER

Akut Skrotum

7

Seyfettin ÇİFTÇİ, Mustafa Melih ÇULHA

Akut skrotum, ürolojik acil bir hastalık olup, testis ve skrotal kesenin kızarıklık ve şişlik ile kendini belli eden ağrılı patolojik durumlarını tanımlar. Akut skrotumun ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken patolojiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Her ne kadar bu sebepler arasında ayırıcı tanı zaman zaman zor olsa da, doğru bir anamnez, ayrıntılı bir fizik muayene ile doğru seçilen laboratuvar ve görüntüleme teknikleri doğru tanıya ulaşmayı sağlar. Testis torsiyonu gerçek bir akut skrotal patoloji olup, acil cerrahi müdahale gerektirdiğinden tüm olgularda testis torsiyonu mutlaka dışlanmalıdır. Yenidoğan ve adölesan dönem başta olmak üzere her yaşta görülebilir.

1. TESTİS TORSİYONU

Testis torsiyonu, testisin çevresi etrafında dönmesi sonucu spermatik kordun kıvrılması ve spermatik venlerin oklüzyonuna bağlı olarak testiste meydana gelen ödem, venöz dönüşte bozukluk ve arteryal akımın kaybolması ile karakterize tablodur. Venöz dönüş bozulunca, testiste ödem meydana gelir ve arteryal kan akımı da bozulur. Üç farklı torsiyon vardır;

a) Ekstravajinal Torsiyon: Sıklıkla doğumdan sonraki ilk 30 günde olur ve tunika vajinalis de olaya eşlik eder. Genellikle inguinal kanal seviyesinden gelişir. İntrauterin dönemde gelişirse testis kaybına neden olur. İntrauterin olgularda testis serttir. Etkilenen testis hassas değildir ve

TABLO 1. Akut skrotumun ayırıcı tanısı

- Spermatik kordun torsiyonu
- Apendiks testis/epididim torsiyonu
- Enfeksiyonlar (Epididimit, Epididimo-orşit, abse, Fournier gangreni)
- İnkarere veya strangule inguinal herniler
- Hidrosel/Komunikan hidrosel/Kord hidroseli
- Travma
- İnflamatuvar vaskülitler (Henoch-Schönlein purpurası)
- İdiyopatik skrotal ödem
- Tümör
- Spermatosel
- Varikosel

skrotum cildine fiksedir. Bu olgularda acil cerrahi müdahale gerekmez. Karşı testisin fiksasyonu ise tartışmalıdır çünkü torsiyon ekstravajinaldır ve bu olgularda testis fiksasyonunu sağlayan yapılarda defekt (bell clapper deformitesi) görülmez.

b) İnvajinal Torsiyon: Pubertal dönemde görülen torsiyondur. Torsiyon tunika vajinalisin spermatik korda yapıştığı yerin distalinde geliştiği için tunika vajinalis olaya katılmaz. Tunika vajinalisin spermatik korda daha proksimalden yapışması testisin hareketi için daha geniş bir alan oluşturması ve testise oblik yapışan kremaster kasların predispozan sebepler olduğu bilinmektedir. Sağ testis saat yönünde, sol testis ise saat yönünün tersine doğru torsiyone olur (iki testis de içe doğru torsiyone olur). Bu nedenle manuel detorsiyon

yapılmak istendiğinde her iki testis de dışa doğru detorsiyone edilmelidir.

Tunika vajinalisin parietal ve visseral yaprakları arasında normalde bulunan boşluğun kordun proksimaline doğru uzaması (Çan tokmağı (Bell-Clapper) deformitesi) tunikal boşlukta hareketli bir testise yol açacağından torsiyon için predispozan bir faktör olarak kabul edilir.

c) Testis Eklerinin Torsiyonu: Appendiks testis ve epididimde bulunan embriyolojik kalıntıların torsiyonudur. Analjezik ve antiödem tedavisi ile semptomlar 5-7 günde kaybolur. Semptomları testis torsiyonunun semptomlarına çok benzediği için ayırıcı tanı zorlaşır.

Olguların %25'i perinatal dönemde görülür ve bunların da %11-21'i bilateralidir. Bu olguların çok büyük bölümünde, torsiyon pubertal dönemdeki aksine ekstravajinaldir. Testis torsiyonunun erken evresinde kıvrılan spermatik kord fizik muayenede palpe edilebilir ancak ilerleyen zamanlarda ödem ve şişliğe bağlı olarak palpe edilmesi zor hale gelir. Fizik muayene torsiyon ile enfeksiyon ayırımını net yapamayabilir. Fizik muayenede çoğunlukla testis, kıvrılma sonucu kısalan spermatik kord nedeni ile yüksek skrotal pozisyonunda ve kremaster refleksi görülmez. Fizik muayenede kremaster refleksinin olmaması da testis torsiyonu lehine önemli bir bulgudur. Ayrıca testisin elevasyonu ile ağrının artması, veya azalmaması (Prehn belirtisi) torsiyon lehinedir. Testisin üst polüne yakın küçük mavi renk değişikliği (Blue dot sign) apendiks testis torsiyon olgularının %10-23'ünde görülür. Torsiyonda testisin tamamı hassas iken epididimite sadece epididim, apendiks testis torsiyonunda ise sadece testisin üst polü hassastır. Torsiyon varlığında, epididimit/epididimo-orşitte görülen dizüri gibi irritatif yakınmalar görülmez ve laboratuvar testlerinde idrar ve kan tahlilleri normal sınırlardadır. Torsiyonun ileri dönemlerinde kan tahlilinde inflamasyona sekonder lökositoz görülebilir. Ancak şu da akılda tutulmalıdır ki, normal bir idrar tahlili epididimiti dışlamazken, anormal bir sonuç torsiyonu ekarte etmez.

Testis torsiyonu ani başlayan testis ağrısı ve şişlik ile kendini gösterir. Ağrı travmayı veya fizi-

ki aktiviteyi takiben gelişebilir. Ancak bazen fiziki aktivite ile ilişkili olmayıp uykuda da aniden başlayabilir. Daha çok çocuklarda ve adolesanlarda görülür ancak testis ağrısı ile başvuran 40-45 yaşındaki hastalarda da testis torsiyonu ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Testis torsiyonu testiste aniden başlayan ağrı ve şişlikle başvuran tüm olgularda akılda tutulmalıdır.

Renkli Doppler ultrasonun tanıda yeri çok önemlidir. Doppler ultrason ile etkilenen testisin karşı testisle olan karşılaştırması yapılarak kan akımının olup olmadığı gözlenir. Testiste kan akımının olmaması veya azalması torsiyon lehine iken, epididim de kanlanma artışı olması epididimit lehinedir. Anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve Doppler ultrasona rağmen torsiyon tanısı şüpheli ise testis sintigrafisi ve dinamik kontrastlı testis MR'ı da tanıya yardımcı olabilir.

Torsiyon tanısı konulur konulmaz acil eksplozasyon ve detorsiyon yapılmalıdır. Manuel detorsiyon anesteziye gereksinim duymadan, dışarıya doğru yapılır. Hastanın ağrı nedeni ile göstereceği direnç bu manevranın yapılmasına engel olabilir. Manuel detorsiyon sonrası ağrıda ani azalma işlemin başarılı olduğunu gösterir. Detorsiyon başarılı olduğunda korddaki kıvrılma ortadan kalkıp kord uzadığından, etkilenen testis yüksek skrotal pozisyonunda skrotum içine düşer. Doppler ultrason ile manevra sonrası testisin kanlanması kontrol edilmelidir. Manuel detorsiyon yapılsa bile cerrahi müdahale geciktirilmemelidir, mutlaka eksplozasyon ve fiksasyon yapılmalıdır. Torsiyonun asıl tedavisi cerrahi eksplozasyon ve detorsiyondur. Eksplozasyon kararı verildikten sonra, müdahale derhal yapılmalıdır. Skrotal rafeye yapılacak median insizyon veya skrotal cilt kırışıklıklarını takip eden transvers insizyon kullanılabilir. Öncelikle etkilenen tarafa müdahale edilmelidir. Detorsiyon sonrası testiste yeterli kanlanmanın görülemediği durumlarda, testis sıcak kompres ile sarılarak birkaç dakika sonra tekrar gözlenmelidir. Buna rağmen sınırdan canlılık belirtisi gösteren testisler korunabilir, ancak etkilenen testisten salınan antikorların hematojen yolla karşı testise ulaştığı ve bu testiste fonksiyon kaybına yol açan harabiyete neden olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavinin başa-

rısını belirleyen faktörler de, ağrı başlangıcından itibaren geçen süre ve torsiyonun derecesidir. Ağrının başlangıcından sonra 4-6 saat içinde yapılan eksplorasyonla testisin yeniden kanlanması sağlanır. Ağrı başlangıcından sonra 12 saati aşan müdahalelerde testis atrofisi yüksek oranda görülür. Ancak burada diğer önemli nokta testis torsiyonunun derecesidir. İnkomplet torsiyon (180-360°) nedeniyle testisin kanlanması bozulmamış olabilir, bu nedenle 12 saati aşan olgularda bile eksplorasyon sonrası testisin görüntüsü ve kanlanması normal görünüyorsa etkilenen testisin korunması önerilir. Aksi durumda skrotal orşiektomi ağrı kontrolü için yapılmalıdır. Yirmi dört saati aşan 360° üzerindeki torsiyonlarda atrofi kaçınılmazdır. Tanı konulmasından itibaren eksplorasyona kadar geçen sürede testise buz uygulanmasının, testisin canlılığını korumada yararı olduğu gösterilmiştir. Detorsiyon sırasında karşı testisin fiksasyonu da mutlaka yapılmalıdır.

Testis torsiyonu bazı adolesanlarda intermitan olabilir ve aralıklı testis ağrıları ile kendini gösterebilir. İntermittan torsiyon kendini sınırlayan testis ağrısı, bazı olgularda bulantı-kusma, acil servise başvurmaya neden olacak kadar ilerleyen semptomlarla başvurabilir. Bu olgularda torsiyonda spontan düzelme görülmektedir ve bu nedenle fizik muayene tamamen normal görülebilir. Böyle olgularda büyük oranda çan deformitesi (bell-clapper deformitesi) görülmektedir. İntermittan torsiyondan şüphelenilen olgular gözlem altında tutulmalı, yüksek klinik şüphe veya kesin tanı varlığında profilaktik fiksasyon yapılmalıdır.

Tesis ekleri olan apendiks testis ve apendiks epididimis adolesanlarda hormonal uyarı ile torsiyone olabilir. Bu olgularda fizik muayenede testis üst polde veya epididimde lokalize hassasiyet ve palpasyonla ağrılı bir nodül saptanabilir. Bazı olgularda infarkt gelişimine bağlı mavi renk değişikliği (Blue dot sign) ciltten görülebilir. Fizik muayenede kremaster refleksi vardır ve testis skrotum içinde mobildir. Doppler ultrasonda testisin kanlanması normal veya artmıştır. Torsiyone testis ekinde ise torsiyona bağlı şiş ve ödem görülür. Tedavisi konzervatif izlemdir. Ancak testis torsiyonu şüphesi ile explore edilen olgularda veya kon-

zervatif izleme rağmen semptomlarda düzelme olmayan olgularda, etkilenen testis ekinin basit eksizyonu düzelmeyi sağlayacaktır.

2. ENFEKSİYONLAR (EPİDİDİMİT/ EPİDİDİMOORŞİT)

Etiyolojide 35 yaş altı genç erkeklerde sebep çoğunlukla cinsel yolla bulaşan üretritler sonrası gelişen epididimitlerdir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından risk altında bulunan genç erişkin erkeklerde en sık patojen Chlamydia trachomatis ve/veya Neisseria gonoreidir. Bunun aksine 35 yaş üzeri hastalarda üriner sistem enfeksiyonu veya prostatite eşlik eden ya da prostatik obstrüksiyon/üretral striktür gibi nedenlere bağlı olarak desendan yolla gelişen enfeksiyonlarda etken sıklıkla enterik gram negatif bakterilerdir (E. Coli). Mikroorganizmalar ejakulatuar kanal ve vaz deferens aracılığıyla desendan yolla epididime ulaşır. Hematojen yayılım daha nadirdir. Uzun süreli üretral kateterli olmak, prostatektomi operasyonlarından sonra, üriner sistemin konjenital anomalileri, üretral obstrüksiyonlar, sünnetsiz olmak (olanlara göre 3 kat artmış risk) epididimit/epididimoorşite zemin hazırlayan faktörlerdir. Epididimdeki enfeksiyon testise uzanır ve testisin tamamında hassasiyet ve şişlik olursa tablo epididimoorşit adını alır. Enfeksiyöz nedenler dışında, ilaçlar, ejakulatuar kanallara idrar reflüsü, vazektomi sonrası sperm ve sıvı ekstrasvasyonu gibi non-enfeksiyöz nedenler de bu tabloyu oluşturabilir. Klinik tablo ani başlayan testis torsiyonunun aksine, daha yavaş seyirli ve giderek artan, çoğunlukla 24 saati geçen bir ağrı şeklindedir. Epididimit olgularında fizik muayenede testisin posteriorunda ve lateralinde hassasiyet ve ısı artışı vardır. Ağrının sebebi enflamasyon ve ödeme bağlı meydana gelen şişlik ve bu şişlik nedeni ile epididim üzerindeki tunika albugineanın gerilmesidir. Ayrıca spermatik kord, ödem nedeniyle inguinal kanalda ve fibröz kılıf içinde sıkıştığı için ağrıya neden olur. Bu ağrı, ayakta iken testis ağırlığının etkisi ile spermatik kordu aşağı çekeceği için artar. Testisin elevasyonu ile gerginlik azalacağından, ağrı da azalır. (Pregn bulgusu negatif).

Anamnezde cinsel yolla bulaşan bir mikroorganizma için şüpheli cinsel ilişki öyküsü sorgulanmalıdır. Ayrıca geçirilmiş endoskopik ürolojik operasyonlar veya kateterizasyon anamnezi de sorgulanmalıdır. Mutlaka orta akım idrarından kültür alınmalıdır. Klamidyaya veya Neisseria gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, ilk idrarda bakılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile belirlenebilir. Üretral akıntidan sürüntü örneği alınarak gram boyama ve kültür yapılabilir.

Skrotal Doppler ultrasonda 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 ultrasonda görülebilir. Epididimorşit ile ilerlemiş olgularda Doppler ultrasonda tıpkı testis torsiyonunda olduğu gibi kanlanma görülmeyebilir. Her iki durumda da testiste kanlanmanın olmaması cerrahi eksplorasyonu gerektirir.

Epididimit/epididimorşit tanısı konulduğu zaman antibiyotik, anti-inflamatuvar ilaçlar, ağrı kesici ilaçlar, istirahat ve skrotal elevasyonla tedavi edilir. Buz uygulaması ödemi ve ağrıyı azaltacağından önerilmektedir. Ağrının şiddetli olduğu olgularda spermatik korda anestezi madde enjeksiyonu ağrıyı azaltabilir. Mümkün olduğunca enfeksiyon tablosu geçene kadar üretral kateterizasyondan kaçınılmalıdır. Abse formasyonu olduğunda drenaj yapılır, tedavi edilemezse orşiektomi önerilir. Cinsel yolla geçişi olmayan epididimit/epididimorşit olgularında antibiyoterapi olarak kültür antibiyogram sonucu çıkana kadar ofloksasin 2x200 mg veya siprofloksasin 2x500 mg başlanması önerilir. Kültür sonucuna göre tedavi 21 güne tamamlanır. Cinsel yolla geçişi olan epi-

didimit olgularında önerilen ampirik antibiyotik tedavisi şu şekildedir:

1. Gonore açısından düşük riskli akut epididimit olgularında

A) Chlamidyaya trachomatise karşı etkili florokinolon ile 10-14 gün, günlük tek doz

VEYA

B) Doksisisiklin 200 mg başlangıç dozu ve sonrasında 100 mg günde 2 defa 10-14 gün

+ Enterobacteriaceae etkili bir antibiyotik 10-14 gün.

2. Gonore açısından şüpheli olgularda hem gonoreye hem de klamidyaya karşı etkili bir antibiyotik kombinasyonu önerilir:

Seftriakson 500 mg IM. Tek doz + Doksisisiklin 200 mg başlangıç dozu ve sonrasında 100 mg günde 2 defa 10-14 gün süreyle.

Antibiyotik tedavisine rağmen veya tedavisiz olgularda gelişen abse formasyonunda drenaj ve debridman gerekebilir. Medikal tedaviye dirençli ve yanıtız olgularda orşiektomi yapılabilir.

Fournier gangreni skrotal kesenin akut, hızlı ilerleyen ve hayatı tehdit eden faysa nekrozu ve enfeksiyonudur. Genellikle predispozan bir faktör hastalığı yaygınlaştırır. Kontrolsüz diyabet en sık rastlanan predispozan faktördür. Acil cerrahi drenaj ve debridman ile beraber geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılarak enfeksiyon kontrol altına alınmalıdır.

REFERANSLAR

1. EAU Guidelines
2. Temel Üroloji 4. Baskı
3. Smith Urology 17. Baskı.
4. Campbell-Walsh Urology 9. Baskı

Priapizm

8

Memduh AYDIN, Arif ÖZKAN

1. Tanım

Priapizm en yaygın ürolojik acillerden biri olup cinsel ilişki yada stimülasyondan bağımsız olarak 4 saatten fazla süren uzamış ya da inatçı penil ereksiyon olarak tanımlanır (1). Her yaşta olabilir, genel popülasyonda 100000' de 0,5-0,9 vaka gibi düşük insidansı vardır (2). Kronik hemolitik anemiyle giden bir hastalık olan orak hücreli anemide ise prevalansı 18 yaş altında %3,6 iken 18 yaş üzerinde %42'lere çıkmaktadır (3).

2. Sınıflama, patofizyoloji ve epidemiyoloji

İskemik (düşük akım), non-iskemik (yüksek akım) ve reküren olmak üzere priapizmin 3 ana tipi tanımlenmiştir.

2.1. İskemik priapizm

İskemik priapizm (IP) kavernozaal arteriyel akımın çok az olduğu ya da hiç olmadığı ve sadece kavernozaal cisimlerin rijiditesiyle giden kalıcı ereksiyondur (4). Hasta tipik olarak penil ağrıdan ve rijit ereksiyondan yakınır. IP' nin çözülmesi rijiditenin kaybolması, penisin flask hala gelmesi ve ağrının kaybolmasıyla karakterizedir. Ancak çoğu hastada kalıcı penil ödem, ekimoz ve parsiyel ereksiyon gibi çözülmemiş ereksiyonu taklit edebilecek durumlar ortaya çıkabilir. Tedavi edilmediği takdirde

de priapizmin çözülmesi günler sürebilir ve erektil disfonksiyon kaçınılmaz olur.

IP priapizmin > %95 oranıyla en sık karşılaşılan tipidir. Ana patoloji zamanla beraber progresif olarak artan hipoksi, hiperkapni ve asidoza bağlı olarak değişen korporal metabolik değişimlerdir (4, 5). 4 saatin üzerine çıkan sürelerde IP kavernoza dokulardaki dolaşımı ciddi şekilde tehlikeye atan korpus kavernozaumun kapalı alanı içindeki basınç ile karakterize edilir. Kompartman sendromunun korporal fibrozis ve kalıcı erektil disfonksiyon gibi potansiyel geri dönüşsüz sonuçlarını önlemek için acil tıbbi müdahale gerektirir (6). Priapizm öncesi erektil fonksiyonun idamesini öngörüdeki en önemli prediktör priapizm süresidir bu bağlamda başlangıçtan 48-72 saat sonraki müdahaleler ile ağrıyı ve ereksiyonu gidermekte faydalı olurken erektil fonksiyonu korumada sınırlı fayda gösterir. Patogeneizde 12 saatte korporal örneklerde interstisyel ödem, sinüzoidal endotelin destrüksiyonu, bazal membran kaybı ve 24 saatte trombosit adezyonu, 48 saate sinusoidlerde trombüs ve düz kas nekrozu ve fibrozis başlar (7) (Şekil-1).

IP en sık idyopatik olarak karşımıza çıkar bunun dışında orak hücreli anemi, hematolojik bozukluklar, neoplastik sendromlar ve çeşitli ilaç kullanımlarında izlenir. Papaverinle daha sık olmak üzere fentolamin, prostaglandin E1 gibi intrakavernozaal enjeksiyonlar sonrası IP rölatif olarak daha sık izlenir (%0, 4-35). (tablo 1) (2, 4, 8, 9) Fosfodiesteraz 5 inhibitörü (PDE5-i) kullanan hastalarda risk

TABLO 1. İskemik Priapizm gelişmesine neden olan olası faktörler

İdiyopatik
Hematolojik Diskraziler (orak hücreli anemi, talasemi, lösemi; multipl myelom, hemogloblin Olmsted varyantı, hiperalemtasyon esnasında oluşan yağ embolisi, hemodiyaliz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu)
İnfeksiyonlar (toksin aracılı) (akrep sokması, örümcek ısırığı, kuduz, malarya)
Metabolik bozukluklar (amiloidozis, Fabry hastalığı, gut)
Nörojenik bozukluklar (sifiliz, spinal kord yaralanması, kauda equina sendromu, otonom nöropati, lomber disk hernisi, spinal stenoz, serebrovasküler hadiseler, beyin tümörü, spinal anestezi)
Neoplazmlar (metastatik ya da reyonel infiltrasyon) (prostat, üretra, testis, mesane, rektal, akciğer, böbrek)
İlaçlar
<ul style="list-style-type: none"> • Vazoaktif erektil ajanlar (papaverin, fentolamin, prostaglandin E1/alprostadiil, intrakavernöz terapilerin kombinasyonları) • a-adrenerjik reseptör antagonistleri (prazosin, terazosin, doksazosin, tamsulosin) • anksiyolitik ajanlar (hidroksizin) • Antikoagülanlar (heparin, varfarin) • Antidepresanlar ve antipsikotikler (trazodon, bupropion, fluoksetin, sertralin, lityum, klozapin, risperidon, olanzapin, klorpromazin, tiyridazin, fenotiyazin) • Antihipertansifler (hidralazin, guanetidin, propranolol) • Hormonlar (gonadotropin-salıcı hormon, testosteron) • Uyuşturucu ilaçlar (alkol, marijuana, kokain [intranasal ve topikal], crack, kokain)

bildirilmiştir ancak özellikle priapizm geçirmiş olanlarda, orak hücreli anemilerde spinalkord travması geçirmiş olanlarda, intrakavernozal vazoaktif ajan kullanımıyla birlikte kullanımlarında, penil travma geçirmiş olanlarda, narkotik ve/veya psikotik ilaç kullanımlarında ve PDE5-İ' nü endikasyon dışı kullanımlarında daha sık meydana gelir (4).

Orak hücre hastalığı, çocukluk çağında iskemik priapizmin en sık etyolojisidir ve olguların %63'ünü oluşturmaktadır. Erişkin erişkin vakalarının %23'ünde birincil etyolojidir ve orak hücre hastalığı olan erkeklerde iskemik priapizm gelişme olasılığı %29-42'dir. Orak hücre hastalığına bağlı priapizmin mekanizmaları, disfonksiyonel nitrik oksit sentezi, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz ilişkili oksidatif stresin artmasını ve mikro vasküler trombüsleri oluşumu şeklinde özetlenebilir (1, 4, 10) (Şekil 1).

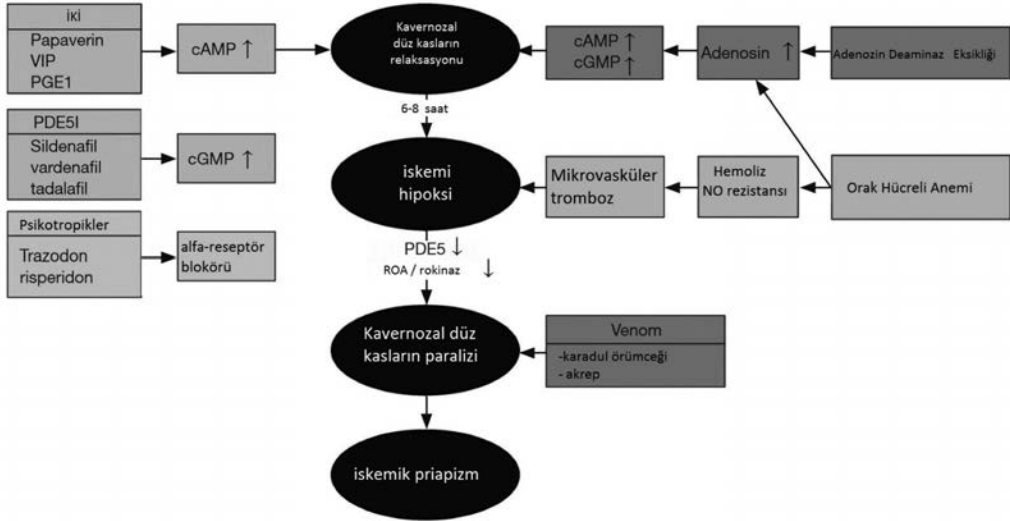
2. 2. Arteriyel (Yüksek akımlı) priapizm

Arteriyel priapizm üzerine epidemiyolojik veriler neredeyse sadece küçük olgu serilerinden türetil-

mektedir. Yüksek akımlı priapizmin klasik nedeni künt perine travmasıdır (11). Yaralanma, kaverno- zal arterde laserasyonla sonuçlanır ve sinüzoidal dokunun arteriyel ve lakünolar boşlukları arasında yüksek akışlı bir fistül oluşturur (12). Bu düzensiz akım, olasılıkla türbülanslı kan akışı ile endotelial nitrik oksit sentezinin uyarılmasını içeren bir mekanizma yoluyla kalıcı bir ereksiyona neden olur (13). Kısmi ereksiyonlar, cinsel uyarılmadan sonra trabeküler düz kas relaksasyonu ile korporal veno-okluzif mekanizma ile harekete geçerler (14). Sıklıkla yaralanma ile priapizmin gelişimi arasında 2-3 haftaya kadar bir gecikme olur. Bu, yaralı arterin spazmindan ya da iskemik nekroz sonucu gelişen fistül oluşması için geçmesi gereken süreden kaynaklanabilir. Klinik olarak bakıldığında venöz drenajın devamından ve penil iskeminin olmadığından ağrı olmaz (15).

2. 3. Tekrarlayıcı priapizm

Tekrarlayıcı priapizm rekürren iskemik priapizme neden olan periyodik uzamış ereksiyon epizotlarıdır (16). Epizotlar sıklıkla uykuda ve seksüel stimü-



Şekil 1. İskemik priapizmde patogenez

lasyonla meydana gelir ve genelde spontan olarak çözülür (17). Orak hücre hastalığında rekürren hemoliz ve oraklaşmış eritrosit stazın bağlı mikrovasküler oklüzyon nedeniyle normal popülasyona nazaran daha fazla izlenir (18). Hayvan modelleri ve klinik çalışmalar, tekrarlayıcı priapizm patogenezinde anormal nitrik oksit (NO) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) sinyalizasyon ve regülasyonunun rolünü ortaya koymuştur (19-24).

Normal erektil fizyoloji, cinsel uyarıya yanıt olarak NO'nun nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından üretilmesini içerir (25, 26). NO, kavernozal düz kas içine yayılır ve cGMP'nin azalmasıyla gevşemeye ve sinüzoidal vazodilatasyona neden olur (27). Sonrasında fosfodiesteraz tip 5 ile cGMP yıkılır ve düz kas vazokonstriksiyonunun penisin flask haline geri dönmesi izler (28) Normal erektil tepki ve detümesans, bu sinyal moleküllerinin bir dengesi vasıtasıyla başarılı ve düzensizlik, erektil disfonksiyona veya priapizme neden olabilir (26).

Uygun olmayan PDE5 regülasyonu ve daha sonra ortaya çıkan anormal NO sinyali, tekrarlayıcı priapizmin önemli bir nedeni olarak görünmektedir (Şekil 1) (19). PDE5'in üretimi cGMP'ye bağımlıdır ve cGMP'nin aktivitesinde bazal bir azalma, PDE5'in transkripsiyonel down-regülasyonuna ve

erektil tepkinin işlevsel olarak sona erdirilmesine neden olur (24). Düşük bazal düzeydeki cGMP'nin endotel hasarı ve eNOS aktivitesinde azalma ve reaktif oksijen türleri veya özellikle de orak hücre hastalığı olan hastalarda hemoliz yoluyla salınan serbest hemoglobin ile NO'nun atılması sonucu ortaya çıkabilen, NO'nun biyoyararlanımının azalması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (29).

Adenosin, RhoA / rock ve opiorfin sinyal yolları priapizmin patogenezinde rol oynayabilen diğer yollardır (30, 31). Adenosin deaminaz eksikliği olan fareler, adenosini inaktif haline dönüştürmezler ve bu fareler bir priapizm fenotipi gösterir (31). Orak hücre hastalığı olan fare modelinde, adenosin mononükleotitleri adenosine dönüştürmekten sorumlu bir molekül olan CD73, orak hücreli olmayan farelere kıyasla up-regüledir (32). CD73'ün yükselmesi ayrıca in vitro korporal hipoksi modelinde de bulunur ve sialorfinin hipoksiyle indüklenmiş up-regüle ekspresyonuna bağımlıdır (32). Orak hücre hastalığının sıçan modelinden gelen düz kas hücrelerinde hipoksik koşullara yanıt olarak sialorfinde bir upregülasyon ve bunun sonucunda hipoksi ile indüklenebilir faktör 1A (Hif-1α) ve A2B adenosin reseptörünün (A2Br) arttığı gösterilmiştir (33) A2Br sinyallemesi Hif-1α'ya bağımlı olarak priapizmin iki fare mode-

TABLO 2. Priapizm anamnezini alırken anahtar noktalar

- Ereksiyon süresi
- Ağrının varlığı ve şiddeti
- Önceki priapizm epizodları ve tedavi metodu
- Şu andaki erektil fonksiyon, özellikle herhangi bir eretrojenik ilacın veya besin takviyesinin kullanımı
- Tedaviler ve Uyuşturucu ilaçlar
- Orak hücreli anemi, hemoglobino patiler, hip-erkoagülabilité durumları
- Pelvise, Perineye veya Penise travma öyküsü

linde (orak hücre hastalığı fareleri ve adenosin deaminaz defisitli fareler) PDE5 gen ekspresyonunu azaltır (34).

3. Tanısal değerlendirme

3.1. Hikaye

Kapsamlı bir anamnez ve hikaye priapizm teşhisinde temeldir. Tablo 2 tıbbi hikayenin kilit noktalarını listelemektedir. Hikaye altta yatan priapizm türünün belirlenmesine yardımcı olabilir (Tablo 3). İskemik priapizm ilerleyici penil ağrı ile ilişkilidir ve ereksiyon oldukça rijittir. Çoğu iskemik priapizm olgusu idiyopatik olmakla birlikte, hasta

öyküsüyle beraber Tablo 1’de listelenen nedenlerden birini ortaya çıkarabilir (2).

3.2. Fizik muayene

Genital bölgenin, perinenin ve batının fizik muayenesi, priapizmin tanısal değerlendirmesine mutlaka dahil edilmelidir. İskemik priapizmde korpus tamamen sert ve yumuşaktır, ancak glans penis yumuşaktır. Arteriyel priapizmde ise korpus tamamen rijid değildir (Tablo 3). Batın ve perineal muayene, travma veya malignite bulgularını ortaya çıkarabilir (2).

3.3. Laboratuvar bulguları

Anemiyi değerlendirmek ve hematolojik anormallikleri saptamak için tam kan sayımı, koagülasyon profili ve ayrıca arteriyel ve iskemik priapizmi ayırt etmek için kan gazı analizi gereklidir (Tablo 4). Daha ileri laboratuvar testleri öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına göre yönlendirilmelidir (2).

3.4. Penil görüntüleme

Arteriyel priapizmin değerlendirilmesinde arteriyel priapizm olgularının yaklaşık %70’ini tanıyabildiğinden ve ayrıca arteriyel ile iskemik priapizmi

TABLO 3. Priapizmde bulgular

	İskemik Priapizm	Arteriyel Priapizm
Tamamen rijit korpora kavernoza	Genellikle	Nadiren
Peniste ağrı	Genellikle	Nadiren
Anormal penis kan gazı	Genellikle	Nadiren
Hematolojik bozukluklar	Genellikle	Nadiren
Yakın zamanda intrakorporal injeksiyon	Bazen	Bazen
Perineal Travma	Nadiren	Genellikle

TABLO 4. Tipik kan gazı değerleri

Kaynak	pO ₂ (mmHg)	pCO ₂ (mm Hg)	pH
Normal Arteriyel Kan < 40	>90	< 40	7. 40
Normal Karışık Venöz Kan	40	50	7. 35
İskemik Priapizm	<30	>60	<7. 25

ayırt edebileceğinden dolayı kan gazı analizine bir alternatif ve ek olarak penis ve perineumun renkli dopler ultrasonografisi önerilmektedir. (2, 21, 38, 39)

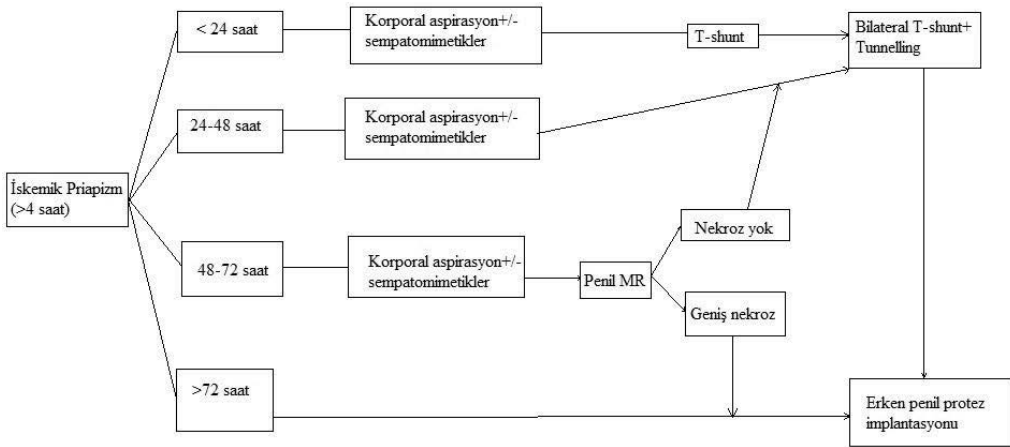
Seçilmiş hastalardaki pudental arteriyogram, arteryel priapizmi olan hastalarda kavernal arter hasarını tanımlayabilir (40, 41). Bununla birlikte invazivliği ve renkli dopler ultrasonografinin daha ulaşılabilir olması nedeniyle, embolizasyon yapıldığında arteryel priapizmin tedavisi için kullanılmalıdır (8, 37).

4. Tedavi

İskemik priapizmin en sık sekeli erektil disfonksiyondur. Bu durum orak hücreli anemi hastaları için özellikle geçerlidir, çünkü orak hücreli anemili hastalarda erektil disfonksiyon gelişme riski, orak hücreli anemi olmayan hastalara kıyasla 5 kat daha fazladır. Bu sonucun şiddeti göz önüne alındığında, erken teşhis ve hızlı müdahale çok önemlidir. İskemik priapizm tedavisi tipik olarak ilk 24 saat içinde korporal aspirasyon ve dilüe edilmiş fenilefrin gibi alfa adrenerjik ajanın intrakavernözal enjeksiyonuyla yapılır (Şekil 2) (16, 35). Oral terbutalin gibi diğer vazodilatör ajanlar,

fenilefrinden daha az etkili kabul edilmiştir. Çeşitli ilaçlar intrakavernözal enjeksiyonda kullanılabilir, Tablo-5 te özet olarak verilmiştir 24 saat geçilirse ya da konservatif tedavi başarısız olursa, detümeksans için cerrahi müdahale gereklidir. Tipik olarak, korpus ve glans arasındaki distal bir şant, perkütan (Ebbehoj ya da Winter şantı, t-şant) veya açık prosedür (al-ghorab) ile gerçekleştirilir (Şekil 3). Seçim genellikle cerrahın bilgisine bağlıdır, ancak en az invaziv olandan ilerlemek lazımdır (35, 36, 37).

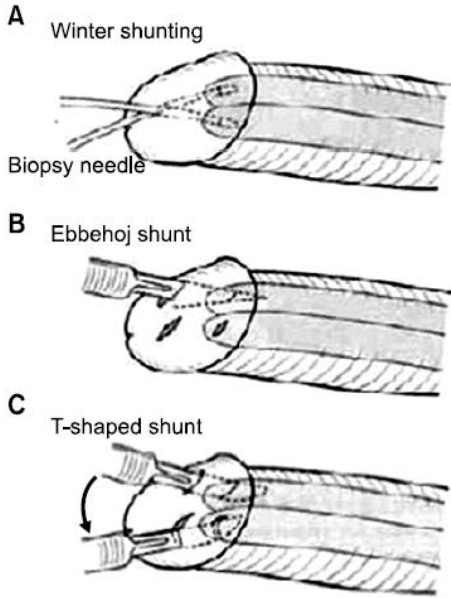
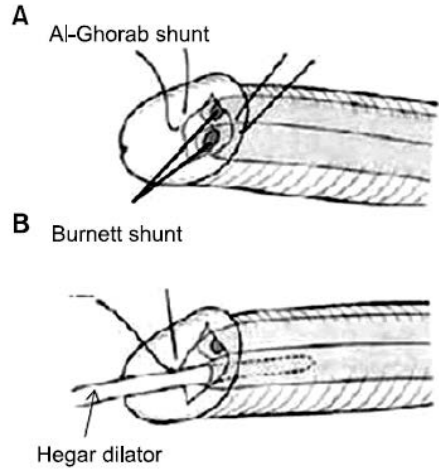
2 günden daha uzun süre iskemik priapizm olan hastalarda, ciddi intrakavernöz doku ödemi oluşur ve proksimal penisten distal penise kan akımını önler (38). Eskiden, proksimal şant ve kavernozum-venöz şant standart yaklaşım olarak kabul edilirdi. (39, 40) Bununla birlikte, bu teknik açıdan zorlayıcı ve uzun prosedürler Lue ve Burnett tarafından geliştirilen tünel açma prosedürleri ile değiştirildi (36, 37, 41, 42). Yukarıdaki tüm işlemlerin tunika albuginea'ya insizyon gerektirdiğini ve penil kandaki kollajeni açığa çıkarttığından ve koagülasyon kaskatını aktive ettiğinden ötürü perioperatif antikoagülasyon priapizmin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi için önemlidir (Şekil 4) (16, 43).



Şekil 2. İskemik priapiminde tedavi yönetimi

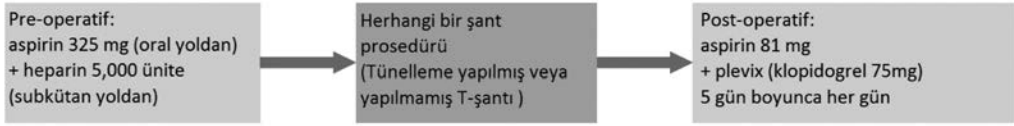
TABLO 5. İskemik priapizmde kullanılan vazoaktif ilaçlar ve kullanım önerileri

İlaç	Doz/kullanım
Fenilefrin	Her 3-5 dk da 200 µg intrakavernozal Max doz 1 saate 1 mg Çocuklarda ve ciddi kardiovasküler hastalığı olanlarda düşük doz Kardiyak yan etkileri (Baş ağrısı, sersemlik, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi, çarpıntı) sebebiyle uygulama sırasında tansiyon-nabız monitorizasyonu önerilir. (Subaraknoid kanama oluşumu, literatürde bir vaka da bildirilmiştir)
Etilefrin	1-2 ml izotonik içinde 2.5 mg konsantrasyonunda
Metilen mavisi	50-100 mg injeksiyon sonrası 5 dk beklenir, daha sonra aspire edilerek penis'e 5 dk kompres uygulanır
Adrenalin	20 dakikada bir, beş kereye kadar 2 ml 1/100.000 adrenalin solüsyonu. Ülkemizde en sık uygulanan yöntem.
Terbutalin	2.5 saatten uzun süren ereksiyonlarda, vasoaktif ilaç sonrası 5 mg oral olarak kullanılır.

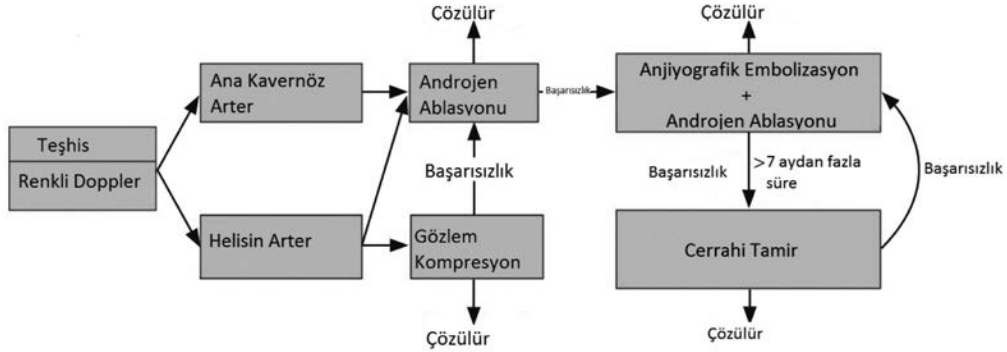
Perkütan distal şantlar**Açık distal şantlar****Şekil 3.** İskemik priapizmde kullanılan şant tipleri.

Persistan ereksiyondan 24-48 saat sonrası kavernoza dokü nekrozu oluşmaya başlar, bu şant prosedürleri esnasında alınan dokü biyopsileri ile ya da manyetik rezonans görüntüleme ile gösterilirse penil protez uygulamaları gündeme gelmelidir (44). Kısaca >36 saat iskemi süresi olduğunda,

başarısız aspirasyon ve intrakavernozal sempatomimetik injeksiyon, başarısız distal ve proksimal şant sonrası ve operasyon öncesi MR ile yada intraoperatif biyopsi ile düz kas nekrozunun kanıtlanması durumunda penil protez implantasyonu kaçınılmazdır (2). Erken penil protez implantasyo-



Şekil 4. Preapizm rekürrensini önlemek için perioperatif antikoagülasyon



Şekil 5. Non-iskemik preapizmde tedavi yönetimi

nu, müdahale öncesinde 48 saatten uzun süren bir iskemik atak geçiren hastalar için de önerilir (45). İskemik priapizm atağının 2 hafta içinde erken implantasyonu, 2 ya da daha fazla ay sonra yapılan implantasyona kıyasla, tunikal erozyon, üretral hasar, penil kısalma veya enfeksiyon gibi post-operatif komplikasyon riskinin azalmasına, hastaların genellikle daha fazla tatmin olmasına ve daha az penis kısalmasına maruz kalmasına neden olur (45).

Non-iskemik priapizmin başlangıç tedavisi tipik olarak gözlem ve penil kompresyondur, durum kendini çözebilir ve doku iskemik nekroz riski taşımaz (Şekil 5) (1, 16). Konservatif tedavinin başarısız olması durumunda tipik olarak otolog pıhtı veya jel köpük kullanarak seçici arteriyel embolizasyon ya da koil veya n-butil-2 siyanoakrilat ile kalıcı arteriyel embolizasyon yoluyla tedaviyi gerektirir (16). Bilgisayarlı tomografik anjiyografi, hasar görmüş damarın üç boyutta tanımlanmasını kolaylaştırmak için kullanılabilir (46). Daha yakın zamanlarda, geleneksel arteriyel embolizasyon başarısızlığından sonra yüksek

akışlı priapizmin nüksetmesini başarılı bir şekilde tedavi etmek için, n-bütül-2 siyanoakrilat ile perkütan direkt ponksiyonla embolizasyon yapılmaktadır (47). Androjen ablasyonu ile non-invazif medikal terapi invaziv prosedürlere etkili bir alternatif sağlayabilir. Yüksek akışlı priapizmi olan yedi erkek üzerinde yapılan bir çalışmada löprolid, bikalutamid ve flukonazol ile 2-6 ay tedavi aldıktan sonra altı kişide semptomların düzeldiği izlendi. Aynı zamanda androjen blokajının uykuya bağlı ereksiyonları azalttığı ve travmadan sonra vasküler hasarın kapanmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar, kavernoöz artere hasarına bağlı yüksek akımlı priapizmlerde embolizasyon öncesi androjen ablasyonunun denemesini öneren bir tedavi algoritması oluşturdu (48, 49).

Tekrarlayan iskemik priapizmin temelini oluşturan mekanizmalar netleştiçe farmakolojik müdahale ve yönetim için ilave fırsatlar doğacaktır. Tekrarlayan iskemik priapizmin farmakolojik tedavisinin birincil amacı, majör iskemik priapizm olayına ilerleme riskini arttıran ek atakların önlenmesidir (30). Tekrarlayan priapizm için en yaygın

farmakolojik tedaviler hormon regülasyonu ve son zamanda PDE5 inhibitörlerini içerir (50, 51).

GnRH agonistleri, 5-alfa redüktaz inhibitörleri (52) veya ketokonazol ile dolaşımdaki testosteron düzeylerinin düşürülerek androjenin ereksiyon artırıcı etkisini sınırlanır ve tekrarlayıcı priapizm düzelir (53). Tekrarlayan iskemik priapizm olan 17 hastanın retrospektif bir derleminde, 6 aylık ketokonazol tedavisi ile hastaların %94'ü tedavi sırasında priapizmin iyileştiği ve %29'u tedavinin kesilmesinden sonra tekrarlamadığını bildirmiştir (54). Öte yandan, topikal testosteron takviyeli hipogonadal erkeklerde daha yüksek priapizm oranları yaşamamaktadır (55). Orak hücre hastalığında testosteron eksikliği ve priapizm yaygın olmakla birlikte, orak hücre hastalığı olan 50 erkek üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada testosteron eksikliği ile priapizm arasında bir ilişki gösterilememiştir (56).

PDE5 inhibitörü tedavisi genellikle erektil disfonksiyon hastaları için kullanıldığından priapizm yönetiminde paradoks gibi görülmüştür. Bununla

birlikte, fare modelinde priapizmin düşük dozda sürekli PDE5 inhibitörü tedavisinin priapizmin sıklığını azalttığı gösterilmiştir (22). Sürekli NO salınım yapan bileşiklerin priapizmin fare modellerinde aktive edilmiş eNOS'u ve ereksiyon sinyalizasyonunun diğer biyokimyasal öğelerini normalleştirdiği gösterilmiştir (21). İskemik priapizm sıçan modelinde, selektif olmayan bir PDE inhibitörü olan pentoksifilin muhtemelen TGF- β inhibisyonu ile ilgili mekanizmalar yoluyla korpus kavernozumda kolajen yoğunluğunu azaltır (57). Sildenafil, artan eNOS ekspresyonu ve NADPH oksidazın inhibisyonu vasıtasıyla vasküloprotektif bir etki sağlayabilir (23). Daha önce yapılan subakut hemolizli fare modelinde, sildenafil'in 3 hafta boyunca günlük olarak verilmesi, tedavi edilmemiş akut hemolizli fare modeline kıyasla, NO sentaz ve PDE5 aktivitesini arttırdığı, reaktif oksijen türevlerini azalttığı ve intrakavernozal basıncı düşürdüğü gösterildi (58). Orak hücreli anemi hastalarında priapizmi tedavi etmek için uzun süreli düşük doz hidroksiürenin terapötik etkisi NO sinyal yolu sa-

TABLO 6. Tekrarlayıcı priapizm tedavi özeti

Alfa adrenerjik agonistler	Pseudoefedrin en sık kullanılan oral ajandır (Birinci basamak) Etilefrin oral 50-100 mg/ gün. Yanıt oranı %72.
Hormon regülasyonu	GnRH agonist/antagonist: En etkili tedavi. Antiandrojen Östrojen Ketokonazol 5-alfa-redüktaz-inhibitörleri
Diğoksin	Düz kas tonusu üzerinden etki yapar.
Terbutarin	Beta agonist Düz kas relaksasyonu yapar
Gabapentin	Antikonvülsan, anksiyolitik, antiepileptik Kalsiyum kanal blokeri Testosteron ve FSH seviyelerini düşürür
Baklofen	GABA derivesi Kas gevşetici Oral formu zayıf etkili ancak imratekal form daha etkili
Hidroksiüre	DNA sentez inhibisyonu yapar Orak hücre hastalığını S fazında durdurur
İntrakavernozal self enjeksiyon	Oral tedavinin yetersiz geldiği durumlarda semptomimetiklerle self enjeksiyon yapar hastalar
Doku plazminojen aktivatörü (TPA)	Plazminojeni plazmine çeviren bir serin proteazdır. Limitli hasta sayılarıyla intrakavernozal uygulama

yesinde olur (30). Tekrarlayan priapizmi olan yedi hastanın retrospektif değerlendirmesinde günlük sildenafil veya tadalafil kullanımının priapizm ataklarını azalttığı gösterilmiştir (50). Son zamanlarda, tekrarlayan iskemik priapizmi olan 13 orak hücreli anemi hastasının çift kör plasebo kontrollü randomize çalışmasında, 8 haftalık dönemde tüm hastalar günlük Sildenafil 50 mg aldı. Haftalık priapizm epizodlarının sayısının %50 azalması izlendi (51). Bu randomize klinik araştırmanın sonuçları biraz belirsiz olsa da, tekrarlayıcı priapizmi olan hastalar için günümüzdeki öneri günlük seksüel aktiviteden bağımsız 50 mg sildenafil alınmasıdır (30). Daha yüksek dozda almak, orak hücreli anemisi olan hastalarda vazo-oklüziv atak riskini artırır (30). Tekrarlayıcı priapizmde etkinlikleri ile ilgili

verinin hala çok az olduğu digoksin, terbutarin, baklofen, gabapentin ve pseudoefedrin gibi ajanlarda sistemik olarak kullanılmaktadır (2). Tekrarlayıcı priapizmin medikal tedavisiyle ilgili özet tablo 6'da verilmiştir (2).

Priapizm tedavisi ile ilgili Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneğinin (EAU) kılavuzlarındaki özet öneriler Tablo-7'de verilmiştir.

Priapizm için moleküler mekanizmaları ortaya koymak ve yeni terapötik hedefler önermek için daha ileri çalışmalar devam edecek. İlave iskemik atakların önlenmesi hala tedavinin amacı olmaya devam etmektedir ve daha büyük klinik araştırmalar, daha güçlü sonuçlar ve tavsiyeler getirilebilecek daha kapsamlı bir kanıt tabanı sağlayacaktır.

TABLO 7. AUA ve EAU kılavuz önerileri

Amerikan Üroloji Derneği Priapizm kılavuzu önerileri
İskemik priapizm için tedavi önerileri şunlardır:
<ul style="list-style-type: none"> • Altta yatan bir bozukluğu olan hastalarda (örn. , Orak hücreli anemi, hematolojik malignite), iskemik priapizm intrakavernozal tedavi gerektirir ve bu tedavi altta yatan bozukluğun sistemik tedavisi ile eşzamanlı olarak uygulanmalıdır • İskemik priapizmin tedavisi, mümkün olan en kısa sürede sonuca ulaşabilmek için kademeli olarak ilerlemelidir; ilk müdahale terapatik aspirasyon (irrigasyonlu veya irrigasyonsuz) veya intrakavernözal semptomimetik enjeksiyonuyla olabilir • Aspirasyon / irrigasyon sonrasında iskemik priapizm devam ediyorsa intravernözal semptomimetik bir ilaç enjekte edilmelidir; Diğer semptomimetiklerden daha az kardiyovasküler yan etki riski taşıdığı için fenilefrin önerilmektedir • Erişkin hastalarda intrakavernozal enjeksiyonlarda fenilefrin, normal serum fizyolojikle 100 ila 500 mcg/mL konsantrasyonda seyreltilmeli ve 1 mL dozlarda verilmelidir; Ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ve çocuklarda daha düşük konsantrasyonlarda kullanılmalıdır; Tedavinin başarısız olduğuna karar vermeden önce, yaklaşık 1 saat boyunca her 3-5 dakikada bir enjeksiyon yapılmalıdır. • Doktor intrakavernözal semptomimetik ilaç enjeksiyonu sırasında ve sonrasında subjektif semptomları ve bu ajanların bilinen yan etkilerini gözlemlemelidir: akut hipertansiyon, baş ağrısı, refleks bradikardi, taşikardi, çarpıntı ve kardiyak aritmi. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda kan basıncı ve elektrokardiyogram ile monitörizasyon önerilir • İskemik priapizmin tedavisinde cerrahi şantlar ancak intrakavernözal semptomimetikler başarısız olduktan sonra düşünülmelidir • Şant prosedürlerinde ilk tercih kavernoglanular (korporoglanular) şant olmalıdır, çünkü en kolay uygulanabilen ve en az komplikasyona sahip şant budur. Büyük bir biyopsi iğnesi (winter) veya glansa perkutan yoldan sokulan bir neşter (Ebbenhøj) ile veya korpus kavernozumun ucundaki tunika albugineanın bir parçasını eksiz ederek (Al-Ghorab) gerçekleştirilebilir; Daha distal şant prosedürleri priapizmi tedavi etmekte başarısız olursa, Quackels veya Grayhack prosedürleri kullanılarak proksimal şant yapılabilir • Oral sistemik tedavinin, iskemik priapizm tedavisinde yeri yoktur

Devam ediyor

TABLO 7. AUA ve EAU kılavuz önerileri—Devamı

<p>Non-iskemik priapizm için tedavi önerileri şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-iskemik priapizmde korporal aspirasyon yalnızca diagnostik bir role sahiptir; Sempatomimetik ilaç enjeksiyonu ile veya enjeksiyon yapılmadan aspirasyon, tedavi olarak önerilmez • Non-iskemik priapizmin ilk tedavisi gözlem olmalıdır • Hastanın talebi üzerine acil invaziv müdahaleler (embolizasyon veya cerrahi) yapılabilir, ancak önce spontan iyileşme ve tedavi ile ilişkili erektil disfonksiyon riskleri hakkında kapsamlı bir tartışma yapılmalıdır ve müdahalenin geciktirilmesi durumunda önemli sonuçların beklenmemesi gerektiği söylenmelidir • Tedavi olmak isteyen non-iskemik priapizimli hastalarda tedavi olarak selektif arteriyel embolizasyon önerilir; girişimsel radyolojik tedavi için, kalıcı bobinler ve kimyasallardan ziyade kalıcı olmayan otolog pıhtı ve emilebilir jeller tercih edilmelidir • Cerrahi, non-iskemik priapizmin tedavisinde en son seçenektir ve intraoperatif renkli dupleks ultrasonografi ile yapılmalıdır
<p>Tekrarlayıcı priapizm için tedavi önerileri şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayıcı priapizimli hastalarda tedavinin asıl amacı, atak esnasında iskemik priapizme yönelik spesifik tedavi önerileri uygulanarak gelecekte oluşabilecek priapizm ataklarının engellenmesidir. • Tekrarlayıcı priapizmi olan hastaların tedavisinde gonadotropin salıcı hormon (GnRH) agonistleri veya antiandrojenler denenebilir; ancak hormonal ajanlar, tam cinsel olgunluğa ve yetişkinliğe erişmemiş hastalarda kullanılmamalıdır • Tekrarlayıcı priapizminin sistemik tedavisini reddeden veya başarısız olan hastalarda, fenilefrinin intrakavernozal self-enjeksiyonu düşünülmelidir
<p>Avrupa Üroloji Derneği Priapizm Kılavuzu önerileri</p> <ul style="list-style-type: none"> • İskemik priapizmin acil müdahalesi, 4-6 saat içinde başlamalı ve bu müdahaleler, korpus kavernozumun aspirasyonla dekompresyonunu ve intrakavernözal sempatomimetik ilaç enjeksiyonunu içermelidir • İskemik priapizm için konservatif tedavi başarısız olduğunda cerrahi tedavi önerilir • Uzun süren priapizm hastalarında protezin derhal implantasyonu düşünülmelidir • Acil olmayan arteriyel priapizm için selektif embolizasyon yüksek başarı oranlarına sahiptir • Tekrarlayıcı priapizm için başlıca terapötik hedef, yeni atak oluşumunun ilaçlar yardımıyla engellenmesidir (bu tedavinin etkinliği hakkında bilgi sınırlıdır)

KAYNAKLAR

1. Hudnall M, Reed-Maldonado AB, Lue TF. Advances in the understanding of priapism. *Transl Androl Urol.* 2017 Apr;6(2):199-206
2. Salonia A, Eardley I, Giuliano, et al. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):480-9.
3. Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F, et al. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. *Int J Hematol* 2012;95:648-51
4. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500.
5. Berger R, Billups K, Brock G, et al. Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. *Int J Impot Res* 2001(Suppl 5):S39-43.
6. El-Bahnasawy MS, Dawood A, Farouk A. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2002;89:285-90.
7. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986;135:142-7.
8. Junemann KP, Persson-Junemann C, Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol* 1990;8:80-93.
9. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996;155:802-15.
10. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *J Sex Med* 2012;9:79-87.
11. Kuefer R, Bartsch Jr G, Herkommer K, Kramer SC, Kleinschmidt K, Volkmer BG. Changing diagnostic and therapeutic concepts in highflow priapism. *Int J Impot Res* 2005;17:109-13.
12. Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, Greenfield A, Krane RJ. Traumatic laceration of intracavernosal

- arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. *J Urol* 1990;143:129–32.
13. Steers WD, Selby Jr JB. Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. *J Urol* 1991;146:1361–3.
 14. Ricciardi Jr R, Bhatt GM, Cynamon J, Bakal CW, Melman A. Delayed high flow priapism: pathophysiology and management. *J Urol* 1993; 149:119–21.
 15. Todd NV. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011;49:1033–5.
 16. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003;170:1318–24.
 17. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476–500.
 18. Adeyolu AB, Olujuhunbe ABK, Morris J, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int* 2002;90:898–902.
 19. Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, et al. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1661–6.
 20. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257:401–3.
 21. Lagoda G, Sezen SF, Hurt KJ, et al. Sustained nitric oxide (NO)-releasing compound reverses dysregulated NO signal transduction in priapism. *FASEB J* 2014;28:76–84.
 22. Bivalacqua TJ, Musicki B, Hsu LL, et al. Sildenafil Citrate-Restored eNOS and PDE5 Regulation in Sickle Cell Mouse Penis Prevents Priapism Via Control of Oxidative/Nitrosative Stress. Koul H, editor. *PLoS One* 2013;8:e68028.
 23. Musicki B, Bivalacqua TJ, Champion HC, et al. Sildenafil Promotes eNOS Activation and Inhibits NADPH Oxidase in the Transgenic Sickle Cell Mouse Penis. *J Sex Med.* 2014;11:424–30.
 24. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992;257:401–3.
 25. Anele UA, Burnett AL. Nitroergic Mechanisms for Management of Recurrent Priapism. *Sex Med Rev* 2015;3:160–8.
 26. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802–13.
 27. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al. Nitric Oxide as a Mediator of Relaxation of the Corpus Cavernosum in Response to Nonadrenergic, Noncholinergic Neurotransmission. *N Engl J Med* 1992;326:90–4.
 28. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP Phosphodiesterase-5: Target of Sildenafil. *J Biol Chem* 1999;274:13729–32.
 29. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, et al. New Insights into the Pathophysiology of Sickle Cell Disease-Associated Priapism. *J Sex Med* 2012;9:79–87.
 30. Anele UA, Le BV, Resar LM, et al. How I treat priapism. *Blood* 2015;125:3551–8.
 31. Dai Y, Zhang Y, Phatarpekar P, et al. Adenosine signaling, priapism and novel therapies. *J Sex Med* 2009;6 Suppl 3:292–301.
 32. Fu S, Davies KP. Opiorphin-dependent upregulation of CD73 (a key enzyme in the adenosine signaling pathway) in corporal smooth muscle cells exposed to hypoxic conditions and in corporal tissue in pre-priapic sickle cell mice. *Int J Impot Res* 2015;27:140–5.
 33. Fu S, Tar MT, Melman A, et al. Opiorphin is a master regulator of the hypoxic response in corporal smooth muscle cells. *FASEB J* 2014;28:3633–44.
 34. Ning C, Wen J, Zhang Y, et al. Excess adenosine A2B receptor signaling contributes to priapism through HIF-1 mediated reduction of PDE5 gene expression. *FASEB J* 2014;28:2725–35.
 35. Kovac JR, Mak SK, Garcia MM, et al. A pathophysiology-based approach to the management of early priapism. *Asian J Androl* 2013;15:20–6.
 36. Segal RL, Readal N, Pierorazio PM, et al. Corporal Burnett “Snake” surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long-term followup. *J Urol* 2013;189:1025–9.
 37. Garcia MM, Shindel AW, Lue TF. T-shunt with or without tunnelling for prolonged ischaemic priapism. *BJU Int* 2008;102:1754–64.
 38. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986;135:142–7.
 39. Quackles R. Cure of a patient suffering from priapism by cavernospongiosa anastomosis. *Acta Urol Belg* 1964;32:5.
 40. Barry JM. Priapism: treatment with corpus cavernosum to dorsal vein of penis shunts. *J Urol* 1976;116:754–6.
 41. Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, et al. T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. *J Urol* 2009;181:1699–705.
 42. Burnett AL, Pierorazio PM. Corporal “snake” maneuver: corporoglanular shunt surgical modification for ischemic priapism. *J Sex Med* 2009;6:1171–6.
 43. Lue TF, Garcia M. Should perioperative anticoagulation be an integral part of the priapism shunting procedure? *Transl Androl Urol* 2013;2:316–20.
 44. Ralph DJ, Borley NC, Allen C, et al. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. *BJU Int.* 2010 Dec;106(11):1714–8.
 45. Zacharakis E, Garaffa G, Raheem AA, et al. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. *BJU Int* 2014;114:576–81.

46. Tan XZ, Liu Y, Guo YQ, et al. Post-traumatic High-flow Priapism: Multidetector Computed Tomography Demonstration. *Urology* 2015;86:e25-6.
47. Tokue H, Shibuya K, Ueno H, et al. Percutaneous Direct Puncture Embolization with N-butylcyanoacrylate for High-flow Priapism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1343-6.
48. Mwamukonda KB, Chi T, Shindel AW, et al. Androgen blockade for the treatment of high-flow priapism. *J Sex Med* 2010;7:2532-7.
49. Wu AK, Lue TF. Commentary on high flow, non-ischemic, priapism. *Transl Androl Urol* 2012;1:109-12.
50. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, et al. Feasibility of the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in a Pharmacologic Prevention Program for Recurrent Priapism. *J Sex Med* 2006;3:1077-84.
51. Burnett AL, Anele UA, Trueheart IN, et al. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. *Am J Med* 2014;127:664-8.
52. Rachid-Filho D, Cavalcanti AG, Favorito LA, et al. Treatment of Recurrent Priapism in Sickle Cell Anemia With Finasteride: A New Approach. *Urology* 2009;74:1054-7.
53. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, et al. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol* 2014;65:480-9.
54. Hoeh MP, Levine LA. Prevention of recurrent ischemic priapism with ketoconazole: evolution of a treatment protocol and patient outcomes. *J Sex Med* 2014;11:197-204.
55. Burnett AL, Kan Dobrosky N, Miller MG. Testosterone Replacement with 1% Testosterone Gel and Priapism: No Definite Risk Relationship. *J Sex Med* 2013;10:1151-61.
56. Morrison BF, Anele UA, Reid ME, et al. Is testosterone deficiency a possible risk factor for priapism associated with sickle-cell disease? *Int Urol Nephrol* 2015;47:47-52.
57. Erdemir F, Firat F, Markoc F, et al. The effect of pentoxifylline on penile cavernosal tissues in ischemic priapism-induced rat model. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1961-7.
58. Sopko NA, Matsui H, Hannan JL, et al. Subacute Hemolysis in Sickle Cell Mice Causes Priapism Secondary to NO Imbalance and PDE5 Dysregulation. *J Sex Med* 2015;12:1878-85.

Penil Fraktür

9

Sefa RESİM

GİRİŞ

Penis travmaları, genital mobilitenin fazla olması ve iyi korunmuş bir lokalizasyonda olmasından dolayı seyrek görülmektedir (1,2). Penetran veya penetran olmayan yaralanmalar olmak üzere ikiye ayrılan penil travmalar, uro-genital travmaların yaklaşık olarak %2'sini teşkil etmektedir (3). Penetran olmayan travmalar (künt), penisin ereksiyon veya flask halinde bulunduğu durumlarda meydana gelme şekline göre kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır. Künt penil travmaların en önemli nedeni ve en sık başvuru şekli penil fraktür'lerdir. Penil fraktür (PF), erekte peniste meydana gelen künt penil travmaların çoğunluğunu oluşturmaktadır (4,5). PF, penil tunika albuginea ve altındaki korporal yapıların travmatik bir lezyonudur. Penil fraktür (faux pas du coit), korpus kavernozumları saran tunika albuginea'nın yırtılması ve bunun cerrahi olarak tamir edilmesini gerektiren fiziksel, fonksiyonel ve psikolojik sonuçları olabilen gerçek bir ürolojik acildir (6,7).

Penil fraktür veya daha spesifik olarak korpus kavernozumun tunika albuginea'sının rüptürü, ereksiyon anındaki penisin ani bir şekilde künt bir zorlamaya maruz kalması ile korpus kavernozumları saran tunika albuginea'nın yırtılmasıdır

(rüptürü'dür). Özellikle genç erkeklerde meydana gelmektedir ve genellikle de, vaginal ilişki esnasında oluşmaktadır. Agresif masturbasyon veya bazı ortadoğu toplumlarında, erekte penisin detümesansını sağlamak amacıyla istemli bir şekilde penisin bükülmesi işlemi ("Taqaandan"[tıklatma]) esnasında da meydana gelebilmektedir. Ereksiyon esnasında, tunika albuginea çok incedir ve bükülebilir değildir, dolayısıyla herhangi bir travma sonucunda kolaylıkla hasar görebilmekte ve penil fraktür meydana gelebilmektedir (8,9,10,11).

Tarihçe

Penil fraktür, ilk olarak bir Arap cerrah olan Abul Kasem tarafından yaklaşık bin yıl önce İspanya'da Endülüs Emevilerinin egemenliğindeki Cordoba'dan bildirilmiştir (12). Çağdaş literatürde ise ilk penil fraktür olgusu, 1924'te bildirilmiştir (13).

İnsidans

Penil fraktürler, rölatif olarak nadir bir yaralanma olmasına rağmen, olgu sunumları tarzında artan bir şekilde bildirilmektedir. 2002 yılında yapılan bir incelemede, dünya literatüründe 1935-2001

yılları arasında 1600'den fazla olgu bildirimini olduğu ve bu olguların yarısından fazlasının (%56) Müslüman ülkelerden olduğu ortaya konulmuştur (1,14,15). Hastaneye başvuran ve acil müdahale gerektiren yaklaşık olarak her 175 bin olgudan birinin PF olduğu hesaplanmaktadır (16,17).

Batı ülkelerinde en yüksek insidans, Kuzey Amerika'da gözlenmektedir (14). PF'nin yıllık insidansının 0.29 ila 1.36 /100.000 olduğu bildirilmiştir (18,19).

Utanma duygusu veya korku nedeniyle tıbbi yardım almayan hastaların da önemli oranda olduğu varsayıldığından PF'nin gerçek insidansının olduğundan daha düşük olarak hesaplandığı kabul edilmektedir (20). PF'li hastaların bir kısmı utanma ve çekinme gibi sebeplerden dolayı, travma zamanında hastaneye hemen başvurmak yerine, travmadan aylar sonra oluşan fibrozis, kurvatür ve erektil disfonksiyon gibi geç dönem komplikasyonları nedeniyle başvurmaktadır.

Etiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 yılda 1,043 penil fraktür olgusunun hastanelere başvurduğu ve %30-60'ında etiyolojik nedenin, coşkulu cinsel ilişki sonucu oluştuğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen (21), genelde ABD'de PF insidansının, yılda 500-600 olgu olduğu kabul edilmektedir (19,22,23).

Literatüre bakıldığında, penil fraktürün değişik etiyolojilerle oluştuğu gözlenmektedir. Vaginal cinsel ilişki esnasında penisin istem dışı bükülmesi, penise fazla kuvvet uygulanarak yapılan masturbasyon, uykuda yatakta dönme, penise direkt travma, detümesansı başarmak için penisin elle bükülmesi ("**Taqaandan**"[tıklatma]), endüstriyel kazalar, erekte penisin bükülmesine yol açabilen diğer mekanik travmalar (erekte penisin aceleyle dar bir pantolona yerleştirilmeye çalışılması gibi), ateşli silah yaralanmaları gibi nedenlerle PF'nin oluştuğu bildirilmesine karşın, batı toplumlarında en sık gözlenen neden cinsel ilişki ve agresif masturbasyon'dur (14,24,25,26,27,28). Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5i) kullanımının da coşkulu cinsel ilişkiye sebep olarak penil fraktüre

katkı da bulunabileceği belirtilmektedir (29). Penil fraktürler (PF) hakkında yapılan bir meta analizde, PF'ye yol açan en sık nedenin cinsel ilişki (%46), penisin güç kullanılarak, zorlanarak bükülmesi (**taqaandan**) (%21), cinsel rahatlama için en kolay başvurulmuş seçenek olan masturbasyon (%18) ve yatakta penis üzerine dönme (Rolling over) (%8,2) olduğu saptanmıştır (6).

Amerika Birleşik Devletlerindeki olguların çoğunda neden, travmatik cinsel birleşme'dir. Genellikle, erekte penisin vajenden dışarıya doğru kayması, çıkması sonucunda kadının simfizis pubisi veya perinesine doğru erekte penisin itilmesinden, saplanmasından dolayı oluşmaktadır (30). Japonya'da, olguların sadece %19'u cinsel ilişki nedeniyle meydana gelmektedir. Çoğu kez nedenin, penis erekte iken yatakta yuvarlanma-dönme sonucunda veya masturbasyon sonucunda meydana geldiği bildirilmektedir (31). Akdeniz ülkelerinden bildirilen olguların çoğunda ise, detümesansı sağlamak amacıyla erekte penisin masaj yapılarak bükülmesi ve kütürdetilmesi (**taqaandan**) sonucu PF oluşmaktadır. **Taqaandan** işlemi, penil dokular hakkındaki yanlış bilgiler nedeniyle kişinin kendi kendine erekte penisini aşağıya doğru anormal ölçüde bükmesidir. İran'da, olguların sadece %8'i cinsel ilişki ile bağlantılıdır. PF olgularının %69,1 -92'si ise, kişinin kendi kendine erekte penisini manipüle etmesi (erekte penis kuvvetli bir şekilde yukarıya, aşağıya veya yana doğru bükmesi ("**Taqaandan**") ile veya potansiyel olarak PF'ye yol açabilecek düzmece sebepler gösterilerek oluştuğu bildirilmiştir (örn. erekte penise eşeğin çarpması, penisi erekte iken yüksekten düşme, penisi erekte iken üzerine tuğla düşmesi gibi) (25).

Penil fraktür riskini arttıran "**Taqaandan**" işlemi, köken olarak, "**tıklatma**" anlamına gelen kürtçe bir kelimedenden gelme, erekte penisin distal kısmının bir "tık" sesi duyana veya hissedene kadar, penisin proksimal kısma doğru aşağıya veya yukarıya doğru bükülmesi, katlanması işlemidir. "**Taqaandan**" işleminin; ağrısız olduğu, bir kişinin bileğini veya parmaklarını kütürdetmesi ile eş olduğu ileri sürülmektedir. Oysa ki, "taqaandan" işleminin, özellikle İran başta olmak üzere Ortado-

ğu ülkelerinde ve Türkiye'nin doğu ve güneydoğu bölgesinde penil fraktür prevalansında artışa yol açtığı bilinmektedir (25,32). Kalabalık aile fertlerinin aynı ev ortamında iç içe yaşadığı toplumlarda erkek, özellikle sabah ereksiyonlarını aile fertlerinin görmesinden utandığından dolayı bu ereksiyonu sonlandırmak, detümanı başarmak, nadiren de ejakülasyonu geciktirmek amacıyla "Taqaandan" işlemi bu bölgelerde yaygın olarak kullanılmaktadır (25).

Dünya literatüründe bildirilen diğer nadir PF nedenleri ise şunlardır; dar pantolonun içine erekte penisin yerleştirilmesi, döşek-yatak içerisine erekte penisin sokulması, erekte penisi tuvalet klozetinin oturma yerine çarpma, karyola direğine erekte penisi vurma, ağaçtan düşme, bir içki karıştırıcısının içinde mastürbasyon ve potansiyel düzmece nedenler (erekte penise eşeğin çarpması, erekte penisin üstüne tuğla düşmesi gibi) (14,25,26,30,33,34,35).

PF'nin etiolojisi açısından, dünyanın doğusu ve batısı arasındaki bu fark, Müslüman toplumlarda evlilik dışı cinsel ilişkilerin yasak olması nedeniyle, bu toplumlarda masturbasyon sıklığının fazla olması veya sabah ereksiyonlarını aile fertlerinin görmesini kültürel nedenlerle istememesinden dolayı erekte penisin sert bir şekilde bükülmesi ile açıklanabilmektedir (2,14). Müslüman ülkelerdeki penil fraktür insidansının yüksekliği, penil manipülasyon ile orgazma ulaşma zamanının cinsel ilişki ile orgazma ulaşma zamanından daha uzun olmasından dolayı tunika albuginea'da yırtılma riskinin artması nedeniyle olabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca, Batı ülkelerindeki post-koital penil travmaların daha fazla olmasının nedeni olarak, bu toplumlarda cinsel ilişkiye karşı daha hoşgörülü bir kültürün bulunmasını akla getirmektedir (14).

Bazı yazarlar ise, cinsel ilişki esnasındaki pozisyonun şeklinin de penil fraktüre yatkınlığa neden olabileceğini ileri sürmektedir. Cinsel ilişki esnasında PF'den korunmada, misyoner pozisyonunun (erkeğin üstte, kadının altta olduğu, erkeğin ve kadının yüzünün birbirine dönük olduğu) en emniyetli pozisyon olduğu, kadının üstte olduğu cinsel ilişki pozisyonunda ise penil fraktür riskinin

en fazla olduğu saptanmıştır (27,36). Cinsel ilişki esnasında kadın erkeğin üzerinde iken, erekte penisin üzerine kadının tüm ağırlığı baskı yaptığında veya erekte penis vajenin dışına kaydığında-çıkıldığında, istemdişi olarak erekte penis kadının perinesine veya simfizis pubisine doğru itildiğinde koital travma meydana gelebilmektedir. Yine, kadının üstte olduğu pozisyonda kadının ani kıvrak bir hareketi ile penil dorsal vende de travma meydana gelebilmektedir (37). Kadının üstte olduğu pozisyonda, kadın genellikle hareketi kontrol etmektedir, dolayısıyla erkek pasif haldedir. Kadının vücut ağırlığı erekte penisin üzerine binmektedir. Penis, yanlış ayarlanmış bir penetrasyonla vajene girdiğinde ise kadın penis üzerine oturup kalkma hareketini durduramamaktadır. Tersine, cinsel ilişki sırasında hareketin erkeğin kontrolünde olduğu misyoner pozisyonunda ise erkek, penisi vajenin dışına istemdişi olarak kayıp perineye veya simfizis pubise çarptığında ağrı duyacağından, ağrıyı minimize etmek amacıyla penetrasyon işlemi durdurma konusunda daha fazla şansa sahip olabilmektedir. Olguların %60'ında istemdişi olarak, cinsel ilişki esnasında kadının üstte olduğu pozisyonda meydana gelmektedir (38). Koital fraktürlerin çoğu, heteroseksüel cinsel ilişki sırasında gayriihtiyari bir şekilde oluşmaktadır. Oral seks veya anal ilişki esnasında meydana gelen herhangi bir penil fraktür bildirilmemiştir (14).

Fizyopatoloji

İnsan penisi, 2 korpus kavernozum ve 1 korpus spongiozum'dan oluşan 3 sinüzoidal yapıyı saran multipl fasya tabakalarından oluşmaktadır. Bu fasyalar, en içten dışa doğru, tunika albuginea, Buck fasyası ve Colles fasyalarıdır. 1992 yılında Lue ve ark.larının insan tunika albuginea'sının üç boyutlu yapısını ortaya koydukları ışık ve elektron mikroskopu ile yapılan diseksiyon çalışmalarında; tunika albuginea'nın, kollajen ve elastin'den ibaret, içte sirküler dışta longitudinal doğrultudaki iki tabakalı sıkı, sağlam bir fibroelastik örtü olduğu saptanmıştır (39). İçteki sirküler tabaka, çepeçevre (360°) uniform yapıdadır ve sinüzoidleri destekleyen int-rakavernözal sütunlar vermektedir. Dıştaki tabaka

ise, penil şaft boyunca kollajen demetlerinin dağılımına bağlı olarak farklı lokalizasyonlarda farklı kalınlıkta ve dayanıklılıktadır (300°). Dış tabakada, ventralde saat 5 ve 7 lokalizasyonunda kalınlaşma belirgin iken, penis dorsalinde ise bu kalınlaşma saat 1 ve 11 lokalizasyonunda daha da belirgindir. Böylelikle, tunika albuginea'nın dayanma gücünü, mukavemetini dış tabaka belirlemektedir (en ince yeri, ventrolateral bölgede'dir) (40,41,42). Tunika albuginea'nın iki tabakalı yapısı, penis proksimalindeki bulbospongiöz ve iskiokavernöz yapılardan glans penis içindeki distal ligamentlerin içine kadar ara vermeksizin uzanan bir örtü şeklinde korpusları ve spongiöz yapıyı sarmaktadır. Korpus kavernozumların tunika albuginea'sı, cinsel ilişki esnasındaki tatmin edici bir birleşmeyi gerçekleştirmek için yeterli bir rijiditeyi sağlamak için gerekli olan "fibro-iskelet" bir yapı şeklindedir (39). Tunika albuginea, vücuttaki en sağlam fasyalardan birisi olarak kabul edilmektedir (43,44).

Anatomik olarak flask penis, rölatif olarak kalın tunika albuginea içermesi ve tunikanın yırtılması için bir destek noktasının olmamasından dolayı basınca maruz kaldığında onu internal rüptürden korumaktadır. Penis flask halde iken, tunika albuginea'nın kalınlığı 2 mm'dir. Ereksiyon durumunda ise, 0,25-0,5 mm'ye kadar incelmekte, sertleşmekte ve elastikiyetinde azalma meydana gelmektedir (45). Erekte penisin içerisindeki basınç, yaklaşık olarak 100 mmHg'lik bir arteriyel basınca sahiptir (46,47). Dolayısıyla erekte penis, travmatik yaralanmalara daha hassas olmakta, daha dayanıksız hale gelebilmektedir (2,48,49,50).

Tunikal yaralanmaların nedeni, genellikle penisin künt bir güce maruz kalması veya penisin bükülmesidir (5,25,47,51,52). Tunika albuginea rüptürü için yaklaşık olarak 1500 mmHg gibi bir basınca gereksinim vardır. Tunika albuginea'nın dayanma gücü, intrakavernozal basınç 1500 mmHg'yi aşana kadar herhangi bir rüptüre karşı dirençlidir. Akut, ani oluşan yüklenme esnasında intrakavernözal basıncın kısa süreli belirgin bir artışı sonucunda, 0,25 mm'ye kadar incelen, gerilen tunika albuginea'nın doku bütünlüğü olumsuz olarak etkilenmekte ve sıkıca tıkanmış olan korpuslarda 1500 mmHg'yi aşan bir basınç

oluşturabilmektedir. Sonuç olarak, aşırı bir şekilde incelmış olan tunikanın gerilme gücü, dayanma sınırı aşıldığından dolayı erekte penis, herhangi bir yaralanmaya karşı daha hassas hale gelmekte ve rüptür oluşabilmektedir (13,53). Örn. erekte penis, anormal bir şekilde bükülürse, intrakavernözal basınç tunika albuginea'nın dayanma gücünü ani bir şekilde aşarak genellikle de penisin proksimal kısmında transvers laserasyon meydana gelmektedir. Muhtemelen, cinsel ilişki esnasında erekte penisin üzerine akut bir şekilde yük binmesi sonucunda, erekte penisin baş kısmında teğetsel bir travmatik zorlanma meydana gelmekte ve penil şaftın ciddi bir şekilde ventrale doğru konveks olarak bükülmesine sebep olmaktadır. Penisin dorsal yüzündeki nörovasküler demetin penil şaftın dorsal kısmının tunika albugineasını korumasından dolayı, dorsal yöne doğru bir konveks bükülme daha az olarak meydana gelmektedir. Aynı mekanizmanın korpus spongiözümün da kolaylıkla yırtılmasına (%10 ila 20 olasılıkla) yol açabileceği tahmin edilmektedir (20).

Tunika albuginea'nın daha önceden perivasküler lenfositik infiltrasyonu, inflamasyonu ve fibroskleroza gibi durumlarının varlığı, erekte penisin rüptüre yatkınlığını arttırmaktadır. Böylece, önceden geçirilmiş tunika travmalarının, sağlıklı bir tunika için gereken rüptür basıncından daha düşük basınçlarda rüptür oluşabilmesine bir yatkınlık sağlayabileceği ileri sürülmektedir (19,45,54).

Fraktür sonrası, korpus kavernozumlarda meydana gelen kanama, kavernozaal yapıları saran dokuların içerisine sızarak, yayılarak, genellikle sağlam kalan Buck fasyasının altında bir hematoma oluşturmaktadır (43). Tunika albuginea rüptürleri, genellikle tek taraflı ve penis köküne yakın bir yerde, dorsal, ventral veya lateral penil şaftta oluşmaktadır (14,55). Cinsel ilişkiye bağlı olarak oluşan tunika rüptürleri genellikle penisin ventral yüzünde lokalizedir (42,56). Rüptür bölgesi çoğunlukla proksimal korpus düzeyinde meydana gelmesine rağmen korporal yapıların herhangi bir yerinde de oluşabilmektedir (14,31).

Penil fraktüre bağlı olarak oluşan tunikal laserasyonlar, genellikle korpus kavernozumun longitudinal eksenine transvers olarak meydana

gelmektedir. Longitudinal yırtıklar ise genellikle transvers yırtıkların uzantısı olarak oluşmaktadır. Gerçek longitudinal yırtıkların çok nadir olarak oluştuğuna inanılmaktadır (57). Nedeni bilinmemekle beraber, PF olgularının çoğunda yaralanmalar %75 gibi bir oranda sağ korpus kavernozumda gözlenmektedir (14,18,31,46). Bunun nedeni tam olarak açıklanamamasına rağmen, Ateyah ve ark.ları, sağ elini kullanan erkeklerin masturbasyon gibi olaylarda penisi sola doğru manüüpülasyon yaptıklarını dolayısıyla sağ tarafta yırtıkların daha fazla gözlendiğini ileri sürmüşlerdir (53). Penil shaftın distal üçte birinde daha fazla görüldüğü bildirilmesine karşın, proksimal penil shaftta daha sık gözlendiğini belirten yayınlar da mevcuttur (16,25).

Bilateral korpus kavernozum yaralanmaları, PF olgularının %4 ila 10'nunda bildirilmektedir (58,59).

Korpus kavernozum yırtılmalarına uretral yaralanmaların eşlik etme oranı, Amerika Birleşik Devletlerinde %20-38, Ortadoğu ve Asya'da ise %0-3 arasında değişmektedir (60,61). Periuretral fibrozis veya uretral striktürler, uretrayı daha rijid yaptığından dolayı PF esnasında uretra, yırtılmaya daha yatkın hale gelebilmektedir (62). Uretral yaralanmalar, bilateral korpus kavernozum yaralanmalarının olduğu olgularda daha sık gözlenmektedir ve yırtıklar genellikle parsiyel olmasına rağmen, nadir de olsa komplet uretral kopmalar da görülebilmektedir (42,63,64). Ayrıca, ventral tunika albuginea yırtığının varlığı, eşlik eden bir uretral yaralanmanın da olması riskini güçlü bir şekilde arttırmaktadır (63).

Tunika albuginea rüptürü sadece ereksiyon esnasında olmamakta, penis normal flask durumda iken de oluşabilmektedir. Flask haldeki peniste benzer şekildedeki laserasyonlar, spor yaralanmaları veya ateşli silah yaralanmalarının bir sonucu olarak da meydana gelebilmesine rağmen, yaralanmanın farklı doğası nedeniyle flask penis yaralanmaları "fraktür" olarak adlandırılmamaktadır (5,65).

Klinik

Penil fraktürlü hastalar, travmanın oluş şekli ve yerinden kaynaklanan utanma duygusundan dolayı,

tedavi için hastaneye gitmeye genellikle gönülsüzdür ve fraktürün nedeni hakkında konuşmaya istekli değildirler. Penil fraktürlerin tanısı, kendine özgü klinik özelliklerinin bulunması nedeniyle çoğu kez anamnez ve fizik muayene bulguları ile konulmaktadır.

Bu hastalar tipik olarak, cinsel ilişki veya masturbasyon gibi cinsel oyunlar esnasında erekte penisin ani olarak güçlü bir şekilde açılması, bükülmesi sonucunda erekte penisten bir "çatlama", "çatırdama" sesi duyduklarını belirtmektedir (16). Bazı hastalar ise, bir buğday sapının veya bir cam çubuğun çatırdamasına, kırılmasına benzer bir ses çıktığını söylemektedir (14).

PF sonrası, peniste hızlı bir şekilde oluşan detümesansı takiben, akut şişlik, ağrı ve derialtı yaygın kanama sonucunda penil deformite meydana gelmektedir.

Penil shafttaki lokalize olan şişlik, büyüyen hematoma nedeniyle hızla genişlemektedir. Fraktür sonrası oluşan hematomun ekstremitasyonunun boyutunu ve dağılımını genital organların fasya tabakaları belirlemektedir. Eğer Buck fasyası sağlam kalmışsa, ekstremitasyon penil shaft boyunca sınırlı kalmaktadır ve tipik "**patlıcan deformitesi**" (**eggplant deformity**) şeklindeki ovoid görünümlüdür. Lokalize penil şişliğin, renk değiştirmesinin ve fraktürün tersi yönüne doğru deviasyonunun kombine olarak ifade edilmesini kapsamaktadır (16,66). Eğer Buck fasyasında da yırtılma oluşmuşsa, ekstremitasyon Colles fasyasının sınırlarına kadar uzanacaktır. Tipik görüntü, Buck ve Dartos fasyalarında yayılan kanın birkaç saat sonra skrotal, perine ve suprapubik boşluklara da yayılarak karın alt duvarına kadar uzanması sonucu "**kelebek tarzı**" perineal hematoma oluşacaktır (**butterfly shaped**) (16,67,68).

Ağrı, minimal düzeyden ciddi düzeylere kadar değişebilmektedir. Ağrı düzeyi, yaralanmanın derecesi ile genellikle doğru orantılı değildir (66). Rüptür bölgesi, korporal yapıların proksimal kısmının yan taraflarında daha sık oluşmasına rağmen, korporal yapıların herhangi bir bölgesinde meydana gelebilmektedir ve de buna bağlı olarak değişik karakterdeki şişliklerle karşımıza çıkabilmektedir. Penisin elle muayenesi sonucunda,

yırılma bölgesinin üstünde oluşan hematomun palpasyonu ile korporal yırtılmanın olduğu bölge sıklıkla saptanabilmektedir. Penil derinin altında, rüptüre bağlı olarak gelişen palpabl, sert ve immobil hematomu tarif etmede, **“Rolling sign”** bulgusu, tabiri kullanılmaktadır (69). PF'ye bazen uretranın parsiyel veya komplet rüptürü veya dorsal ven, dorsal arter veya dorsal sinir yaralanması da eşlik edebilmektedir (52).

Semptom ve Bulgular

Penil fraktür tanısı, genellikle, öykü ve fizik muayene ile konulmaktadır. Tipik olarak öyküde, cinsel ilişki esnasında rijid, erekte peniste ağrı ile birlikte bir çatlama, patlama, çıtırdama sesi işitme ve bu sesi takiben hızlı bir penil detümesans ile peniste şişme ve ekimoz oluşması vardır.

PF'nin sık görülen semptom ve bulguları:

- a. Çatlama, patlama sesi işitme,
- b. Ereksiyonun hemen kaybı (hızlı detümesans),
- c. Ağrı,
- d. Şişlik,
- e. Penil ekimoz,
- f. Hematom (Kelebek tarzı veya patlıcan deformitesi tarzında),
- g. Uretra'da kan görülmesi,
- h. Tunika albuginea'daki rüptüre bağlı açıklığın palpe edilmesi (Rolling sign).

Hastalar tipik olarak bir “klik” (çıtılama) sesi işitmektedir. Bu sesi takiben, ani ereksiyon kaybı ve şiddetli bir lokal ağrı ile birlikte karakteristik özellikleri olan bir hematom oluşmaktadır. PF sonrası peniste meydana gelen görüntüye “Patlıcan deformitesi” denilmektedir (bir tarafa bükülmüş, akut şişlik-ödem ve mor renkli ekimotik penis) (“eggplant” veya “aubergine” bulgusu) (7,70). Penis, hematoma kitle etkisine bağlı olarak yırtığın aksi tarafına doğru bükülerek garip bir şekil almaktadır (42).

Öykü ve fizik muayene bulguları, penil fraktür tanısını koymada genellikle yeterli olmaktadır. PF dışındaki diğer penil yaralanmalarda klinik tablo, genellikle detümesans ile birlikte görülmediğinden PF'den ayırt edilebilmeleri mümkün olabilir

mektedir (6). Bununla beraber, şüpheli olgularda nadir de olsa görüntüleme yöntemlerine gereksinim olabilmektedir (71).

Uretral Yaralanma

Kavernözal tunika albuginea'nın yırtılması ile oluşan PF'ye, korpus spongiosum veya uretra yaralanmaları da %10 ila 22 oranında eşlik edebilmektedir (30,72). Uretral yaralanma sıklığı, fraktür bölgesine uretranın yakınlığı ile yakın ilişkilidir. Dorsal yüzde oluşan korpus kavernozum fraktürlerinde uretral yaralanma olasılığı çok düşüktür. Bilateral korporal rüptürün olması, potansiyel bir uretral rüptür olasılığını ekarte etmek için hemen araştırılma yapılmasını gerektirmektedir. Çünkü, bilateral korporal rüptürlerdeki uretral yaralanma olasılığı tek taraflı korporal rüptürlere göre daha fazladır (66,70). PF esnasında uretral yaralanma oranları, farklı etnik ve kültürel yapıdaki toplumlarda oldukça değişkendir. Örneğin, Avrupa ve Amerika'dan bildirilen serilerde uretral yaralanma oranları %14-38 arasında değişmekte iken, Asya ve Orta doğu'dan bildirilen serilerde %0 ila 3 arasındadır (2,25,27,31,73,74). PF'li hastalarda eşlik eden uretral yaralanmanın oranlarının ABD ve Avrupa ile Orta doğu ve Asya'da bu denli farklı olmasının sebebi belki de penil fraktürün meydana geliş nedenlerinin farklı olmasındandır (19,75,76). Uretral yaralanma, cinsel ilişki esnasında meydana gelen penil fraktür olgularında, diğer nedenlere bağlı olarak oluşan PF olgularına nazaran daha sık gözlenmektedir. Neden olarak da, cinsel ilişki esnasında masturbasyondan daha fazla bir gücün penise uygulanmakta olduğu ileri sürülmektedir (7,25,76,77).

Hematüri, meada kan ve işeme semptomlarının varlığı, sıklıkla bir uretral yaralanmanın işareti olmasına rağmen, bu bulguların yokluğu bir uretral yaralanma olasılığını ekarte ettirmemektedir (72). Dizüri, işeme zorluğu (üriner retansiyon) ve gross hematüri, eksternal uretral meada kan, PF'li olgularda seyrek görülmesine rağmen, eşlik edebilen potansiyel uretral yaralanmanın birer göstergeleri olduğundan araştırılması, sorgulanması zorunludur. Penil fraktüre uretra yaralanmasının da eşlik ettiğinin en kuvvetli göstergesi, eksternal

uretral mea'da kan gözlenmesidir (32,78). Uretra yaralanması şüphesi olan olgularda, korpus kavernozumda havanın varlığı, uretral yaralanmanın indirekt bulgusudur (79).

Tıbbi literatürde, penil travmalar sonucu korpus kavernozumlarında bir rüptür oluşmadan da uretral laserasyonların meydana geldiği olgular bulunmaktadır (36,80). İzole uretral yaralanmaların olduğu böyle olgulardaki klinik semptomlar, tipik penil fraktür olgularındaki semptomlardan farklıdır (çatlama sesi duymama, penil deformite ve ele gelen penil defektin olmaması gibi) (36). Kamdar ve ark.ları, uretra yaralanma olma olasılığı yüksek olan olgularda operasyon odasında mesaneye kateter yerleştirmeden önce fleksibl sistoskop ile incelemeyi önermişlerdir. Böylelikle, kateter yerleştirmeden önce uretra mukozasının muayenesi ve varsa uretral rüptürün boyutunun görülebileceği vurgulanmıştır (76).

Tanı

PF'nin tipik öyküsü ve klinik bulgularının olmasından dolayı tanıyı doğrulamak amacıyla daha kapsamlı bir radyolojik değerlendirmeye nadiren gereksinim duyulmaktadır. Tanı, çoğunlukla klinik semptom ve bulgularla konulmaktadır. Fizik muayene ile; penil şişlik, ekimoz, penil deviasyon ve penil shaftın palpasyonunda anlamlı bir hassasiyet ortaya konulabilmektedir. Penil rüptür, genellikle tek taraflı olmasına rağmen nadiren bilateral de gözlenebilmektedir. Rüptürün lokalizasyonu, travmanın şekline bağlı olarak penil shaftın herhangi bir bölgesinde (dorsal-ventral-lateral, proksimal-distal) oluşabilmektedir. Rüptürün boyutu genellikle 1-3 cm arasında değişebilmektedir (74).

PF sonrasındaki bulgular karakteristiktir. Ani başlayan bir ağrı, penisin hızla sönmesi (detümesans), şişlik, ekimoz, travmanın ters istikametine doğru penis deviasyonunun eşlik ettiği bir yırtılma, patlama veya çatırdama sesinin duyulması tipiktir (2,81,82). Ciddi düzeyde bir ağrı, ani bir ereksiyon kaybı ve değişik düzeylerde hematom sıkça gözlenmektedir (83,84).

Rüptür bölgesinin yeri, karakteristik olan "**Rolling bulgusu**" ile belirlenebilmektedir. Pal-

pabl bir tunikal defekt ve yırtık muayenede saptanabilmektedir. Rolling bulgusu, fraktür bölgesinde, buck fasyasının altında göze çaracak bir şekilde ayırık, düz, fikse, hassas, sert bir yumru şeklinde lokalize olarak hapsolan kan pıhtısından ibaret bir muayene bulgusudur (14,25,85,86,87). Bazı olgularda, Buck fasyasının da yırtılmasından dolayı kan, fasyal planlar boyunca skrotum ve pubik bölgeye yayılabilmektedir. Böyle olgularda "Rolling" bulgusu daha az yardımcı olmaktadır.

1935-2001 yılları arasındaki literatürde bildirilen tüm penil fraktür olgularını irdeleyen bir çalışmada (14), çoğu Akdeniz ülkelerinden bildirilen 183 makalede 1331 olgu saptanmış. En büyük seri, 172 hastayı içeren Zargooshi'nin serisidir. En sık PF nedeni olarak, koitus ve özellikle de masturbasyonu kapsayan penil manipulasyon'lar bildirilmiştir. Hastaların çoğunun 30'lu yaşlarda olduğu gözlenmiştir. Literatürde bildirilen olgularda tanı, genellikle klinik olarak konulmuş. Cinsel ilişki, masturbasyon veya erekte penisin elle bükülmesi (taqaandan) esnasında, çatlama veya patlama sesinin işitilmesi, ağrı, hızlı detümesans, şişlik ve ekimozun olmasının, grade B düzeyinde kanıt gücüne sahip olduğu belirtilmektedir (AUA kılavuzu 2017.) (71,85). PF'ye yakınlığı arttıran faktörler olarak, koitus veya masturbasyon esnasında aşırı güç uygulama ve tunika albuginea'nın fibrozisi bildirilmiştir (46,84,85). PF'nin karakteristik öyküsü ve fizik muayene bulguları, penil fraktür tanısını için genellikle yeterli olmasına rağmen, patognomik değildir. "Patlama, çatırdama" sesinin duyulmasının yetersiz olduğu veya yavaş bir şekilde penil detümesansın geliştiği olgularda, yüksek oranlarda yalancı pozitif PF tanıları konulabilmektedir. Böyle olgularda, ilave preoperatif tanı çalışmalarının yapılması yararlı olabilmektedir (88).

Travma sonucunda dorsal penil damarların kanaması, PF'ye benzer klinik tabloya yol açabilmekte, PF'nin bulgularını taklit edebilmektedir. Yüzeysel veya derin dorsal penil ven veya arteri travmaya uğrayabilmekte ve tunikal rüptürü taklit edebilen semptomlara neden olabilmektedir. Bu tür olgularda, fizik muayenede hızlı bir detümesans, ağrı ve tunikal rüptürün karakteristik sesi gözlenmemektedir. Oluşan ekimozun boyu-

tu, gerçek tunikal rüptürde gözlenen ekimozdan daha az olmaktadır.

Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile PF tanısı çoğu kez doğrulanabilmesine rağmen, bazı olgularda görüntüleme yöntemlerinin yardımı gerekebilmektedir. Kavernoziyografi, retrograd uretrografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi veya magnetik rezonans görüntüleme gibi farklı tanı yöntemleri, şüpheli olgularda tunika albuginea'nın laserasyonlarını saptayabilmekte veya tunikanın sağlam olduğu güvencesini verebilmesine rağmen (6,81,89,90), bunların hiç birisi tanıyı kesin olarak doğrulama özelliğine sahip değildir (48,81,91).

PF ile ilişkili diğer bir yaralanma da uretra rüptürüdür. PF'ye eşlik eden bir uretra yaralanmasından da şüpheleniliyorsa, dikkatli bir uretrosistoskopi veya retrograd uretrografi ile uretral yaralanmanın değerlendirilmesi gerekmektedir. Fleksibl sistoskop, anestezi altındaki eksplorasyon veya tamir esnasında uretral defektin saptanması amacıyla kullanılabilir (17).

Uretroskopi ve retrograd uretrografi, uretranın preoperatif değerlendirilmesi için en sık kullanılan metodlardır (81). Tanıda bu yöntemlerin birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır. Retrograd uretrografi veya sistoskopi kararını cerrah işlemin süresini ve eldeki ekipmanlarının kullanılabilirliğine bakarak vermelidir.

Kavernoziyografi ve uretrografi'ye genellikle gereksinim olmamasına rağmen, Pariser ve ark. ları, PF'li hastaların %55'inin, uretral yaralanma açısından preoperatif olarak değerlendirilmeye gereksinim gösterdiğini ve hastaların %21'inde uretral yaralanma saptandığını bildirmişlerdir (75). Uretranın preoperatif olarak değerlendirilmesinde, en sık olarak fleksibl sistoskopi ve retrograd uretrografi kullanılmaktadır (75).

PF esnasındaki herhangi bir uretral yaralanmanın sekelinin, uretral striktür ve psödodivertikül olduğu belirtilmiştir (92,93).

İdrar analizi ise, belirgin olmayan bir uretral yaralanmanın göstergesi olduğundan mikroskopik hematürinin olup olmadığının değerlendirilmesi açısından yapılmalıdır. Buna rağmen, uretral yaralanma açısından pozitif öngörücü değeri ise sa-

dece %50'dir (19,46). Çoğu kez, uretraya bir foley kateter yerleştirilerek yapılan dikkatli bir cerrahi eksplorasyon, herhangi bir uretra yaralanmasının saptanmasını ve tedavi edilmesine olanak verebilmektedir. Kamdar ve ark.ları, pratik bir çözüm olarak, zaman kaybı olmaksızın, PF'nin cerrahi olarak tamiri amacıyla hasta operasyon masasına alındığında fleksibl sistoskop ile uretranın direkt görüş altında değerlendirilmesini önermektedir (76).

PF'li hastalarda Tanısal Yaklaşım Algoritması

1. Travmanın nedeninin sorgulanması,
2. Semptom ve muayene bulguları,
3. Lezyonun bölgesinin saptanması,
4. Uretral tutulumun olup olmasının ortaya konulması,

Tanı Yöntemleri

Penil fraktürün literatürdeki sporadik tarzda bildirimleri, nadir bir travma olduğu izlenimini vermektedir. Bu nedenle, tanı yöntemlerinin değeri ve gerçek rolü şüphelidir ve tam olarak belirlenmiş değildir. Bu yöntemlerin, sadece tedaviyi geciktirdiğini ve potansiyel olarak kötü sonuçlara yol açtığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (59,94,95).

Ahmadnia ve ark.ları, retrograd uretrografinin zaman kaybına yol açtığını, maliyet-etkinlik açısından uygun olmadığını ve sadece uretroraji veya gros hematüri varsa gerekli olduğunu vurgulamıştır (94). Bununla beraber, Pavan ve ark. ları ise, uretral tutulum olup olmadığını saptamak, hasarın boyutunu ve bölgesini değerlendirmek, tanıyı konfirme etmek suretiyle uygun cerrahi müdahale planını yapmak için radyolojik araştırmanın önemli olduğunu ileri sürmüştür (96).

Retrograd Uretrografi

Retrograd uretrografinin çabuk çekilebilmesi, pahalı olmaması ve risk durumunun çok az olması da göz önüne alındığında, şüpheli durumlarda çekilmesi önerilmektedir (16). Buna rağmen, retrograd uretrografinin duyarlılığı %100 değildir ve yalancı negatiflik oranı %15'dir (mukozanın sağlam olduğu küçük yırtıklar, aşırı kan pıhtısı

veya işlem sırasında kullanılan kontrast madde miktarının yetersiz olması gibi nedenlere bağlı olarak) (48,59,76). Derouiche ve Jack, gross hematüri ve mikroskopik hematürinin, olguların sadece %50'sinde uretral yaralanmayı işaret ettiğini ileri sürmüşlerdir (19,46). Mesaneyi drene etmek için ise, uretral kateter yerine suprapubik sistostomi önermişlerdir (uretral yaralanma riskinden kaçınmak için). Uretral yaralanmaların korporal yaralanma gibi aynı bölgede lokalize olma eğiliminden dolayı, invaziv tanı yöntemlerine gerek olmadığı da vurgulanmıştır (19,24,97).

Sonuç olarak PF olgularında, zaman kaybına neden olabilmesi ve doğruluk oranlarının çok yüksek olmaması gibi nedenlerle retrograd uretrografi'nin gerekli olup olmadığı hala tartışmalı bir konudur. Klinik semptom ve bulguların dikkatli bir şekilde yorumlanması ile uretrografiye gereksinim azalmaktadır. Uretral yaralanmadan şüphelenilen PF olgularında eksplorasyon anında kateter yerleştirmeden önce intraoperatif fleksibl sistoskopi ile uretranın değerlendirilmesi günümüzde artık birçok merkezde rutin olarak yapılmaktadır.

Kavernozografi

Penil fraktür şüphesi olan tüm olgularda rutin kavernozografiyi öneren yazarlar bulunmasına rağmen, günümüzde çoğu olguda buna gereksinim duyulmamaktadır (78,81,98,99). Sadece, geç başvuran olgularda veya klinik bulguların çelişkili olduğu nadir olgularda başvurulması gerektiği genel kabul gören görüştür (16,100). Kavernozografi'nin, tanıyı desteklemede ilave bir faydası gösterilememiştir.

Kavernozografi Çekimi: (16,59,78)

1. ½ veya ¼ oranında izotonik ile sulandırılan 15 ila 70 ml'lik noniyonik kontrast madde, (önerilen kontrast madde, genellikle Meglumün diatrizoat ve Sodyum diatrizoat'dır [Urografin, Urovist, Urovison) floroskopi altında doğrudan tutulmamış korporal yapının içine enjekte edilir.
2. Her iki korporal yapı ilaçla dolana kadar enjeksiyona devam edilir,

3. Tümesans değişiklikleri gözlenir,
4. Antero-posterior ve oblik grafiler birkaç dakika aralıklarla alınır,
5. Erken filmler; dolun defektlerini ve şüpheli hematoma bölgelerinde ekstravazasyonu gösterebilmektedir. 10. dk gibi geç alınan filmler ise, gecikmiş ekstravazasyonu ortaya koymak amacıyla çekilmelidir.

İntraoperatif kavernozografi'de ise, aynı işlem operasyon masasında uygulanmaktadır (34). Kavernozografi, anestezi altında veya anestezisiz çekilebilmektedir.

Kavernozografiyi sınırlayan etmenler:

1. Ağrılı olması,
2. Zaman alması,
3. Uzmanlık istemesi,
4. Ekipmana gereksinim olması,
5. Tedavinin gecikmesine neden olması,
6. Yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olması.

Kavernozografi'nin Potansiyel Komplikasyonları;

- a. Kontrasta bağlı alerjik reaksiyonlar,
- b. Enfeksiyon,
- c. Priapizm,
- d. Ekstravaze olan kontrast maddeye bağlı kavernözal dokularda fibrozis gelişme riski.

Bu nedenlerden dolayı çoğu yazar, PF tanısının klinik bulgulara dayandırılarak konulması gerektiğini vurgulamaktadır (14,34,73,79,101,102,103).

Ultrasonografi (USG), ucuz ve noninvaziv bir yöntem olmasına karşın yapanın tecrübesine bağlıdır. PF olgularının nadir olması nedeniyle görüntülerin yorumunda güçlükler bulunmaktadır (91,104). Günümüzdeki gelişmiş ultrasonlar ise, tunika albuginea'daki yırtığın varlığını ve bölgesini saptamada uygun bir yöntemdir ve atipik bir anamnez ile başvuran olgularda tanıyı doğrulamada yardımcı olabilmektedir. Penis, ses dalgalarını engelleyen kemik veya hava içermemesi ve kolaylıkla ulaşılabilir olması nedeniyle USG ile görüntüleme için ideal bir yapıya sahiptir. Korporal yapılar ve tunika albuginea arasındaki arayüz kes-

kin hatlarla ayrıldığından dolayı, USG ile net bir şekilde gösterilebilmektedir. USG ile, korpus kavernozumlar, kavernoözal arterler, tunika albuginea ve korpus spongiozum kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Korpus kavernozum, uniform olarak hipokoik ekojeniteye sahip iken, tunika albuginea ise korporal yapıları kuşatan ekojenik örtü olarak izlenmektedir. Korpus spongiozum ise daha yüksek ekojeniteye sahiptir. USG, PF olgularında tunika albuginea'nın ekojenik hattındaki bozulmaya yol açan yırtık bölgesini saptayabilmektedir (105). Hiperekojenik hatta bir defekt veya hematomun varlığı penil fraktürü işaret edebilmektedir. Yırtığın küçük olduğu olgularda ise artmış vaskülarite gözlenebilmektedir. Ayrıca, intra veya ekstratunika hematomların saptanmasında da yardımcı olabilmektedir (106). USG'nin dezavantajı, sadece tecrübeli kişilerce yapılmasını gerektirmesidir. Penisin özellikle pandüler kısmındaki doku kontrastı yetersiz olduğundan PF'yi dışlayıcı negatif bulguları bulunmamaktadır. USG ile muayenede, rüptür bölgesindeki ödem ve kan pıhtılarının olması ve hastanın ağrı çekmesi gibi nedenler, görüntülerin doğru bir şekilde değerlendirilememesine sebep olabilmektedir. Bu nedenle, tunika albuginea'nın küçük laserasyonları tecrübesiz radyologlar tarafından atlanabilmektedir (16). Büyük tunikal yırtıkları ve hematomları saptama oranları ise, %86'dır (104,107).

Renkli doppler USG ile penil travmaların değerlendirilmesinde ise, hematoma ve penil vasküler yapılar arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye izin verdiği için dolayı, PF'de daha doğru tanı konulması mümkün olabilmektedir (108).

Penisin anatomisi ve damarları doppler USG ile doğru bir şekilde gösterilebildiğinden, lezyonun doğası ve boyutu çoğu olguda tam olarak ortaya konulabilmektedir (79). Doppler USG, tunika albuginea'nın ekojenik hattının kesintiye uğradığı yeri saptayarak lezyonun lokalizasyonunu saptayabilmektedir (79,109).

Renkli doppler USG'nin tüm bu olumlu özelliklerine rağmen, yalancı negatif sonuçlarının olduğunu, ödem veya hematoma varlığında yorum güçlüklerinin daha da belirgin olduğu unutulmalıdır (14,79,104).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI), yumuşak dokulardaki patolojik değişiklikleri göstermede bariz bir üstünlüğe sahiptir (89,110,111). MRI, dartos fasyası altında sınırlı olan hematoma ve korpus kavernozum rüptürlerini tanımadaki belirleyici rolünden dolayı, yalancı penil fraktürleri doğru bir şekilde saptayabilmektedir (90). MRI, tunika albuginea'dan kavernoözal yapıların vasküler sinüzoidlerini ayırt edebilme özelliği nedeniyle ultrasonun yetersiz kaldığı, hafif semptomlarla başvuran şüpheli PF olgularında düşünülmelidir (89,112).

MRI, şüpheli PF olgularında klinisyene şu iki sorunun yanıtını bulmada yardımcı olabilmektedir: 1. Tunika albuginea'da herhangi bir lezyonun olup olmadığı? 2. Varsa da, lezyonun yeri?

Cerrahi müdahaleye gereksinimin olup olmadığını saptamada en önemli faktör, tunika albuginea'nın bütünlüğüdür. Rüptürün ciddiyetinin ve lokalizasyonunun doğru bir şekilde saptanması, cerraha insizyonun yeri ve boyutu hakkındaki kararını vermesine yardımcı olması açısından önemlidir (113). PF olgularında MRI, lokalize korporal yaralanmalarda USG'ye nazaran daha doğru tanı koydurucu bir yöntem olmasına rağmen, fiyatı ve zaman kaybına neden olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Klinik olarak penil fraktürün tanısı net olarak ortaya konulamıyorsa;

1. AUA kılavuzları; penil USG'yi, USG bulguları da şüpheli ise MRI'yi önermektedir. MRI, pahalı olması ve zaman alması nedeniyle ilk basamak değerlendirmede önerilmektedir (71).
2. EAU kılavuzu ise, kavernozoğrafi, ultrason ve MRI'yi ayırım yapmaksızın olgunun durumuna ve cerrahın tercihine bağlı olarak önermektedir.

Klinik ve radyolojik görüntüleme yöntemleri, PF tanısında şüpheli uyandırıyor ise cerrahi eksplozasyon yapılmalıdır. Klinisyen; uretral me'da kan, gross hematüri veya işeme güçlüğü olan PF'li hastalarda eşlik eden uretral bir yaralanmanın olup olmadığını da operasyon sırasında mutlaka araştırmalıdır (kanıt düzeyi B, AUA kılavuzu 2014) (71,85).

Penil Fraktürü Taklit Eden Erekte Penisin Diğer Yaralanmaları

Penil fraktürlerin çoğunda tipik öykü ve tanı koydurucu fizik muayene bulguları bulunmasına rağmen, PF için yapılan bazı eksplorasyonlarda nadir de olsa tunikal rüptür saptanamayabilmektedir (78). Hızlı bir detümesansın meydana gelmediği veya klasik çatırdama sesinin eşlik etmediği ama PF olduğu düşünülen olgularda, genellikle eksplorasyonda PF açısından negatif bulgularla karşılaşılmaktadır (88).

Penisin damar-sinir demetinin, küçük damarlarının ve yumuşak dokularının yaralanmaları, cinsel aktivite veya masturbasyon gibi penil manipülasyonlar esnasında meydana gelebilmekte ve PF'ye çok benzeyen klinik semptom ve bulgulara yol açabilmektedir. Penil fraktürü taklit eden bu tür yaralanmalar, klinik semptom ve bulgular açısından gerçek penil fraktürlere benzemesine rağmen, genellikle fraktür anında duyulan çatırdama sesinin duyulmaması, tunikal defektin olmaması ve detümesansın yavaş yavaş oluşması ve travma sonrası yeni ereksiyonların oluşabilmesi gibi bulgularla ayırt edilebilmektedir (114,115). Bu lezyonların ayırıcı tanısı için genellikle ya cerrahi eksplorasyona veya spesifik testlere gereksinim duyulmaktadır.

Vasküler penil yaralanmalar, akut penil travmaların nadir sebeplerindedir ve tunika albuginea'da herhangi bir yırtık olmamasına karşın penil fraktürlerle karıştırılabilmektedir. Penil yüzeysel dorsal venin, derin dorsal venin, dorsal arterin ve nonspesifik dartos kanamaları bu kapsamda değerlendirilmelidir. Dorsal penil nörovasküler kompleksin zedelenmesinin bir sonucu olarak, **dorsal arter** veya **venin rüptürü**, avülsiyonu, en sık karşın durumdur ve genellikle kaverno-zografi ile korporal rüptürden ayırt edilememektedir (116,117).

Dorsal ven yaralanması en sık görülen penil damar yaralanmasıdır (17,88,116,118). Dorsal ven yaralanmalarının çocukluk çağında sünnet geçirilenlerde daha yüksek gözleendiği iddia edilmiştir. Sünnetin, penil deride daha sıkı bir gerginliğe neden olduğu, cinsel ilişki esnasında gergin olan pe-

nil derinin elongasyonunun venlerin laserasyonu ile sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür (119).

PF'yi taklit eden tüm bu yaralanmalar da genellikle cinsel ilişki esnasında meydana gelmektedir. Penis ereksiyonda iken, yatakta yuvarlanma veya düşme veya masturbasyon esnasında da oluşabildiği bildirilmiştir (29). Hastalar genellikle hematoma, şişlik ve tedrici detümesans semptomları ile başvurmaktadır.

Penisin damarlanması esas olarak, tunika albuginea'nın üzerinde yerleşmiş olan yüzeysel ve derin dorsal venler ile dorsal penil arter'den oluşmaktadır. Penisin derin arteri, korpus kaverno-zumların ortasındadır ve tunika albuginea ile sarılıdır. Derin dorsal ven ve derin dorsal arter Buck fasyasının altında iken yüzeysel dorsal ven Buck fasyasının üzerindedir (120). Dolayısıyla, yüzeysel dorsal ven rüptürüne bağlı olarak oluşan ekimoz, skrotum ve perinenin ciltaltı dokuları boyunca yayılabilmektedir. Derin dorsal ven rüptürüne bağlı olarak gelişen hematoma ise, Buck fasyası sağlam kaldığı müddetçe, Buck fasyasının altındaki alanda sınırlıdır ve penil shaft içerisinde kalmaktadır. (117). Eğer ekimoz skrotum, perine veya pubik bölgeyi de kapsıyorsa, tanının ya Buck fasyası yırtığı ile birlikte olan gerçek penil fraktür olduğu ya da yüzeysel dorsal ven rüptürünün bulunduğu yalancı penil fraktür olduğu düşünülmelidir (121).

Travma anında çatırdama sesinin duyulmaması ve ağrının olmaması durumunda, derin dorsal ven rüptürünü, kaverno-zal yapıların yaralanmasından ayırmak çok zordur (118). Ani gelişen detümesansın varlığı, penil fraktür için önemli bir tanı belirticidir. Yavaş gelişen bir detümesans, korporal yapıların sağlam olduğunun bir göstergesi olabilmesine rağmen penil fraktür sonrası cinsel ilişkiye devam edebilen birkaç olgu sunumu da bildirilmiştir (33,122). Gerçek ve yalancı penil fraktür ayırımında, semptom ve bulgular açısından bazı klinik farklılıklar olmasına rağmen, bu iki durum gözden kaçan tunikal yırtıkların olası geç dönem komplikasyonları ile hala örtüşebilmektedir (123). Bar-Yosef ve ark.ları, 16 PF şüphesi olan olguda hemen cerrahi girişim yapmışlar. 9 hastada tunika albuginea'nın sağlam olduğunu ve patolojik bulgu olarak sadece dorsal ven rüp-

türü gözlediklerini bildirmişlerdir. Bir olguda ise, tunika albuginea ve vasküler yaralanma gözlemlenmediklerini belirtmişler (119). Karadeniz ve ark. ları ise, kavernoziyografi sonrası hemen cerrahi eksplorasyon yaptıkları ardışık 21 hastanın 19'unda, kavernoziyografinin korporal yırttığı saptadığını, geri kalan 2 hastada ise radyolojik tetkikleri normal olmasına rağmen eksplorasyonda derin dorsal ven rüptürü gözlediklerini bildirmişlerdir (81).

Dorsal ven rüptürleri intraoperatif olarak saptandığında bağlanmalıdır ancak eksplorasyon öncesinde saptandığında ise konservatif olarak tedavi edilebilmektedir (59,78).

Penil yüzeysel dorsal venin nadir gözlenen bir inflamatuvar hastalığı olan **Penil Mondor's hastalığı**nın da penil fraktürü taklit edebileceği bildirilmiştir (124).

Penisin suspansuvar ligamentinin rüptürü, PF'dekine benzer bir travmatik cinsel ilişki sonrasında eksplorasyon esnasında saptanmaktadır. Bu tür bir yaralanmada, fizik muayenede bir **"floppy penis"** (sarkık, gevşek penis) varlığının gözlenmesi tanı koydurucu olabilmektedir (125).

PF'nin saptanamadığı diğer negatif eksplorasyon nedenleri ise şunlardır; nonspesifik kanama, izole uretral yaralanma ve standart insizyonlarla saptanamayan proksimal penil şaft yaralanmaları'dır (68,80).

Tedavi

Penis fraktürüne hemen cerrahi müdahale veya konservatif yaklaşım gibi tedavi yöntemleri hakkında bazı tartışmalar bulunmasına rağmen günümüzdeki çağdaş kılavuzlar (AUA ve EAU gibi) hemen cerrahi bir müdahalenin gerekliliğini savunmaktadır (50,71,85).

Cerrahi tedavi yapılmayıp konservatif tedavi alan hastalarda rezidüel penil kurvatur, dirençli hematoma, gözden kaçmış uretral yaralanma ve erektil disfonksiyon gibi istenmeyen sonuçlarla karşılaşılabilir (126,127).

Konservatif Tedavi

Günümüzde sadece korpus kavernoziyumun sağlam olduğu olgularda önerilmektedir. Ancak, akut

künt bir penil travma sonrası korpus kavernoziyumlarda rüptür olmadığını söylemek tanı yöntemleri kullanılsa dahi kolay değildir (102). Travma bölgesine uygulanan buz torbaları, uretral foley kateterizasyon ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı, penil fraktürler için başlangıçta standart bakım olarak kabul görmüştü (128). Bu tedavi şeklinin %30 gibi oldukça yüksek morbidite oranları ile yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir (129). Penil abse, uretral yaralanmanın gözden kaçırılması, ağırlı ereksiyon, erektil disfonksiyon, penil kurvatur ve cerrahi müdahaleyi gerektiren dirençli hematoma gibi komplikasyon oranlarının konservatif yaklaşımlar sonucunda anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (127).

Konservatif yaklaşım;

- a. büyüyen pulsatil hematoma,
- b. enfekte hematoma,
- c. abse oluşumu,
- d. ciddi penil angulasyon,
- e. arteriyo-venöz fistül, ve
- f. erektil disfonksiyon, gibi komplikasyonlarla yakın ilişkisinden dolayı günümüzde gözden düşmüştür (126,130). Konservatif tedavi yöntemleri ile tedavi edilen hastaların hastanede kalış süreleri de anlamlı olarak yüksektir. (ort. 14 gün) (66).

Konservatif tedavi sonrası geç dönemde görülebilen komplikasyonlar ise; fibrozis (%10), angulasyon (%25), peyroni plağına benzer plak (%10), abse, penil doku nekrozu ve erektil disfonksiyon'dur (%62) (24,52,127). Konservatif yaklaşımı savunanlar, PF'nin geç dönem komplikasyonlarını azaltmak amacıyla; kompresyon bandajları, ereksiyonu inhibe eden östrojen içeren ilaçlar, penis sabitleyicileri, antibiyotikler ve fibrinolitik ajanlar gibi ilave tedavi yöntemlerini de konservatif yaklaşımlara eklemişlerdir. Özetle, konservatif tedavi;

1. Antiinflamatuvar/ ağrı kesicileri,
2. Anti-androjenleri,
3. Topikal heparin jellerini,
4. Buz torbaları ile soğuk uygulamayı,
5. Penoskrotal askıları,
6. Sedatifleri, ve
7. Uretral Foley kateter takılarak penil komp-

resyon bandajlarını (herhangi bir penil iskemiyi saptamak veya korumak amacıyla glansın görünmesine izin veren), içermektedir (131). Sonuç olarak, günümüzde PF'de konservatif yaklaşım sadece cerrahi kabul etmeyen hastalara ve kavernoza tunika albuginea'nın rüptürü ile ilişkili olmayan subkutanöz hematomu olanlara önerilmektedir (132).

Cerrahi Tedavi

PF'nin cerrahi yolla tamiri, ilk defa 1936 yılında Fetter ve Gartman tarafından tarif edilmiştir (26). 1980'li yıllarda, cerrahi müdahale sonucu geç dönem komplikasyonlarının %30'lardan %4'lere kadar anlamlı bir şekilde gerilediğinin gösterilmesi ile cerrahi girişim popülerize olmuştur (30,130).

Günümüzde hemen cerrahi tedavi; kısa hastanede kalış oranı, daha düşük komplikasyon oranları, daha iyi sonuçlar ve artmış hasta memnuniyet oranları ile PF'nin standart tedavisi olmuştur (2,42). Fergani adlı araştırmacı, hastanede kalış süresinin sadece tunika albuginea yaralanması olanlarda 1 gün, eşlik eden uretral yaralanmanın da olduğu olgularda ise 5-6 gün olduğunu bildirmiştir (66).

Günümüzdeki çağdaş literatürlerin hemen hepsi hastanın hastaneye başvurusunu takiben hemen cerrahi girişimi öngörmektedir (kanıt düzeyi B, AUA kılavuzu 2017) (71,85). PF'den 48 saat sonra başvuran gecikmiş olgularda da geç dönem sekellerinin gelişme riski artmasına rağmen, hala hemen cerrahi girişim öngörülmektedir (31,68). Cerrahi müdahale ile hastanın kendisini psikolojik olarak daha iyi hissettiği gösterilmiştir (133).

Çalışmaların çoğunda hemen cerrahi müdahale önerilmesine rağmen, yaygın penil ödemin olduğu bazı hastalarda dokuların frajil olmasından dolayı hemen cerrahi müdahalenin özellikle yırtık bölgesinin doğru bir şekilde lokalize edilemediği ve degloving tekniği ile insizyonun yapıldığı olgularda, operasyon anındaki komplikasyon riskinin artabileceği ileri sürülmektedir (134). Böyle olgularda, hemen cerrahi tedavi yerine, gecikmiş cerrahi tamirin daha doğru bir yaklaşım

olduğu vurgulanmaktadır. Enflamasyonlu, ödemli veya yaralanmış dokuların konservatif tedavisi ile ödemin gerilemesi sağlandıktan sonra, degloving veya masif diseksiyona gereksinim kalmadan sekonder olarak doğrudan geç cerrahi tamiri önerilmektedir (135). Travmadan 24 saat sonra başvuran uretral yaralanmanın olmadığı PF'li olgularda, 7-12 günlük konservatif tedavi sonrası lokal anestezi altında cerrahi tamir yapılan 24 hastanın hiçbirisinde, intraoperatif veya postoperatif komplikasyonun gelişmediği ve tüm hastaların cerrahi tamirden 4-6 hafta sonra cinsel aktivitelerine döndüklerini bildirilmiştir (135). Benzer bir şekilde, Naraynsingh ve ark.ları da, yaygın penil ödemi olan PF'li hastalarda, 7-12 günlük bir konservatif tedavi sonrasında ödemin gerilediğini ve sadece yırtık bölgesinin üstündeki hematoma kaldığını ve yırtığın basit bir şekilde kapatılmasıyla tedavinin başarılı bir şekilde gerçekleştiğini bildirmiştir (134).

Cerrahi Teknik

PF'nin cerrahi tamiri;

- a. Buck fasyasının insize edilerek hematoma boşaltılmasını,
- b. tunikal yaralanmanın yerinin ve sayısının saptanmasını,
- c. lokal korporal debridmanı ve salin ile yıkanmasını,
- d. tunikal laserasyonun 3/0 veya 4/0 poliglaktik asit (Vikril) veya poliglaktik asit (Dexan) gibi emilebilir sütürlerle tek tek veya kontinü olarak kapatılmasını,
- e. kanamanın kontrolünü, zarar görmüş herhangi bir damar varsa onun tamirini,
- f. Buck fasyasının longitudinal doğrultuda 3/0 veya 4/0 poliglaktik asit (Vikril) veya poliglaktik asit (Dexan) ile tek tek atılan dikişlerle kapatılmasını,
- g. korpus spongiozumun ve uretranın dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesini, herhangi bir yaralanma var ise, 4/0 poliglaktik asit (Vikril) veya poliglaktik asit (Dexan) gibi emilebilir sütürlerle tek tek atılan dikişlerle kapatılmasını,

- h. Cildin, 4/0 poliglaktik asit (Vicryl) veya poliglikolik asit (Dexan) ile tek tek atılan dikişlerle kapatılmasını, ve
- i. penisin pansumanını, kapsamaktadır.

Spinal veya genel anestezi altında yapılmalıdır. Preoperatif olarak antibiyotik başlanmalıdır. Sirkumsizyon (sünnet insizyonu), midline peno-skrotal, inguino-skrotal ve lateral insizyon gibi birçok insizyon şekli tanımlanmasına rağmen, insizyonun tipi ve lokalizasyonu cerraha bağlıdır (76). Çoğu cerrah, tunikal yırtığı lokalize etmek ve tamir etmek amacıyla degloving sirkumsizyon subkoronal insizyonları (sünnet insizyonu) tercih etmektedir (2,16,25,59,136). Penil deri ve dartos fasyası, subkoronal mesafeden yapılan çepeçevre sirkumsizyon insizyonunu takiben penis köküne kadar degloving edilmelidir. Sirkumsizyon insizyonu (sünnet insizyonu), korpora ve uretranın dikkatli bir şekilde ve bütünüyle değerlendirilmesine izin vermektedir. Subkoronal degloving insizyonu (sünnet insizyonu), her iki korpus kavernozumun ve korpus songiozumun proksimal kısımlarına kadar ortaya konulmasına (degloving) izin vermektedir. Ayrıca, eşlik eden herhangi bir kontrateral korpus veya uretral yaralanma varsa onların da tanınmasına ve tamirine de izin vermektedir (137). Bu insizyon şekli, cerrahi sonrası skar açısından da daha iyi kozmetik sonuçlara sahiptir (16).

Bazı yazarlar ise, proksimal penil şafttaki küçük bir tunikal yırtık için tüm penisin deglove edilmesini doğru bulmamaktadır. Penil degloving işleminin;

- a. nörovasküler yaralanma ve cilt nekrozunda artışa yol açabileceği,
- b. postoperatif dönemde penil histe azalmaya neden olabileceği, ve
- c. hematoma insidansında artışa yol açabileceği, ileri sürülmektedir.

Bu nedenle, hematoma bölgesinin olduğu yerden, daha az invaziv olan lateral insizyon ile tunikal defekte ulaşarak tamir işleminin yapılması ileri sürülmüştür (19,46,86,138). Fraktür bölgesini merkez alan lokal longitudinal insizyonlar veya ventral longitudinal yaklaşımlar, artan sıklıkta kullanı-

maya başlanmıştır (139). Ayrıca, tunikal defektin saptanması ve tamiri amacıyla inguino-skrotal insizyon, ventral longitudinal insizyon ve infrapubik insizyonlar da bildirilmiş ve bu insizyonların da iyi bir kozmetik ve fonksiyonel sonuçlara sahip olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (20,140,141). Ateyah ve ark.ları, penil fraktürlerin çoğunun 1/3 proksimal penil şaftta meydana geldiğini, dolayısıyla infrapubik insizyonların minimal komplikasyonlara yol açtığını ve tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (53). PF sonrasında penil dokudaki ödem ve hematoma, degloving insizyonuna izin vermiyorsa, aşırı degloving'den sakınmak isteniyorsa veya hematoma çoğunlukla penoskrotal bölgede ise ve yaralanmanın derin bölgelerde olduğu düşünülüyorsa, penoskrotal insizyon da tercih edilebilmektedir. Bu insizyon, hematomun boşaltılmasına ve korpus kavernozumların tamirine izin vermektedir (76). Ayrıca, gerektiğinde, proksimal degloving için de kılavuz olarak hizmet edebilmektedir (142). Tunika albuginea laserasyonları çoğu kez penis aksı doğrultusunda longitudinal olarak dikildiğinden, peno-skrotal insizyon yapılan olgularda cilt kapama transvers olarak yapılmalıdır (81). Inguinal skrotal insizyonlar ise, fraktür bölgesini ortaya koyabilmesine rağmen yoğun diseksiyona gereksinim gösterebilmelerinden dolayı postoperatif komplikasyon riskinin artmasına neden olabilmektedir (140). Alternatif olarak, doğrudan fraktür bölgesinin üzerinden pıhtının boşaltılmasına ve tunika albuginea'daki yırtığın dikilmesine izin veren küçük bir longitudinal deri insizyonu da yapılabilmektedir (86). Seyrekte olsa bazı proksimal korporal yaralanmaların tamirinde (penil şaftın oldukça proksimalindeki yaralanmalar) perineal yaklaşımlar gerekli olabilmektedir (68). Sonuç olarak, PF'nin klinik prezentasyonuna ve yaralanmanın ciddiliğine bağlı olarak cerrahlar insizyonun şekline karar verebilirler.

İnsizyonun tipine ve bölgesine bakılmaksızın tüm olgularda, Buck fasyasının altındaki hematomun ortaya konulup boşaltılacağı ve canlılığını yitirmiş tüm dokuların debridmanının sağlanacağı bir alan oluşturulana kadar diseksiyon ilerletilmelidir. PF cerrahisinde, özellikle büyük hematoma olgularda, uretranın yerini saptamada oryantas-

yonu kolaylaştırdığı ve sonuç olarak korpusların diseksiyonu esnasında olası bir uretral yaralanmadan korunma sağladığı için işlem öncesinde 16 F Foley bir uretral kateter yerleştirilmesi önerilmektedir (30,31,50,59). Ayrıca, eşlik eden bir uretral yaralanmanın tamirine de izin vermektedir. Bir foley kateter yerleştirme kararı cerraha bağlıdır. Eğer bir uretral yaralanmadan da şüpheleniliyorsa, insizyon öncesi fleksibl sistoskop kullanılarak rüptür bölgesinin yeri daha da netleştirilebilmekte ve insizyon buna göre de yapılabilir.

Tunika yırtığının, aralıklı veya kontinü emilebilir sütürlerle kapatılması önerilmektedir fakat yara içine gömülerek atılan nonabsorbabl sütürlerin kullanımı da bildirilmiştir (25,69). Emilmeyen sütürlerle tunikal defektin kapatılmasını savunan cerrahlar, cerrahi sonrasındaki geç dönemlerde bile intrakorporal basınçtaki herhangi bir değişiklik karşısında dahi, dikilen tunikaların kenarlarını sağlam bir şekilde tuttıkları için emilmeyen sütürleri tercih ettiklerini belirtmişlerdir (143). Ayrıca, emilmeyen sütürler, nüks eden fraktür olgularında tunikal defektlerin kapatılmasında da tercih edilebilmektedir (129). Emilmeyen sütürlerin dezavantajları ise, düğümün ele gelmesi, düğüm aralıklarında girinti olması, sütür hattında yabancı cisim granülomunun gelişebilmesi, hasta ve cinsel eşinin cinsel ilişki esnasındaki rahatsızlık hissi'dir (43,144). Düğümün ele gelmesi, düğümün uygun bir şekilde yara dudaklarının içine doğru bağlanması ile önlemek mümkündür (143). Minimal debridman gereken olgularda, debridman sonrası yırtık aksı boyunca kapatma ile sorun oluşmamaktadır. Fakat tunika albuginea'nın önemli bir kısmının debridmanına ihtiyaç gösteren olgularda ise defekt, yırtık aksının aksi yönünde dikilmeye gereksinim gösterebilmektedir (145).

Operasyonun sonunda, yapay ereksiyon oluşturarak su geçirmez (water-tight) bir tamir işleminin yapılıp yapılmadığının ve olası diğer kaçak bölgelerinin olup olmadığının kontrolü faydalı olmaktadır. (20). Cerrahi tamir sonrası, intrakorporal salin enjeksiyonu yapılarak yapay ereksiyon oluşturulmalı (Gittes testi) ve tunikal laserasyonun tamamen kapatılıp kapatılmadığı kontrol edilmelidir (59,76). Gittes testi, inkomplet veya görüle-

meyen tunikal laserasyonları saptamaya yardımcı olabilmektedir (59,146). İndigo karmin veya metilen mavisi ile salin karışımının kullanılması ise, tüm esnasında da kaçığın olup olmadığını ve tunikal laserasyonun saptanamadığı olgularda değerlendirmeyi sağlayabilmektedir (76, 147).

Eksternal me'da kan ve/veya üriner retansiyonu olan daha ciddi olgularda, olası uretral rüptür bölgesi, tunikal rüptür bölgesine oldukça yakın bir bölgededir. Dolayısıyla, intraoperatif dikkatli bir eksplorasyonla kolayca tanınabilmekte ve onarılabilir. Bazı minör uretral yaralanmalar ya saptanamamaktadır ya da spontan iyileşmeye bırakılmaktadır. Böyle olguların uretral sekel veya üriner problemler açısından uzun dönem sonuçları yüz güldürücü olmasına rağmen, cerrahi onarım yapılan hastaların uzun dönem sonuçları açısından daha sorunsuz olma olasılıklarının daha fazla olduğu da akılda tutulmalıdır.

Uretral yaralanmaların tedavisi literatürde oldukça değişkenlik göstermektedir. Kısmi bir uretral yırtılmadaki tedavi seçenekleri; uretral kateterizasyon, emilemeyen sütürlerle primer kapama veya suprapubik sistostomi tüpü konulmasını veya bunların hepsinin kombinasyonunu içermektedir (66,128,148). Komple uretral yaralanmalarda ise primer reanastomoz, greft yerleştirme veya bir uretral kateterin üzerinden uç-uca (end to end) getirme şeklindeki tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (149).

Uretral yaralanmanın da olabileceği yönünde ciddi bir şüphenin olduğu olgularda, korpus spongiyumun intraoperatif olarak eksplorasyonu yapılabildiği kadar uretral kateter tatbiki ertelenmelidir. Kateter yerleştirilmesi kararı, enfeksiyon ve olası bir uretral travmaya yol açma riskini azaltmak için dikkatli verilmelidir (150). Uretral yaralanmanın olmadığı PF olgularında uretral kateter, postoperatif 1. günde çıkarılarak hasta taburcu edilir. Eşlik eden uretral yaralanmanın olduğu olgularda ise, uretraya atılan sütürlerin stabilizasyonunu ve uretral iyileşmeyi sağlamak için 7 ila 10 gün gibi daha uzun bir süre kalmalıdır (76).

Uretra yaralanması, total rüptür şeklinde ise uç uca (end to end) yapılmalı ve suprapubik sistostomi yerleştirilmelidir (148,149). Singh ve ark.

ları ise, üriner diversiyonun uretral rüptüre bağlı defektin geniş olduğu veya enfeksiyon belirtileri olan primer uretroplasti yapılamayan geç başvuran olgular gibi sadece kompleks olgularda gerektiğini belirtmiştir (54). Parsiyel uretra yırtıklarının tedavisinde ise, primer kapama (bir kateterin üstünden veya suprapubik sistostomi ile) yapılmalıdır (46,59,66,126,148,151). Uretral yırtığın tamirinde hem emilebilir hem de emilmeyen sütür materyalleri kullanılmasına rağmen genel kabul gören yaklaşım 3/0 veya 4/0 emilebilir sütürlerle (poliglaktik asit (Vikril) veya poliglukolik asit (Dexan)) tamirin yapılmasıdır (46,56).

Penil fraktür gibi korporal yaralanmalarda, korpus kavernozum ve korpus spongiozum arasında fistül gelişme riski artmaktadır. Bu nedenle, her iki yapı arasına subdartos flebi gibi bir ara malzemenin konulması ile bu komplikasyonun riskinin azaltılabileceği ileri sürülmektedir (46,75). Korpus spongiozum yaralanmasının da olduğu şüphesi varsa, glans penise yerleştirilen 22 G kelebek iğne aracılığıyla indigo karmin ile salin karışımı verilmesi, spongioz dokuda bir konjesyon oluşturmak suretiyle gözden kaçan herhangi bir yaralanmanın olup olmadığını saptamaya yardımcı olabilmektedir (75).

Ağrıya ve yeniden rüptüre yol açabilme riskinden dolayı, postoperatif dönemdeki istenmeyen ereksiyonlardan korunma amacıyla, ereksiyonu inhibe edici ilaçların (örn. antiandrojenler, benzodiazepin'ler [diazepam]) postoperatif dönemde düzenli olarak kullanılması önerilmesine rağmen (19,58), bunun gereksiz olduğu ve hastalara 4-8 hafta kadar cinsel ilişkiden kaçınılmalılarının önerilmesinin yeterli olacağı da savunulmaktadır (56). Ağrılı bir uyarının (örn. glansın pubik cilde fiske edilmesi gibi) güçlü ereksiyonlardan korunmada yeterli olduğu ve ilaçların sadece nüks olgularında kullanılması gerektiği de vurgulanmaktadır (42). Cerrahi sonrasında tüm hastalara çok sıkı olmayan penil bandaj yapılabilenkte ve postoperatif 7. günde çıkarılabilmektedir. Komplike olmayan penil fraktür olgularında çoğunlukla antibiyotiğe gereksinim yoktur. Postoperatif antibiyotik, kompresyon bandajları ve ereksiyonu inhibe eden ilaçlar gibi tedbirlerin uygulanması

tamamen cerrahın tercihine kalmıştır. Sünnet yapılmamış olgularda işlem sonunda sünnet de önerilebilmektedir. Genellikle postoperatif 4-8 hafta boyunca cinsel ilişkiden sakınması öğütlenmesine rağmen bazı yazarlar cinsel ilişkiye tekrar başlama süresi için postoperatif 2 haftalık yasağın yeterli olduğunu belirtmiştir (7,54,56).

Postoperatif 3. ayda, erektil fonksiyonun değerlendirilmesi, penil nodül varlığı ve ereksiyon esnasında kurvaturun olup oluşmadığını değerlendirmek amacıyla hasta kontrole çağrılmalıdır. Ağrı veya enfeksiyon varlığında ise, erken dönemde gelmesi konusunda hasta bilgilendirilmelidir. PF sonrası postoperatif komplikasyon oranlarının, korporoplastinin diğer tiplerinden pek farklı olmadığı ve enfeksiyon riskinin artmadığı ileri sürülmektedir (20).

Penil Fraktürlerin Erken Dönem Komplikasyonları

- Enfekte hematoma,
- Abse,
- Priapizm,
- Deri nekrozu,

Penil Fraktürlerin Geç Dönem Sekelleri

PF'nin geç dönem komplikasyonlarının insidansının cerrahi ile azaltıldığı gösterilmesine rağmen, hastaların hala %6 ila 25'inde cerrahi sonrası geç dönem sekelleri oluşabilmektedir (30,46,96). Uretral yaralanmanın da eşlik ettiği tunika albuginea rüptürlü hastalar, izole tunika albuginea rüptürü olan hastalara nazaran, postoperatif komplikasyonlara daha eğilimli olduklarından bu hastalara yakın takip önerilmelidir (43).

Penil travmaların en sık gözlenen geç dönem komplikasyonları;

- Yaralanma bölgesindeki penis shaftında gelişen plak veya nodül,
- Cinsel ilişki esnasında ağrı,
- Penil deride his kaybı, uyuşukluk (parestezi),
- Ağrılı ereksiyon,
- Penil kurvatur,
- Korpus kavernozum herniasyonu,
- Reoperasyon,

- h. Hafif kordi, deviasyon,
- i. Arterio-venöz fistül,
- j. Uretro-kavernöz fistül,
- k. Pseudodivertikül,
- l. Erektile disfonksiyon,
- m. Uretra darlığı,
- n. İşeme bozuklukları.

Bu komplikasyonlar, hem konservatif tedavi hem de cerrahi tedavi uygulanan hastalarda gelişebilmektedir (14,30,31,129).

Cerrahi sonrası geç dönem komplikasyonlarının gelişimi açısından en önemli göstergenin fraktür zamanı ve cerrahinin yapıma zamanı arasında geçen gecikme olduğu ileri sürülmüştür (81,152,153). Zargooshi ve Ateyah ise, geç dönem sekellerinin gelişiminde gecikmenin bir rolünün olmadığını vurgulamıştır (25,53). Penil yaralanmalardaki cerrahi dışı tedavi yaklaşımlarında gözlenen fibrotik nodül insidansının fazla olmasından dolayı, herhangi bir penil travmada erken cerrahi eksplorasyon, günümüzdeki en uygun seçenek durumundadır (154). Penil kurvatur, hastaların yaklaşık olarak %5-14'ünde gözlenen en sık geç dönem sekeli olmasına rağmen, genellikle hafif düzeydedir ve düzeltici bir cerrahiye gereksinim nadiren gerekmektedir (46,57,81).

Penisin ipsilateral refraktürü ise oldukça nadir gözlenmektedir (123,143).

Penil Fraktür ve Erektile Disfonksiyon

Penil fraktürlü hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, konservatif tedavi yapılan hastalarda muhtemelen venöz kaçak nedeniyle erektil disfonksiyon oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (154). Cerrahi girişimi reddeden PF'li hastalarda, penil yaralanmadan 6-12 ay sonra yapılan değerlendirmelerde erektil fonksiyonlarında bir kötüleşme olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (155). Bu çalışmada yazarlar, tunika albuginea'da minimal bir yırtılmanın olması nedeniyle erektil fonksiyonun etkilenmediğini düşündüklerini belirtmişlerdir. Mydlo ve ark.ları, hemen cerrahi eksplorasyon ve tamir ile hastaların %90'ının normal cinsel ilişkiye sahip olduklarını bildirmiştir (59). Geç dönemli takip çalışmalarında, cerrahi girişim yapılanlarda erek-

til fonksiyonların normal olması da göz önüne alındığında, uzmanların çoğu erken cerrahi müdahalenin yapıldığı olgularda erektil disfonksiyon riskinin pek olmadığını kabul etmektedir (%0-5) (6,17,25,55,59,81,97).

ED'den yakınan hastalarda nedenin; travmatik korporal veno-okluziv disfonksiyon, dirençli venöz kaçak ve arteriyel yetmezlik olduğu ileri sürülmektedir (156). Feng ve ark.ları da, herhangi bir pelvik fraktüre veya perineal künt bir travmaya sekonder uretral yaralanma varlığında ED'ye neden olan ana faktörün, nörojenik faktörler olabileceğini iddia etmişlerdir (157).

Cerrahi tedaviden önce, postoperatif dönemde gelişebilecek erektil disfonksiyonun cerrahiden ziyade yaralanmanın ciddiliği ile ilişkili olduğu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir (158).

Penil travmanın hastanın cinsel ve sosyal yaşamı üzerine olan psikolojik etkisi, geç dönemde psiko-seksüel sorgu formları ile değerlendirilebilmektedir (cinsel ilişki esnasında memnuniyet, cinsel alışkanlıkları, travma öncesi ve sonrası hissettikleri koital ağrı, travma öncesi ve sonrası kişilerarası ilişkileri, anksiyetesi gibi) (73). Travma sonrası takiplerde hastaların çoğu; cinsel ilişki esnasında ağrı duyabilecekleri korkusunu, penil duyarlılık kaybı korkusu ve tekrar yeni bir travma korkusu yaşadıklarını ifade etmektedir. Pozisyon ve performans anksiyetesine bağlı korku, en sık gözlenen duygu iken zamanla bu azalmaktadır. Bu korkuların, kişinin erektil fonksiyonları üzerine de negatif etkileri olabilmektedir (156,157,158). Tüm bu korkular, hastanın kendine güvenini tekrar kazanması, penil travma yaşamasına rağmen "her şey normale döndü" tarzında kendini telkin etmesi gibi nedenlerle zamanla azalabilmektedir. Tüm bu korkulara rağmen PF'li hastalar, travma öncesi ve sonrası cinsel ilişkilerinde herhangi bir farklılık yaşamayabilmektedir de.

SONUÇ

Penil fraktür, nadir gözlenen gerçek bir ürolojik acildir. Hastaların utanma gibi sosyo-kültürel inhibisyon faktörlerinden dolayı doktora başvurma oranları, olduğundan daha az olarak gözlenmektedir. Penil fraktürlerin en sık sebebi, meydana

geldiği coğrafik bölgeye bağlı olarak cinsel ilişki ve penil manüpülasyonlar'dır. Penil fraktürler, farklı kültürlere sahip toplumlarda farklı nedenlerle meydana gelmesine rağmen, günümüzdeki teknoloji alanındaki ilerlemeler de PF'nin etiolojisine katkıda bulunmaktadır. İnternet kullanımının artması ile cinsel içerikli sitelere girişler de artmıştır. Bunun sonucunda da; farklı, yeni cinsel pozisyonlar ve tekniklere maruz kalmada bir artış yaşanmaktadır. Penil fraktürlerin tanısı çoğu kez anamnez ve fizik muayene ile konulmaktadır. Bir veya her iki korporal yapı etkilenebilir olabilmekte ve uretral yaralanma da PF'ye eşlik edebilmektedir. Hematüri ve işeme semptomlarının varlığı, uretral yaralanma için spesifik bulgular olmamasına rağmen, uretranın preoperatif veya intraoperatif dönemde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Uretral me'da kanın gözlenmesi veya bilateral korpus kavernozum yaralanmasının olması, eşlik eden bir uretral yaralanmanın da olma olasılığını akla getirmelidir. PF'nin tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri, klinik değerlendirmenin yerini almamasına rağmen, atipik klinik başvuru semptomları olan veya şüpheli olgularda cerrahi girişime gereksinim olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kullanışlı olabilmektedir. Noninvaziv olması, ucuz olması, uygulama kolaylığı ve tanıl sağlığının iyi olması nedeniyle, radyolojik yöntem olarak, Penil renkli doppler ultrasonografi seçilmelidir. Magnetik rezonans görüntüleme yöntemi de, klinik olarak PF tanısı şüpheli olan olgularda sonuçları oldukça doğru olan noninvaziv bir yöntemdir. Korporal yapıların kavernozoğrafi ile değerlendirilmesi, cerrahi öncesi anormal bir yaralanmanın lokalizasyonuna yardımcı olabilmemesine rağmen yalancı negatif sonuçlarının olabilmemesi nedeniyle bu tetkike başvurma günümüzde oldukça azalmıştır. Ayrıca, erektil dokuya da potansiyel olarak zarar verme olasılığı bulunmaktadır. Ağrı ve şişliği gidermenin yanısıra, daha iyi bir uzun dönemli fonksiyonel ve kozmetik sonuç elde etmek için de, PF'nin tedavisi olabildiğince erken dönemde yapılmalıdır. Hemen yapılan cerrahi girişim ile, geç dönem komplikasyonlarını ve en sık şikayet edilen posttravmatik penil kurvatür olasılığını azaltmak mümkün olabilmektedir. Penil de-

rinin subkoronal degloving yöntemi ile insizyonu, daha fazla zaman kaybına yol açmasına rağmen eksplorasyon ve kozmetik nedenlerden dolayı en iyi yaklaşımdır. Korpus kavernozumların ve korpus spongiozumun iyi bir şekilde ortaya konulmasını sağlamaktadır. Bu insizyon yöntemi, tunika albuginea ve varsa uretral yaralanmanın aynı anda tamerine izin vermektedir. Yapılan çalışmalar, PF'nin, hastanın cinsel ve sosyal yaşamı üzerine bir takım olumsuz etkilere neden olan psiko-sosyal bir travmaya yol açtığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Mydlo JH, Harris CF, Brown JG. Blunt, penetrating and ischemic injuries to the penis. *J Urol.* 2002; 168(4 Pt 1): 1433-5.
2. Asgari MA, Hossieni SY, Safarinejad MR, Samadzadeh B, Bardideh AR. Penile fracture: evaluation, therapeutic approaches and long term results. *J Urol.* 1996; 155:148-9.
3. Garufi A, Barozzi L, Priolo GD, Valentino M, Mandalà ML. Traumi del pene. *Radiol Med.* 2010; 115: S220-S227.
4. Jallu A, Wani NA, Rashid PA. Fracture of the penis. *J Urol.* 1980; 123: 285-6.
5. Godec CJ, Reiser R, Logush AZ. The erect penis—injury prone organ. *J Trauma.* 1988; 28: 124-6.
6. Amer T, Wilson R, Chlosta P, AlBuheissi S, Qazi H, Fraser M, Aboumarzouk OM. Penile Fracture: A Meta-Analysis. *Urol Int.* 2016; 96(3): 315-29.
7. Muentener M, Suter S, Hauri D, Sulser T. Long-term experience with surgical and conservative treatment of penile fracture. *J Urol* 2004; 172: 576-9.
8. Cecchi M, Pagni GL, Ippolito C, Summonti D, Sepich CA, Fiorentini L. Fracture of the penis: description of a case. *Arch Ital Urol Androl.* 1997; 69: 137-9.
9. Michael I. Greenberg MD MPH (Editor), Robert G. Hendrickson MD (Editor), Mark Silverberg MD (Editor). *Greenberg's Text-Atlas of Emergency Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins. 2004. 4th. p. 318.
10. Kelly SE, Clark WT. Surgical repair of fracture of the os penis in a dog. *J Small Anim Pract.* 1995; 36(11): 507-9.
11. Ndiritu CG. Lesions of the canine penis and prepuce. *Mod Vet Pract.* 1979; 60(9): 712-5.
12. Taha SA, Sharayah A, Kamal BA, Salem AA, Khwaja S. Fracture of the penis: surgical management. *Int Surg.* 1988; 73(1): 63-4.
13. Malis J. Zur Kausuistik der fractura penis. *Arch Klin Chir.* 1924; 129: 651-3.
14. Eke N. Fracture of the penis. *Br J Surg.* 2002; 89: 555-65.
15. Soylu A, Gunes A, Ugras MY, Ipek D, Baydinc C. Penile fracture: 11 years' experience. *Turkish Journal of Urology* 2003, 29: 344-350.

16. Miller S, McAninch JW. Penile fracture and soft tissue injury. In: McAninch JW, ed. *Traumatic and Reconstructive Urology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996:693-8.
17. Koifman L, Barros R, Júnior RA, Cavalcanti AG, Favorito LA: Penile fracture: diagnosis, treatment and outcomes of 150 patients. *Urology*. 2010; 76(6): 1488-92.
18. Chung CH, Szeto YK, Lai KK. "Fracture" of the penis: A case series. *Hong Kong Med J*. 2006; 12: 197-200.
19. Derouiche A, Belhaj K, Hentati H, Hafsia G, Slama MR, Chebil M. Management of penile fractures complicated by urethral rupture. *Int J Impot Res* 2008; 20: 111-4.
20. Gontero P, Muir GH, Frea B. Pathological findings of penile fractures and their surgical management. *Urol Int*. 2003; 71(1): 77-82.
21. Aaronson DS, Shindel AW. U.S. national statistics on penile fracture. *J Sex Med*. 2010;7 (9): 3226.
22. Broghammer JA. National patterns of urethral evaluation and risk factors for urethral injury in patients with penile fracture (Editorial Comment). *Urology*. 2015; 86: 181-6.
23. Moslemi MK. Evaluation of epidemiology, concomitant urethral disruption and seasonal variation of penile fracture: a report of 86 cases. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: E572-5.
24. El Atat R, Sfaxi M, Benslama MR, Amine D, Ayed M, Mouelli SB, Chebil M, Zmerli S. Fracture of the penis: management and long-term results of surgical treatment. Experience in 300 cases. *J Trauma* 2008; 64 (1): 121-5.
25. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: report of 172 cases. *J Urol*. 2000;164:364-6.
26. Fetter TR, Gartman E. Traumatic rupture of penis: a case report. *Am J Surg* 1936; 32: 371-2.
27. Reis LO, Cartapatti M, Marmiroli R, de Oliveira Júnior EJ, Saade RD, Fregonesi A. Mechanisms predisposing penile fracture and long-term outcomes on erectile and voiding functions. *Adv Urol*. 2014; 2014:768158.
28. Greenberg's Text-Atlas of Emergency Medicine. Lippincott Williams & Wilkins. 22 November 2004. p. 318.
29. Kurkar A, Elderwy AA, Orabi H. False fracture of the penis: Different pathology but similar clinical presentation and management. *Urol Ann*. 2014; 6(1): 23-6.
30. Nicoliasen GS, Melamud A, McAninch JW. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol*. 1983; 130: 917-9.
31. Ishikawa T, Fujisawa M, Tamada H, Inoue T, Shimatani N. Fracture of the penis: nine cases with evaluation of reported cases in Japan. *Int J Urol*. 2003; 10(5): 257-60.
32. Dincel C, Caskurlu T, Resim S, Bayraktar Z, Tasci AI, Sevin G. Fracture of the penis. *International Urology and Nephrology*. 1998; 30 (6): 761-5.
33. Kalash SS, Young JD Jr. Fracture of penis: Controversy of surgical versus conservative treatment. *Urology*. 1984; 24: 21-4.
34. Klein FA, Smith MJ, Miller N. Penile fracture: Diagnosis and management. *J Trauma*. 1985; 25: 1090-2.
35. El-Taher AM, Aboul-Ella HA, Sayed MA, Gaafar AA. Management of penile fracture. *J Trauma*. 2004; 56: 1138-40.
36. Mohapatra TP, Kumar S. Reverse coitus: Mechanism of urethral injury in male partner. *J Urol*. 1990; 144: 1467-8.
37. Waller DA, Britton JP, Ferro MA. Rotational injury of the penis. *Br J Urol*. 1990; 65(4): 425.
38. Haas CA, Brown SL, Spirnak JP. Penile fracture and testicular rupture. *World J Urol*. 1999;17(2): 101-6.
39. Brock G, Hsu GL, Nunes L, von Heyden B, Lue TF. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. *J Urol*. 1997; 157: 276-81.
40. Hsu GL, Brock G, Martinez-Pineiro L, von Heyden B, Lue TF, Tanagho EA. Anatomy and strength of the tunica albuginea: its relevance to penile prosthesis extrusion. *J Urol*. 1994; 151: 1205-8.
41. Hsu GL, Brock G, von Heyden B, Nunes L, Lue TF, Tanagho EA. The distribution of elastic fibrous elements within the human penis. *Br J Urol*. 1994; 73(5): 566-71.
42. Masarani M, Dinneen M. Penile fracture: Diagnosis and management. *Trends Urol Gynaecol Sex Health*. 2007; 12: 20-4.
43. Sawh SL, O'Leary MP, Ferreira MD, Berry AM, Maharaj D. Fractured penis: A review. *Int J Impot Res*. 2008; 20: 366-9.
44. Lehman E, Kremer S. Fracture of the penis. *Surg Gynecol Obstet*. 1990; 171: 148-50.
45. De Rose AF, Giglio M, Carmignani G. Traumatic rupture of the corpora cavernosa: New physiopathologic acquisitions. *Urology*. 2001; 57: 319-22.
46. Jack GS, Garraway I, Reznicek R, Rajfer J. Current treatment options for penile fractures. *Rev Urol*. 2004; 6: 114-20.
47. Ralash SS, Young JD. Fracture of the penis: controversy of surgical versus conservative treatment. *Urology*. 1984; 24: 21.
48. Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia R. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fracture: a comparison with surgical finding. *Urology*. 1998; 51: 616-9.
49. Lee SH, Bak CW, Choi MH, Lee HS, Lee MS, Yoon SJ. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int*. 2008;101(2): 211-5.
50. Jack HM. Surgeon's experience with penile fracture. *J Urol*. 2001; 166: 526-9.
51. Jack HM, Abbey BG, Richard JM. Nonoperative treatment of patients with presumed penile fracture. *J Urol*. 2001; 165: 424-5.
52. Hsu GL, Brock GB, Martinez-Pineiro L, Nunes L, von Heyden B, Lue TF. The three-dimensional structure

- of the tunica albuginea: anatomical and ultrastructural levels. *Int J Impot Res.* 1992; 4: 117-29.
53. Ateyah A, Mostafa T, Nasser TA, Shaeer O, Hadi AA, Al-Gabbar MA. Penile fracture: Surgical repair and late effects on erectile function. *J Sex Med.* 2008; 5: 1496-502.
 54. Singh I, Mittal G, Chakraborty S. Bilateral corporal fracture with urethral rupture following intercourse—Case report with review of the literature. *J Clin Diagn Res.* 2008; 2: 1017-9.
 55. Uygur MC, Gulerkaya B, Altug U. 13 years' experience of penile fracture. *Scand J Urol Nephrol.* 1997; 31: 265-6.
 56. Mansi MK, Emran M, el-Mahrouky A, el-Mateet MS. Experience with penile fractures in Egypt: Long-term results of immediate surgical repair. *J Trauma.* 1993; 35: 67-70.
 57. McEleny K, Ramsden P, Pickard R. Penile fracture. *Nat Clin Pract Urol.* 2006; 3: 170-5.
 58. Koifman L, Cavalcanti AG, Manes CH, Filho DR, Favorito LA. Penile fracture—Experience in 56 cases. *Int Braz J Urol.* 2003; 29: 35-9.
 59. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture. *J Urol.* 2001; 166: 526-9.
 60. Sant GR. Rupture of the corpus cavernosum of the penis. *Arch Surg.* 1981; 116: 1176-8.
 61. Cendron M, Whitmore KE, Carpinello V, Kurzweil SJ, Hanno PM, Snyder HM, Duckett JW. Traumatic rupture of the corpus cavernosum: Evaluation and management. *J Urol.* 1990; 144: 987-91.
 62. Das S, Amar AD. Fracture of the penis. *J Fam Pract.* 1986; 23: 71-2.
 63. Heng CT, Brooks AJ. Penile fracture with complete urethral rupture. *Asian J Surg.* 2003; 26: 126-7.
 64. Hoag NA, Hennessey K, So A. Penile fracture with bilateral corporeal rupture and complete urethral disruption: case report and literature review. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5(2): E23-6.
 65. Jallu A, Wani NA, Rashid PA. Fracture of the penis. *J Urol.* 1980; 123: 285-6.
 66. Fergany AF, Angermeier KW, Montague DK. Review of Cleveland Clinic experience with penile fracture. *Urology.* 1999; 54: 352-5.
 67. Garaffa G, Raheem AA, Ralph DJ. Penile fracture and penile reconstruction. *Curr Urol Rep.* 2011; 12: 427-31.
 68. Pruthi RS, Petrus CD, Nidess R, Venable DD. Penile fracture of the proximal corporeal body. *J Urol.* 2000; 164: 447-8.
 69. Naraynsingh V, Raju GC. Fracture of the penis. *Br J Surg.* 1985; 72: 305-306.
 70. Cumming J, Jenkins JD. Fracture of the corpora cavernosa and urethral rupture during sexual intercourse. *Br J Urol.* 1991; 67 (3): 327.
 71. Morey AF, Brandes S, Dugi DD 3rd, Armstrong JH, Breyer BN, Broghammer JA, Erickson BA, Holzbeierlein J, Hudak SJ, Pruitt JH, Reston JT, Santucci RA, Smith TG 3rd, Wessells H; American Urological Association. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol.* 2014; 192(2): 327-35.
 72. Tsang T, Demby AM. Penile fracture with urethral injury. *J Urol.* 1992; 147(2): 466-8.
 73. Hatzichristodoulou G, Dorstewitz A, Gschwend JE, Herkommer K, Zantl N. Surgical management of penile fracture and long-term outcome on erectile function and voiding. *J Sex Med* 2013; 10: 1424-30.
 74. Ghilan AM, Al-Asbahi WA, Ghafour MA, Alwan MA, Al-Khanbashi OM. Management of penile fractures. *Saudi Med J.* 2008; 29(10): 1443-7.
 75. Pariser JJ, Pearce SM, Patel SG, Bales GT. National patterns of urethral evaluation and risk factors for urethral injury in patients with penile fracture. *Urology.* 2015; 86: 181-6.
 76. Kamdar C, Mooppan UM, Kim H, Gulmi FA. Penile fracture: preoperative evaluation and surgical technique for optimal patient outcome. *BJU Int.* 2008; 102: 1640-4.
 77. Ibrahim el-HI, el-Tholoth HS, Mohsen T, et al. Penile fracture: long-term outcome of immediate surgical intervention. *Urology.* 2010; 75: 108-11.
 78. Beysel M, Tekin A, Gurdal M, Yucebas E, Sengor F. Evaluation and treatment of penile fractures: accuracy of clinical diagnosis and the value of corpus cavernosography. *Urology* 2002; 60: 492-6.
 79. Bertolotto M, Calderan L, Cova MA. Imaging of penile traumas therapeutic implications. *Eur Radiol.* 2005; 15: 2475-82.
 80. Cortellini P, Ferretti S, Larosa M, Peracchia G, Arena F. Traumatic injury of the penis: surgical management. *Scand J Urol Nephrol.* 1996; 30: 517-9.
 81. Karadeniz T, Topsakal M, Ariman A, Erton H, Basak D. Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome. *British J Urol.* 1996; 77: 279-81.
 82. Ugwu BT, Yiltok SJ, Uba AF, Abdulmajid UF. Fracture of the penis—a rare injury. *Cent Afr J Med.* 1998; 49: 107-9.
 83. Michael I. Greenberg MD MPH (Editor), Robert G. Hendrickson MD (Editor), Mark Silverberg MD (Editor). *Greenberg's Text-Atlas of Emergency Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins. November 2004. p. 318.
 84. Stein DM, Santucci RA. "An update on urotrauma". *Current Opin Urol.* 25 (4): 323-30.
 85. Bryk DJ, Zhao LC. Guideline of guidelines: a review of urological trauma guidelines. *BJU Int.* 2016; 117(2): 226-34.
 86. Naraynsingh V, Maharaj D, Kuruvilla T, Ramsewak R. Simple repair of fractured penis. *M R Coll Surg Edinb.* 1998; 43: 97-8.
 87. Rosenstein D, McAninch JW. Urologic emergencies. *Med Clin North Am.* 2004; 88(2): 495-518.
 88. Shah DK, Paul EM, Meyersfield SA. False fracture of the penis. *Urology.* 2003; 61 (6): 1259xi-1259xii.
 89. Fedel M, Venz S, Andreessen R, Sudhoff F, Loening SA. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. *J Urol.* 1996; 155(6): 1924-7.

90. Uder M, Gohl D, Takahashi M, Derouet H, Defreyne L, Kramann B, Schneider G. MRI of penile fracture: diagnosis and therapeutic follow-up. *Eur Radiol.* 2002; 12(1): 113-20.
91. Hoeyx L, Wyndaele JJ. Fracture of the penis: role of ultrasonography in localizing the cavernosal tear. *Acta Urol Belg.* 1998; 66: 23-5.
92. Raheem AA, El-Tatawy H, Eissa A Elbahnasy AH, Elbendary M. Urinary and sexual functions after surgical treatment of penile fracture concomitant with complete urethral disruption. *Arch Ital Urol Androl.* 2014; 86(1): 15-19.
93. Di Pierro GB, Iannotta L, Innocenzi M, et al. Urethral pseudodiverticulum secondary to penile fracture and complete urethra dissection. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7: E347-E350.
94. Ahmadnia H, Younesi Rostami M, Kamalati A, Imani MM: Penile fracture and its treatment: is retrograde urethrography necessary for management of penile fracture? *Chin J Traumatol.* 2014; 17: 338-40.
95. 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; 6: 2058-63.
96. Pavan N, Tezzot G, Liguori G, Napoli R, Umari P, Rizzo M, et al: Penile fracture: retrospective analysis of our case history with longterm assessment of the erectile and sexual outcome. *Arch Ital Urol Androl.* 2014; 86: 359-70.
97. El-Bahnasawy MS, Gomha MA: Penile fractures: the successful outcome of immediate surgical intervention. *Int J Impot Res.* 2000; 12: 273-7.
98. Dever DP, Saraf PG, Catanese RP, Feinstein MJ, Davis RS. Penile fracture: operative management and cavernosography. *Urology.* 1983; 22 (4): 394-6.
99. Grosman H, Gray RP, St. Louis EL, Casey R, Reresteci AC, Elliott DS. The role of corpus cavernosography in acute "fracture" of the penis. *Radiology.* 1982; 144 (4): 787-8.
100. Porst H. Re: Penile fracture repair: assessment using color Doppler ultrasound. *Int J Impot Res.* 2000; 12: 128-9.
101. De Stefani S, Stubinski R, Ferneti F, et al. Penile fracture and associated urethral injury. *Scientific World Journal.* 2004; 4 Suppl 1: 92-9.
102. Hinev A. Fracture of the penis: treatment and complications. *Acta Med Okayama.* 2000; 54: 211-6.
103. Pliskow RJ, Ohme RK. Corpus cavernosography in acute 'fracture' of the penis. *AJR Am J Roentgenol.* 1979; 133: 331-2.
104. Koga S, Saito Y, Arakaki Y, Nakamura N, Matsuoka M, Saita H, Yoshikawa M, Ohyama C. Sonography in fracture of the penis. *Br J Urol.* 1993; 72: 228-9.
105. Dierks P, Hawkins H. Sonography and penile trauma. *J Ultrasound Med.* 1983; 2: 417-9.
106. Nomura JT, Sierzenski PR. Ultrasound diagnosis of penile fracture. *J Emerg Med.* 2010; 38: 362-5.
107. Maubon AJ, Roux JO, Faix A, Segui B, Ferru JM, Rouanet JP. Penile fracture: MRI demonstration of a urethral tear associated with a rupture of the corpus cavernosum. *Eur Radiol.* 1998; 8: 469-70.
108. Bhatt S, Kocakoc E, Rubens DJ, Seftel AD, Dogra VS. Sonographic evaluation of penile trauma. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 993-1000.
109. Bertolotto M, Mucelli RP. Nonpenetrating penile traumas: sonographic and Doppler features. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183: 1085-9.
110. Kawada T, Hashimoto K, Tokunaga T, Saruki K, Yamanaka H. Two cases of penile cancer: magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor extension. *J Urol.* 1994; 152(3): 963-5.
111. Polat O, Gül O, Ozbey I, Ozdikici M, Bayraktar Y. Peyronie's disease: intralesional treatment with interferon alpha-2A and evaluation of the results by magnetic resonance imaging. *Int Urol Nephrol.* 1997; 29(4): 465-71.
112. el-Assmy A, el-Tholoth HS, Mohsen T, Ibrahim el-HI. Does timing of presentation of penile fracture affect outcome of surgical intervention? *Urology.* 2011; 77(6): 1388-91.
113. Esposito AA, Giannitto C, Muzzupappa C, Maccagnoni S, Gadda F, Albo G, Biondetti PR. MRI of penile fracture: what should be a tailored protocol in emergency? *Radiol Med.* 2016; 121(9):711-8.
114. Feki W, Derouiche A, Belhaj K, Ouni A, Ben Mouelhi S, Ben Slama MR, et al. False penile fracture: Report of 16 cases. *Int J Impot Res.* 2007; 19: 471-3.
115. Pereira PA, Fentes PD, Caamaño TV, Parra BM, Parrado VL, González CM. Rupture of the superficial vein of penis: Therapeutic options. *Arch Esp Urol.* 2010; 63: 871-3
116. Armenakas NA, Hochberg DA, Fracchia JA. Traumatic avulsion of the dorsal penile artery mimicking a penile fracture. *J Urol.* 2001; 166 (2): 619.
117. Nicely E, Costabile R, Moul J. Rupture of the deep dorsal vein of the penis during sexual intercourse. *J Urol.* 1992; 147: 150-2.
118. Polo HE, Garrigós MJ, Ruiz PM, Tendero TP, Marcos SM. Penile hematoma caused by deep dorsal vein rupture during intercourse. *Arch Esp Urol.* 2000; 53: 473-5.
119. Bar-Yosef Y, Greenstein A, Beri A, Lidawi G, Matzkin H, Chen J. Dorsal vein injuries observed during penile exploration for suspected penile fracture. *J Sex Med.* 2007; 4: 1142-6.
120. Chung KW. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. *Gross Anatomy*; pp. 265-7.
121. el Sherif AE, Dauleh M, Allowneh N, Vijayan P. Management of fracture of the penis in Qatar. *Br J Urol.* 1991; 68: 622-5.
122. Tiong JT, Taylor A, England E, Hirsch R. Fracture of the penis: Review with case report. *Aust N Z J Surg.* 1988; 58: 428-31.
123. Wood HM, Angermeier KW. Editorial comment to (False penile fracture: Value of different diagnostic

- approaches and longterm outcome of conservative and surgical management) *Urology*. 2010; 75: 1356-7.
124. Ganem JP, Kennelly MJ. Ruptured Mondor's disease of the penis mimicking penile fracture. *J Urol*. 1998; 159(4): 1302.
 125. Kropman RF, Venema PL, Pelger RC. Traumatic rupture of the suspensory ligament of the penis. Case report. *Scand J Urol Nephrol*. 1993; 27: 123-4.
 126. Nicolaisen GS, Melamud A, Williams RD, McAninch JW. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol*. 1983; 130: 917-9.
 127. Orvis BR, McAninch JW. Penile rupture. *Urol Clin North Am*. 1989; 16 (2): 369-75
 128. Thompson RF. Rupture of the penis. *J Urol*. 1954; 71: 226-9.
 129. Puneekar SV, Kinne JS. Penile refracture. *BJU Int*. 1999; 84: 183-4.
 130. Wespes E, Libert M, Simon J, Schulman CC. Fracture of the penis: Conservative versus surgical treatment. *Eur Urol*. 1987; 13: 166-8.
 131. Kowalczyk J, Athens A, Grimaldi A. Penile fracture: an unusual presentation with lacerations of bilateral corpora cavernosa and partial disruption of the urethra. *Urology*. 1994; 44: 599-601.
 132. Summerton DJ, Campbell A, Minhas S, Ralph DJ. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005; 2(8): 391-7.
 133. Penbegul N, Bez Y, Atar M, Bozkurt Y, Sancaktutar AA, Soylemez H, Ozen S. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. *Int J Impot Res*. 2012; 24(1): 26-30.
 134. Naraynsingh V, Ramdass MJ, Thomas D, Maharaj D. Delayed repair of a fractured penis: A new technique. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 428-9.
 135. Nasser TA, Mostafa T. Delayed surgical repair of penile fracture under local anesthesia. *J Sex Med*. 2008; 5: 2464-9.
 136. El-TaHER AM, Aboul-Ella HA, Sayed MA, Gaafar AA. Management of penile fracture. *J Trauma*. 2004; 56: 1138-40.
 137. Agrawal SK, Morgan BE, Shafique M. Experience with penile fracture in Saudi Arabia. *Br J Urol*. 1991; 67: 644-6.
 138. Maharaj D. Re: Penile fractures in Kermanshah, Iran. *J Urol*. 2001; 165: 1223-4.
 139. Mazaris EM, Livadas K, Chalikopoulos D, Bisas A, Deliveliotis C, Skolarikos A. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. *BJU Int*. 2009; 104(4): 520-3.
 140. Seftel AD, Haas CA, Vafa A, Brown SL. Inguinal scrotal incision for penile fracture. *J Urol*. 1998; 159: 182-4.
 141. Mellinger BC, Douenias R. New surgical approach for operative management of penile fracture and penetrating trauma. *Urology*. 1992; 34: 429-32.
 142. Su LM, Sutaria PM, Eid JF. Repair of penile rupture through a high-scrotal midline raphe incision. *Urology*. 1998; 52: 717-9.
 143. Prasanna GV, Khanna R, Khanna AK. Refracture penis. *Case Rep Clin Pract Rev*. 2003; 4: 217-8.
 144. Kattan S, Youssef A, Onuora V, Patil M. Recurrent ipsilateral fracture of the penis. *Injury*. 1993; 24: 685-6.
 145. Ruckle HC, Hadley HR, Lui PD. Fracture of penis: Diagnosis and management. *Urology*. 1992; 40: 33-5.
 146. Gittes RF, McLaughlin AP 3rd. Injection technique to induce penile erection. *Urology*. 1974; 4: 473-4.
 147. Shaeer O. Methylene blue-guided repair of fractured penis. *J Sex Med*. 2006; 3: 349-54.
 148. McAninch JW. Traumatic injuries to the urethra. *J Trauma*. 1981; 21: 291-7.
 149. Jordan GH, McCammon KA. Surgery of the penis and urethra. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, eds. *Campbell's Urology*, 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2014: chapter: 36: 956-1000.
 150. Nymark J, Kristensen JK. Fracture of the penis with urethral rupture. *J Urol*. 1983; 129: 147-8.
 151. Kozacıoğlu Z, Ceylan Y, Aydoğdu Ö, Bolat D, Günlüsoy B, Minareci S. An update of Penile Fractures: Long-term significance of the number of hours elapsed till surgical repair on long-term outcomes. *Turk J Urol*. 2017; 43(1): 25-29.
 152. Gottenger EE, Wagner JR. Penile fracture with complete urethral disruption. *J Trauma*. 2000; 49: 339-41.
 153. Volz LR, Broderick GA: Conservative management of penile fracture may cause cavernousvenous occlusive disease and permanent erectile dysfunction. *J Urol*. 1994; 151: 358A.
 154. Mydlo JH, Gershbein AB, Macchia RJ: Nonoperative treatment of patients with presumed penile fracture. *J Urol*. 2001; 165: 424-5.
 155. Gamal WM, Osman MM, Hammady A et al: Penile fracture: long-term results of surgical and conservative management. *J Trauma* 2011; 71(2): 491-3.
 156. Penson DF, Seftel AD, Krane RJ, Frohrib D, Goldstein I. The hemodynamic pathophysiology of impotence following blunt trauma to the erect penis. *J Urol*. 1992; 148: 1171-80.
 157. Feng C, Xu YM, Yu JJ, Fei XF, Chen L. Risk factors for erectile dysfunction in patients with urethral strictures secondary to blunt trauma. *J Sex Med*. 2008; 5: 2656-61.
 158. Shih HJ, Lin WC, Chang HK, Yang S, Hsu JM, Chen M, Tsai WK. Penile fracture: Analysis of 13 patients and a literature review. *JTUA*. 2007; 18: 99-101.

Böbrek ve Üreter Yaralanmaları

10-1

Recep Burak DEĞİRMEN TEPE, İlter ALKAN, Alper ÖTÜNÇTEMUR

Giriş

Dünya genelinde kasıtlı veya kasıtsız meydana gelen yaralanmalarda abdomen insan vücudunda en sık etkilenen üçüncü bölgedir. Genitoüriner sistem travmaları tüm travma vakalarının %10'unu oluşturmasına rağmen önemi büyüktür(1). Künt karın yaralanması denildiğinde ne tür nesne ile oluşursa oluşsun karın duvarı bütünlüğü bozulmaksızın karın içi organlarda yaralanma oluşturan travma anlaşılır. Künt yaralanmalar genellikle motorlu araç kazaları, yüksekten düşme ve şiddet içeren saldırılar sonucu meydana gelir. Künt travmaların en sık nedeni trafik kazalarıdır. Hararet halinde ani yavaşlamalar veya alınan darbeye bağlı ezilmeler organlarda yırtılma veya kontüzyon ile sonuçlanabilir(2). Penetran(delicikesici) travmada karın duvar bütünlüğü bozulmuştur. Penetran yaralanmaların en sık nedeni ateşli silahlarla veya bıçaklı saldırılara bağlı delici kesici alet yaralanmalarıdır. Penetran yaralanmalar künt yaralanmalara göre daha ciddi seyrederek(3). Ateşli silah kullanımına bağlı oluşan yaralanmalarda organlarda büyük parankimal hasarlar gözlemlenir ve genellikle çoklu organ yaralanması eşlik etmektedir. Ateşli silah yaralanmasının ilk değerlendirilmesinde neden olan silahın özellikleri ve mermi balistiği önemli faktörlerdendir. Yumuşak doku hasarında en önemli faktör merminin hızı ve boyutudur(4,5).

Ağır bir yaralanmada özellikle ilk bir saat hayati öneme sahiptir. American College of Surgeons tarafından tanımlanan "Akut Travmada Hayat Kurtarma Programı" hatırlatıcı olarak "ABCDE" harflerinin önem sırasına göre tanımlandığı ilkeler uygulanmalıdır. A, airway servikal omurganın korunması sağlanarak havayolu açıklığının sağlanması; B, breathing solunumun sağlanması; C, circulation dolaşımın ve varsa dışı olan kanamaların kontrolü; D, disability hareket kısıtlılığı ya da nörolojik durumun değerlendirilmesi; E, exposure hastanın soyunularak gözlenmesi ve çevre ısı kontrolüdür (12).

Multipl travmalı hastaya yapılacak en iyi bakım ve değerlendirme, deneyimli bir travma cerrahının başında bulunduğu ekip tarafından multidisipliner yaklaşımla yapılır. Tüm travmaların yaklaşık %10'u genitoüriner sistemi etkilediğinden ürolog da deneyimi ve bilgisi ile katkı sağlayacak önemli bir ekip üyesidir.

Balistik

Balistik, mermi ve kurşunların hareket esnasındaki devinimlerini hareket özelliklerini inceler.Yara ballistiği ise bu silahların vücuttaki hareketlerini ve zarar verme kapasitesini inceler. Travma cerrahı yaralanmanın mekanizmasını daha iyi anlamak için balistik ve yara balistiği hakkında bilgi sahibi olmalıdır(6,7). Merminin doku ve organlar üzerin-

deki etkileri, diğer yaralanmalardan farklıdır, dokuya aktarılan enerji doku hasarında kritik bir faktördür ve hız bunda en önemli parametredir. Bu bağlamda, silahlar ilk kurşun hızına göre iki gruba ayrılabilir. Merminin başlangıç hızı 2000 ft/s'den düşükse, düşük hız olarak kabul edilir ve 2000 ft/s'den büyükse yüksek hız olarak kabul edilir (ft/s:1.09 km/saat) (8). Düşük hızlı silahlar çoğunlukla dokuların ezilmesine ve yaralanmalarına neden olur ve bu tür yaralanmalarda patlama etkisi en düşük düzeydedir. Tersine, yüksek hızlı silahlı silahlardan kaynaklanan yaralanmalarla geçici ya da kalıcı kaviteasyon meydana gelebilir ve patlama etkisi, bu tür bir yaralanmalarda çok daha önemlidir. Mermi dokuda patlama etkisi ile oluşan şok dalgalarıyla kendi boyutundan 30 kat daha büyük bir kavite oluşturabilir (9). Fakat, yara üretiminin yeterli bir şekilde anlaşılabilmesi için çarpma hızı, kurşun dizaynı, devrilme eğilimi, enerji salınımı, kurşun kalibresi ve kütlesi, hedef yoğunluğu ve organ sistemi ve kurşun hızının azalması gibi faktörler dikkate alınmalıdır (5). Savaşlarda ve terör saldırılarında oluşan travmalar genellikle çarpma kuvvetini arttıran 2000 ft/s'den hızlı, ağır ve düzensiz şekilli mermilerle meydana gelmekte ve etkileri büyük olmaktadır (10,11).

Böbrek Yaralanmaları

Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patofizyoloji

Böbrek yaralanmaları tüm travma olgularının % 1-5'inde görülür ve künt veya penetran olarak sınıflandırılır(3). Böbrek, her yaşta en sık yaralanan genitoüriner organ olup erkek:kadın oranı 3:1'dir. Künt darbe mekanizmaları arasında trafik kazaları (% 50), düşmeler (% 16), spor (kanadına veya karına doğrudan darbe) ve saldırı yer alır. Ani yavaşlama veya kaza hasarı, parankim ve/veya toplayıcı sisteminin kontüzyonu ve laserasyonuna veya nadiren vasküler yaralanmaya neden olabilir. Penetran yaralanmalar (örneğin, ateşli silah ve bıçak yaraları) doğrudan doku bozulmasına neden olur ve genellikle daha ağırdır(13).

American Association for the Surgery of Trauma sınıflaması (Tablo-1) Bilgisayarlı

TABLO 1. American Association for the Surgery of Trauma (AAST) Renal Hasar sınıflaması

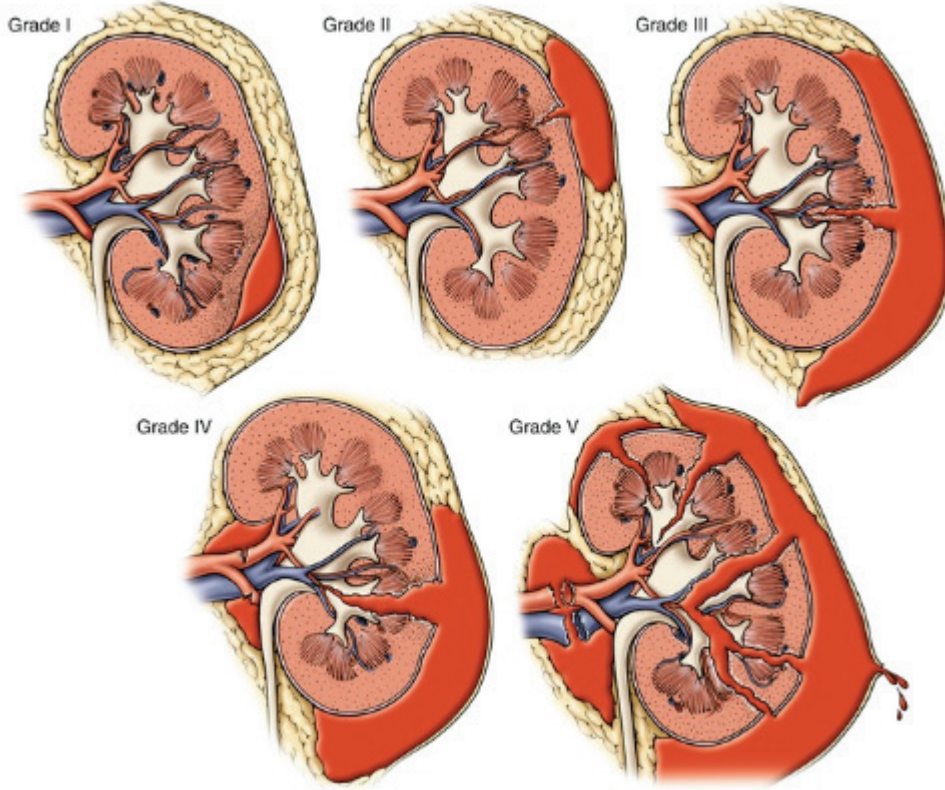
Derece	Hasartanımı
1	Kontüzyona da genişlemeyen subkapsüler hematoma Laserasyon yok
2	Genişlemeyen perirenal hematoma Kortikal laserasyon < 1 cm derinlikte, ekstrasvazasyon yok
3	Kortikal laserasyon > 1 cm, üriner ekstrasvazasyon yok
4	Laserasyon: kortiko medüller bileşkedeki toplayıcı sisteme ya da Vasküler: içinde hematoma ile birlikte segmental renal arterya da ven hasarına da parsiyel damar laserasyonu ya da damar trombozu
5	Laserasyon: parçalanmış böbrek ya da vasküler: renal pedikül hasarı ya da kopması

Tomografiye(BT) veya direk ekplorasyona dayanan, künt veya penetran yaralanmalardan sonra müdahale ihtiyacını öngörmeye kullanılan bir sınıflama sistemidir. Bu sınıflama klinik ve prognostik açıdan önemlidir. Hastalık yönetimini planlamamıza ve hastaya müdahale ihtiyacını öngörmemize yardımcı olmaktadır (14).

Tanısal Değerlendirme

Yaralanmanın hızlanma-yavaşlama olayından veya flank bölgesine doğrudan gelen darbeden meydana gelebileceği akılda bulundurulmalıdır. Önceden varolan hidronefroz, taş, kist veya tümörler yaralanmanın şiddetini arttırabilir(15). Hemodinamik stabilite tedavi yönetiminde temel oluşturur, bu nedenle hastanın vital bulgularının izlenmesi açısından hasta monitorize edilmelidir. Fiziksel muayene, sırt, flank bölgesi ve üst abdomen veya kurşun giriş veya çıkış deliklerinde bir yara görebilir. Sırt, kanat, alt toraks ve üst abdomen bölgeye alınan travma ile birlikte hematüri, ağrı, ekimozlar, kırık kaburga, karın distansiyonu yaralanmanın güçlü göstergeleridir(16,17).

Tam idrar tahlili, hematokrit ve kreatinin seviyesi ilk değerlendirmede gerekli laboratuvar test-



Resim 1. AAST Renal Hasar Sınıflaması.

lerdir. Hematüri böbrek hasarının bir göstergesidir, ancak üriner sistemin herhangi bir yerindeki travmaya bağlı da gelişebilir. Hematüri olmadan da major bir yaralanma oluşabilir (Örneğin üreteropelvik birleşke parçalanması, pedikül yaralanmaları, segmenter arter trombozu) (18,19).

BT hem renovasküler, toplayıcı sistem ve parankimal yaralanmalar hem de eşlik eden intraabdominal travmayı tanımlamak için hassas ve spesifiktir (20). En son genitoüriner travma klavuzları klinisyenlere, stabil olan makroskopik hematüri ya da sistolik kan basıncı < 90 mmHg olan mikroskopik hematüri, künt travmalı hastalara geç dönem pozlarının da görüntülediği kontrastlı BT uygulamasını önermektedir (21). Batından penetran travma geçiren hastalar ciddi yaralanma insidansına sahiptir ve hematüri derecesine bakılmaksızın görüntüleme yapılmalıdır (16). BT

operasyon planlanmayan ateşli silah yaralanmalarının değerlendirilmesinde de değerlidir. BT stabil hastaların değerlendirilmesinde en iyi metottur. Yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü ile yaralanmanın yerleşimini tanımlama, kontüzyonları tespit edebilme, retroperitonu görüntüleyebilme ve hematoma ortaya koyma gibi avantajları vardır (22).

Ultrasonografi (USG), hangi hastanın daha detaylı bir araştırmaya ihtiyaç duyabileceğini öngörebilir ve parankimal lezyonların, hematomların ve urinomaların takibi için yararlıdır, ancak böbrek laserasyonlarını ve renovasküler yaralanmaları doğru olarak değerlendirememektedir (23).

Intravenöz piyelografi (İVP) değerlendirmede BT'den değersizdir, kullanımı kısıtlıdır. İVP eğer kullanılabilir tek görüntüleme yöntemiye tavsiye edilmektedir. Fonksiyon ve ekstravazasyon gösterebilir. İVP'de gözlenen non-fonksiyone

böbrek görünümü, ağır böbrek hasarının, renal pedikül hasarının veya parçalanmış böbreğin işareti olabilir. Acil laparotomi sırasında bir poz İVP (2 ml/kg kontrast maddenin bolus infüzyon şeklinde intravenöz enjeksiyonu ve ardından skopi ile 10 dakika sonra tek poz çekilmesi) kontralateral böbreğin ve toplayıcı sistemin varlığı ve işlevi hakkında bilgi sağlayabilir(24).

Magnetik rezonans görüntüleme(MRG), künt renal travmalarda duyarlı olsa da kullanımı yaygın değildir. MR görüntüleme süresi nispeten uzundur, görüntüleme sırasında hastaya hızlı müdahale şansını azaltır. BT olanağı yoksa, hastanın iyot alerjisi varsa veya olgunun BT bulgularında şüphe varsa kullanılabilir.(25).

Tedavi

Renovasküler yaralanmaların tedavisinde konservatif takip, acil nefrektomi, parsiyel nefrektomi, açık vasküler tamir, anjiyoembolizasyon ve endovasküler onarım gibi birden fazla yaklaşım vardır(26).Künt veya penetran, düşük dereceli(derece 1-2) yaralanmalarda hospitalizasyona ya da uzun süre gözlem altına almaya gerek yoktur. 3.derece yaralanmalarda konservatif yaklaşım önerilmektedir. Stabil hastalarda klinik takip ve yatak istirahati önerilmektedir. Stabil hastalarda konservatif yaklaşım nefrektomi oranlarını veya komplikasyon riskini arttırmaz(28).4. ve 5. derece yaralanmalarda hasta yüksek ekplorasyon, nefrektomi ve komplikasyon oranlarına sahip olmakla birlikte, stabil hastalarda başlangıçta konservatif bir yaklaşım uygulanabilir(29). Sadece böbreğin yaralandığı ve aynı zamanda idrarla ekstravazasyon tanısı alan hastalar, % 90'ın üzerinde bir oran ile, büyük bir müdahale olmadan tedavi edilebilir. Kısa sürede kendiliğinden rezorbe olan veya kontrol altına alınabilen ekstravazasyon ciddi bir komplikasyona neden olmaz(30). Tek taraflı ana arteryel yaralanmalar dahi stabil hastalarda ameliyatsız olarak yönetilebilir, cerrahi onarım bilateral yaralanmalara veya fonksiyonel soliter böbreğin tehlikede olduğu durumlara saklanır(31).

Konservatif tedavi, hayati fonksiyonların monitorizasyonu ve yakın takibi, fizik muayenenin tekrar edilmesi, klinik tabloya göre değişen zaman aralıkları

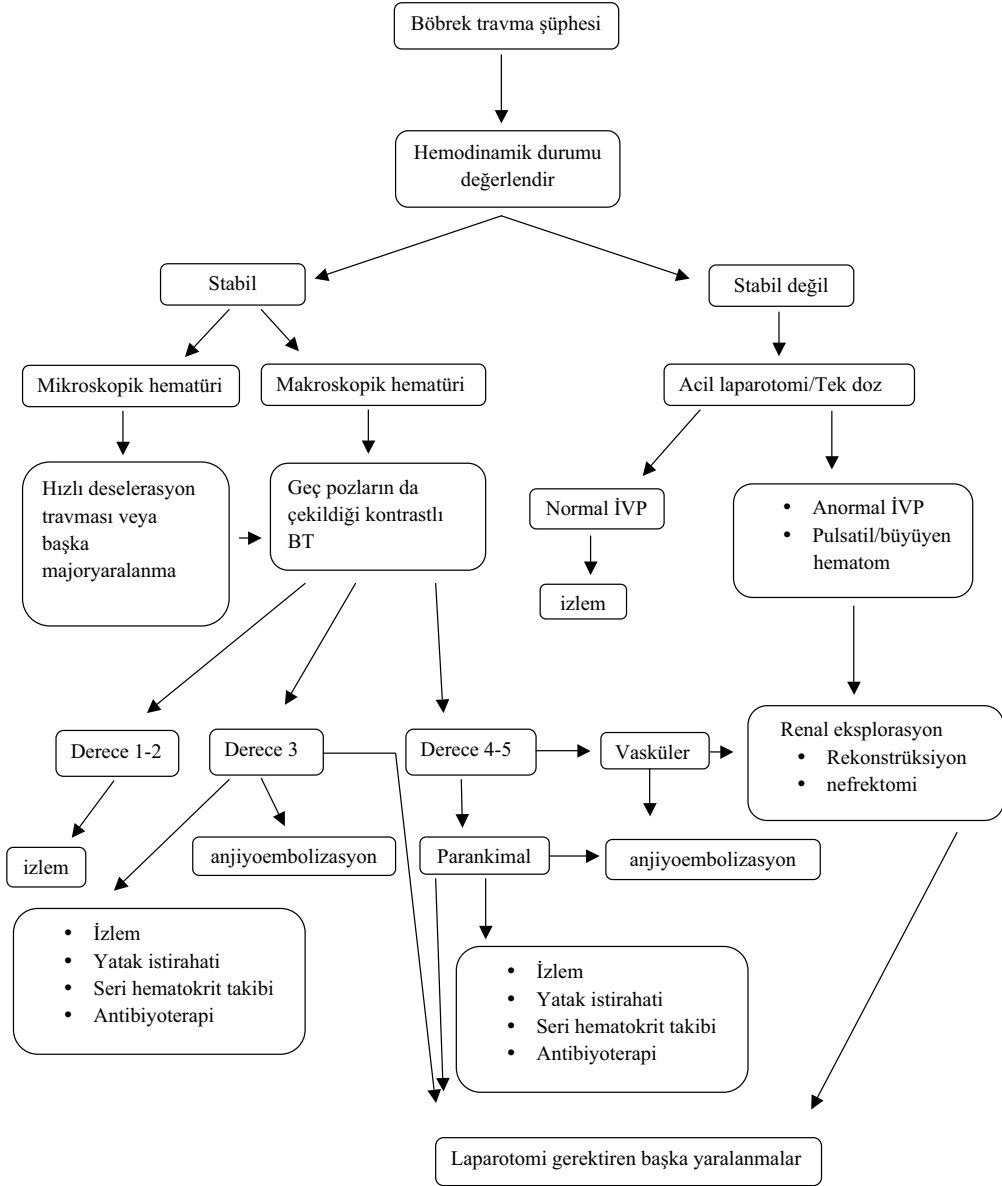
larla hematokrit takibi ve vital bulgular stabil hale gelene, makroskopik hematurî kayboluncaya kadar yatak istirahatini kapsar. Antibiyoterapi toplayıcı sistem yaralanmalarında, kirli batin içi yaralanmalarda ve retroperitoneal hematoma enfekte olma riskinin bulunduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir. Takip edilen hastanın durumunda bozulma tespit edildiğinde tekrar görüntüleme ve sonucuna göre anjiyografik ya da cerrahi müdahale düşünülmelidir (39,77,78).

Anjiyografi ile birlikte yapılan selektif embolizasyon acil ekplorasyon endikasyonu olmayan hastalar için ilk seçenektir. Anjiyografinin başlıca endikasyonları, aktif hemoraji,psödoanevrizma ve vasküler fistüller için embolizasyondur(32). Renal hasarın derecesinin ilerlemesi anjiyoembolizasyonun ilk denemedeki başarısını düşürür ve tekrar müdahale ihtiyacını artırır. Ancak, ileri derecede yaralanmalar için ilk ve/veya yinelenen embolizasyonlar bu hastaların %75'ine nefrektomi yapılmasını önler. Başarısız embolizasyon sonrası yapılan cerrahi müdahale genellikle nefrektomi ile sonuçlanır(33).

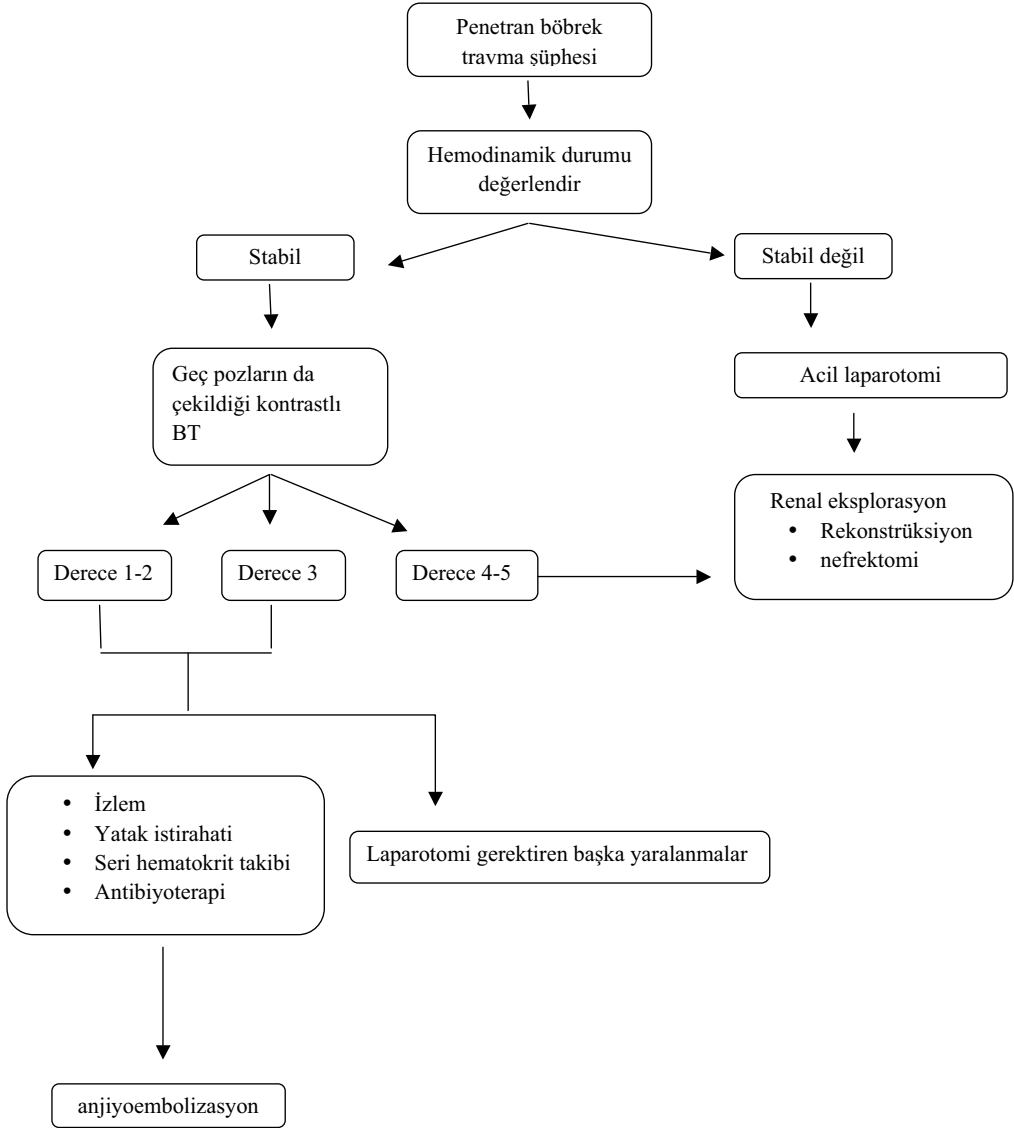
Açık cerrahinin amacı kanamayı durdurmak ve yaralanan böbreği kurtarmaktır. Ekplorasyon veya anjiyoembolizasyon, resusitasyon girişimlerine cevap vermeyen ve sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında kalan, stabil olmayan hastalara vakit kaybetmeden uygulanması gereken yöntemdir. Renal ekplorasyonun mutlak endikasyonları renovasküler yaralanmada kaynaklanan hayatı tehdit edici kanama, ureteropelvik bileşke avulsiyonu ve ureteral stent veya perinefrik drenaja yanıt vermeyen ürinomdur. Rölatif endikasyonları abdominal yaralanmalar için yapılan laparotomi veya büyük, devaskülerize böbrek segmentinin olmasıdır(16).

Eşlik eden yaralanmalar için ekplorasyon sırasında saptanan stabil hematoma açılmamalıdır. Merkezi veya genişleyen hematoma büyük damarların yaralanmasının göstergeleridir ve ekplorasyon gerektirir. Yaralanma türü, derecesi, transfüzyon gereksinimleri, böbrek fonksiyonu ve eşlik eden karın yaralanmalarının yönetimi göz önünde tutularak hastanın ekplorasyona ihtiyacı tahmin edilebilir (34).

Künt Böbrek Travma Şüphesi Olan Yetişkin Hastayı Değerlendirme Algoritması (27)



Penetran Böbrek Travma Şüphesi Olan Yetişkin Hastayı Değerlendirme Algoritması (27)



Renal travma hastalarına cerrahi amacına bakılmaksızın, eksplore edildiklerinde %64 oranında nefrektomi riski altındadırlar. Genel nefrektomi oranı %13'tür, penetran yaralanması olan hastalar genellikle daha yüksek transfüzyon oranı, hemodinamik instabilite ve daha yüksek yaralanma şiddeti skorlarına sahiptirler (35).

Penetran yaralanmalar geleneksel yaklaşımla cerrahi olarak ele alınsa da kapsamlı bir değerlendirilmeye dayanan sistematik yaklaşımlar morbiditeyi arttırmadan ekplorasyonu minimize etmeyi amaçlamaktadır. Persistan kanama ekplorasyonu ve rekonstrüksiyon için ana indikatördür(36). Ateşli silah yaralanmaları ancak renal hilumu içerdiğinde veya kendini sınırlamayan kanama bulguları olduğunda, üreteral yaralanmalarda ya da renal pelvis laserasyonlarında eksplore edilmedir. Düşük enerjili ateşli silahlar ve minor bıçak yaraları konservatif olarak yönetilebilir(37). Bunun aksine, yüksek enerjili silah yaralanmalarından kaynaklanan doku hasarı daha geniş olabilir ve sıklıkla nefrektomiye ihtiyaç duyulmaktadır. Stabil hastalarda non-operatif yaklaşım ve konservatif tedavi, bıçaklı yaralanmaların %50'sinde ve ateşli silahla yaralananların %40'ında başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir(38).

Üreter Yaralanmaları

Epidemiyoloji, Etyoloji ve Patofizyoloji

Üreter travmaları küçük boyutları, hareketliliği ve komşu vertebra, kemik pelvis, kaslarla korunaklı bir lokasyona sahip olduğundan nadirdir, ancak üreterlerdeki hasar ciddi şekillere neden olabilir. Üreteral yaralanmalar genitoüriner travmaların %1' den azını teşkil eder. Üreter yaralanmalarının % 75'i iyatrojenik, % 18'i künt travma ve % 7'si penetran yaralanmalar ile oluşturmaktadır. İyatrojenik yaralanmalar da kendi içerisinde incelendiğinde % 71'i jinekolojik operasyonlar, % 15'i batin içi girişimler (genel cerrahi) % 15 ve %14'ü ürolojik girişimler oluşturur. Eksternal üreteral yaralanma türleri; kontüzyon, transseksiyon (komplet-inkomplet), avulsiyon, ezilme ve devaskularizasyondur. External üreter yaralanmalarının çoğu

ateşli silah yaralanmasına bağlı oluşmaktadır. Merminin izlediği trase üretere yakın seyretmemiş olsa bile geç dönemde doku harabiyetine neden olabilir. Bu tür yaralanmaların erken dönemde teşhisi zordur ve sıklıkla geç dönemde kendini belli eder. Penetran üreter yaralanmaları hemen her zaman multipl intraabdominal yaralanmalar ile ilişkilidir ve bu intraabdominal yaralanmalar çok daha belirgin olduklarından üreter yaralanmasını maskeleyebilirler. Künt travmaya bağlı üreter yaralanması ise daha seyrek görülür. Genellikle çocukluk çağında ani deselerasyona bağlı gelişen aşırı hiperekstansiyon ve üreteropelvik bileşkenin avulsiyonu ile ortaya çıkar.(40)

Eksternal Travma

Üreterin retroperitonda majör kas grupları ve spinal vertebralarda arasında korunmuş olması travmalarda olası bir hedef olma ihtimalini azaltmaktadır. Dıştan darbe sonrası üreter yaralanmaları son derece nadir olup genel olarak delici travmaların %4'ünden, künt travmaların ise %1'inden azında üreteral yaralanma görülür(41). Üreteral yaralanma oluşturan penetran travmaların büyük çoğunluğu ateşli silah yaralanmalarıdır ve bu hastaların çoğunda eşlik eden başka organ yaralanmaları da vardır. Eşlik eden her organ yaralanması mortaliteyi arttırır. En sık ince barsak(%39-65) ve kalın barsak (%28-33) perforasyonları görülür(42).

Ateşli silah yaralanmalarında direk kesi dışında vasküler hasara bağlı olarak meydana gelen iskemi ve nekroz, üreterin hasar almasında önemlidir. Yaralanma üreterde yalnızca direkt kesilme ya da kopma şeklinde olmayıp intramural kan damarları hasarı ve bu damarlarda nekroz gelişmesi sonucunda üreteral hasar ortaya çıkmaktadır. Deneysel modellerde ayrılma noktasının 2 cm uzağında da benzer mikrovasküler hasar tespit edilmiştir. Bu sonuçlar kurşun yaralanması sonrası üreterin gözle görülemeyecek mikrovasküler hasar nedeni ile optimal kanlanan bölgeye kadar debride edilmesinin yararlı olacağını destekleyen deneysel verilerdir(43).

Yüksekten düşme ya da araç içi trafik kazaları gibi durumlarda vücut bütünlüğüne yüksek güç uygulandığından künt travmalar meydana gele-

bilmektedir. Ani deselerasyonla gelişen yaralanmalarda üreter boyunca fikse olduğu noktadan kopabilir. Bu durum daha çok üreteropelvik ve üreterovezikal birleşkede gözlenir. Şiddetli bir kuvvete maruz kalınan künt travmalarda üreteral yaralanmalar mutlaka akılda bulundurulmalıdır (42,44).

Cerrahi Yaralanma

Jinekoloji, obstetri, genel cerrahi ve üroloji ile ilgili herhangi bir abdominopelvik cerrahi girişim esnasında üreter potansiyel olarak hasar görülebilir(45,46). Birçok seride insidans %0.5 ile %10 arasında değişmektedir(47). 13 adet toplum temelli çalışma sonuçlarına göre üreter yaralanmasına yol açan cerrahi prosedürler histerektomi (%54), kolorektal cerrahi(%14), over tümörü eksizyonu gibi diğer pelvik girişimler(%8) transabdominal üretropeksi (%8) ve abdominal vasküler cerrahi (%6) şeklinde sıralanmıştır. Jinekolojik operasyonlar sonrası üreter yaralanma insidansı % 0,5-1,5, abdominoperineal rezeksiyon sonrası %0,3-%5,7 arasında görülmektedir (48). Cerrahi devaskülarizasyon ve enflamasyon nedeni ile oluşan üreteral darlık genellikle geç olmak üzere aylar içinde gelişir ve %1-2 oranında oluşur(49). Tersine histerektomi veya sigmoidektomi gibi pelvik girişimler sırasında oluşan üreter yaralanmaları erken dönemde semptom verir ve tedavi edilmezse kalıcı komplikasyonlar ortaya çıkabilir ya da rekonstrüktif cerrahi veya nefrektomi ihtiyacı doğabilir(50-52). Üreteral yaralanmalarda yan ağrısı(%36-90), ateş, ileus, abdominal distansiyon ve üriner fistül gözlemlenebilir(79).

Laparoskopik cerrahilerin yaygınlaşması ile birlikte bu prosedüre bağlı üreteral yaralanmalar da bildirilmeye başlanılmıştır. 1300 laparoskopik ürolojik prosedürün uygulandığı bir çalışmada 10 yılı içeren deneyim sonucu üreter yaralanma oranı %0,8 olarak saptanmıştır(53). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda laparoskopik histerektomi sonrası üreteral yaralanma insidansı tecrübeli cerrahlarda %0,5, tecrübesiz cerrahlarda %14 olarak saptanmıştır (54-56).

Üreteroskopik Yaralanma

Günümüzde üreteroskopiye bağlı yaralanmalar, iyatrojenik üreteral travmaların en sık nedenidir. 2000'li yılların başında yapılan çalışmalarda perforasyon oranı %1- %5 lerde bulunmuş bunların %0.2 sinde açık cerrahi gereksinimi duyulmuş ve bunların %5 inde geç striktür oluşmuştur (57).

Üreteroskopi sırasında üreteral yaralanmanın en önemli nedenlerinden biri dirençli uygun-suz taşlara basket katete kullanılmasıdır. Basket kateter kullanımı öncesi taşların holmium lazer ile fragmentasyonu komplikasyon riskini azaltmaktadır. Üreteral perforasyon tanımlandığında uygulanan işlemin sonlandırılması ve üreteral bir kateter yerleştirilmesi önerilir(58).

Üreteroskopi uygulanmadan önce renal pelvis içine kadar bir klavuz tel ilerletilmesi önerilmektedir (58). Yardımcı tel sadece Üreteroskopiye güvenlik için değil, operasyon sırasında gerekirse üreteral stent takılması için de kullanılır. Üreteroskopi boyunca yüksek komplikasyonla ilişkili faktörler uzun cerrahi süresi,iliak çapraz proksimalindeki üreter segmentindeki veya böbrek taşına müdahale, cerrahi deneyimsizlik ve geçirilmiş radyoterapidir (57). Üreteral yaralanma riskini azaltmak için olabildiğince ince kalibrasyonlu semirigid ve/veya flexible(bükülebilir) üreteroskop kullanımı tercih edilmelidir.



Resim 2. Üreteroskopi sırasında oluşan üreter avulsiyonu

Tanı

Hematüri ürolojik yaralanmalarda nonspesifik bir belirtidir. Hematüri izlenmemesi yaralanma olmadığı anlamına gelmez. Adinamik, kısmi ya da tamamen kopmuş bir üreterde hematüri gözlenmeyebilir. Bundan dolayı yaralanmalardan sonra çoğu üreteral yaralanmalarda mikroskopik hematüri bile görülmeyebilir. Yaralanmanın yeri akut travmada üreteral yaralanmayı tanımlamada tek belirtidir ve travmatik üreteral yaralanmalarda %75 sensitivitesi vardır (59).

Yan ağrısı, drenden idrar gelmesi, ateş veya ürinom geçikmiş teşhis bulgularıdır. Tanı geciktiğinde komplikasyon oranı artar (60). Erken teşhis acil onarımı kolaylaştırır ve sonuçları iyileştirir. Uzamış üreteral obstrüksiyon (>2 hafta) hastanın enfeksiyon riskini artırır; genellikle renal hasarla sonuçlanır ve hipertansiyon riskini neredeyse iki katına çıkarır(61).

Intraoperatif tarama yüksek derecede şüphelilik gerektirir, üreteral yaralanma için özel dikkat göstermenin yaralanmanın kaçırılma insidansını çok düşürdüğü yönünde kanıtlar mevcuttur(62). Laparotomi boyunca bıçak ya da merminin yolu dikkatli bir şekilde takip edilmeli,ve potansiyel yaralanma şüphesi olanlarda üreteral ekspolarasyon muhakkak yapılmalıdır. Penetran travmalardan dolayı oluşan üreteral yaralanmaların tanısı için en önemli yapılacak şey intraoperatif retroperitonun gözlenmesidir. Peritondan üreter peristaltizmini gözlemek ve kör olarak palpe etmek üreterin sağlıklı olduğunu göstermez. Uygun olmayan eksplorasyon veya düşük derecede şüphe duymak bir çok kez üreteral yaralanmaların atlanılmasına yol açar. 16 büyük travma merkeziyle yapılan büyük bir metaanaliz çalışmasında 429 üreteral yaralanmanın laparotomide %11 inin atlandığı bildirilmiştir (63). Eğer intraoperatif olarak renal pelvis ve üreteral yaralanmadan şüphelenilirse 27 g iğneyle renal pelvis 1-2 ml metilen blue direkt enjekte edilmeli tanı doğrulanabilir.

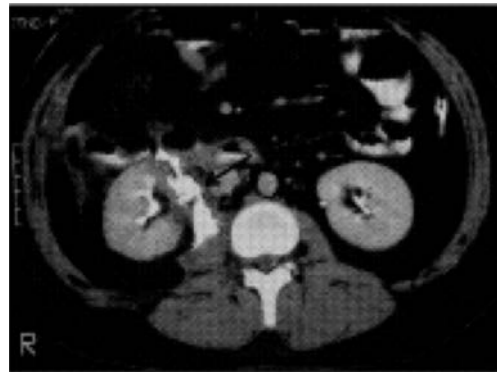
Travmalı hastada IVP barsak temizliği olmaması ve gaz nedeniyle tanı açısından yetersiz kalabilmektedir. Buna rağmen, iyi bir tetkikin yokluğundan, yazarlar intraoperatif tek çekim pyelografiyle birlikte intraoperatif gözlemi üreteral yaralanmalar ve kontralateral sistemin fonksi-



Resim 3. IVP'de üreteroskopi sonrası üreter perforasyonuna bağlı kontrast ekstravazasyonu

yonunu değerlendirmesi açısından önerilir. IVP anormalliği bulunduğu kontrast ekstravazasyonu bazen açıkça görülebilir (Resim 3).

Multipl travmalı olgularda genellikle birçok organın incelenebilmesi dolayısıyla BT daha sık tercih edilmektedir. Kontrastlı BT'de kontrast madde ekstravazasyonunun gözlenmesi üreter yaralanmasının işareti olabilir (64). Üreteral yaralanmalar sıklıkla geç araştırılır, periüreteral ürinomun geç BT görülmesi diagnostik olabilir (Resim 4).



Resim 4. Multipl travmalı bir hastada üreteropelvik bileşkeden kontrast ekstravazasyonu gözükmemekte



Resim 5. Histerektomi sırasında üreter ligasyonuna bağlı ciddi hidroüreteronefroz (Anterograd Üreterografide üreterin bağlandığı seviye ve komplet obstrüksiyon gözükmemekte)

Retrograd piyelografi üreteral yaralanmalarda tanı koymada en spesifik radyolojik görüntüleme yöntemidir. IVP ve BT görüntülemelerinin yetersiz kaldığında veya yaralanma şüphesinin devam ettiği durumlarda antegrad veya retrograd ürografi doğrulama için uygulanmalıdır (Resim 5). Bazı merkezlerde akut üreteral yaralanmalarda primer diagnostik teknik olarak kullanılmaktadır (42).

Üreter yaralanmasının sınıflaması

Üreter yaralanmalarının şiddetinin derecelendirilmesini AAST(Amerikan Travma Cerrahisi Topluluğu) yapmıştır ve bu derecelendirme yaygın olarak kullanılmaktadır. Üreter yaralanmasını değerlendirirken ve tedavi ederken bu derecelendirmenin kullanılması yararlı olur.

DERECE I : Sadece hematoma vardır.

DERECE II : Çevresinin % 50 den azında laserasyon vardır.

DERECE III : Çevresinin % 50 fazlasında laserasyon vardır.

DERECE IV : Komplet kesi ile birlikte <2cm devaskularizasyon bulunur.

DERECE V : Üreter avulsiyonu ile birlikte >2cm devaskularizasyon bulunur.

TABLO 2. Üreter yaralanmasının lokalizasyonuna göre uygun rekonstrüktif girişimler

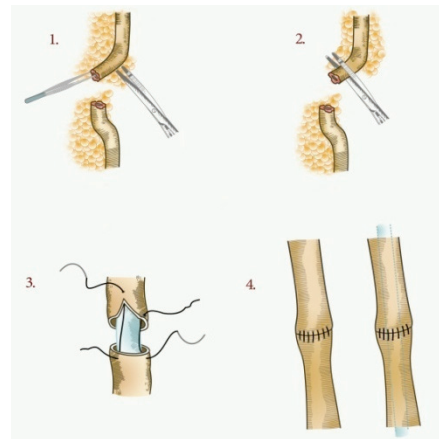
1/3 üst üreter	Üretero-üreterostomi Transüretero-üreterostomi Üretero-kalikostomi
1/3 orta üreter	Üretero-üreterostomi Transüretero-üreterostomi Üreteral reimplantasyon ve Boari flep
1/3 alt üreter	Üreteroneosistostomi (direkt reimplantasyon) Üreteroneosistostomi (Psoas Hitch)
Komplet yaralanma	İleal interpozisyon greft Ototransplantasyon

EAU Guidelines 2017 March; Urological Trauma

Tedavi

Üreteral onarımdaki primer amaç böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır, bundan dolayı bu yaralanmaların yönetimi içinde en önemli faktör böbrekten idrar drenajını sağlamak ve idrarın üriner sistemin dışarısına çıkmasını ve böylece ürinom oluşumunun engellenmesidir(80).

Üreteroüreterostomi, üreterin kendi bütünlüğünün bozulması ile oluşan yaralanmalarda direkt pelvise ya da kendisine reimplantasyonu ile yapılmasıdır. Tamirin ve su geçirmez anastomozun temel prensibi iyi nonreaktif emilebilir sütürdür (Resim 6). Bu yaralanmaların çoğu açık cerrahi ile



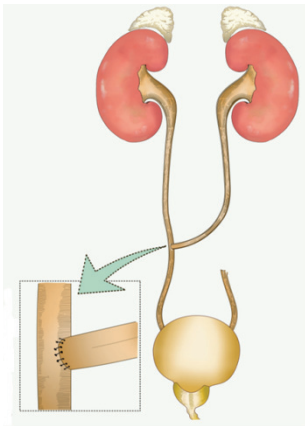
Resim 6. Üreteroüreterostomi (66).

tedavi edilmesine rağmen, laparoskopi ve robot deneyiminin global anlamda ilerlemesine sekonder üreter yaralanmalarının laparoskopik ve robotik tamiri de literatürde giderek artmaktadır (67-70).

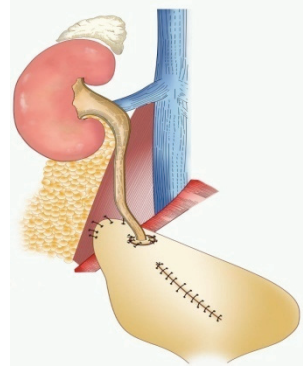
Ağır üreteral kayıplarda ya da çoklu başarısız onarımlardan sonra ototransplantasyon yapılabilir. Ototransplantasyon nefrektomi öncesi son seçenektir (71).

Tedavisi geciktirilmiş ve özellikle geniş segment kayıpları olan üretral yaralanmalarda ileumdan hazırlanan bir üreteral konduit kullanılabilir (72). Bu zorlu cerrahi sonrası hastalar hiperkloremik metabolik asidoz gelişimi açısından takip edilmelidir. Uzun dönem komplikasyonları; % 3 anastomotik striktür ve % 6 fistüldür (73).

Üreteroüretostomi(transüretostomi), nadir kullanılan ancak oldukça başarılı bir yöntemdir. Burada yaralanmış üreter orta hattın karşısına çekilerek sağlam karşı taraf üreterine uç-yan anastomoz edilir (Resim7). Bu operasyon orta yada distal üreter yaralanmalarında, hasarlı segmentin üreterneostostomiye mümkün kılmayacak kadar uzun olması ya da mesanenin kontrakte ve yapışık olup flap kaldırılmasının veya psoas-hitch yönteminin mümkün olmadığı durumlarda da uygulanabilir.



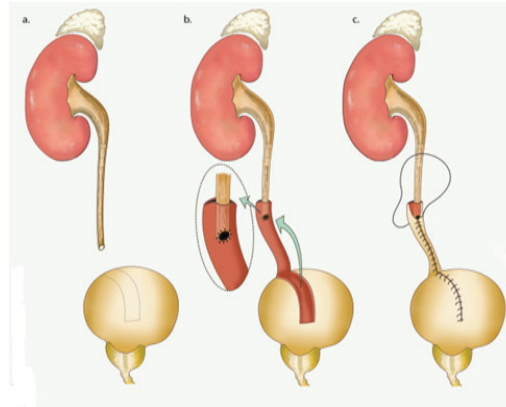
Resim 7. Üreteroüretostomi (transüretostomi) (66)



Resim 8. Psoas Hitch (66)

Psoas hitch onarımında mesane psoas kasına asılarak üreterik reimplantasyon için mesafe kazanılır (Resim 8). Alt 1/3 üreter yaralanmalarında yapılırlar ve yüksek başarı oranına (%97) sahiptir(74).

Boari flep, üreterin 2/3 alt kısmına olan yaralanmalarda, psoas hitch prosedürünün yetersiz kalacağı ya da üreter kaybının çok olduğu durumlarda uygulanabilir (75). Kayıp üreter kısmı, mesaneden hazırlanan pediküllü bir flepin tübülerize edilerek yukarı doğru uzatılması ile üreterin sağlam proksimal ucuna tünelli ya da tünelsiz olarak anastomoz edilir. Prosedürün uzun sürmesi akut girişimlerde tartışmalıdır fakat çok yüksek başarı oranına (%81-88) sahiptir (76). (Resim 9)



Resim 9. Mesane ön duvarı flepi (Boari) (66)

Üreter yaralanmalarında onarımda dikkat edilmesi gereken temel noktalar şu şekilde özetlenebilir: Üreteral uçların canlı dokuya ulaşıncaya kadar debridmanı, üreteral uçların spatülizasyonu, stent yerleştirme, emilebilen sütürlerle üreterin su geçirmez bir şekilde rekonstrüksiyonu, dren yerleştirilmesi, yaralanma alanının periton veya omentum ile izolasyonu. Yaralanma bölgesine göre tedavi yöntemleri değişebilir (Tablo 2). Tani ne kadar erken konulmuş ise morbidite ve mortalite de o kadar az olacaktır.

Kaynaklar

- Jyoti D. Chouhan, Andrew G. Winer, Christina Johnson, Jeffrey P. Weiss, Llewellyn M. Hyacinthe Contemporary evaluation and management of renal trauma; The Canadian Journal of Urology, 2006;23(2).
- Santucci RA, Wessells H, Bartsch G et al. Evaluation and Management of Renal Injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. BJU Int 2004;93(7):937-954
- McAninch JW. Genitourinary trauma. World J Urol. 1999;17(2):415-21.
- Lindsey D: The idolatry of velocity, or lies, damn lies, and ballistics. J Trauma, 1980; 20: 1068–1069.
- Santucci RA, and Chang Y: Ballistic for physicians: myths about wound ballistic and gunshot injuries. J Urol, 2004; 171:1408–1414.
- Cass AS. Ureteral contusion with gunshot wounds. J Trauma. 1984;24(1):59–60.
- Pirani Y, Talner LB, Culp S. Delayed diagnosis of ureteral injury after gunshot wound to abdomen. Curr Probl Diagn Radiol. 2012 Jul;41(4):138-9
- Emergency War Surgery. NATO Handbook, U.S. Revision 2. Washington, DC, United States Government Printing Office, 1988
- Rybeck B: Missile wounding and hemodynamic effects of energy absorption. Acta Chir Scand Suppl 450:1–32, 1974
- Bartlett, C. S. Clinical update: gunshot wound ballistics. Clin. Orthop. Relat. Res., 2003;408, 28-57
- Bartlett, C. S., Helfet, D. L., Hausman, M. R. & Strauss, E. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. J. Am. Acad. Orthop. Surg., 2000; 8: 21–36
- American Collage of Surgeons Committee on Trauma. Advanced Trauma Life Support for Doctors. Chicago: American College of Surgeons; 2004
- Paparel P, N'Diaye A, Laumon B, et al. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims. BJU Int 2006;97:338–41
- Kuan JK, Wright JL, Nathens AB, et al. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale for kidney injuries predicts nephrectomy, dialysis, and death in patients with blunt injury and nephrectomy for penetrating injuries. J Trauma 2006;60:351–6.
- Giannopoulos A, Serafetinides E, Alamanis C, et al. Urogenital lesions diagnosed incidentally during evaluation for blunt renal injuries [in French]. Prog Urol 1999;9:464–9
- Efraim Serafetinides, Noam D. Kitrey, Nenad Djakovic, Franklin E. Kuehhas, Nicolaas Lumen, Davendra M. Sharma, Duncan J. Summerton A Review of the Current Management of Upper Urinary Tract Injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel 2015
- Perrin A, Grilo N, Meuwly JY, Jichlinski P, Valerio M. Management of genitourinary trauma. Rev Med Suisse 2016 Nov 30;12(541):2072-2076
- Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, et al. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. J Am Soc Nephrol 2007;18:155–64.
- Bryant WK, Shewakramani S; Emergency management of renal and genitourinary trauma: best practices uptade Emerg Med Pract. 2017 Aug;19(8):1-20
- Emelia N. Bittenbinder, and Amy B. Reed, Advances in renal intervention for trauma. Seminars in vascular surgery 26 (2013)165–169
- Morey AF, Brandes s, Dugi DD, Urotrauma: AUA guideline J Urol 2014;192(2):327-335
- Velmahos GC, Constantinou C, Tillou A, et al. Abdominal computed tomographic scan for patients with gunshot wounds to the abdomen selected for nonoperative management. J Trauma 2005;59:1155–60, discussion 1160–1
- Gaitini D, Razi NB, Ghersin E, et al. Sonographic evaluation of vascular injuries. J Ultrasound Med 2008;27:95–107
- Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol 1999;161:1088–92.
- Ku JH, Jeon YS, Kim ME, et al. Is there a role of magnetic resonance imaging in renal trauma? Int J Urol. 2001;8(6):261-7
- Wessells H, Suh D, Porter JR, et al. Renal injury and operative management in the United States: results of a population based study. J Trauma 2003;54:423–30
- EAU Guidelines 2017 March; Urological Trauma: 17-18
- Holmes JF, McGahan JP, Wisner DH. Rate of intra-abdominal injury after a normal abdominal computed tomographic scan in adults with blunt trauma. Am J Emerg Med 2012;30:574–9.

29. Santucci RA, McAninch JM. Grade IV renal injuries: evaluation, treatment, and outcome. *World J Surg* 2001;25:1565–72.
30. Elliott SP, Olweny EO, McAninch JW. Renal arterial injuries: a single center analysis of management strategies and outcomes. *J Urol* 2007;178:2451–5.
31. Jawas A, Abu-Zidan FM. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. *Int J Surg* 2008;6:317–22
32. Nuss GR, Morey AF, Jenkins AC, et al. Radiographic predictors of need for angiographic embolization after traumatic renal injury. *J Trauma* 2009;67:578–82, discussion 582
33. Hotaling JM, Sorensen MD, Thomas G, et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *J Urol* 2011;185:1316–20
34. Shariat SF, Trinh QD, Morey AF, et al. Development of a highly accurate nomogram for prediction of the need for exploration in patients with renal trauma. *J Trauma* 2008;64:1451–8
35. Wright JL, Nathens AB, Rivara FP, et al. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. *J Urol* 2006;175:970–5.
36. Buckley JC, McAninch JW. Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries. *J Urol* 2006;176:2498–502.
37. Baniel J, Schein M. The management of penetrating trauma to the urinary tract. *J Am Coll Surg* 1994;178:417–25
38. Hope WW, Smith ST, Medieros B, et al. Non-operative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a level II trauma center? *J Emerg Med* 2012;43:190–5
39. Steve P. McCombie, Isaac Thyer, Niall M. Corcoran, Christopher Rowling, John Dyer, Anton Le Roux, Melvyn Kuan, D.Michael A. Wallace, Dickon Hayne. The conservative management of renal trauma: a literature review and practical clinical guideline from Australia and New Zealand. *BJU Int* 2014; 114, Supplement 1, 13-21
40. Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, Dhami G, Stage KH. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. *J Trauma* 2007;62(4):933-9
41. Summerton DJ, Djakovik N, Kitrey ND et al. EAU guidelines on urological trauma. *EAU Guidelines* 2015, 19-22
42. Campbell EW Jr, Filderman PS, Jacobs SC:Ureteral injury due to blunt and penetrating trauma.*Urology*.1992;40:216-220
43. Amato JJ, Billy LJ, Gruber RP, et al. Vascular injuries:An experimental study of high and low velocity missile wounds.*Arch Surg* 1970;101:167-174
44. Phillips B, Holzmer S, Turco L, Mirzaie M, Mause E, 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 jul 20; doi: 10.1007/s00068-017-0817-3
45. Mahendran HA, Praveen S, Ho C, et al. Iatrogenic ureter injuries: eleven years experience in a tertiary hospital.*Med J Malaysia*. 2012 ;67(2):169-72
46. Park JH, Park JW, Song K, Jo MK.Ureteral injury in gynecologic surgery: a 5-year review in a community hospital.*Korean J Urol*. 2012 ;53(2):120-5
47. Al-Awadi K, Kehinde EO, Al-Hunayan A, Al-Khayat A.Iatrogenic ureteric injuries: incidence, aetiological factors and the effect of early management on subsequent outcome.*Int Urol Nephrol*. 2005;37(2):235-41
48. St.Lezin MA,Stoller ML:Surgical ureteral injuries.*Urology* 1991;38:497-506
49. Adams JR, Mata JA,Culkin DJ,et al.Ureteral injury in abdominal vascular reconstructive surgery.*Urology* 1992;39:77-81
50. Janssen PF, Brölmann HA, Huirne JA.Causes and prevention of laparoscopic ureter injuries: an analysis of 31 cases during laparoscopic hysterectomy in the Netherlands.*Surg Endosc*. 2012 Oct 6
51. Wick EC, Hechenbleikner E.Ureteral injury during laparoscopic colectomy: the need for more information: Comment on "Incidence of iatrogenic ureteral injury after laparoscopic colectomy".*Arch Surg*. 2012 Mar;147(3):271
52. Palaniappa NC, Telem DA, Ranasinghe NE, Divino CM.Incidence of iatrogenic ureteral injury after laparoscopic colectomy.*Arch Surg*. 2012 Mar;147(3):267-71
53. Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H, Doublet JD, Guillonnet B.Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1,311 procedures at a single center.*J Urol*. 2002 ;168(1):23-6
54. Harkki-siren P, Sjoberg J,Kurki T:Major complications of laparoscopy:A follow-up finnish study.*Obstet Gynecol* 1999;123:84-838
55. Leonard D, Reibel N, Perez M, Duchamp C, Grosdidier G.The place of laparoscopy in the management of the patients with penetrating abdominal trauma.*J Chir (Paris)*. 2007 ;144(5):421-4
56. Manoucheri E, Cohen SL, Sandberg EM, Kibel AS, Einarsson J.Ureteral injury in laparoscopic gynecologic surgery.*Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(2):106-11
57. Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JS Jr.Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors.*J Urol*. 2001 ;166(2):538-40
58. Chang R,Marshall FF:Management of ureteroskopic injuries. *J. Urol*. 1987;137:1132-1135

59. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries from external violence: the 25-year experience at San Francisco General Hospital. *J Urol.* 2003;170:1213–6
60. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am* 2006;33:55–66
61. Lucarelli G, Ditunno P, Bettocchi C, et al. Delayed relief of ureteral obstruction is implicated in the long-term development of renal damage and arterial hypertension in patients with unilateral ureteral injury. *J Urol* 2013;189:960–5
62. Mc Ginty DM, Mendez R: Traumatic ureteral injuries with delayed recognition. *Urology* 1977;10:115-117
63. Kunkle DA, Kansas BT, Pathak A, Goldberg AJ, Mydlo JH. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. *J Urol.* 2006;176:2503–7
64. Hirsch K, Heinz M, Wullich B. Diagnosis and Therapeutic Management in Kidney, Ureter and Bladder Trauma. *Aktuelle Urol* 2017 Feb;48(1):64-71
65. Campbell EW Jr, Filderman PS, Jacobs SC: Ureteral injury due to blunt and penetrating trauma. *Urology.* 1992;40:216-220
66. Bruno MT Pereira, Michael P Ogilvie, Juan Carlos Gomez-Rodriguez, et al. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010; 18: 6
67. Tulikangas PK, Gill IS, Falcone T. Laparoscopic repair of ureteral injuries. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001 ;8(2):259-62
68. Fukushi T, Miyazato M, Sasaki M, et al. Laparoscopic ureteroureterostomy for isolated ureteral injury via retroperitoneal approach following a stab wound: a case report. *Hinyokika Kiyo.* 2012 ;58(7):335-9
69. Han CM, Tan HH, Kay N, Wang CJ, Su H, Yen CF, Lee CL. Outcome of laparoscopic repair of ureteral injury: follow-up of twelve cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 ;19(1):68-75
70. Mufarrij PW, Shah OD, Berger AD, Stifelman MD. Robotic reconstruction of the upper urinary tract. *J Urol.* 2007 Nov;178(5):2002-5
71. Milonas D, Stirbys S, Jievaltas M. Successful treatment of upper ureteral injury using renal autotransplantation. *Medicina (Kaunas).* 2009;45(12):988-91
72. Ordon M, Schuler TD, Honey RJ. Ureteral avulsion during contemporary ureteroscopic stone management: "the scabbard avulsion". *J Endourol.* 2011 ;25(8):1259-62
73. Armatys SA, Mellon MJ, Beck SD, Koch MO, Foster RS, Bihle R. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. *J Urol.* 2009 ;181(1):177-81
74. Burks, F.N., et al. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol,* 2014. 6: 115
75. Paweł Grzególkowski, Artur Lemiński, Marcin Słojewski. Extended Boari-Flap technique as a reconstruction method of total ureteric avulsion. *Cent European J Urol,* 2017 Jun 30;70(2):188-191
76. Wenske, S., et al. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. *Urology,* 2013. 82: 231.
77. Sujenthiran A, Elshout PJ, Veskima E, et al. Is Nonoperative Management the Best First-line Option for High-grade Renal trauma? A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2017 May 29. pii: S2405-4569(17)30117-7. doi: 10.1016/j.euf.2017.04.011.
78. Segalini E, Birindelli A, Di Saverio S. Comparison of nonoperative and surgical management of renal trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Apr 27. doi: 10.1097/TA.0000000000001542.
79. Satitniramai S, Manonai J. Urologic injuries during gynecologic surgery, a 10-year review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Mar;43(3):557-563. doi: 10.1111/jog.13238. Epub 2017 Feb 4.
80. Zinman LN, Vanni AJ. Surgical Management of Urologic Trauma and Iatrogenic Injuries. *Surg Clin North Am.* 2016 Jun;96(3):425-39. doi: 10.1016/j.suc.2016.02.002.

Böbrek ve Üreter Yaralanmaları

10-2

Alim KOŞAR, Osman ERGÜN

Böbrek Yaralanması

Epidemiyoloji, etiyoloji, patofizyoloji

Tüm travmaların %1-5 ini böbrek yaralanmaları oluşturur. Böbrek yaralanmaları genitoüriner sistem yaralanmaları içinde en sık görülen yaralanma tipidir. Abdominal yaralanmaların ise %10 unu böbrek yaralanmaları oluşturur. Erkek/kadın oranı: 3/1 dir.

Böbrek yaralanmalarının çoğunluğu, görüntüleme ve tedavi yöntemlerinde meydana gelen gelişmelere paralel olarak, cerrahiye gereksinim olmadan konservatif olarak yönetilebilmektedir. Böbrek yaralanmaları oluşum tipinde (Künt/penetran) bağımsız olarak, çoğu zaman cerrahiye tedaviye gereksinim duymadan konservatif tedavi metotları ile tedavi edilebilmektedir.

Künt böbrek yaralanmalarının en sık nedenleri: motorlu araç kazaları, yüksekten düşme ve şiddet içeren saldırılar vb. Künt travmaların en sık nedeni trafik kazalarıdır. Hareket halinde ani yavaşlamalar veya alınan darbeye bağlı ezilmeler böbrek parankiminde kontüzyon veya yırtılma ile sonuçlanabilir. Yaralanma öyküsünde belki de elde edilebilecek en önemli bilgi oluşan yavaşlama (hız kaybının) derecesidir. Künt böbrek yaralanmalarının yaklaşık %5 inde böbrek damarları etkilenmekle birlikte, renal arter yaralanmaları (%0.05-0.08) çok nadir gözlemlenir.

Penetran (delici-kesici) böbrek yaralanmalarının en sık ateşli silahlara ve bıçaklı saldırılara bağlı olarak gelişmektedir. Penetran böbrek yaralanmaları, künt böbrek yaralanmalarına göre daha ciddi seyirlidir. Böbreğin penetran yaralanmaları genellikle ateşli silahlar (%86) aracılığı ile meydana gelmektedir. Kentsel bölgelerde penetran travmaların görülme yüzdesi artar ve bu oran %20 ve üzerine çıkabilir. Ateşli silah yaralanmaları tüm böbrek yaralanmalarının %4 ünü oluşturmaktadır. Ateşli silaha bağlı böbrek yaralanmalarında böbrekte büyük parankimal hasar gözlemlenebilir ve genellikle bu duruma çoklu organ yaralanması eşlik edebilmektedir. Ateşli silah yaralanmasının ilk değerlendirmesinde neden olan silahın özellikleri ve merminin balistikliği en önemli faktörlerdir. Yumuşak doku hasarında en önemli faktör merminin hızı ve boyutudur. Mermi hızı ne kadar yüksek olursa dokuda oluşturduğu kavitede o kadar geniş olur. Tabancalar genellikle düşük hızlı silahlar olarak nitelendirilir. Penetran yaralanmalar parankim, damar pedikülü veya toplayıcı sistemde direkt doku hasarına neden olur.

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. AAST böbrek yaralanması derecelendirme ölçeği

Derece *	Yaralanmanın tanımı
1	Kontüzyon veya genişleme göstermeyen subkapsüler hematoma. Laserasyon yok.
2	Genişleme göstermeyen peri-renal hematoma. < 1 cm derinliğinde kortikal laserasyon, üriner ekstremitasyon yok.
3	Üriner ekstremitasyonun eşlik etmediği, > 1 cm kortikal laserasyon.
4	<i>Laserasyon:</i> kortikomedüller bileşekeden toplayıcı sistemin içine doğru. veya <i>Vasküler:</i> hematoma birlikte segmental arter veya ven yaralanması, veya parsiyel damar laserasyonu, veya damar trombozu.
5	<i>Laserasyon:</i> parçalanmış böbrek. veya <i>Vasküler:</i> renal pedikül yaralanması veya avulsiyon.

*Bilateral yaralanmalarda derece III e kadar, bir üst derece olarak kabul edilir

Bu sınıflama sistemi her geçen gün daha da iyileştirilmeye çalışılmakta ve modifikasyon önerilerinde bulunmaktadır. Örnek verecek olursak; peri-renal hematoma, intravasküler kontrast ekstremitasyonu ve kompleks laserasyon gibi önemli radyolojik risk faktörlerinin varlığına dayalı olarak, orta derece yaralanmaları grade 4a (non-operatif olarak yönetilebilecek düşük riskli vakalar) ve grade 4b (anjyografik embolizasyondan, tamirden veya nefrektomiden yarar görece yüksek riskli vakalar) olarak subgruplara ayrılması önerilmektedir.

Tanısal Değerlendirme

Travma hastasının vital bulguları; ilk müdahaleden hastanın durumu stabilleşip, değerlendirme ve evreleme süreci bitene kadar ölçülmeli ve düzenli olarak kaydedilmelidir. Hastadan veya yakınından alınacak dikkatli ve detaylı bir hikâyeye, majör bir yaralanma ile mi yoksa minör bir yaralanma ile

mi karşı karşıya olduğumuzu öngörmemizde yardımcı olur. Mesela majör yaralanma açısından hızlı deselasyon (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. UP bileşke bozukluklarına bağlı hidronefroz, taş, kist ve tümörler bu açıdan önemlidir.

Tam ve detaylı bir fizik muayene travma hastasına yaklaşımın en önemli aşamasıdır. Fizik muayene, delici ve kesici alet yaralanmalarında ve kurşunlanmalarda ayrı bir önem arz eder. Giriş ve çıkış noktalarının tespiti önemlidir. Bazen küçük bir giriş gözden kaçabilir. Genellikle küçük girişli yaralar vücutta ağır destruksiyona neden olmazlar. 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. Sırt, göğüs, yan ve üst karın bölgesine alınan darbelere bağlı künt travmalar böbrek yaralanması ile sonuçlanabilir. 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 ekiminden olayın zamanlaması ve oluş şekli ile ilgili mümkün olduğunca fazla bilgi alınmalıdır.

Travma hastasında yapılması gereken temel laboratuvar testleri idrar tahlili, hemotokrit ve bazal kreatin ölçümüdür. Travma hastasının özelliklerine göre ilerleyen değerlendirme periyodunda laboratuvar testleri kişiselleştirilebilir. Genellikle olguların çoğunun idrar tahlillerinde makroskopik veya mikroskopik hematüri tespit edilebilir. Ancak hematüri tipinin minör ve majör travma ayrımında herhangi bir duyarlılık veya özgüllüğü yoktur. Minör yaralanmalarda makroskopik, majör yaralanmalarda ise mikroskopik hematüri görülebilir. Örneğin, UP bileşke yaralanmalarının yaklaşık % 50 sinde mak-

roskopik veya mikroskopik hematüri yoktur. Bu nedenle hematürinin derecesi ile böbrek yaralanmasının şiddeti arasında tam bir ilişki yoktur. İdrar dipstik testi hematüri değerlendirmesinde hızlı ve kolay ulaşılabılır bir test olmakla beraber yanlış negatiflik oranı %3-10 arasında değişmektedir.

Vital bulgular ile birlikte seri hemotokrit ölçümlerinin kombinasyonu hastanın değerlendirme sürecinde önemlidir. Hemotokrit görülen azalma ve kan transfüzyon ihtiyacı kan kaybının indirekt bulgusudur. Travma hastaları çoğu zaman travma sonrası ilk bir saat içinde herhangi bir sağlık kuruluşuna ulaşırlar. Dolayısı ile ölçülen ilk kreatin değerleri yaralanma öncesi böbrek fonksiyonunu gösterir. Travmanın ilk saatlerinde tespit edilen artmış kreatin seviyeleri daha önceden var olan bir böbrek patolojisini düşündürür.

Böbrek yaralanmalarında, klinik bulgular ve yaralanmanın mekanizmasına bağlı olarak radyografik görüntüleme şekline karar verilir. Radyolojik görüntüleme endikasyonları şu şekilde özetlenebilir: 1- Hemodinamik olarak stabil ve böbrek yaralanması olasılığı olan tüm penetran travma hastaları (abdomen, flank ve alt göğüs bölgesine), 2- Motorlu araç kazası ve yüksekte düşme gibi durumlarda görülen ve ani hız kaybının olduğu tüm künt travmalar, 3- Makroskopik hematüri ile seyreden tüm künt travmalar, 4- Hipotansiyon ile seyreden tüm künt travmalar, 5- Büyük büyütmede her sahada 5'ten fazla eritrosit görülen tüm pediatrik hastalar ve cerrahi girişim gereken hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar.

Genel tıp uygulamasında ultrasonografi çeşitli avantajlarından dolayı en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ancak travma hastalarının değerlendirilmesinde, USG laserasyonları tespit edebilir fakat derinliğini ve yaygınlığını değerlendiremez, eksreksiyon veya idrar kaçağı gibi fonksiyonel konularda USG yeterli bilgi vermez. Dolayısı ile travma hastalarında akut durumun tespitinde değil, parankimal lezyonların veya hematomların rutin takibinde ve stabil yaralanmaların seri takibinde kullanılabilir. Aynı zamanda ürinom rezolüsyonunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

IVP'nin travma hastalarında kullanım alanı sınırlıdır. IVP eğer kullanılabilir tek yöntem ise kul-

lanımı tavsiye edilmektedir. IVP böbreklerin mevcut olup olmadığı, parankim durumu ve toplayıcı sistem bütünlüğü konusunda bilgi sağlayabilir. IVP de gözlemlenen non fonksiyone böbrek görünümü, ağır böbrek hasarının, pedikül yaralanmasının veya parçalanmış böbreğin işareti olabilir. Kontrast madde ekstravazasyonu ise kapsülü, parankimi ve toplayıcı sistemi içeren ağır travma derecesini ortaya koyabilir. Acil laparotomiye giden stabil olmayan hastalarda, IVP normal fonksiyon gösteren bir karşı böbrek olup olmadığı konusunda bilgi sağlayabilir. Teknik 2 ml/kg IV kontrast enjeksiyonundan 10 dakika sonra tek bir film çekimini içerir.

Böbrek yaralanmalarında tercih edilen görüntüleme yöntemi, uygun hastalarda, 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 hematoma ortaya koyma ve eş zamanlı abdomen ve pelvis incelemesine olanak sağlama gibi avantajları vardır. Önemli anatomik detayları ortaya koyar; laserasyonun yerleşimini ve derinliğini, ilişkili abdominal yaralanmaların olup olmadığı gibi ve karşı böbreğin var olup olmadığını ortaya koyar.

Majör böbrek yaralanmasının BT bulguları: vasküler hasarı düşündüren medial hematoma, renal pelvis veya UP bileşke avülsiyon hasarını düşündüren medial idrar ekstravazasyonu, ve arteriyel hasarı düşündüren parankimde kontrast tutulumunun olmayışıdır. Toplayıcı sistem yaralanmaları rutin spiral BT de gözden kaçabilir ve travma şüphesi olan olgularda tarama kontrast madde verildikten 10-15 dakika sonra tekrar yapılmalıdır.

Künt böbrek yaralanmalarında MR oldukça duyarlı olmakla birlikte, çok yaygın kullanılmamaktadır. MR da görüntüleme süresi uzundur ve görüntüleme esnasında hastaya hızlı müdahale şansı biraz daha azdır, dolayısı ile BT olanağı yoksa, hastanın iyot alerjisi varsa veya olgunun BT bulguları şüpheli ise kullanışlı olabilir. Radyonükleid taramalar genellikle iyotlu kontrast madde alerjisi olan travma hastalarında kullanılır veya gereklidir.

Travma Yönetimi:

Künt travmalar: Böbrek yaralanması olan hastaya yaklaşımda en önemli belirleyici faktör hastanın hemodinamik olarak stabil olup olmama durumudur. Travma konusunda artan bilgi ve deneyimimizle birlikte gelişen teknolojinin yardımı ile günümüzde non operatif yönetim biçimi çoğu böbrek yaralanmasında tedavi seçeneği haline gelmiştir. Primer konservatif yönetimin, kısa ve uzun dönem morbiditede artış oluşturmadan, düşük nefrektomi oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. BT ile iyi değerlendirilmiş hemodinamik olarak stabil grade I-III arası böbrek yaralanmasına sahip hastalar neden ne olursa olsun non operatif olarak yönetilebilir.

Grade IV-V travmalarda ciddi böbrek hasarı mevcuttur. Bu tip böbrek yaralanması olan hastaların çoğunluğunda başka organ ve dokuların majör yaralanmaları da eşlik etmektedir. Klinik pratikte bu grup hastalar çoğu zaman eşlik eden bu organlardaki yaralanmalar için diğer branşlarca eksplore edilmekte ve bu aşamada istenen peroperatif konsültasyon sonucunda, değişik etken ve faktörlerin devreye girmesi ile çoğu zaman süreç nefrektomi ile sonuçlanmaktadır. Ancak ortaya çıkan güncel veriler bu hastaların seçilmiş olgularının çoğunun gecikmiş yani konservatif yönetimle tedavi edilebileceği yönündedir.

Penetran travmalar: Geleneksel yaklaşımda penetran böbrek yaralanmaları cerrahi olarak tedavi edilmekte idi. Ancak günümüzde ateşli silah yada bıçak ile oluşan penetran böbrek yaralanmaları, seçilmiş stabil hastalarda non operatif olarak yönetilmektedir. Seçilmiş stabil hastalarda, penetran böbrek yaralanmasının, non operatif yönetim ile, kesici aletlere bağlı yaralanmalarda %50 ve ateşli silah yaralanmalarında %40' in üzerinde başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Eğer kesici aletin giriş bölgesi, anterior aksiller hattın posteriorunda ise, bu tip yaralanmaların %88 i non operatif olarak yönetilebilir. Konservatif yöntemle tedavisi planlanan ve yüksek dereceli (grade4-5) yaralanmaya sahip tüm hastaların düzenli aralıklar ile yapılacak hemotokrit takipleri ile yakından gözlemlenmesi gerekir. Minör, düşük hızlı ateşli silaha

veya kesici alete bağlı yaralanmalar konservatif olarak yönetilebilir ve iyi sonuçlara sahiptir. Aksine, yüksek hızlı ateşli silah yaralanmalarına bağlı doku hasarı daha ciddidir ve nefrektomi gerekli olabilir. Ateşli silah yaralanmalarında eğer hilum etkilenmişse veya devam eden kanama bulguları mevcutsa, üreter yaralanması veya böbrek pelvis laserasyonu varsa eksplorasyon düşünülmelidir.

Tedavi seçenekleri:

Girişimsel radyoloji: Acil açık cerrahi endikasyonu olmayan hastalarda, selektif embolizasyonlu anjiyografi, tedavide ilk seçenektir. Anjiyografinin majör endikasyonları: aktif kanamanın embolizasyonu, psödoanevrizma ve vasküler fistüldür. Yüksek grade li böbrek yaralanmalarında anjiyografik embolizasyonun ilk seferde yüksek başarısızlık oranı olduğu için, tekrarlayan girişimler gerekebilir. Embolizasyon hastaların %75 ini nefrektomiden korur. Penetran böbrek yaralanmalarından embolizasyonun başarısızlığı 3 kat fazladır.

Cerrahi yaklaşım: Böbrek yaralanmalarında eksploratif yaklaşımın gerekliliği; yaralanmanın tipi, transfüzyon gereksinimi, BUN, kreatin seviyesi ve yaralanmanın derecesine göre öngörülebilir. Böbrek eksplorasyonunun endikasyonları kesin ve rölatif olarak 2'ye ayrılır. Kesin endikasyonlar: 1- Şok tablosu ile birlikte olan hemodinamik instabilite, 2- büyüyen/pulsatil hematoma, 3- böbrek pedikülü avülsiyon şüphesi (grade V), 4- UP bileşke bütünlüğünde bozulmadır. Rölatif endikasyonlar ise: doku beslenme bozukluğu ile birlikte olan üriner ekstravazasyon, kolon/pankreas yaralanması ile birlikte olan böbrek yaralanması ve geç tanı konulan arteriyel yaralanmadır. Süreğen ekstravazasyon veya ürinom endoürolojik teknikler ile başarılı bir şekilde yönetilir. Sonuçsuz görüntüleme ve daha önceden var olan anormallikler veya insidental olarak tespit edilen tümör varlığı, hastada minimal böbrek yaralanması olsa bile cerrahi girişime gereksinim oluşturabilir.

Grade V vasküler yaralanmalar eksplorasyon için kesin endikasyon kabul edilir fakat stabil olan parankimal grade V yaralanmalı hastalar konservatif olarak güvenle tedavi edilebilir. Bu hastalar

da girişim gerekliliği sürekli sıvı ve kan replasmanı gereksinimi, peri renal hematoma > 3,5 cm olması ve intra vasküler kontrast ekstravazasyonunun varlığı ile öngörülebilmektedir. Böbrek yaralanmalarında yapılan eksplorasyonun hedefi kanamayı kontrol etmek ve böbreği korumaktır.

Böbrek yaralanmalarının eksplorasyonunda transperitoneal yaklaşım tercih edilmelidir. Böbrek pediküle ulaşmak için ya posterior paryetal peritonun aortanın üzerinden ve inferior mezenterik venin medialinden insize edildiği yol veya psoas kas fasiası planında künt diseksiyonun uygulandığı teknik kullanılmaktadır. Böbrek eksplorasyonu esnasında travma nedeni ile bozulmuş olan anatomik yapıların izin verdiği ölçüde normal anatomik planda diseksiyon yapılmalı, cerrahi nirengi noktalarına dikkat edilmelidir. Eğer eksplorasyon esnasında stabil kendini sınırlamış bir hematoma ile karşılaşırsa açılmamalıdır. Santral veya genişleyen hematomlar, renal pedikülün, aortanın veya vena kavanın yaralanmasını gösterir ve yaşamsal öneme sahiptir. Travma sonrası yapılan eksplorasyonda böbreğin onarılması düşünülüyorsa, böbrek bölgesi tamamen incelenmeli, ölü dokular debride edilmeli, kanayan damarlar tek tek sütür ile ligate edilmeli, toplayıcı sistem su sızdırmaz olarak kapatılmalı ve parankimal defektler uç uca yaklaştırılarak dren konulmalıdır.

Eğer karşı böbrek normal ise, tek taraflı arteriyel intimal hasarlanması olan olgularda, onarım geciktirilebilir. Bununla birlikte uzamış sıcak iske mi sıklıkla onarılamaz hasarlara ve böbrek kaybına yol açar. Böbreğin onarımı çoğu böbrek yaralanması olgusunda mümkündür. Eksplorasyon esnasında hastaların nefrektomiye gitme oranları %13 dür. Nefrektomi yapılan olgular genellikle penetran yaralanmalı ve yüksek oranda transfüzyon ihtiyacı olan, hemodinamik olarak instabil ve yüksek yaralanma skoruna vakalardır. Yüksek hızlı kurşuna bağlı ateşli silah yaralanmalarında onarım güç olabilir ve nefrektomi sıklıkla gerekebilir. Renorafı en yaygın kullanılan onarım tekniğidir. Parsiyel nefrektomi canlılığını kaybetmiş doku segmenti tespit edilirse gerekir.

Künt travmalardan sonra, vasküler yaralanmaların (grade V) onarımı nadirdir, efektif değildir.

Onarım soliter böbrekli veya bilateral yaralanması olan hastalarda denenmelidir fakat fonksiyonel kontralateral böbreği olanlarda kullanılmamalıdır. Ana arter yaralanması olanlarda nefrektomi sonuçları vasküler onarım yapılanlar ile benzerdir ve kısa dönemde tedavi sonrası böbrek fonksiyonları kötüleşmemektedir.

Takip:

Yaralanmanın derecesinde artış ile birlikte, konservatif olarak tedavi edilen olgularda, komplikasyon riski artmaktadır. Travma sonrası 2-4 gün içinde tekrarlayan görüntülemeler gözden kaçan yaralanmaları ve komplikasyon riskini minimize eder. Travma hastalarının takibinde hangi görüntüleme yönteminin, hangi sıklıkta kullanılacağı, üzerinde tartışılan konulardan biridir. Sık aralıklarla BT taraması yapmanın yararı tam olarak ortaya konulamamıştır. BT taraması ateş, açıklanamayan hemotokrit düşmesi veya anlamlı flank ağrısı olanlara yapılmalıdır. Grade 1-4 yaralanması olan ve uzun süredir klinik olarak iyi olan hastalarda tekrarlayan görüntülemelere gerek yoktur.

Onarım sonrasında böbrek fonksiyonundaki iyileşmeyi takip etmede, nükleer taramalar kullanışlıdır. Takip, fizik muayeneyi, idrar analizini, bireyselleştirilmiş radyolojik tetkikleri, seri kan basıncı ölçümlerini ve serum böbrek fonksiyon testlerini içermelidir. Takip iyileşme tamamlanana ve laboratuvar bulguları stabilize olana kadar devam etmelidir, bununla birlikte yıllar boyu latent renovasküler hipertansiyon açısından da kontrol edilmelidirler.

Yaralanma sonrası ilk 1 ay içinde oluşan komplikasyonlara erken komplikasyon denir. Bunlar: kanama, enfeksiyon, perinefrik apse, sepsis, üriner fistül, hipertansiyon, üriner ekstravazasyon ve ürinomadır. Geç komplikasyonlar, kanama, hidronefroz, taş oluşumu, kronik pyelonefrit, hipertansiyon, arteriovenöz fistül ve psödoanevrizmadır. Geç retroperitoneal kanama hayatı tehdit edebilir ve selektif anjiyografik embolizasyon tercih edilen tedavidir. Perinefrik apse oluşumu en iyi perkütan drenaj ile yönetilmekte olup bazen açık drenajda gerekli olabilir.

Arterio venöz fistüllerde gecikmiş anlamlı hematüri olabilir ve sıklıkla penetran travma sonrası gözlenir. Semptomatik fistüllerde perkütan em-

bolizasyon çoğunlukla efektif fakat geniş olanlar cerrahiye gereksinim duyabilirler. Künt travma sonrası psödoanevrizma gelişimi nadir bir komplikasyondur. Bazı olgu sunumlarına göre transkater embolizasyon kabul edilebilir minimal invaziv bir çözüm olarak gözükmektedir.

Multi travmalı hastalarda böbrek yaralanması:

Künt ve penetran abdominal yaralanmaların yaklaşık %8-10' u böbrekleri içermektedir. Penetran böbrek yaralanmalarında eşlik eden başka doku ve organ yaralanması insidansı %77-100 arasındadır. Ateşli silah yaralanmaları kesici alet yaralanmalarından daha çok komşu organ yaralanmaları ile ilişkilidir. Çoğu multi travma olgusunda, böbrek konservatif yöntemlerle korunabilir ve komplikasyon oranları %15'dir. Böbrek yaralanmalı multi travma hastalarında en önemli yaralanma ne ise o temelde değerlendirilmelidirler. Cerrahi müdahale seçilen olgularda tüm ilişkili abdominal yaralanmalar eş zamanlı yönetilmelidir. Konservatif yaklaşım göz önüne alındı ise tüm yaralanmalar bağımsız değerlendirilmelidir.

İyatrojenik böbrek yaralanmaları:

İyatrojenik böbrek yaralanmaları (İBY) çok nadirdir, fakat önemli morbiditelere neden olabilirler. Böbrek biyopsisinden sonra görülen en sık komplikasyon hematoma gelişimidir ve bu durum laserasyon veya arteryal yaralanmaya bağlıdır. Perkütan biyopsiyi takiben ağır hipertansiyon ile birlikte AV fistül meydana gelebilir. Bu durum için embolizasyon uygun tedavi modalitesidir.

PNL ye bağlı gelişen iyatrojenik böbrek yaralanmalarında görülen en tehlikeli durum kanamadır. Özellikle çok medialden yapılan girişimlerde ve renal pelvis direkt yapılan girişimlerde gözlemlenir. PNL de ayrıca AV fistül ve pelvikaliksiyel sistem yırtılması da gözlemlenebilir. PNL sonunda aşırı kanaması olan olgular konservatif metotlar ile etkili bir şekilde tedavi edilebilirler. Hasta supin pozisyonda tutulmalı, nefrostomi klempenmeli ve fors diürez yapılmalıdır. Embolizasyon vakalarının %1 inden azında gereklidir ve %90'ın üzerin-

de efektiftir. Eğer renal pelviste bir yırtılma veya kopma varsa PNL işleminin sonlandırılması doğru seçimdir. Bu durum yakın takip, abdominal veya retroperitoneal dren yerleştirilmesi ve destekleyici önlemler ile yönetilmelidir.

Nefrostomi girişiminden sonra hematüri sık gözlemlenir ancak masif olarak retroperitoneal bölgeye kanama nadirdir. Nefrostomi işleminde renal arter yaralanması, kateter takımı esnasında renal pelvis delinip geçilirse olasıdır. Yanlış yerleştirilen katater geri çekilmeli ve kanamayı durdurmak için hızlıca embolizasyon yapılmalıdır. BT kataterin tekrar toplayıcı sistemin içine yerleştirilmesi için yararlıdır. Nefrostomi takımı esnasında oluşan küçük sub kapsüler hematomlar spontan olarak gerilerler fakat AV fistüller embolize edilmelidir.

Geleneksel olarak böbreğin intra abdominal laparoskopik cerrahisi sonrası gelişen postoperatif kanama durumunda laparotomi yapılması gereklidir.

Üreteral Yaralanmalar

Etiyoloji:

Üreteral yaralanmalar, böbrek yaralanmalarına göre daha az sıklıkta gözlemlenmektedir. Üreteral yaralanmaların kliniği çoğu zaman ciddi manada gürültülü seyretmektedir. Akut üreteral yaralanmalar eksternal travma, açık cerrahi, laparoskopik ve endoskopik girişimler sonucu oluşur. Nadir olarak intraoperatif sütür geçmesi, kısmi ve tam kesi, avülsiyon, devaskularizasyon ve ısı veya dondurma enerjileri üreteral hasar yapabilir. Üreteral yaralanmalar uygun şekilde tedavi edilmediğinde ürinom, apse, üreteral darlık, üriner fistül ve böbreğin kaybı gibi komplikasyonlarla seyredebilir. Üreteral yaralanmalar gerekli dikkat ve özen gösterilmezse gözden kaçabilir. Genitoüriner travmaların % 1'inden azını üreteral yaralanmalar oluşturur. Üreter yaralanmaları için geliştirilen sınıflama sistemi tablo 2'de özetlenmiştir.

Eksternal etkenlere bağlı oluşan üreteral yaralanmaların %1'inden künt travmalar, %4'ünden penetran travmalar sorumludur. Bu eksternal travmalara bağlı yaralanmalar savaş zamanı gibi

TABLO 2. AAST üreter yaralanması derecelendirme ölçeği

Derece*	Tip	Tanım
I	Hematom	Devaskülarizasyon olmadan kontüzyon veya hematom
II	Laserasyon	<%50 transeksiyon
III	Laserasyon	>%50 transeksiyon
IV	Laserasyon	2 cm'den küçük devaskülarizasyon ile birlikte komplet transeksiyon
V	Laserasyon	2 cm'den büyük devaskülarizasyon ile birlikte avülsiyon

*Bilateral yaralanmalarda, grade III'e kadar, bir üst derece olarak kabul edilir.

ekstrem durumlarda artış göstermektedir. Üreterler anatomik olarak retroperitoneal bölgede vertebra ve büyük kas grupları arasında yer alır. Bu anatomik lokasyon genel manada üreterlere iyi bir koruma kılıfı sağlamaktadır.

Üreterlerde, ateşli silah yaralanmalarının meydana getirdiği değişiklikleri tespit edebilmek için deneysel modeller oluşturulmuştur. Ateşli silah yaralanmalarında ayrılma noktasının 2 cm altında ve üstünde mikrovasküler hasar gelişebilmektedir. Dolayısı ile kurşun yaralanmalarında hasara maruz kalan üreter uçları canlılığını kaybetmemiş üreter dokularına ulaşıldığından emin olmak için kanayan kenara kadar debride edilmelidir.

Ateşli silahlara bağlı penetran travmalarda küçük bir alan kısa sürede yüksek bir enerjiye maruz kalmakta ve ciddi doku hasarları meydana gelmektedir. Yüksekten düşmelerde veya yüksek hızlı araç kazalarında kazazedinin vücuduna yüksek güç uygulanan künt travmalar meydana gelebilmektedir. Ani hız kayıplarının olduğu yaralanmalarda üreter boylu boyunca fiks olduğu noktalardan kopabilir. Bu durum daha çok UV ve UP bileşke bölgelerinde gözlemlenir. Hipotansiyon ile seyreden, makroskopik veya mikroskopik hematüri saptanan künt böbrek travmasına maruz kalan olgularda belirgin hız kaybına bağlı ya-

ralanma veya eşlik eden başka yaralanma öyküsü de varsa görüntüleme yapılmalıdır. UP bileşke yaralanması olan hastaların 1/3 ünde her hangi bir hematüri bulgusuna rastlanmamıştır. Her zaman hematüri eşlik etmediği için ve muayene ile de anlaşılması güç olduğundan, çok nadirde olsa künt travmayı takiben gelişen UP bileşke kopması tespit edilemeyebilir. Geç görüntülerin alındığı kontrastlı BT veya intraoperatif tek çekimlik pyelogram bu durumun tespitinde yararlı olabilir.

Üreter, jinekolojik, obstetrik, ürolojik veya genel cerrahi ile ilgili zor bir abdomino perineal girişim esnasında yaralanabilir. Birçok seride insidans %0,5 ile %10 arasında değişmektedir. Abdomino perineal kolon rezeksiyonlarında üreter yaralanması insidansı %0,3 ile %5,7 arasında iken jinekolojik operasyonlar sonrasında %0,5 ile 1,5 arasında bulunmuştur. Üreter yaralanmalarında yan ağrısı (%36-90), ateş, ileus, abdominal distansiyon ve üriner fistül gözlemlenebilir.

Laparoskopik cerrahi girişimler esnasında üreterde yaralanma meydana gelebilir. 10 yıllık laparoskopik ürolojik girişimlerin değerlendirildiği bir seride %0,8 lik bir üreter yaralanması oranı bildirilmiştir. Ancak artan deneyimler ile birlikte bu oranların daha da düştüğü düşünülmektedir. Laparoskopik histerektomi sonrası deneyimli ellerde %0,5 deneyimsiz ellerde %4 lük bir üreter hasarı oranı olabileceği bildirilmiştir.

Üreteroskopik girişimlere bağlı yaralanma, en sık gözlemlenen iyatrojenik üreteral yaralanma nedenidir. Ekipmanlardaki gelişme ve kullanıcı deneyiminin artması sonucu üreteroskopiye bağlı üreteral komplikasyon oranları giderek azalmaktadır. Üreteroskopi esnasında gelişen komplikasyonlar en sık üreter içindeki taşa yönelik olarak yapılan işlemler sonucu gelişmektedir. Lazer litotriptörlerin geliştirilmesi ve kullanılmaya başlanması ile bu komplikasyonlarda ciddi manada azalma yaşanmaktadır.

Cerrahi prosedür ister laparoskopik, ister endoskopik ve isterse açık yapılsın üreteral yaralanmanın önüne geçmek için, üreter anatomisinin yapısını, destek yapılarının, komşuluklarının ve anatomik ve cerrahi nirengi noktalarının iyi öğrenilmesi ve bilinmesi gerekmektedir.

Tanı:

Ürolojik yaralanmalarda hematüri non spesifik bir bulgudur. Hematüri olmaması travma olmadığı anlamına gelmez. Adinamik, parsiyel veya tam kesiye uğramış bir üreterde hematüri gözlemlenmeyebilir. Penetran travmalardan sonra kesi yerinin üreter yaralanmasını öngörmeye %75 duyarlılığına sahip olduğu bildirilmiştir.

Üreter yaralanması şüphesi olan penetran travmalı olgularda, eksplorasyona karar verilmiş ise, kurşun ve bıçağın seyir traseleri dikkatle takip edilmeli ve üreter explore edilmelidir. Preoperatif çalışılan idrar tahlili, BT ve IVP gibi tetkikler üreter yaralanmasının tespit edilmesinde yardımcı olabilirler. Ateş, lökositoz, ve lokal peritoneal irritasyon bulguları gözden kaçan bir üreter yaralanmasının en sık bulguları olup, bu durumda BT taraması yapılması önerilir. Akut dönemde saptananların aksine 48 saatten daha geç tanı konulan gözden kaçan yaralanmaların tanısında en iyi yöntem retrograd üreterografidir. Tanıda gecikmeler ürinom, apse, üreteral darlık, fistül ve aynı taraftaki böbreğin fonksiyon kaybına neden olabilirler.

BT'de kontrast madde ekstravazasyonunun gözlemlenmesi üreter yaralanmasının işareti olabilir. Ancak çoğu zaman sadece hidronefroz, asit, ürinom veya orta derecede üreteral dilatasyon tespit edilebilir. Tam emin olunamayan olgularda bir retrograd veya antegrad ürografi doğrulama için altın standarttır. IVP özellikle tek çekim IVP'nin % 60 gibi bir negatifliği vardır ve bu hastalarda güvenilir değildir.

Tedavi:

Cerrahi esnasında tahmini üreter bölgesinde yapılan diseksiyonlarda dikkatli olunmalı ve üreter anatomik nirengi noktaları dikkate alınarak ortaya konulmaya çalışılmalıdır. Preoperatif olarak üreterler stent konulması operasyon esnasında üreterlerin görünürlüklerini arttıracak, palpasyon ile hissetmemizi sağlayacaktır bundan dolayı komplike olgularda kullanımları düşünülebilir. Bununla birlikte belirgin dezavantajlarının yanında (potansiyel komplikasyonlar ve maliyet), üreter stentleri üreterin lokasyonunu değiştirebilir ve esnekliğini

bozabilir. Rutin olarak profilaktik stent kullanımı maliyeti yükseltecektir. Üreteral bütünlüğü doğrulamak için intra operatif olarak intra venöz boyar madde enjeksiyonu yapılarak takiben sistoskopi yapılabilir. Rutin sistoskopinin riski minimaldir ve üreter yaralanmasının tespit oranlarını anlamlı derecede yükselttiği bildirilmiştir.

Yaralanmanın yapısı, şiddeti ve yerleşimi üreteral travma yönetiminin şeklini belirler. Operasyon esnasında bir üreteral bağlanma tespit edilirse acil olarak bağlanan bölge çözümlenmeli ve stent takılmalıdır. Parsiyel yaralanmalarda hemen konulacak bir stent ile veya nefrostomi takımı ile onarılabilir. Üreter yaralanmalarında bekletilmeden hızlıca onarım önerilir. Bununla birlikte stabil olmayan hastalarda definitif tedavi geciktirilebilir ve bu süre zarfında da idrar nefrostomi gibi yöntemler ile vücut dışına alınır.

Primer üretero-üreterostomy, 2-3 cm den kısa proksimal ve orta üreter yaralanmalarında tercih edilebilir. Eğer bu prosedürün uygulanması mümkün değil ise üretero-kalikostomi düşünülebilir. Geniş bir üreteral defekt var ise kalan üreter güdüğü orta hattan karşı üreterin olduğu yere transpoze edilerek karşı üretere anastomoz edildiği transüretero-üreterostomy seçeneği düşünülebilir.

Üreteral reimplantasyon (üreteroneosistostomi), distal üreter yaralanmalarında travma genellikle distal üreterin kanlanması bozduğu için tercih sebebidir. Teknik olarak reflüksif veya non reflüksif şekilde yapılabilir. Üreter mesaneye yetişmiyor ve arada bir boşluk var ise mesanenin aynı taraftaki psoas kasına suture edilerek bir köprü oluşturulup mesane ve üreterin bir birine yaklaştırılarak anastomoz gerginliğinin azaltıldığı psoas hitch prosedürü gerekli olabilir. Mesanenin mobilitesinin sağlanabilmesi için karşı taraf süperior vesikal pedikülün kesilmesi gerekebilir. Bu tekniğin bildirilen başarı oranı % 97 gibi çok yüksektir. Geniş orta-alt üreter yaralanmalarında, oluşan boşluk L şeklinde mesaneden bir tüp oluşturulan Boari flap tekniği ile aşılabılır. Bu uzun süren bir operasyondur ve akut durumlar için uygun olmayabilir. Başarı oranı %81-88arası bildirilmiştir.

Üreterin çok uzun segmentli yaralanmaları ince bağırsakla, sıklıkla da ileomla replase edilerek tedavi edilebilir. Eğer hastanın böbrek fonksiyonları bo-

zuk ise veya bilinen bir barsak rahatsızlığı varsa bu teknik uygun olmayabilir. Operasyon sonrası hastalar hiperkloremik metabolik asidoz gelişimi açısından takip edilmelidir. Çok uzun üreter segment kayıplarında veya başarısız üreter onarımlarından sonra böbrek kemik pelvise nakledilebilir (ototransplantasyon). Böbrek damarları iliak damarlara anastomoz edilir ve üreteral reimplantasyon yapılır.

Üreter yaralanmalarının cerrahi onarımında dikkat edilecek noktalar: Nekrotik dokular debride edilmelidir, üreter uçları spatüle edilmelidir, absorbe edilebilir sütürler ile mukoza-mukoza arasında su geçirmez bir anastomoz yapılmalıdır, üreter stenti takılmalıdır, eksternal dren yerleştirilmelidir ve yaralanma bölgesi periton ve omentum ile izole edilmelidir.

Kaynaklar:

- McAninch JW. Genitourinary trauma. *World J Urol.* 1999;17(2):65.
- Bjurlin MA, Goble SM, Fantus RJ, et al. Outcomes in geriatric genitourinary trauma. *J Am Coll Surg.* 2011;213(3):415-21.
- Paparel P, N'Diaye A, Laumon B, et al. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims. *BJU Int.* 2006;97(2):338-41.
- Santucci RA, Fisher MB. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma—a systematic review. *J Trauma.* 2005;59(2):493-503.
- Bruce LM, Croce MA, Santaniello JM, et al. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. *Am Surg.* 2001;67(6):550-4.
- Sangthong B, Demetriades D, Martin M, et al. Management and hospital outcomes of blunt renal artery injuries: analysis of 517 patients from the National Trauma Data Bank. *J Am Coll Surg.* 2006;203(5):612-7.
- Najibi S, Tannast M, Latini JM. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. *Urology.* 2010;76(4):977-81.
- Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. *J Trauma.* 2007;62(4):933-9.
- Dugi DD 3rd, Morey AF, Gupta A, et al. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury stratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). *J Urol.* 2010;183(2):592-7.
- Sebastià MC, Rodríguez-Dobao M, Quiroga S, et al. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. *Eur Radiol.* 1999;9(4):611-15.
- Buchberger W, Penz T, Wicke K, et al. Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography. *Rofo.* 1993;158(6):507-12.
- Chandhoke PS, McAninch JW. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. *J Urol.* 1988;140(1):16-18.
- Bent C, Iyngkaran T, Power N, et al. Urological injuries following trauma. *Clin Radiol.* 2008;63(12):1361-71.
- Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. *J Urol.* 1999;161(4):1088-92.
- Dayal M, Gamanagatti S, Kumar A. Imaging in renal trauma. *World J Radiol.* 2013;5(8):275-84.
- Brown SL, Hoffman DM, Spirnak JP. Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of blunt renal trauma. *J Urol.* 1998;160:1979-81.
- Ku JH, Jeon YS, Kim ME, et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? *Int J Urol.* 2001;8(6):261-7.
- Schmidlin FR, Rohner S, Hadaya K, et al. The conservative treatment of major kidney injuries. *Ann Urol.* 1997;31(5):246-52.
- Altman AL, Haas C, Dinchman KH, et al. Selective nonoperative management of blunt grade 5 renal injury. *J Urol.* 2000;164(1):27-30.
- DuBose J, Inaba K, Teixeira PG, et al. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. *Injury.* 2007;38(9):1084-90.
- Hope WW, Smith ST, Medieros B, et al. Non-operative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a Level II trauma center? *J Emerg Med.* 2012;43(1):190-5.
- Bernath AS, Schutte H, Fernandez RR, et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. *J Urol.* 1983;129(3):468-70.
- Baniel J, Schein M. The management of penetrating trauma to the urinary tract. *J Am Coll Surg.* 1994;178(4):417-25.
- Nuss GR, Morey AF, Jenkins AC, et al. Radiographic predictors of need for angiographic embolisation after traumatic renal injury. *J Trauma.* 2009;67(3):578-82.
- Hotaling JM, Sorensen MD, Smith TG 3rd, et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *J Urol.* 2011;185(4):1316-20.
- Shariat SF, Trinh QD, Morey AF, et al. Development of a highly accurate nomogram for prediction of the need for exploration in patients with renal trauma. *J Trauma.* 2008;64(6):1451-8.

27. Toutouzas KG, Karaiskakis M, Kaminski A, et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. *Am Surg*. 2002;68(12):1097-103.
28. Gonzalez RP, Falimirski M, Holevar MR, et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *J Trauma*. 1999;47(6):1039-42.
29. Atala A, Miller FB, Richardson JD, et al. Preliminary vascular control for renal trauma. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;172(5):386-90.
30. Davis KA, Reed RL 2nd, Santaniello J, et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. *J Trauma*. 2006;60(1):164-9.
31. Brandes SB, McAninch JW. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am*. 1999;26(1):183-99.
32. Knudson MM, Harrison PB, Hoyt DB, et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. *J Trauma*. 2000;49(6):1116-22.
33. McGuire J, Bultitude MF, Davis P, et al. Predictors of outcome for blunt high grade renal injury treated with conservative intent. *J Urol*. 2011;185(1):187-91.
34. Dunfee BL, Lucey BC, Soto JA. Development of renal scars on CT after abdominal trauma: does grade of injury matter? *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1174-9.
35. Wang KT, Hou CJ, Hsieh JJ, et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma – a case report. *Angiology*. 1998;49(5):415-18.
36. Miller DC, Forauer A, Faerber GJ. Successful angio-embolisation of renal artery pseudoaneurysms after blunt abdominal trauma. *Urology*. 2002;59(3):444.
37. Rosen MA, McAninch JW. Management of combined renal and pancreatic trauma. *J Urol* 1994;152(1):22-5.
38. Silberzweig JE, Tey S, Winston JA, et al. Percutaneous renal biopsy complicated by renal capsular artery pseudoaneurysm. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(3):533-5.
39. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, et al. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors. *J Urol*. 2007;177(2):576-9.
40. Ghai B, Dureja GP, Arvind P. Massive intraabdominal extravasation of fluid: a life threatening complication following percutaneous nephrolithotomy. *Int Urol Nephrol*. 2003;35(3):315-18.
41. Jones CD, McGahan JP. Computed tomographic evaluation and guided correction of malpositioned nephrostomy catheters. *Abdom Imaging*. 1999;24(4):422-5.
42. Mee SL, McAninch JW, Robinson AL, Auerbach PS, Carroll PR. Radiographic assessment of renal trauma: a 10-year prospective study of patient selection. *J Urol*. 1989;141(5):1095-8.
43. Presti JC Jr, Carroll PR, McAninch JW. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. *J Trauma*. 1989;29(3):370-4.
44. Boone TB, Gilling PJ, Husmann DA. Ureteropelvic junction disruption following blunt abdominal trauma. *J Urol*. 1993;150(1):33-6.
45. Al-Awadi K, Kehinde EO, Al-Hunayan A, Al-Khayat A. Iatrogenic ureteric injuries: incidence, aetiological factors and the effect of early management on subsequent outcome. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(2):235-41.
46. St Lezin MA, Stoller ML. Surgical ureteral injuries. *Urology*. 1991;38(6):497-506.
47. Adams JR Jr, Mata JA, Culkun DJ, Venable DD. Ureteral injury in abdominal vascular reconstructive surgery. *Urology*. 1992;39(1):77-81.
48. Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H, Doublet JD, Guillonnet B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1,311 procedures at a single center. *J Urol*. 2002;168(1):23-6.
49. Härkki-Siren P, Sjöberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol*. 1999;94(1):94-8.
50. Léonard F, Fotso A, Borghese B, Chopin N, Foulot H, Chapron C. Ureteral complications from laparoscopic hysterectomy indicated for benign uterine pathologies: a 13-year experience in a continuous series of 1300 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(7):2006-11.
51. Johnson DB, Pearle MS. Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am*. 2004;31(1):157-71.
52. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am*. 2006;33(1):55-66.
53. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries from external violence: the 25-year experience at San Francisco General Hospital. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1213-6.
54. Speicher PJ, Goldsmith ZG, Nussbaum DP, et al. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. *J Surg Res*. 2014;190(1):98-103.
55. Chou MT, Wang CJ, Lien RC. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(6):689-93.
56. Gilmour DT, Das S, Flowerdew G. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1366-72.
57. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol*. 2014;6(3):115-24.
58. Wenske S, Olsson CA, Benson MC. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. *Urology*. 2013;82(1):231-6.
59. Chung BI, Hamawy KJ, Zinman LN, et al. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. *J Urol*. 2006;175(1):179-83.
60. Meng MV, Freise CE, Stoller ML. Expanded experience with laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe ureteral injury. *J Urol*. 2003;169(4):1363-7.

Mesane ve Üretra Yaralanmaları

11

Abdualmuttalip ŞİMŞEK, Fatih AKKAŞ

UROGENİTAL SİSTEM TRAVMALARI

Travma, dış etkenlerin neden olduğu canlı dokuya fiziksel darbe sonrası yaralanma veya yara olarak tanımlanır. Travma, tüm ölüm oranlarının % 10'unu oluşturan dünyadaki en sık altıncı ölüm nedenidir. Her yıl yaklaşık olarak beş milyon ölüme neden olmakta ve milyonlarca kişinin sakat kalmasına yol açmaktadır.

Genito-üriner travma her iki cinsiyetten de tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, erkeklerde daha sıktır. Böbrek genitoüriner sistem travmalarında en çok yaralanan organdır. Böbrek travması tüm travma vakalarının % 5'inde, tüm abdominal travma vakalarının % 10'unda görülür. Üretral travma nispeten nadirdir ve esas olarak hem askeri hem de sivil ortamlarda delici, kesici, ateşli silah yaralanmalarına ya da iatrojenik yaralanmalara bağlıdır. Travmatik mesane yaralanmaları genellikle künt nedenlerden kaynaklanır ve pelvik kırıklar ile ilişkilidir. Aynı zamanda iatrojenik travmanın bir sonucu olabilir. Anterior üretra genellikle künt travma ile yaralanırken, posterior üretra çoğunlukla motorlu araç kazalarında görülen pelvik kırık vakalarında yaralanır. Genital travma anatomik farklılıklar, fiziksel aktivitelerin daha yoğun yapılması ve ateşli silah ile yaralanmalardan dolayı erkeklerde daha sıktır ve vakaların üçte ikisinde dış genitaler etkilenir.

MESANE YARALANMALARI

Eksternal travma sonrası oluşan mesane yaralanmalarının en sık sebebi künt abdominal travmalardır. Genellikle motorlu araç kazaları, yüksekte düşme ve ezilme travmalarına bağlı oluşur. Delici, kesici ve ateşli silah yaralanmaları ile de mesane yaralanabilir.

İatrojenik olarak mesane yaralanmaları açık veya laparoskopik pelvik operasyonlarda (obstetrik, jinekolojik, genel cerrahi) ve endoskopik cerrahiler (TUR B) sırasında gelişebilir.

Mesane yaralanmaları intraperitoneal, ekstraperitoneal ve ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir.

EAU 2017 kılavuzunda mesane yaralanmaları 2 ye ayrılmıştır.

İatrojenik olmayan mesane travması: Mesane boş olduğunda, pelvik çatının derin kısmında ol-

TABLO 1. Mesane travmalarının eylem biçimine dayalı sınıflandırılması

İatrojenik olmayan mesane travması
Künt
Penetran
İatrojenik mesane travması
Eksternal
İnternal
Yabancı cisim

duğu için genellikle penetran travmalardan bile korunur. Motorlu taşıtlar ile trafik kazaları күnt mesane yaralanmalarının en yaygın sebebidir. Yüksekten düşme, ağır iş kazaları sonrası mesane yaralanmaları görülebilir. Pelvik kemik çatının bütünlüğünün bozulması mesanenin çevre doku ile bağlantılarını yırtabilir ve kemik parçaları direk olarak organı yaralayabilir(şekil 1a,1b). Mesaneyi yaralayan iatrojenik olmayan diğer nedenler delici, kesici alet ve ateşli silah yaralanmalarıdır(şekil 1d).

Kүnt eksternal travmalar sonrası izole mesane yaralanmaları nadiren görölür. Hastaların %80-94'ünde hastanın mortalitesini etkileyen ürolojik olmayan yaralanmalar da mevcuttur. Mesane yaralanmasına %85-95 oranı ile en sık eşlik eden travma pelvik kırıklardır. Pelvik kırıkların ise sadece %5-10'unda mesane yaralanması meydana gelir. Böyle vakalarda kontrast madde ekstravazasyonu mesaneden pelvik ekstrapertoneal alana yayılır. Kompleks ekstrapertoneal rüptürlerde ekstravazasyonu anterior abdominal duvara doğru, penis, skrotum ve perineye ulaşabilir. Pelvik kırık olsun ya da olmasın, dolu mesanenin ani zorlanması ve intravezikal basıncın artması ile mesane perfore olabilir. Artmış basınç mesanenin en zayıf noktası olan mesane kubbesinde rüptürle sonuçlanır. Bu alanda mesane periton ile kontakt halindedir. Kontrast madde intraperitoneal alanda barsak ansları çevresinde toplanır.

İatrojenik mesane travması: EAU 2017 kılavuzunda endoskopik ürolojik cerrahi girişimler esnasında meydana gelen ve diğer cerrahiler esnasında meydana gelen yaralanmalar olarak sırasıyla internal iatrojenik mesane yaralanması ve eksternal iatrojenik mesane yaralanmaları şeklinde sınıflama yapılmıştır (Tablo 2)

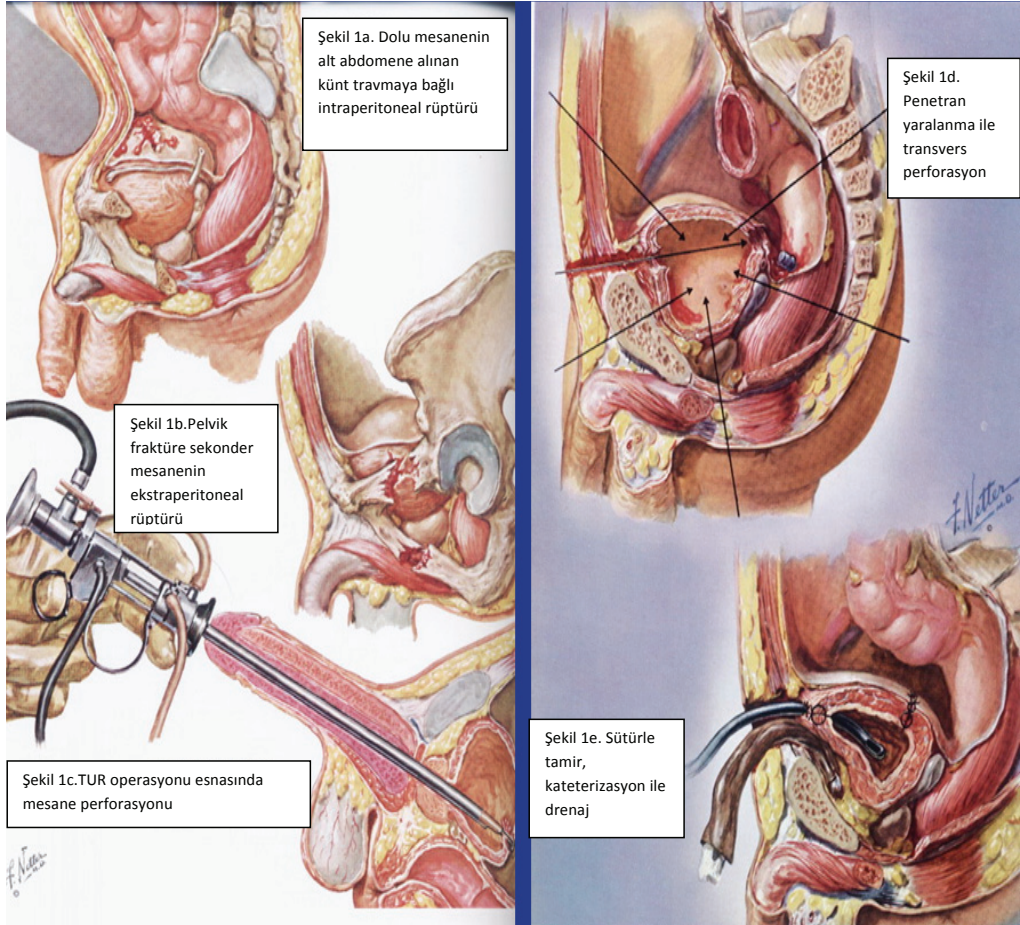
Eksternal iatrojenik mesane travmaları sıklıkla obstetrik ve jinekolojik prosedürler sırasında meydana gelir. Mesane yaralanması komplike over tümörleri, serviks karsinomu, pelvik enflamatuvar hastalık ve sezeryan operasyonları esnasında gerçekleşebilir. Genel cerrahi ve üroloji kliniklerinde gerçekleştirilen operasyonlar esnasında da mesane yaralanmaları görülebilir. Başlıca risk faktörleri

TABLO 2. Farklı prosedürler sırasında meydana gelen mesane yaralanmalarının oranları

Prosedür	Oran %
Eksternal iatrojenik mesane yaralanması	
Obstetrik	
Sezeryan ile doğum	0.08-0.94
Jinekolojik	
Abdominal radikal histerektomi(malign)	2.37
Laparoskopik radikal histerektomi(malign)	4.19
Robotik radikal histerektomi(malign)	4.38-4.59
Laparoskopik histerektomi(benign)	1
Vajinal histerektomi(benign)	0.6
Abdominal histerektomi(benign)	0.9
Genel cerrahi	
İnce/kalın bağırsak prosedürleri	0.12-0.14
Rektal prosedürler	0.27-0.41
Abdominal sitoreduktif cerrahi	4.5
Laparoskopik inguinal herni tamiri	0.04-0.14
Üroloji	
Retropubik erkek sling	8.0-50
Laparoskopik sakrokolpopeksi	1.9
Burch kolposüspanسیون	1.0-1.2
Midüretal sling(transobturator yol)	1.61
Midüretal sling(Retropubik yol)	4.91
Pubovajinal sling	2.8
Transvajinal mesh cerrahisi	2.84
Doğal doku ile kolporafi	0.53
İnternal iatrojenik mesane yaralanması	
Üroloji	
TUR Mesane	3.5-58

daha önce geçirilen cerrahi, inflamasyon ve malignitelerdir.

İnternal iatrojenik mesane travması esas olarak TUR B sırasında oluşur (şekil 1c). Bildirilen risk faktörleri büyük tümörler, yaşlılık, geçirilmiş TUR B operasyonları ve mesane kubbesindeki tümör yerleşimidir. Mesane lateral duvarda yerleşimli tümörlerin rezeksiyonu sırasında gerçek-



Şekil 1. Şekil 1a. dolu mesanenin alt abdomene alınan künt travmaya bağlı intraperitoneal rüptürü, 1b. pelvik fraktüre sekonder mesanenin ekstraperitoneal rüptürü, 1c. TUR operasyonu esnasında mesane perforasyonu, 1d. Penetran yaralanma ile transvers perforasyon, 1e. Sütürle tamir, kateterizasyon ile drenaj.

leşen obturator refleksi ile mesane yaralanması gerçekleşebilir. Endoskopik cerrahi sırasında mesane yaralanmaları sıklıkla ekstraperitoneal tiptedir.

Üretral stent, rezektoskop gibi endoürolojik ekipmanların parçaları, unutulmuş gazlı bez parçaları, inkontinans cerrahisinde kullanılan teyp materyalleri mesanede travmaya neden olan yabancı cisimlerdir.

KLİNİK BELİRTİ VE SEMPTOMLAR

Mesane rüptürü normal bireylerde izole, asemptomatik bir olay olarak görülmez. Travmaya sekonder mesane yaralanması, pelvik kırık ve makroskopik hematüri kombinasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu kombinasyon ileri görüntüleme için mutlak bir endikasyondur. Bilinci açık hastalarda işememe veya suprapubik ağrı, hasasiyet gibi nonspesifik semptomlar mevcuttur.

TABLO 3. İatrojenik mesane yaralanmasının bulguları

Eksternal iatrojenik mesane yaralanması
Laparoskopi esnasında idrarın ekstrevasyonu
Mesane duvarında gözle görülür yırtılma
Cerrahi alan içerisinde idrarın toplanması
İdrar torbasında kan ve gaz görülmesi
İnternal iatrojenik mesane yaralanması
Perivezikal yağ dokusunun sistoskopide görülmesi
Sistoskopi esnasında detrüör kas lifleri arasında koyu renkli boşluğun görülmesi
İrrigasyon mayisinin mesaneyi şişiremesi (büyük defektlerde)
İrrigasyon sıvısının geri dönüşünün azalması (büyük defektlerde)
Abdominal distansiyon (büyük defektlerde)

Diğer bulgular alt karın bölgelerinde ekimoz, defans, sertlik ve bağırsak seslerinde azalmadır. Eşlik eden abdominal ve pelvik yaralanmalar mesane semptomlarını maskeleyebilir.

İatrojenik mesane yaralanmalarının klinik bulguları tablo 3'te özetlenmiştir.

Mesane yaralanması eğer ameliyat esnasında anlaşılmazsa postoperatif dönemde hematüri, karın ağrısı, abdominal distansiyon, ileus, peritonit, sepsis, azalmış üriner output ve idrarın emilimine bağlı serum kreatinin düzeylerinde yükselme sap-
tanabilir.

TANI

Mesaneyi görüntüleme, klinik şüpheye dayanarak yapılır. Künt travmadan sonra, acil sistografi için mutlak endikasyon pelvik kırıkla ilişkili makroskopik hematüridir. Künt travmadan sonra pelvik kırık olmayan makroskopik hematüri veya pelvik kırığı olan mikroskopik hematüri varlığı da sistografi için rölâtif endikasyonlardır. Bu hasta grubunda mesane rüptürü olasılığı son derece düşük olmakla beraber (%0.6) ilişkili klinik tablo ile şüphe endeksi yükseltilmelidir. Aksine, herhangi bir derecede hematürisi olan hastalarda kalça, pelvis veya alt karın bölgelerine yönelik delici yaralanmalar sistografi gerektirir.



Şekil 2. Pelvik travma sonrası gözyaşı haline gelen mesane ve mesane boynu yaralanmasına bağlı ekstravazasyon görülmektedir.

Düz film sistografi uygun şekilde yapılıyorsa, mesane yaralanması için yaklaşık % 90-95 duyarlıdır. Mesane, bilinçli hastada bir rahatsızlık duygusu yaratana kadar veya bilinci kapalı olanlarda 350 mL'ye kadar serum fizyolojik ile sulandırılmış kontrast madde ile doldurulmalıdır. Düz film tekniği ile üç görüntü elde edilmelidir. İlk görüntü kontrast ajan uygulaması öncesi alınmalıdır. Mesane kontrast madde ile dolu iken ön-arka grafi ile ikinci görüntü alınır. Son görüntü ise drenaj esnasında çekilir. Kontrast maddenin posterior ekstravazasyonu drenaj filmi olmaksızın gözden kaçabilir. Mesanedeki küçük yırtılmaları görebilmek için mesane önemli ölçüde doldurulmalıdır.

Pelviste görülen alev şeklinde yoğun kontrast madde ekstravazasyonu ekstraperitoneal rüptürün karakteristik görüntüsüdür (Şekil 2).

Kontrast madde pelvisin sınırlarını aşmış retroperitoneum, skrotum, uyluk ve karın duvarında görülebilir.

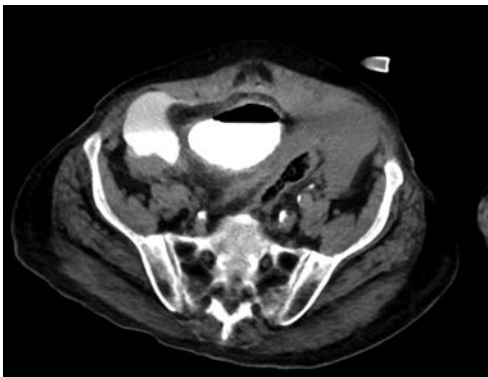
İntraperitoneal ekstravazasyonda kontrast madde bağırsak lüpları çevresinde ve /veya periton boşluğunun alt lateral bölümünde görülür (Şekil 3).

Bilgisayarlı tomografi travma hastalarını değerlendirmek için rutin olarak kullanıldığından eşlik eden BT sistografi mesaneyi değerlendirmek için kullanılır. Mesane 350 cc ye kadar kontrast madde ile doldurulursa mesane hasarının değerlendirilmesinde düz film sistografi kadar doğru ve



Şekil 3. Mesane fundus bölgesinden meydana gelen rüptür ile gerçekleşen intraperitoneal ekstravazyonda kontrast madde bağırsak lupları çevresinde ve periton boşluğunda toplanmış görünümünde.

güvenilirdir. BT sırasında alınan sistografi ile mesane içerisindeki kemik fragmanları, mesane boynu yaralanmaları ve eşlik eden diğer abdominal travmalar saptanabileceğinden düz film sistografiye üstündür. Ayrıca BT sistografi sonrası drenaj filmleri gerekli değildir, çünkü retrovesikal alan aksiyal görüntülerle iyi görüntülenebilir (Şekil 4, Şekil 5).



Şekil 4. BT sistografide intraperitoneal mesane rüptürü ile kontrast madde bağırsak lupları çevresinde toplanmış görünümünde.



Şekil 5. Internal iatrojenik mesane yaralanması, TUR T esnasında mesane perforasyonu, Kontrast madde ekstravazyonu görünümünde.

Intra-operatif mesane yaralanması şüphesinde sistoskopi tercih edilen yöntemdir. Sistoskopi sırasında mesane distansiyonunun sağlanamaması, büyük bir perforasyona işaret eder. Subüretik sling operasyonlarını takiben mesane veya üretra yaralanması şüphesi var ise sistoskopi önerilir.

İVP multipl organ yaralanmalarının olduğu vakalarda böbrek yaralanmasını ortaya koyabilir. Kontrast madde ekstravazyonu, pelvik hematoma nedeniyle mesanede itilme ve deformiteler görünebilir fakat sistografi fazında mesanenin normal görünümü mesane yaralanmasının ekarte ettirmez, bu nedenle mesane yaralanmalarının tanısında önerilmemektedir.

Ultrason ile retroperitoneal, pelvik hematoma, mesane düzensizliği, ürinom ve eşlik eden karaciğer dalak yaralanmaları görülebilir fakat ultrasonografinin mesane rüptürleri tanısında rutin kullanımda yeri yoktur.

TEDAVİ

Konservatif yaklaşım

Konservatif tedavi yaklaşımında klinik gözlem, mesanenin dekompresyonu ve antibiyotik profilaksisi yer alır. Komplike olmayan ekstraperitoneal hasar için standart tedavi yaklaşımıdır.

Komplike olmayan (ileus, peritonit yokluğunda) intraperitoneal yaralanma için de konservatif tedavi yaklaşımı önerilebilir. Mesane yaralanması

geniş ise klinik gözlem, mesane dekompresyonu ve antibiyotik tedavisine ek olarak dren yerleştirilmelidir.

Cerrahi tedavi

Ekstraperitoneal rüptürlerin pek çoğu konservatif olarak tedavi edilir. Eş zamanlı rektal veya vajinal hasar ve mesane boynu tutulumu (Şekil 5) cerrahi tedavi gerektirir. Kemik pelvis kırıklarında internal fiksasyon yapılacak ise enfeksiyon riskini azaltmak için ekstraperitoneal rüptür eş zamanlı olarak dikilmelidir. İntraperitoneal rüptürlerde idrar peritonit ve sepsise neden olabileceğinden cerrahi geciktirilmemelidir. Emilebilir sütürlere mukoza ve detrusörü içine alan su **geçirmez** çift kat kapatma temel mesane kapatma tekniğidir.

Penetran travmalarda standart tedavi eksplorasyon, eşlik eden travmaların onarımı ile beraber mesane onarımıdır. Orta hattan yapılan eksplorasyon ile mesane duvarı ve distal ureterlerin kontrol edilmesi önerilir.

Cerrahi prosedürler esnasında mesane perforasyonu saptanırsa intraoperatif kapatılmalıdır. Eğer travma cerrahi esnasında fark edilmez ise postoperatif dönemde yapılan incelemeler neticesinde tedavi yönetimi yaralanmanın intraperitoneal ve ekstraperitoneal olmasına göre değişir. İntraperitoneal yaralanmalar için bakım standardı cerrahi eksplorasyon ile tamirdir. Ekstraperitoneal yaralanmalar için, eksplorasyon yalnızca sempto-



Şekil 6. Araç dışı trafik kazası esnasında mesane boynu yaralanması, foley sonda balonu posterior üretrada görülmekte.

matik ekstrevezikal koleksiyonlarla komplike olan büyük perforasyonlar için gereklidir.

TAKİP

Mesane içi basıncının yükselmesine mani olmak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için mesanenin son da ile dekompresyonu gerekir. Konservatif tedavinin tercih edildiği basit yaralanmalarda 7-10 gün sonra yapılan sistografide kontrast ekstravazasyonu yok ise kateter çıkarılabilir. Kontrast ekstravazasyonu var ise tanısız sistoskopi yapılması gerekir. Sistoskopi esnasında gözle görülür bir hasar saptanmaz ise sistografi 1 hafta sonra tekrarlanır. Basit bir hasarın onarımından sonra sistografi kontrolü yapılmadan kateter 7-10 gün sonra çekilebilir. Kompleks bir hasarın (trigon tutulumu, ureterik reimplantasyon) onarılmasından 7-10 gün sonra kontrol sistografi önerilir. Mesane iyileşmesini değerlendirmek üzere yapılan sistografi sonrasında kontrast ekstravazasyonu yok ise kateter çıkarılmalıdır.

ÜRETRAL TRAVMA

Travma sonrası oluşan yaralanmaların %10' unu ürolojik yaralanmalar oluşturur. Travmalarda oluşan üretral yaralanmalar tam kopma (komplet) veya kısmi yaralanma (parsiyel) şeklinde olabilir. Travmaya sıklıkla uğrayan kişiler 15-25 yaş aralığında olduğundan üretral yaralanmalar da en sık bu yaş grubunda görülür. Aynı zamanda tıbbi müdahaleler üretra travmalarının bir başka sebebidir.

Üretra travmaları EAU 2017 kılavuzu göz önüne alınarak ikiye ayrılarak incelenmiştir.

a. İatrojenik üretral travma

İatrojenik üretral travmanın en sık sebebi uygun-suz transüretral kateterizasyon uygulamasıdır. Travma sonrası oluşan üretral darlıkların %32' sinin sebebi uygunsuz kateterizasyon işlemidir. Bu vakalarda en sık etkilenen üretral segment bulber uretradır. Kullanılan kateterin kalibrasyonu ve çeşidi daha sonra gelişebilecek üretral darlık oranlarını etkiler. Silikon kateterlerin veya düşük kalibrasyonlu foley kateterlerin kullanımı üretral darlık gelişimi riskini azaltır.

Transüretral endoürolojik girişimler üretral travmanın bir diğer nedenidir. TUR prostat sonrası striktür gelişebilir ve predispozan faktörler artmış prostat hacmi, prostat kanseri ve cerrahin tecrübesidir. Kullanılan endoürolojik ekipmanlar ile üretral mea kalibrasyonunun uyumlu olmaması postoperatif gelişen mea darlığının önemli bir nedenidir.

Çocuklarda sünnet sırasında parsiyel glans penis amputasyonuna bağlı üretral travma görülebilir. Sünnet sonrasında ise anterior üretrada üretrokütanöz fistül oluşabilir.

Günümüzde erken tanı metodlarının yaygın kullanımı ile prostat kanseri tanısı ve kansere yönelik tıbbi müdahaleler artmaktadır. Prostat kanseri tedavisini takiben üretral striktür mesane boynundan uretral meatusa kadar herhangi bir yerde oluşabilir. Prostat kanserinin farklı tıbbi metodlar ile tedavisinden sonra üretral darlık gelişme oranı %1.1-8.4 olarak saptanmıştır. Radikal prostatektomi sonrası RT uygulaması üretral darlık gelişme riskini en çok artıran tedavi şeklidir.

Postoperatif mesane boynu darlığı gelişme insidansında geleneksel açık radikal prostatektomi ve robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi arasında güncel çalışmalarda farklılık saptanmamıştır.

İatrojenik üretral travma nedenleri tablo 4 te özetlenmiştir.

TABLO 4. İatroje İatrojenik üretral travma nedenleri

Transüretral kateterizasyon
Tedavi veya tanı maksatlı üretral manipülasyon
Transüretral cerrahi(TUR B/TUR P)
Radikal prostatektomi
Radyoterapi
Radikal prostatektomi + eksternal radyoterapi(en yüksek risk)
Kriyoterapi
Hifu
Radikal sistektomi
Abdominal ve pelvik operasyonlar esnasında yaralanma

b. İatrojenik olmayan üretral yaralanmalar

Anterior Üretral Yaralanma

Anterior üretral yaralanmalar posterior üretral yaralanmalara göre daha az sıklıkta görülür. Anterior üretral yaralanmaların en sık nedeni künt travmalardır. Posterior üretral travmalarla karşılaştırıldığında anterior üretral yaralanmalarla pelvik fraktür birlikteliği daha nadirdir. Çoğunluğu ata biner tarzda düşmeler ve travmalar sonrası oluşur. Araç içi trafik kazalarında görülen straddle tipte pelvik fraktürlere sekonder (Şekil 6) anterior üretral yaralanma görülebilir. Anterior üretral travmada %85 oranında bulber üretra etkilenir. Travma sonrası bulber üretra pubik simfiz seviyesinde sıkışır ve sıklıkla burada rüptüre olur. Penetran yaralanmalar bulber veya penil üretra yaralanmalarının nadir bir sebebidir ve sıklıkla ateşli silah yaralanmalarına bağlı oluşur. Birlikte diğer genital organ yaralanmaları, rektum yaralanması eşlik edebilir. Anterior üretral yaralanmanın bir başka nadir nedeni meadan yabancı cisim sokulmasıdır ve genellikle psikiyatrik bozukluklarla beraberdir. Anterior üretral yaralanmaların %10-20 sebebi penil fraktür vakalarıdır. Olguların üçte birinde yırtık korpus spongiosum ve üretraya kadar uzanır.

Ayrıca kardiak cerrahi sırasında meydana gelen hipotansiyon ve iskemiye sekonder anterior üretral yaralanma görülebilir.



Şekil 7. Straddle kırığı: Araç içi trafik kazası sonrası straddle tipinde kemik pelvis fraktürü. Her iki pubik ramus çift taraflı kırığı görülmektedir.

Posterior Üretral Yaralanma

Posterior üretra yaralanmalarının en sık nedeni motorlu araç kazaları (%43), yüksekten düşme ve iş kazaları sonrasında oluşan pelvik kırıklardır. Vakaların %27' sinde eşlik eden intraabdominal yaralanmalar, %10-20' sinde eşlik eden mesane yaralanmaları mevcuttur.

Cerrahi olarak, bu yaralanmalar kısmi ya da tam yırtıklar olarak adlandırılabilir. Posterior üretranın yaralanması özellikle kemik pelvisin parçalandığı travmalarda görülür. En yüksek yaralanma riski sakroiliak eklem ayrışmasının eşlik ettiği Straddle (Her iki Pubik ramnin çift taraflı kırığı ya da bir tarafta çift rami kırığı + simphisis separasyonu) kırığıdır (şekil 6). Bunu Straddle kırığı ve Malgaigne kırığı izler (şekil 7).

Posterior üretral yaralanmaya neden olan penetran faktörler çoğunlukla ateşli silah yaralanmalarıdır. Bu vakalarda eşlik eden intraabdominal yaralanma oranı yüksektir.

Geç dönemde posterior üretral yaralanmaya sekonder üretra darlıkları, idrar inkontinansı ve erektil disfonksiyon gelişebilir. Travmatik posterior üretral rüptürlerde erektil disfonksiyon gelişme riski %45'tir. ED gelişimi için güçlü belirleyiciler pubik simfizinin ayrışması, prostatın lateral konuma kayması, kopan üretral kısımda uçlar arasında 2 cm'den uzun boşluk olması, iki taraflı pubik ramus



Şekil 8. Anterior ve posterior pelvik ring kırığı; anteriorda her iki pubik rami, posteriorda ilium kırığı, sakroiliak eklem separasyonu ve sakral kırık

kırığı ve Malgaigne kırığıdır (şekil 8). Cinsel fonksiyon değerlendirilmesi ve tedavinin planlanabilmesi için travmadan sonra en az 2 yıl beklenmelidir.

Kadınlarda Üretral Yaralanma

Kadınlarda üretral yaralanma erkeklere göre daha az sıklıkta görülmektedir. Çünkü kısa ve mobildir, kemik pelvis tarafından korunur. Daha çok travma nedeniyle kırılan pelvik kemik parçalarının üretra, mesane boynu ve vajende yırtılmalarına neden olması ile ortaya çıkar. Travmadan sonra kontinans mekanizması zarar görebilir. Kadınlarda anterior üretral duvar sıklıkla kısmen yırtılır. Proksimal üretranın ve distal üretranın tamamen parçalandığı yaralanmalar nadirdir.

Uzamış vajinal yolla doğumlarda mesane ve üretrada uzun süren basıya sekonder iskemi sonucu yaralanma oluşur. Vajinal cerrahiler esnasında (subüretral sling), penetran travmalara bağlı olarak da kadınlarda üretral yaralanma görülebilir.

Çocuklarda Üretral Yaralanma

Çocuklarda üretral yaralanma erişkinlerle benzer sebeplerden ortaya çıkar. Erişkinlerden farklı olarak posterior üretral yaralanmalar membranöz üretra, prostatik üretra ve mesane boynunu da tutabilir. Proksimalde yer alan travmalarda uzun dönemde üriner inkontinans, erektil disfonksiyon ve darlık görülme oranları daha yüksektir. Atabiner tarzda düşmeler sonrası görülen üretral travmalar çocuklarda erişkinlere göre daha sık olarak görülmektedir.

TANI

Klinik belirtiler

Meada kan görülmesi, işeme güçlüğü (palpasyonla suprapubik mesane distansiyonu bulgusuyla birlikte), hematüri ve işeme esnasında ağrı görülebilir. Travmanın yeri ve uzanımına bağlı olarak üriner ekstravazasyon ve buck fasyasının travmatize olması sonrası kanama nedeniyle skrotal, penil, perineal şişlik ve kelebek tarzı eki-



Şekil 9. Pelvik fraktüre bağlı üretral parçalanma, vulvar ödem ve ekimoz

moz (şekil 9) oluşabilir. Üretral yaralanmanın bir diğer işareti üretral kateterin ilerletilememesidir.

Kadınlarda pelvik fraktüre eşlik eden vajinal girimde saptanan kan, vajinal yırtık, hematüri, üretroraji, labial şişlik ve üriner retansiyon bulgularında üretra yaralanmasından şüphelenilir.

Uygun olmayan kateterizasyon veya enstrümantasyona sekonder gelişen üretral lezyonlara bağlı semptomlar penil, perineal ağrı ve üretral kanamadır. Tanı ve tedavi aşamasındaki başarısızlıklar uzun dönemde üretral darlıklar gibi ciddi şekellere neden olabilir.

İLERİ TANISAL DEĞERLENDİRME

Travma sonrası meada kan görüldüğünde üretral yaralanma değerlendirilmesi için standart tanisal inceleme aracı retrograd üretrografidir. Öncelikle düz pelvis grafisi çekilmelidir. Böylece eşlik eden kırıklar, ateşli silah yaralanmalarında kurşun ve yabancı cisimler görülebilir. Kontrast verildikten sonra muhtemel ekstrevasyona bağlı bu ayrıntılar gözden kaçabilir. İnce lümenli bir kateter fossa navikülariste 1 cc şişirilerek 20-30 ml sulandırılmış non-iyonik kontrast madde retrograd olarak verilir. Stabil hastalarda pelvik travmanın şiddeti engel olmazsa 30° lik oblik bir pozisyonda yapılmalıdır. Unstabil bir hastada retrograd üretrografi ertelenebilir.

Üretrografi ile yaralanma yeri tespit edilir. Kontrast madde verilirken görülen ekstrevasyona patognomoniktir. Bununla birlikte, tam ve kısmi rüptür arasındaki ayırım her zaman açık değildir. Kısmi rüptür için tipik görüntü, mesane doldurulurken oluşan üretral ekstrevasyona, tam rüptür için ise mesane dolmadan gerçekleşen masif ekstrevasyondur (şekil 10).

Eğer hastada üriner retansiyona bağlı mesane distansiyonu gelişir ve üretral yaralanma ekarte edilemez ise perkütan sistostomi takılır. Kontrast madde verilerek sistografi çekilebilir. Supra pubik sistografi ve retrograd üretrografinin eş zamanlı



Şekil 10. Soldaki resimde komplet ekstrevasyona görülen tam rüptür, sağdaki resimde mesane dolar-ken görülen ekstrevasyona, kısmi rüptür

yapılması ile üretral yaralanmanın yeri, şiddeti ve uzunluğu belirlenebilir.

Akut üretral yaralanmada kullanılacak bir diğer tanı modalitesi fleksibl sistoskopidir. Travmanın yeri ve şiddeti hakkında fikir sağlar. Kısa üretral anatomiden dolayı kadınlarda üretral travma tanısında retrograd üretrografiden üstündür. Buna ek olarak kılavuz tel yardımı ile erken kateterizasyonun sağlanması için imkan sağlar.

HASTALIĞIN YÖNETİMİ

Anterior ve posterior üretral travma olarak ikiye ayrılarak incelenir

ANTERİÖR ÜRETRAL YARALANMA

Anterior üretral yaralanmalarda travma etiyojisine bağlı olarak tedavi stratejileri değişir. Künt anterior üretral yaralanmalarda korpus spongiosumda meydana gelen kontüzyona bağlı erken dönemde üretral debridman sınırları net olmadığından akut dönemde üretroplasti endikasyonu yoktur. Künt travmalarda erken tedavi opsiyonu suprapubik sistostomi veya endoskopi vasıtası ile transüretral kateterizasyondur. Parsiyel rüptürlerde üretral rekanalizasyon oranı %68' dir. Komplet rüptürlerde rekanalizasyon ihtimali nadirdir.

Penil fraktür vakalarında erektil fonksiyonların korunması açısından erken eksplorasyon gerekir. Tunika albugineadaki yırtık ile beraber üretral travma var ise tamir edilmelidir. Küçük laserasyonlarda basit tamir yeterli iken, komplet rüptürlerde anastomotik tamir önerilir.

Penetran yaralanmalarda eğer hasta stabil ise erken eksplorasyon şarttır. Travmatize ve ölü dokuların debridmanı ile beraber üretral ve spongiosal dokular mümkün olduğunca korunmalıdır. Küçük laserasyonlar için basit üretral kapatma yeterlidir. 2-3 cm uzunluğa kadar bulber üretra ve 1.5 cm e kadar penil üretral defektler her iki üretral uçların spatülasyonu ve primer anastomozu ile tedavi edilir. Daha uzun defektler ve enfeksiyon durumlarında üretral marsupiyalizasyon ve suprapubik kateter ile aşamalı tedaviye geçilir.

Yüksek hızlı ateşli silah yaralanmaları sonrası suprapubik sistostomi sonrası geç rekonstrüksiyon

önerilir. Bu hastalarda 3-6 ay sonra defektli bölgenin proksimal ve distal uçları mobilize edilerek uç uca anastomoz yapılır.

POSTERİÖR ÜRETRAL YARALANMA

Posterior üretral yaralanmada tedavi seçimi hastanın klinik durumu, yaralanmanın derecesi ve lokalizasyonu, eşlik eden diğer travmalara göre değişir. Tedavi öncesinde yırtığın kısmi ve tam yırtık olduğunun ayırt edilmesi gerekir. Cerrahi tedavi planlaması travma sonrası ilk 48 saatte (erken tedavi), travma sonrası 2 gün ile 2 hafta arası (geciktirilmiş primer tedavi) ve travmadan 3 ay sonrası (ertelenmiş tedavi) yapılabilir.

a. Erken tedavi (ilk 48 saat)

Travma sonrası hastaların vital ve idrar çıkışı takibi açısından suprapubik sistostomi konulması gerekir. Üriner ekstrevasyonu ortadan kaldırmak gelişebilecek enfeksiyon ve fibrozis durumlarını önler. Suprapubik sistostomi konulmasını travma anında zorlaştırabilecek durumlar mevcuttur. Pelvik hematoma tarafından mesanenin itildiği durumlarda, hipotansif şok tablosunda mesane distansiyonunun sağlanmadığı hallerde riskli bir durum haline gelir. Tecrübeli eller tarafından ince kalibrasyonlu bir üretral kateter nazikçe denenebilir.

1. Posterior Üretranın Kısmi Yırtıkları

Posterior üretranın kısmi yırtıkları suprapubik sistostomi veya üretral kateter ile yönetilebilir. İki haftalık aralıklarla retrograd üretrografi yapılabilir. Bu şekilde iyileşen olgularda ilerde darlık gelişme ihtimali düşüktür. Takip eden dönemde darlık gelişirse kısa segment darlıklarda internal üretrotomi yapılabilir. Darlık segmenti uzun ve tam tikanıklık var ise anastomotik üretroplasti yapılabilir.

2. Posterior Üretranın Tam Yırtıkları

Erken tedavi seçenekleri arasında erken re-alignment ve erken üretroplasti yer alır.

Erken realignment (Primer realignment): Re-alignment transpubik (açık realignment) ya da endoskopik (endoskopik realignment) olarak yapılabilir. Mesane boynu veya rektal yaralanma ile beraber olan posterior üretral yaralanmalarda eksplorasyon, onarım ve üretral realignment yapılır. Anterior sistostomi vasıtası ile kılavuz tel mesane boynundan antegrad yolla gönderilerek üretral meadan çıkarılır ve sonrasında bu kılavuz tel üzerinden takılan kateterin mesane içerisine geri çekilmesi tekniği kullanılabilir. Acil eksplorasyon endikasyonu olmayan, litotomi pozisyonuna alınabilen stabil vakalarda teknik olarak tercih edilen endoskopik realignment yöntemidir. Fleksibl sistoskopi ile retrograd yolla kılavuz tel üzerinden biplanar floroskopi kullanılarak da sonda takılabilir. İyileşme süresi yaklaşık 4-8 haftadır.

Üretral realignment ile amaç darlık gelişimini önlemekten ziyade ciddi dağılma yaralanmalarının önüne geçerek üretral uçların düzgün bir doğrultuda iyileşmesini sağlamaktır. Üretral realignment tedavisinin birçok avantajı mevcuttur. Sadece suprapubik sistostomi takılan olgulara nazaran daha az darlık oranları bildirilmiştir. Daha sonra gelişebilecek üretral darlıklar kısa segment ve tam tıkaçıcı olmayacağı için %50-90 başarı yüzdesi ile internal üretrotomi yapmak mümkün olur. Internal üretrotomi başarısızlığında üretroplasti gerektiğinde prostat ve üretranın hizalanması teknik olarak daha kolay olur. Endoskopik tekniklerin kullanımı ile tekrar darlık gelişimi, inkontinans ve impotans görülebilir fakat komplikasyon oranları kabul edilebilir düzeydedir. Mesane boynu yetersizliğine sekonder inkontinansa ve üretral nekroza neden olabileceğinden işlem sonrası sondanın traksiyonu önerilmez.

Erken üretroplasti: Erken üretroplasti ile üretral uçların dikilmesi dokulardaki ödem ve ekimoz nedeniyle ameliyat sahasını net görmenin bazen mümkün olamaması nedeniyle zordur. Bu hastalarda postoperatif dönemde impotans (%56), inkontinans (%21) ve üretral darlık (%69) komplikasyonları yüksektir. Acil cerrahi eksplorasyon endikasyonu olmayan, mesane boynu ve rektal yaralanması olmayan hastalarda önerilmez. Mesane boynu yaralanmaları muhakkak onarılmalıdır.

Çünkü üretral travmada distal sfinkterin yüksek yaralanma ihtimaline karşın mesane boynunun korunması gerekir.

b. Geciktirilmiş primer tedavi(2-14 gün)

Bu yöntemin alternatifleri arasında geciktirilmiş primer realignment ve geciktirilmiş primer üretroplasti yer alır.

Geciktirilmiş primer realignment: Travma sonrası hemodinamik açıdan stabil hale gelen hastalarda fibrozis süreci başlamadan evvel 14 gün içinde primer realignment yapılır. Geciktirilmiş primer realignment tercihinin amacı ve beklenen faydaları daha önce de bahsedilen erken realignment ile aynıdır. Endoskopik yeniden düzenleme yine tercih edilen metoddur.

Geciktirilmiş primer üretroplasti: Fibrozis süreci başlamadan evvel yapılan üretroplastidir. Avantajı hastaların uzun dönem suprapubik sistostomi kateteri taşımak zorunda kalmamalarıdır. Bu süre zarfında litotomi pozisyonu verilebilen hastalarda ertelenmiş (3 ay sonra) üretroplastiye göre darlık gelişimi %33 daha az iken impotans (%20-%44) ve üriner inkontinans riski (%2-%11) belirgin artmıştır. Bu yöntem ile ilgili tecrübeler sınırlı olduğundan önerilen bir tedavi yaklaşımı değildir.

Erken ve geciktirilmiş müdahaleyi savunanlar, bu girişimlerin nihai üretroplasti sonucunu etkilemediğini belirtirler. Bununla birlikte, bazı yazarlar başarısız ilk üretral manipülasyondan (realignment veya üretroplasti) sonra üretroplastinin kötü sonuçlarını bildirmiştir. Bu endişe ve ertelenmiş üretroplastiyle elde edilen mükemmel sonuçlar nedeniyle, erken realignment veya üretroplasti sadece çok deneyimli merkezlerde seçici olarak yapılmalıdır.

c. Ertelenmiş tedavi

Ertelenmiş üretroplasti: Posterior üretral travmalarda ilk 48 saat (erken) ve ilk 14 gün (geciktirilmiş) içinde yapılmak istenen üretroplastilerde impotans, inkontinans gibi komorbid durumların oranı yüksektir. Bu nedenle posterior üretral trav-

malarda standart tedavi yaklaşımı suprapubik sistostomi kateteri konulduktan 3 ay sonra yapılan üretroplastidir. Suprapubik üriner diversiyondan 3 ay sonra pelvik hematoma neredeyse tamamen resorbe olur, prostat normal pozisyonunu alır, skar dokusu stabil hale gelir ve stabil hale gelen hasta litotomi pozisyonu alabilir.

Posterior üretral kopma defektleri çoğu zaman kısa segmenttir ve perineal anastomotik tamir ile tedavi edilebilir. Ameliyattan beklenen primer amaç iki sağlıklı üretral uç arasında gerilimsiz anastomoz yaratmaktır.

Fibrosize giden segmentlerin rezeksiyonu ve sağlıklı üretral uçların spatülasyonu sonrası her iki üretral uç arasındaki boşluk 'ayrıntılı perineal yaklaşım' olarak adlandırılan ilk defa Webster ve Raman tarafından tanımlanmış ardışık manevralarla birleştirilir ve başarı şansı %80-98 dir.

Perineal üretroplastisi: Litotomi pozisyonunda orta hat ya da ters u şeklinde insizyon yapılır. Bulber üretra serbestleştirilerek mobilize edilir. Rüpüre olan bölgede defekti doldurmuş skar dokusu eksizye edilir. Prostatın apeksinde prostatik üretra belirlenir. Bulber üretral uç ile prostatik üretral uç anastomoz edilir.

Olguların çoğunda perineal yaklaşım ile ek abdominal cerrahiye gerek kalmadan anastomoz gerçekleştirmek mümkün olur. Bu şekilde tek seansla yapılan anastomotik üretroplastiler oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Prostatobulber boşluk 2-3 cm'den daha uzunsa, prostat yüksek yerleşimli ise serbestleştirilen bulber üretra gerilimsiz anastomoz için yeterli olmayabilir. Bu durumda mobilize edilen bulber üretra bir taraftaki penil krusa doğru yönlendirilebilir.

Bazı olgularda üretral uçlar birbirlerinden uzaktır. Özellikle darlığın kompleks ve uzun olduğu vakalarda inferior pubektomi, suprakrural yeniden yönlendirme veya kombine abdominoperineal yaklaşım gibi manevralara ihtiyaç duyulabilir. Preoperatif dönemde yapılan MR ile anatomik yapılar ortaya konarak pubektomi yapılması gerekliliği ortaya konur. Anastomozun yapılabilmesi için pubisin posterior sınırının kısmi rezeksiyonu ya da nadir de olsa total pubektomi yapmak gerekebilir.

Basamaklı üretroplastide üretral uçların serbestleştirilmesine rağmen anastomoz yapılması mümkün olmuyorsa bukkal mukozaya kullanılabilir. Bukkal mukozal greftin beslenebilmesi açısından üretranın dorsal kısmına yerleştirilmesi uygun olur.

KADINLARDA ÜRETRAL TRAVMA

Proksimal ve orta segment üretral yaralanmalar retropubik ve transvajinal yol kullanılarak erken eksplorasyon ile her iki üretral ucun primer sü-türasyonunu gerektirir. Eşlik eden vajinal yırtıklar aynı seansda transvajinal olarak onarılır. Distal üretral yaralanmalar vajinal yolla primer sü-türasyon yapılarak onarılır. Bu operasyonların hepsinde üretrovajinal fistüllerin gelişimini engellemek için flep kullanımı önerilir.

İATROJENİK ÜRETRAL YARALANMALAR

İatrojenik minör üretral yaralanmada standart tedavi opsiyonu geçici üretral kateterizasyondur. Zorlu vakalarda kateter takılması sistoskopi ve kılavuz tel yardımı ile yapılır. Suprapubik kateterizasyon diğer bir alternatiftir. İatrojenik prostatik üretral darlıkların endoskopik olarak insizyonu veya rezeksiyonu mümkündür.

KAYNAKLAR

1. McGeady, J.B., et al. Current epidemiology of genitourinary trauma. *Urol Clin North Am*, 2013. 40: 323.
2. Pereira, B.M., et al. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. *World J Urol*, 2013. 31: 913.
3. Figler, B.D., et al. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. *Injury*, 2012. 43: 1242.
4. Wirth, G.J., et al. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. *BJU Int*, 2010. 106: 1344.
5. Cordon, B.H., et al. Iatrogenic nonendoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. *Urology*, 2014. 84: 222.
6. Tarney, C.M. Bladder Injury During Cesarean Delivery. *Curr Womens Health Rev*, 2013. 9: 70.

7. Nieder, A.M., et al. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J Urol*, 2005. 174: 2307.
8. Golan, S., et al. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair - clinical characteristics and oncological outcomes. *BJU Int*, 2011. 107: 1065.
9. El Hayek, O.R., et al. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. *J Endourol*, 2009. 23: 1183.
10. Sugihara, T., et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355.
11. Venkatramani, V., et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2014. 191: 1703.
12. Collado, A., et al. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*, 2000. 164: 1529.
13. Ogah, J., et al. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 284.
14. Quagliano, P.V., et al. Diagnosis of blunt bladder injury: A prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography. *J Trauma*, 2006. 61: 410.
15. Matlock, K.A., et al. Blunt traumatic bladder rupture: a 10-year perspective. *Am Surg*, 2013. 79: 589.
16. Alperin, M., et al. Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy. *Urology*, 2009. 73: 1163 e17.
17. Lee, J.S., et al. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. *Korean J Urol*, 2012. 53: 795.
18. Traxer, O., et al. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU Int*, 2004. 94: 492.
19. Inaba, K., et al. Prospective evaluation of the utility of routine postoperative cystogram after traumatic bladder injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 75: 1019.
20. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int*, 2011. 108: 310.
21. Kashafi, C., et al. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. *J Urol*, 2008. 179: 2254.
22. Hammarsten, J., et al. Urethral strictures following transurethral resection of the prostate. The role of the catheter. *Br J Urol*, 1989. 63: 397.
23. Chapple, C., et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int*, 2004. 93: 1195.
24. Kommu, S.S., et al. Patterns of urethral injury and immediate management. *Curr Opin Urol*, 2007. 17: 383.
25. Bjurlin, M.A., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 839.
26. Lumen, N., et al. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol*, 2009. 182: 983.
27. Palminteri, E., et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*, 2013. 81: 191.
28. Basta, A.M., et al. Predicting urethral injury from pelvic fracture patterns in male patients with blunt trauma. *J Urol*, 2007. 177: 571.
29. Barbagli, G., et al. The spectrum of pelvic fracture urethral injuries and posterior urethroplasty in an Italian high-volume centre, from 1980 to 2013. *Arab J Urol*, 2015. 13: 32.
30. Koraitim, M.M., et al. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. *Br J Urol*, 1996. 77: 876.
31. Mundy, A.R., et al. Pelvic fracture-related injuries of the bladder neck and prostate: their nature, cause and management. *BJU Int*, 2010. 105: 1302.
32. Tausch, T.J., et al. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. *J Urol*, 2007. 178: 1346.
33. Koraitim, M.M. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. *Urology*, 2013. 81: 1081.
34. Koraitim, M.M., et al. Role of magnetic resonance imaging in assessment of posterior urethral distraction defects. *Urology*, 2007. 70: 403.
35. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int*, 2011. 108: 310.
36. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 87.
37. Rosenstein, D.I., et al. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 73.
38. Hammarsten, J., et al. Suprapubic catheter following transurethral resection of the prostate: a way to decrease the number of urethral strictures and improve the outcome of operations. *J Urol*, 1992. 147: 648.
39. Hadjizacharia, P., et al. Evaluation of immediate endoscopic realignment as a treatment modality for traumatic urethral injuries. *J Trauma*, 2008. 64: 1443.
40. Rieder, J., et al. Review of intentionally self-inflicted, accidental and iatrogenic foreign objects in the genitourinary tract. *Urol Int*, 2010. 84: 471.

41. Mouraviev, V.B., et al. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol*, 2005. 173: 873.
42. Derouiche, A., et al. Management of penile fractures complicated by urethral rupture. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 111.
43. Derouiche, A., et al. Management of penile fractures complicated by urethral rupture. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 111.
44. Leddy, L.S., et al. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. *J Urol*, 2012. 188: 174.
45. Moudouni, S.M., et al. Early endoscopic realignment of post-traumatic posterior urethral disruption. *Urology*, 2001. 57: 628.
46. Kulkarni, S.B., et al. Posterior urethral stricture after pelvic fracture urethral distraction defects in developing and developed countries, and choice of surgical technique. *J Urol*, 2010. 183: 1049.
47. Koraitim, M.M. Unsuccessful outcomes after posterior urethroplasty: definition, diagnosis, and treatment. *Urology*, 2012. 79: 1168.
48. Lumen, N., et al. Perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. *J Urol*, 2009. 181: 1196.
49. Mundy, A.R. The role of delayed primary repair in the acute management of pelvic fracture injuries of the urethra. *Br J Urol*, 1991. 68: 273.
50. Aboutaieb, R., et al. [Surgical treatment of traumatic ruptures of the posterior urethra]. *Prog Urol*, 2000. 10: 58.
51. Sfaxi, M., et al. [Surgical treatment of post-traumatic complete urethral rupture: deferred urgent urethral suture or delayed repair?]. *Prog Urol*, 2006. 16: 464.
52. Campell 10. Baskı sayfa 2514-2516

KISIM 3

ANDROLOJİ/İNFERTİLİTE

Erkek Üreme Fizyolojisi

12

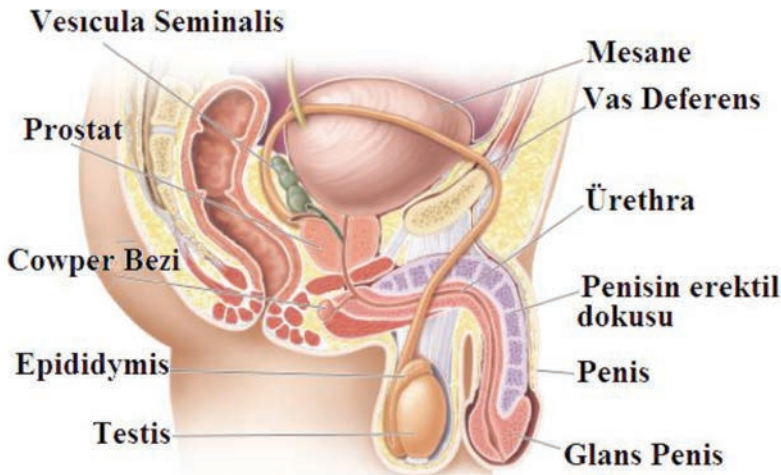
Fuat KIZILAY, Bülent SEMERCİ

Erkek üreme fonksiyonları, üç ana başlık altında incelenebilir: (1) spermin oluşturulma süreci olan spermatogenezis; (2) erkek seksüel eyleminin gerçekleştirilmesi ve (3) çeşitli hormonlarla erkek üreme fonksiyonlarının düzenlenmesi.

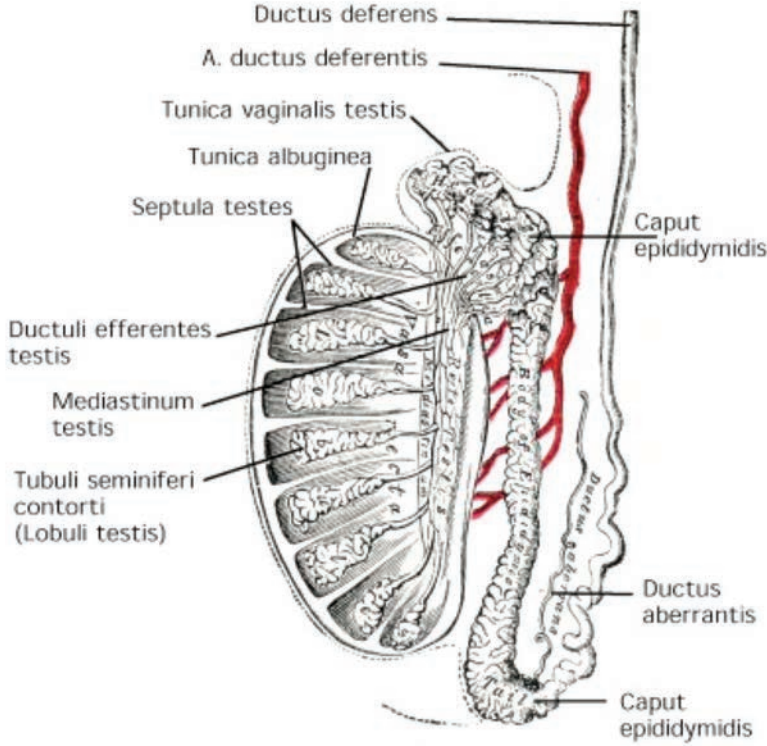
Erkek cinsiyet hormonları, reproduktif fonksiyonlarla birlikte, aksesuar cinsiyet organlarının gelişimine, hücrel metabolizmaya ve diğer organların fonksiyonlarına etki eder.

Erkek Cinsiyet Organlarının Fizyolojik Anatomisi

Şekil 1, erkek reproduktif sisteminin bölümlerini göstermekte ve şekil 2, testis ve epididimin ayrıntılı iç yapısını göstermektedir. Testis, içerisinde spermin oluşturulduğu, her biri yarım metreden uzun, 900'e yakın sarmal *seminifer tübül*den oluşur. Sperm, testiste üretildikten sonra, yaklaşık 6 metre uzunluğunda diğer bir sarmal tüp olan



Şekil 1. Erkek reproduktif sistemi



Şekil 2. Testis ve epididimin iç yapısı

epididime dökülür. Epididim, *vas'ın prostat bezine* girmeden önce *vas deferensin ampullası* olarak genişleyen kısmı olan *vas deferensle* devam eder.

Prostatın yanlarında yerleşen iki *seminal vezikül*, ampullanın prostatik kısmına dökülür ve ampulla ve seminal vezikül içeriği, prostat bezinin içerisinden geçen bir *ejakulatuar kanaldan* geçer ve *internal üretraya* dökülür. *Prostatik kanallar* da, prostattan prostatik üretraya, oradan da ejakulatuar duktusa dökülür.

Son olarak, *üretra*, testisin dışarıya açıldığı son bağlantı yeridir. Üretra, boylu boyunca uzanan çok sayıda *üretal bez* ve üretranın başlangıcında yerleşen bilateral *bulboüretal bezden* (*Cowper bezi*) salgılanan mukusla desteklenir.

Spermatogenezis

Embriyo oluşumu sırasında, *primordiyal germ hücreler* testislere göç eder ve seminifer tübülle-

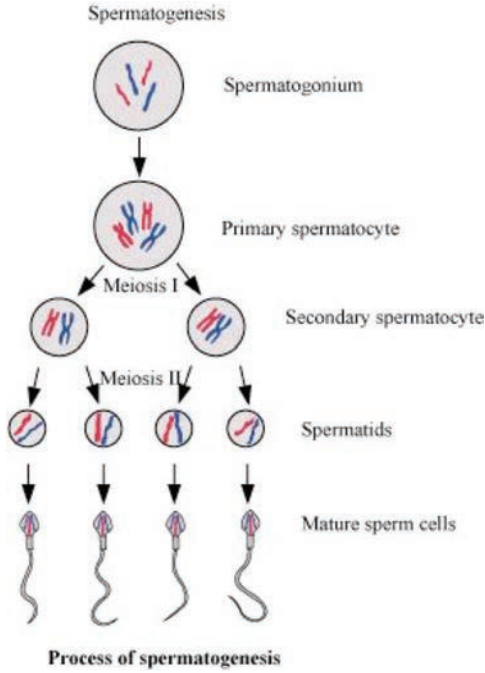
rin (şekil) iç yüzeylerinin tabakalarında uzanan, *spermatogonya* olarak adlandırılan immatür germ hücreler haline gelirler. Spermatogonya, puberteden itibaren mitoz bölünmelere başlar ve spermi oluşturmak üzere devamlı büyür ve farklı evrelere dönüşür (Şekil 3).

Spermatogenezin Basamakları

Spermatogenez, ön hipofiz hormonlarının etkisiyle, 13 yaş civarında seminifer tübüllerde başlar, hayat boyu sürer ancak, yaşla birlikte azalır. Spermatogenezin ilk basamağında, spermatogonya, seminifer tübülün merkez lümenine doğru *Sertoli hücreleri* boyunca göç eder.

Mayoz

Sertoli hücre bariyerini geçen spermatogonya, progresif motilite kazanır ve geniş *primer sperma-*



Şekil 3. Spermatogenez sırasında hücre bölünmeleri

tositleri oluşturmak üzere büyür. Bunların herbirisi, sırayla, *sekonder spermatositleri* oluşturmak üzere mayoz bölünmeye uğrar. Birkaç gün sonra, sonuçta *spermatazoaya* (sperm) dönüşecek *spermatidleri* oluşturmak üzere bölünürler.

Spermatosit evresinden spermatid evresine değişim sürecinde, spermatositlerin 46 kromozomu (23 çift kromozom) bölünür, böylece, 23 kromozom, bir spermatide, diğer 23 kromozom da, ikinci spermatide gider. Bu, ayrıca, kromozomal genleri de böler, böylece, fetüsün genetik özelliklerinin yarısı babadan, diğer yarısı, anne kaynaklı oositten sağlanır.

Spermatagonyadan spermatazoaya uzanan spermatogenezin toplam süresi, ortalama 74 gün sürer.

Seks Kromozomları

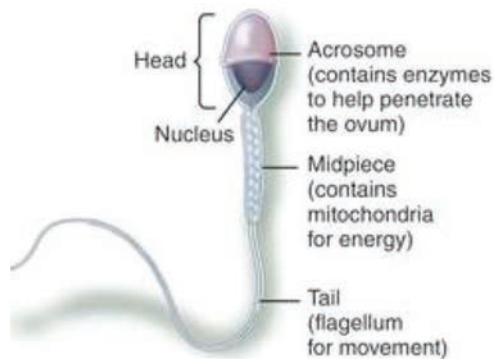
Spermatagonyumların her birindeki 23 çift kromozomdan biri, her bir bireyin cinsiyetini belir-

leyen genetik bilgiyi taşır. Çift, *kadın kromozom* olarak adlandırılan bir X kromozom ve *erkek kromozom* olarak adlandırılan bir Y kromozomundan oluşur. Mayoz bölünme sırasında, sonradan bir *erkek sperm* olan erkek Y kromozomu bir spermatide, bir *kadın sperm* olan kadın X kromozomu diğer bir spermatide gider. Bireyin cinsiyetini, bu iki tip spermden hangisinin ovumu döylediği belirler.

Spermin Oluşması

Spermatidler ilk oluştuğunda, hala epitelioid hücrelerin alışılmış özelliklerine sahiptir, sonradan, farklılaşmaya ve spermatazoaya evrilmeye başlarlar. Şekil 4'de gösterildiği gibi, her spermatozoon, bir *baş* ve bir *kuyruktan* oluşur. Baş, hücrenin yoğun çekirdeğini içerir ve yüzeyinde ince bir sitoplazma ve hücre membranı mevcuttur. Başın ön üçte ikilik kısmında, esas olarak Golgi aparatından oluşan, *akrozom* olarak adlandırılan kalın bir başlık mevcuttur. Bu, klasik hücrelerin lizozomlarında bulunanlara benzer şekilde *hiyaluronidaz* (dokuların proteoglikan filamanlarını sindiren) ve güçlü *proteolitik enzimleri* (proteinleri sindiren) içeren bazı enzimler içerir. Bu enzimler, spermin ovuma girerek, onu fertilize etmesinde önemli rol oynarlar.

Flagellum olarak adlandırılan spermin kuyruğunun, üç majör komponenti vardır: (1) *aksonem*; (2) aksonemi çevreleyen ince bir hücre membranı ve (3) kuyruğun proksimalinde aksonemi çevreleyen bir mitokondri koleksiyonu (*kuyruğun gövdesi* olarak adlandırılır).



Şekil 4. Spermatozoonun yapısı.

Kuyruğun arka-ön hareketi (flagellar hareket), sperm motilitesini sağlar. Bu işlem için gereken enerji, kuyruğun gövdesindeki mitokondride sentezlenen adenosin trifosfat tarafından sağlanır. Normal sperm, 1-4 mm/dk hızla, sıvı bir medium içerisinde hareket eder. Bu, ovuma ulaşmak üzere, kadın genital yolda ilerlemesini sağlar.

Spermatogonezi Düzenleyen Hormonlar

Spermatogonezi düzenleyen birçok hormon vardır. Bunlardan bazıları şunlardır:

1. *Testosteron*, testis intertisyumunda yerleşen Leydig hücreleri tarafından salgılanır ve testiküler germinal hücrelerin büyümesi ve bölünmesi için gereklidir.
2. *Lüteinizan hormon*, anterior hipofiz bezi tarafından salgılanır ve Leydig hücrelerini testosteron salgılamak üzere uyandırır.
3. *Folikül-stimülan hormon*, anterior hipofiz bezi tarafından salgılanır, Sertoli hücrelerini uyandır ve bu uyarı olmazsa, spermatidten sperme dönüşüm (spermiyogenez) olmayacaktır.
4. *Östrojen*, follikül stimülan hormonla uyarılan Sertoli hücrelerince testosteronu oluşturur ve muhtemelen spermiyogenez için gereklidir.
5. *Büyüme hormonu* (diğer vücut hormonları gibi), testislerin arka plandaki metabolik fonksiyonlarının kontrolü için gereklidir.

Sperm Epididimde Matürasyonu

Seminifer tübülde oluştuktan sonra, sperm 6 metre uzunluğunda bir tüp olan epididimi geçmek için birkaç güne ihtiyacı vardır. Seminifer tübülde ve epididimin erken parçalarından ayrılan sperm hareketsizdir ve ovumu fertilize edemez. Epididimde 18-24 saat kalan sperm hareket yeteneği kazanır ancak, epididimal sıvıda ejakülasyon sonrasında kadar son hareketliliğini kazanmasını engelleyen inhibitör proteinler vardır.

Sperm Depolanması

Her iki testis, günlük ortalama 120 milyon sperm üretir. Küçük bir kısmı epididimde depolanırken, büyük

kısmı vas deferenste depolanır. Bir ay boyunca, fertilite potansiyelleri korunarak, depolanabilirler.

Ejakülasyondan sonra, sperm artık tamamen hareketlidir ve *matürasyon* olarak adlandırılan bir işlemle, ovumu dölleme kapasitesini kazanır. Sertoli hücreler ve epididim epitelyumu, spermle birlikte özel bir sıvı salgırlar. Bu sıvı, sperm matürasyonu için gerekli olan hormonları (testosteron ve östrojen), enzimleri ve özel besinleri içerir.

Matür Sperm Fizyolojisi

Normal, hareketli, fertil sperm, 1-4 mm/dk hızla, flagellar hareketi yapma kapasitesindedir. Sperm aktivitesi, nötral ve hafif alkali bir sıvıda kazandırılır ve asidik bir sıvı, sperm hızı ölümüne neden olabilir.

Sperm aktivitesi ısıyla birlikte artar, aynı zamanda metabolizması da artar ve bunun sonucunda sperm ömrü de kısalmır. Testis, testislerin genital kanallarında baskılı bir şekilde haftalarca yaşarken, kadın genital yolunda beklenen ömrü, 1-2 gün kadardır.

Seminal Veziküllerin Fonksiyonu

Seminal veziküller, tortuoz yapıdadır ve *fruktoz*, *sitrik asit*, diğer besin maddeleri ve büyük miktarlarda *prostaglandin* ve *fibrinojen* içeren mukoid bir materyal salgılayan, sekretuar bir epitelle döşelidir. Emisyon ve ejakülasyon sırasında, her bir seminal vezikül, içeriğini, vas deferensten sperm atıldıktan kısa bir süre sonra ejakulatuar kanala boşaltır. Bu, ejakulat olarak atılan semenin büyük kısmını oluşturur ve seminal sıvıda bulunan fruktoz ve diğer maddeler, sperm, ovumu fertilize edene kadar gerekli olan besin maddeleridir.

Prostaglandinler, iki şekilde fertilizasyona yardım eder: (1) kadın servikal mukusu sperm hareketlerine daha hazır olması için hazırlar (2) uterus ve tuba uterinalarda ters peristaltik kontraksiyonlar yaparak ejaküle edilen spermi overlere doğru taşırlar.

Prostat Bezinin Fonksiyonu

Prostat bezi, kalsiyum, sitrat, fosfat, bir pıhtılaşma enzimi ve bir profibrinolizin içeren süt benzeri, az

miktarda bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vas deferens kontraksiyonlarıyla eş zamanlı kasılır ve böylece, prostat bezinin ince, süt benzeri sıvısı semen hacmine katkıda bulunur. Prostat sıvısının hafif alkali karakterizasyonu, ovumun başarılı bir şekilde fertilizasyonu için önemlidir. Sperm, içinde bulunduğu sıvının pH'sı 6-6.5 civarında olmadan optimal hareketlilik kazanmaz.

Semen

Erkek seksüel aktivitesi sırasında dışarı atılan semen, vas deferensten gelen sıvı ve sperm (toplamanın yüzde 10'u kadar), seminal vezikül sıvısı (yaklaşık yüzde 60), prostat bezı sıvısı (yüzde 30 kadar) ve özellikle bulboüretal bezler olmak üzere muköz bezlerden kaynaklanan sıvılardan oluşur. Semen büyük kısmı, seminal vezikül kaynaklıdır ve spermi ejakulatuar kanal ve üretra boyunca destekler.

Semen pH'sı, 7.5 civarındadır. Alkali prostat sıvısı, semenin diğer kısımlarının hafif asiditesini nötralize eder. Prostat sıvısı, semene süt benzeri bir görünüm verir ve seminal vezikül ve muköz bezlerin sıvısı, semene mukoid bir yapı kazandırır. Ayrıca prostatik sıvıdan kaynaklanan bir pıhtılaşma enzimi, semeni, uterus serviksini uzandı ve vajenin derin bölgelerinde tutan, zayıf bir fibrin koagülüm oluşturur. Koagülüm, sonraki 15-30 dakika içerisinde çözülür çünkü, prostatik profibrinolizin tarafından oluşturulan fibrinolizin tarafından lizise uğratılır. Ejakülasyon sonrası erken dakikalarda, sperm, koagulumun viskozitesi nedeniyle hareketsizdir. Koagülüm çözüldükçe, sperm, eş zamanlı, ileri derecede hareketli olur.

Sperm, erkek genital kanalında haftalarca yaşayabilirken, semene atıldıktan sonra vücut ısısında maksimal ömrü, 24-48 saattir. Düşük ısılarında, semen haftalarca depolanabilse de, -100°C'nin altında sperm, yıllarca depolanabilir.

Spermatazoanın Kapasitasyonu ve Ovumu Penetrasyonu

Spermatazoanın epididimi terk ederken "matür" olduğu söylene de, aktiviteleri, genital duktus

epiteli tarafından salgılanan birçok inhibitör faktör tarafından baskılanır. Bu nedenle, semenden ilk çıkarıldıklarında, ovumu fertilize etme kapasiteleri yoktur. Ancak, kadın genital yolak sıvısıyla karşılaştıklarında, fertilizasyonunu gerçekleştirmek üzere spermi aktive eden birçok işlem gerçekleşir. Tüm bu değişiklikler, *spermatazoanın kapasitasyonu* olarak adlandırılır. Bu, normalde 1-10 saat sürer. Gerçekleşen değişikliklerin bazıları şunlardır:

1. Erkek genital yollarında sperm aktivitesini baskılayan birçok inhibitör faktör, uterus ve fallop tüpleri sıvısı tarafından, uzaklaştırılır.
2. Ejakülasyon sonrasında, vajendeki sperm depozitleri kolesterol veziküllerinden uterin kaviteye doğru yer değiştirir ve birkaç saat içerisinde fazla kolesterollerinden kurtulurlar.
3. Sperm membranı kalsiyum iyonlarına daha geçirgen hale gelir, böylece kalsiyum sperme girer, flajellanın aktivitesini değiştirir ve önceki haline göre çok daha hareketli olmasını sağlar. Ayrıca kalsiyum iyonları, akrozomu kaplayan hücre membranında değişiklikler yaparak akrozomun, enzimlerini daha kolay salıvermesini sağlar.

Böylece, kapasitasyon işlemi sırasında birçok değişiklik olur. Bunlar olmadan, sperm, fertilizasyonu sağlamak üzere ovumun içerisine giremez.

Akrozom Enzimleri, "Akrozom Reaksiyonu" ve Ovumun Penetrasyonu

Spermin akrozomunda, büyük miktarlarda *hiyaluronidaz* ve *proteolitik enzimler* depolanır. Hiyaluronidaz, ovaryan granüloza hücrelerini birarada tutan intersellüler hiyaluronik asit polimerlerini, depolimerize eder.

Ovum, ovaryan folliküllerden fallop tüpüne ilk atıldığında, hala birçok granüloza hücre tabakası içerir. Bir sperm, ovumu fertilize edebilmek için, bu granüloza hücre tabakalarını eritmeli ve ovumun kalın membranı olan *zona pellusida*'yı penetre etmelidir. Bunun gerçekleşmesi için, akrozomda depolanmış enzimlerin serbest kalması gerekir.

Bu enzimler içerisinde özellikle hiyaluronidazın, sperm ovuma ulaşabilmesi için oldukça önemli olduğuna inanılmaktadır.

Sperm, ovuma ulaştığında, sperm anterior membranı özel reseptör proteinleriyle, zona pellusidaya bağlanır. Ardından, akrozomun geriye kalan kısmı erir ve tüm akrozomal enzimler serbest kalır. Birkaç dakika içerisinde, bu enzimler, sperm başının ovumun zona pellusidasından içeriye girişi için penetran bir yol açarlar. Eş zamanlı, sperm ve oositin genetik materyalleri, anne ve babadan eşit sayıda kromozom içererek, tamamen yeni bir hücre genomu oluşturmak üzere birleşirler. Bu, *fertilizasyon* sürecidir, ardından embriyo gelişmeye başlar.

Neden Oosite Yalnızca Bir Sperm Girer?

Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak, ilk sperm, ovumun zona pellusidasını penetre etmesinden birkaç dakika sonra, kalsiyum, oositin membranı içerisine diffüze olur ve oositin perivitellin boşluğa ekzositozis yoluyla birçok kortikal granülün salınmasını sağlar. Bu granüller, zona pellusidanın her alanına yayılan maddeler içerir ve başka spermilerin bağlanmasını önlerler ve bağlanmaya başlamış başka sperm varsa, onların ayrılmasına neden olurlar. Bu nedenle, fertilizasyon sırasında oosite asla birden fazla sperm girmez.

Anormal Spermatogenezis ve Erkek Fertilitesi

Seminifer tübül epiteli, bazı hastalıklarda zarar görebilir. Örneğin, *kabakulak* nedenli bilateral orşit, etkilenen bazı erkeklerde infertiliteye neden olabilir. Ayrıca, bazı yenidoğan erkekler, genital yoldaki striktürler veya diğer anomaliler neticesinde, dejeneratif tübüler epitelle doğarlar. Son olarak, infertilitenin diğer bir nedeni, genellikle geçici olan, *testislerin aşırı ısınmasıdır*.

Isının Spermatogenez Etkisi

Testisin ısısının artması, spermatogony ile birlikte seminifer tübüllerin birçok hücresinin dejeneras-

yonuna yol açarak spermatogenezini önleyebilir. Testislerin vücut dışarısında skrotum içerisinde asılı durmalarının nedeninin, vücut sıcaklığından ortalama 2°C daha düşük ısıda olmalarının sağlanması olduğuna, inanılmaktadır. Soğuk günlerde, skrotal refleks mekanizma kas dokusunun kasılmasına neden olarak, bu 2°C'lik farkı korumaya çalışır. Bu nedenle skrotum, testisleri koruyan bir soğutucu (ancak *kontrollü* bir soğutma) gibi çalışır.

Kriptoorşidizm

Kriptoorşidizm, testisin, fetüsün doğumunda veya doğuma yakın bir zamanda, abdomenden skrotuma inmemesi olarak adlandırılır. Bebeğin doğumundan 3 hafta-1 ay öncesinde, testisler, inguinal kanaldan skrotuma inerler. Bazen, bu iniş gerçekleşmez veya inkomplet gerçekleşir ve bir veya her iki testis abdomende veya iniş yolu üzerinde farklı herhangi bir yerde kalırlar.

Abdominal boşlukta kalan testis, sperm üretme yeteneğinden yoksundur. Abdomendeki skrotuma göre birkaç derecelik artışın bile, tübüler epitelin dejenerasyonuna ve bunun sonucunda infertiliteye neden olduğuna inanılmaktadır ancak bunun nedeni, tam olarak ortaya konmuş değildir. Bu nedenle, inmemiş testisi olan erkek çocuklarda, erişkin cinsel hayat başlamadan önce testisi yerine indirme operasyonları gerçekleştirilmektedir.

Testisin kendi salgıladığı testosteronun testisin inmesini sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle, inmemiş testislerin çoğunun nedeni, yeteri kadar testosteron salgılayamayan anormal testislerdir. Bu nedenle, bu hastalarda yapılan cerrahi operasyonlar, başarısız olabilmektedir.

Sperm Sayısının Fertiliteye Etkisi

Her cinsel birleşimde, dışarıya atılan semen miktarı ortalama 3.5 mililitredir ve her bir mililitre semende ortalama 120 milyon sperm bulunur ancak, "normal" erkeklerde bu sayı, 35-200 milyon arasında değişebilir. Bu demektir ki, her ejakülatta ortalama 400 milyon sperm bulunmaktadır. Her bir mililitrede 20 milyonun altında sperm olduğu zaman, bireyin infertil olma riski artar. Bu nedenle, henüz anlaşılamayan nedenlerden ötürü, yalnızca

tek bir sperm, ovumu fertilize etmesine rağmen, fertilizasyonun gerçekleşebilmesi için, ejakulat çok sayıda sperm içermelidir.

Sperm Morfolojisi ve Motilitesinin Fertiliteye Etkisi

Bazen, normal sayıda spermi olan bir erkek, infertildir. Bunun nedeni, spermelerin yaklaşık yarısının, şekil 5'de gösterildiği gibi iki başlı, anormal kuyruklu veya anormal başlı spermier olmasıdır. Bazen de, sperm tamamen normal görünümündedir, ancak anlaşıl原因 bazı nedenlerle, tamamen veya kısmen hareketsizdir. Spermierin çoğu morfolojik olarak anormal veya hareketsiz olduğu zaman, geriye kalan spermier normal görünümde olsa bile, birey, muhtemelen infertil olacaktır.

Erkek Cinsel Eylemi

Erkek Cinsel Eyleminin Gerçekleşmesi için Sinirsel Uyarı

Erkek cinsel eylemini başlatmak için duyuusal sinir sinyallerinin en önemli kaynağı, *glans penistir*.

Glans, santral sinir sisteminde *cinsel duyu* olarak adlandırılan bir özel bölgeye iletim taşıyan, özel bir sensitif end-organ sistemidir. Birleşme sırasında glans üzerindeki kayan masaj etkisi, duyuusal end-organları uyarır ve seksüel sinyaller pudental sinire iletilir ve sonrasında, spinal kordun sakral bölgesindeki sakral pleksusa ve sonuçta beyinde tanımlanmamış bölgelerde son bulur.

İmpulslar, spinal korda, cinsel eylemi uyarmak üzere, penis komşuluğundaki alanlardan da girebilir. Örneğin, anal epitelin, skrotumun ve perineal yapıların uyarımı, korda, seksüel eyleme yardımcı sinyaller gönderebilir. Üretra, mesane, prostat, seminal vezikül, testisler ve vas deferens gibi iç organlar da, cinsel uyarılar yaratabilir. "Cinsel güdünün" nedenlerinden birisi de cinsel organların sekresyonla dolmasıdır.

Erkek Cinsel Uyarının Psikik Yanı

Yeterli psikik uyarı, bir bireyin cinsel eylemi gerçekleştirmesini büyük ölçüde artırabilir. Cinsel düşüncelerde bulunmak veya cinsel birleşmeyi hayal etmek, cinsel eylemi başlatabilir ve ejakulasyonla zirve yapabilir. Cinsel hayatın bazı evrelerinde,



Şekil 5. Anormal morfolojideki spermier ve sağda normal bir spermle karşılaştırılmaları

özellikle ergenlerde, rüyalar sırasında *nokturnal emisyonlar* meydana gelebilir.

Erkek Cinsel Eyleminin Spinal Kordda İntegrasyonu

Psişik faktörler, erkek cinsel eyleminde önemli bir rol oynayarak, onu başlatıp, inhibe edebilse de, gerçekleşmesi için beyin fonksiyonları muhtemelen gerekli değildir çünkü, genital stimülasyon, bazı hayvalarda ve bazen spinal kordu lomber bölge üzerinden kesilen insanlarda, ejakulasyona neden olabilir.

Erkek Seksüel Eylemin Evreleri

Penil Ereksiyonda Parasempatik Sinirlerin Rolü

Ereksiyon, spinal kordun sakral bölgesinden penise pelvik sinirlerle geçen parasempatik uyarılarla gerçekleşir. Bu parasempatik sinir lifleri, diğer çoğu pasempatik liflerin aksine, asetilkoline ek olarak, *nitrik oksit* ve/veya vazoaktif intestinal peptid salgılar. Özellikle nitrik oksit, *korpora kavernosa* ve *korpus spongiosumun erektil dokunun* kas yapısını ve penis arterlerini gevşetir. Bu erektil doku geniş kavernoöz sinüzoidlerle doludur, venöz çıkış parsiyel oklüde olup, arteriyel akım artınca büyük ölçüde dilate olurlar. Ayrıca, erektil organlar, özellikle iki korpora kavernoza, güçlü fibröz örtüyle kaplıdır, böylece, sinüzoidlerdeki yüksek basınç, penisin sert ve elonge olmasını sağlayan bir dereceye kadar erektil dokunun balonlaşmasına neden olur. Bu, *ereksiyon* olayıdır.

Lubrikasyon, bir Parasempatik Fonksiyondur

Seksüel stimülasyon sırasında, parasempatik impulslar, ereksiyonu desteklemenin yanında, üretral glandları ve bulboüretral glandları mukus salgılamaları konusunda uyarılır. Bu mukus, birleşme sırasında, üretra boyunca akarak lubrikasyona katkıda bulunur. Ancak, lubrikasyonun çoğu kadın cinsel organları tarafından gerçekleştirilir.

Emisyon ve Ejakulasyonda Sempatik Sinirlerin Fonksiyonu

Emisyon ve ejakülasyon, erkek seksüel eyleminin zirve noktasıdır. Seksüel uyarı ileri derecede yoğun olduğu zaman, spinal kordun refleks merkezleri, kordu T-12-L2'den terk eden ve genital organlara ejakulasyonun öncüsü olan *emisyonu* başlatmak için hipogastrik ve pelvik sempatik sinir pleksusları aracılığıyla giren *sempatik impulsları* yaymaya başlarlar.

Emisyon, spermin internal üretraya atılmasını sağlamak üzere, vas deferens ve ampullanın kasılmasıyla başlar. Ardından, prostatın kas dokusu ve seminal vezikülün kasılmasıyla prostatik ve seminal sıvı, üretraya atılır. Bulboüretral bezlerden salgılanan mukusla birlikte internal üretradaki bu karışık sıvı, semeni oluşturur. Buraya kadar olan bu süreç, *emisyon*dur. Duyusal sinyaller, internal genital organların ritmik kontraksiyonuna ve iskiyokavernöz ve bulbokavernöz kasların kontraksiyonuna ve penil erektil dokunun tabanının kompresyonuna neden olur. Bu etkiler, penisin erektil dokusunda, genital duktus ve üretrada ritmik, dalgalı basınç artışına neden olur ve üretradan dışarıya semenin "ejakulate" edilmesini sağlar. Bu son işlem, *ejakulasyon* olarak adlandırılır.

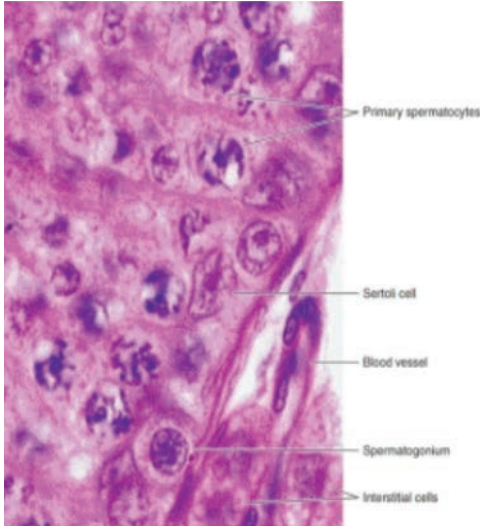
Emisyon ve ejakulasyon işlemlerinin tümü, *erkek orgazmı* olarak adlandırılır. Sonunda, erkek cinsel heyecanı, 1-2 dakika içerisinde kaybolur ve ereksiyon, *rezolüsyon* denen bir süreçle son bulur.

Testosteron ve Diğer Erkek Seks Hormonları

Erkek Seks Hormonlarının Sekresyon, Metabolizma ve Kimyası

Testislerde Leydig Hücrelerinin İnterstitiyel Hücrelerinden Testosteron Salınımı

Testisler, *testosteron*, *dihidrotestosteron* ve *androstenedionu* içeren ve topluca *androjenler* olarak bilinen, birçok erkek seks hormonu salgıyıcıdır. Testosteron, diğerlerine göre daha fazla miktardadır, onu en önemli testiküler hormon olarak düşün-



Şekil 6. Leydig interstisyel hücreleri

memize neden olur ancak testosteronun çoğu, hedef organlarda daha aktif hormon olan dihidrotestosterona dönüştürülür.

Testosteron, yetişkin testisin yaklaşık yüzde 20'sini oluşturan, seminifer tübüllerin arasında yerleşen *Leydig hücrelerinin interstisyel hücrelerinde* oluşturulur (şekil 6). Leydig hücreleri testislerin neredeyse hiç testosteron salgılamadığı çocukluk döneminde hiç yoktur, ancak ilk birkaç aylık yenidoğanlarda ve puberte sonrasında sayısı artar; bu iki dönemde testisler büyük miktarda testosteron salgırlar.

Testosteronun Fonksiyonları

Testosteron, genel olarak, erkek bedeninin karakteristik özelliklerinden sorumludur. Fetal yaşam boyunca ve doğumdan sonraki 10 hafta kadar, plasentadan salgılanan gonadotropinlerle testisler, az miktarda testosteron üretmek üzere uyarılırlar, sonrasında, 10-13 yaşlarına kadar çocukluk boyunca, testosteron üretilmez. Pubertenin başlamasıyla birlikte ön hipofiz hormonlarının uyarısıyla, testosteron üretimi, hızla artar ve 50 yaşından sonra azalmaya başlar ve 80 yaşında zirve değerinin yüzde 20-50'sine geriler.

Fetal Gelişim Sırasında Testosteronun Fonksiyonları

İlk olarak genital çıkıntılardan, sonrasında fetal testislerden salgılanan testosteron, klitoris ve vajen yerine, penis ve skrotum gelişimini içeren erkek vücut özelliklerinin gelişiminden sorumludur. Ayrıca, prostat bezi, seminal vezikül ve erkek genital duktuslarının oluşmasını sağlarken, kadın genital organlarının gelişimini baskılar.

Testosteronun Testislerin İnışindeki Rolü

Testisler yeteri miktarda testosteron salgılamaya başladıkları zaman, gestasyonun son 2-3 haftasında testisler, skrotuma inmeye başlarlar. Erkek bir bebek inmemiş testisle doğmuşsa, inguinal kanallar testislerin geçmesine yetecek genişlikteyse, testosteron uygulaması, testislerin inmesini genellikle sağlar. Bu nedenle, testislerin inışı için gerekli olan uyarı, testosterondur ve bu durum, testosteronun fetal yaşam boyunca erkek seksüel gelişim için önemli bir hormon olduğunu göstermektedir.

Primer ve Sekonder Seksüel Özelliklerin Gelişiminde Testosteronun Etkisi

Puberte sonrasında, artan testosteron sekresyonu, penis, skrotum ve testislerin 20 yaşından önce sekiz katına kadar büyümesine neden olur. Buna ek olarak, testosteron, puberteden itibaren başlayan ve ergenlikte tamamlanan erkek sekonder seks özelliklerinin gelişmesini sağlar. Seksüel organlara ek olarak, bu sekonder seksüel özellikler, erkeği, kadından ayırt etmeye yarar.

Vücut Kılırları Üzerindeki Etkisi

Testosteron, (1) pubis üzerindeki, abdomende linea alba boyunca yukarıya doğru, bazen umbilikusa ve yukarısına, (3) yüzdeki, (4) sıklıkla göğüsteki ve (5) daha nadir olarak sırt gibi diğer vücut bölgelerindeki kılların büyümesini uyarır.

Kellik

Testosteron, başın tepesindeki kılların büyümesini azaltır; fonksiyonel testisleri olmayan bir erkek, kel olmaz. Öteyandan birçok normal erkek de kel olmaz çünkü, kellik iki faktöre bağlıdır: birincisi, bir *genetik zemin* ve ikincisi, bu genetik zeminin önemli ölçüde etkisi ve *çok miktarda androjenik hormonlardır*.

Ses Üzerindeki Etkisi

Testislerden salgılanan veya dışarıdan verilen testosteron, laringeal mukozanın hipertrofisine ve larinksin büyümesine, neden olur. Bunun etkisiyle seste bir "çatlama" sesi benzeri etki görülür ancak zamanla, bu değişiklik, tipik erişkin erkek sesine, dönüşür.

Testosteron Cilt Kalınlığını Artırır ve Akne Gelişmesine Katkıda Bulunabilir

Testosteron, tüm vücutta cilt kalınlığını ve subkutan dokunun sağlamlılığını artırır. Testosteron ayrıca, vücuttaki bazı veya tüm sebace bezlerin salgılarını artırır. Yüzdeki sebace bezlerin salgılarının artması özellikle önemlidir çünkü, bu durum, *akne* ile sonuçlanabilir. Bu nedenle akne, vücudun yoğun testosterona maruz kaldığı ergenlik döneminin önemli özelliklerinden birisidir.

Testosteron Protein Formasyonunu ve Kas Gelişimini Artırır

Erkek özelliklerinin en önemlilerinden birisi, puberteden sonra kadına göre yüzde 50 oranında artan kas sisteminin gelişimidir. Bunun gelişiminde, testosteronun anabolik fonksiyonunun büyük etkisi vardır.

Testosteron Kemik Matrisini Artırır ve Kalsiyum Retansiyonuna Neden Olur

Pubertede meydana gelen dolaşan testosterondaki önemli artışla birlikte, kemikler büyük oranda

kalınlaşır ve kalsiyum miktarları artar. Bu nedenle, testosteron, toplam kemik matrisi miktarını artırır ve kalsiyum retansiyonuna neden olur. Kemik matrisindeki artışın, testosteronun genel protein anabolik fonksiyonundan ve atran proteine yanıt olarak kalsiyum tuzu depolarının artmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Testosteronun pelvis üzerinde spesifik etkileri vardır; pelvis çıkımını daraltır, pelvisi uzatır, kadındaki ovoid şeklin aksine uzun bir yapıda olmasını sağlar ve pelvisin yük taşıyabilmesi için sağlamlılığını artırır.

Testosteron Bazal Metabolizmayı Artırır

Büyük miktarlarda testosteron enjeksiyonu, bazal metabolik oranı yüzde 15 kadar artırabilir. Ergenlik ve erken erişkin dönemde salgılanan normal miktardaki testosteron, metabolizmayı yüzde 5-10 oranında artırır.

Kırmızı Kan Hücrelerine Etkisi

Kastre bir erişkine normal miktarlarda testosteron enjekte edildiğinde, milimetreküp kandaki kırmızı kan hücre sayısı yüzde 15-20 artar. Ayrıca, erkekte, kadına göre milimetreküpte ortalama 700.000 daha fazla kırmızı kan hücresi bulunur.

Elektrolit ve Su Dengesine Etkisi

Birçok steroid hormonun böbreklerin distal tübülünden sodyum reabsorbsiyonunu artırıcı etkisi vardır. Testosteronun da, adrenal mineralokortikoidler kadar olmasa da böyle bir etkisi vardır. Puberteden sonra, erkeğin kan ve ekstrasellüler sıvı hacimleri, vücut ağırlığına göre yüzde 5-10 oranında artar.

Testosteronun Temel İntrasellüler Etki Mekanizması

Testosteronun etkilerinin büyük kısmı, hedef hücrelerde, protein formasyonundaki artışla gerçekleştirilir. Testosteron, hemen hemen vücuttaki her yerdeki proteinlerin üretimini uyarır, ancak özellikle,

hedef organlar ve primer ve sekonder erkek seksüel özelliklerinden sorumlu olan dokuları etkiler.

Güncel çalışmalar testosteronun, diğer steroid hormonlar gibi, yeni protein sentezi gerektirmeyen, bazı hızlı, nongenomik etkileri olduğunu öne sürmektedir. Testosteronun, bu nongenomik etkilerinin ortaya konulması gereklidir.

Erkek Seksüel Fonksiyonların Hipotalamus ve Ön Hipofiz Bezi Hormonlarıyla Kontrolü

Hem erkek, hem de kadında seksüel fonksiyonların ana kontrolü, hipotalamustan *gonadotropin-salgılatıcı hormon (GnRH)* salınmasıyla başlar (şekil 7). Bu hormon, ön hipofizde *gonadotropik hormonlar* olarak adlandırılan iki hormonun salgılanmasını uyarır: (1) *lüteinizan hormon (LH)* ve

(2) *follikül-stimülan hormon (FSH)*. LH, testislerden testosteron salgılanması için primer uyarandır ve FSH, esas olarak spermatogenezi uyarır.

GnRH ve LH ve FSH Sekresyonuna Etkisi

GnRH, hücreleri *hipotalamusun arkuat nükleusunda* bulunan nöronlar tarafından salgılanan, 10 aminoasitlik bir peptiddir. GnRH, 1-3 saatte bir aralıklı olarak birkaç dakika boyunca salgılanır. Ön hipofizden LH salınımı da sikliktir, büyük ölçüde GnRH salınımını takip eder. Aksine FSH salınımı, her GnRH fluktuasyonu ile hafif derecede değişir, GnRH'deki uzun dönemli değişikliklerde uzun saatler süren bir periyotta daha yavaş değişir. GnRH ve LH sekresyonu arasındaki yakın ilişki nedeniyle, GnRH, *LH-salgılatıcı hormon* olarak da bilinir.

Gonadotropik Hormonlar: LH ve FSH

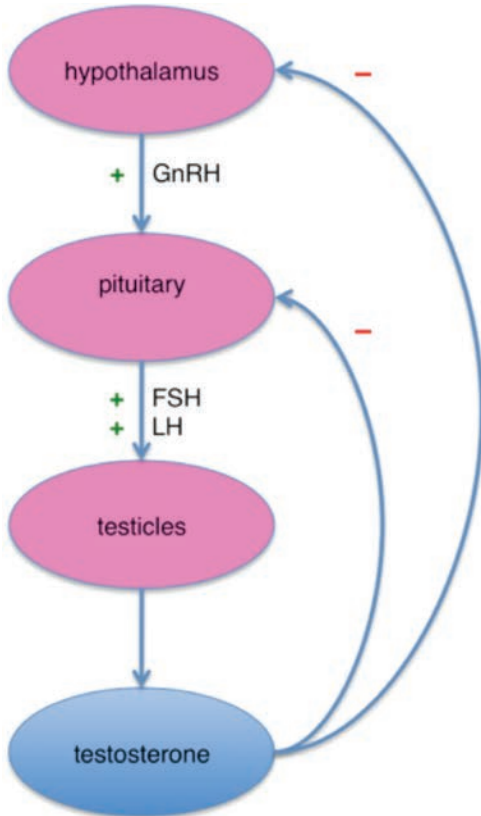
Her iki gonadotropik hormon, LH ve FSH, ön hipofiz bezdeki, gonadotrop olarak adlandırılan aynı hücrelerden salgılanır. GnRH sekresyonu olmazsa, hipofiz bezindeki gonadotropikler, neredeyse hiç LH ve FSH salgılamazlar.

LH ve FSH, *glikoproteinlerdir*. Testislerdeki hedef dokularda etkilerini, esas olarak *siklik adenozin monofosfat ikinci haberci sistemini aktive ederek* ve sonrasında hedef hücrelerde spesifik enzim sistemlerinin aktive olmasıyla, gösterirler.

LH Tarafından Testosteron Üretiminin Regülasyonu

Testosteron, ön hipofiz bezden salgılanan LH tarafından uyarıldığında, *Leydig'in interstisyel hücrelerinden* salgılanır. Ayrıca, salgılanan testosteron miktarı, mevcut LH miktarıyla orantılı olarak artar.

Matür Leydig hücreleri doğumdan sonraki birkaç hafta bir çocuğun testislerinde bulunur ancak sonrasında, yaklaşık 10 yaşına kadar kaybolur. Öteyandan, herhangi bir yaşta çocuğa pürifiye LH enjeksiyonu yapıldığında veya pubertede LH sekresyonu başladığında, fibroblastlara benzeyen testiküler interstisyel hücreler, fonksiyonel Leydig hücrelerine dönüşür.



Şekil 7. Hipotalamik-Hipofiz-Testiküler aks.

Testosteron Tarafından Ön Hipofizden LH ve FSH Salgılanmasının İnhibisyonu (Testosteron Sekresyonunun Negatif Feedback Kontrolü)

LH'ye yanıt olarak testislerden salgılanan testosteron, ön hipofizden LH salgılanmasını resiprokal etkiyle inhibe eder (şekil 7). Bu inhibisyon, büyük ölçüde testosteronun, hipotalamusa, GnRH salınımını azaltması için direkt etki etmesiyle olmaktadır. Bunu takiben, ön hipofizden LH ve FSH'nin her ikisinin de salınımı azalır ve LH'deki azalma, testislerden testosteron salınımını azaltır. Bunun aksine, az miktardaki testosteron, hipotalamusun büyük miktarda GnRH salgılamasına, ön hipofizden LH ve FSH salınımının artmasına ve sonuçta testiküler testosteron salınımının artmasına neden olur.

Spermatogenezin, FSH ve Testosteron ile Regülasyonu

FSH, seminifer tübüllerdeki Sertoli hücrelerine, spesifik FSH reseptörleriyle bağlanır. Sonrasında, bu hücreler büyür ve farklı spermatogenik maddeler salgırlar. Eş zamanlı, testosteron ve dihidrotestosteron, Leydig hücrelerden seminifer tübüllere difüze olur ve spermatogenez üzerinde güçlü tropik etki gösterirler. Bu nedenle, spermatogenezin başlaması için, FSH ve testosteronun her ikisi de gereklidir.

Seminifer Tübül Aktivitesinin Negatif Feedback Kontrolü (İnhibin Hormonunun Rolü)

Seminifer tübüller sperm üretmediği zaman, ön hipofiz bezden FSH salınımı, önemli ölçüde artar. Aksine, spermatogenez, çok hızlı olduğu zaman, hipofizden FSH salınımı, azalır. Ön hipofiz üzerindeki bu negatif feedback etkinin, Sertoli hücrelerden salgılanan diğer bir hormon olan *inhibin* olduğuna inanılmaktadır. Bu hormonun, ön hipofizden FSH salınımının inhibisyonu için güçlü bir direkt etkisi ve hipotalamustan GnRH salınımının inhibisyonu için ılımlı bir etkisi vardır.

İnhibin, LH ve FSH gibi bir glikoproteindir ve moleküler ağırlığı 10.000-30.000 arasındadır.

Gonadotropin Sekresyonunu ve Seksüel Aktiviteyi Etkileyen Psikolojik Faktörler

Özellikle beynin limbik sisteminden kaynaklanan ve hipotalamusa etki eden birçok psikolojik faktör, hipotalamus tarafından GnRH salınımını ve erkek ve kadında seksüel ve reproduktif fonksiyonların çoğunu etkileyebilir.

Gebelik Sırasında Plasentadan Salgılanan Human Koryonik Gonadotropin, Fetal Testisten Testosteron Üretimini Stimüle Eder

Gebelik süresince, human koryonik gonadotropin (hCG), plasenta tarafından salgılanır ve anne ve fetüsün her ikisinde de dolaşır. Bu hormon, seksüel organlar üzerinde, LH ile benzer etkilere sahiptir.

Gebelik sırasında, fetüs erkekse, plasentadan salgılanan hCG, fetüs testisinin testosteron salgılamasına neden olur. Bu testosteron, erkek seksüel organlarının farklılaşması için oldukça önemlidir.

Puberte ve Regülasyonu

Pubertenin başlangıcı, uzun bir süre bir sır olarak kalmıştır. Ancak artık anlaşılmıştır ki, *çocukluk döneminde, hipotalamus, önemli miktarda GnRH salgılamaz*. Bunun nedenlerinden birisi, çocukluk döneminde, seks steroidlerinden herhangi birisinin hafif yükselmesinin, hipotalamustan GnRH salgılanması üzerinde çok güçlü bir inhibitör etki göstermesidir. Sonrasında, puberte döneminde, tam anlaşılamayan nedenlerle, hipotalamik GnRH salgılanması, çocukluk inhibisyonunu kırar ve yetişkin cinsel hayat başlar.

Kaynaklar

1. Anderson RA, Baird DT: Male contraception. *Endocr Rev* 23:735, 2002.

2. Barry MJ, Roehrborn CG: Benign prostatic hyperplasia. *BMJ* 323:1042, 2001.
3. Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 5:509, 2004.
4. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A: Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 15:432, 2003.
5. Cheng CY, Mruk DD: Cell junction dynamics in the testis: Sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. *Physiol Rev* 82:825, 2002.
6. Cooke HJ, Saunders PT: Mouse models of male infertility. *Nat Rev Genet* 3:790, 2002.
de Kretser DM: Is spermatogenic damage associated with Leydig cell dysfunction? *J Clin Endocrinol Metab* 89:3158, 2004.
7. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 361:955, 2003.
8. Foresta C, Moro E, Ferlin A: Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 22:226, 2001.
9. Heinlein CA, Chang C: Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr Rev* 23:175, 2002.
Jobling MA, Tyler-Smith C: The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. *Nat Rev Genet* 4:598, 2003.
10. Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS: Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr Rev* 22:342, 2001.
11. Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K: The human Y chromosome, in the light of evolution. *Nat Rev Genet* 2:207, 2001.
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273, 2004.
13. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ: Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 24:313, 2003.
14. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer. *N Engl J Med* 349:366, 2003.
15. Nelson PS, Montgomery B: Unconventional therapy for prostate cancer: good, bad or questionable? *Nat Rev Cancer* 3:845, 2003.
16. O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER: Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev* 22:289, 2001.
17. Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev* 22:764, 2001.
18. Reckelhoff JF: Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 37:1199, 2001.
19. Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 350:482, 2004.
20. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd: Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23:279, 2002.
21. Shabsigh R, Anastasiadis AG: Erectile dysfunction. *Annu Rev Med* 54:153, 2003.
22. Simonneaux V, Ribelayga C: Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 55:325, 2003.

Ejakülasyon ve Orgazm Bozuklukları

13

Murat ÇAKAN

Ejakülasyon bozuklukları bir ucunda erken boşalmanın diğer ucunda ise anejakülasyon'un yer aldığı bir grup hastalığı içeren geniş spektrumlu bir rahatsızlıktır (Figür 1). Sıkça karşılaşılan bu problemlerin tanı ve tedavisi erkek cinsel sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

PREMATÜR EJAKÜLASYON

Hayvanlar aleminde gelecek tehlikelere hazır olmak veya kaçmak için, sadece üreme amaçlı ve olabildiğince en kısa zamanda olan boşalmaya "Coituscitus" denilmektedir (1). Örneğin, şempanzede ilişkinin başlama ve bitişi 6 sn sürer. İnsan ise ilişkiden kendisinin ve eşinin zevk alması için ejakülasyonu kontrol etmeyi öğrenir. Dolayısıyla ejakülasyon kontrolünün doğal değil kültürel olduğu kabul edilebilir.

İlk prematür ejakülasyon (PE) vakası 1887'de Gross tarafından bildirilmiştir (2). İlk tanımlama ise 1917'de bir psikanalist tarafından yapılmıştır (3). Ancak, Amerikalı seksolog Alfred Kinsey erkeklerin %75'inin penetrasyon sonrası 2 dk. içerisinde boşaldıkları verisine dayanarak PE'nun bir seksüel disfonksiyon (SD) olduğu iddiasını kabul etmemiştir (4). 1960'lardaki seksüel ve feminist devrim ve kadın orgazmının "keşfedilmesinden" sonra PE yeniden önem kazanmıştır. Schapiro'nun Tip A ve B olarak tanımladığı PE tiplendirme-

si Godpodinoff tarafından "yaşam boyu (YPE)" ve "kazanılmış (KPE)" olarak isimlendirilmiştir (1). Waldinger ise 2 yeni alttip eklemiştir: "doğal değişken (DDPE)" ve "prematüre benzer ejakülatuar Disfonksiyon (PBED)" (5). Doğal değişken tipinde zaman zaman PE vardır. PBED'de ise hastada ejakülasyon zamanı normal, hatta uzundur.

PE Tanımlaması:

Literatürde PE insidansı %4-30'dur (1). Bu kadar geniş aralık olmasının nedeni komplike bir hikayesi olan PE'nun tanımlanmasındaki sorunlardır. Örneğin, normal ejakülasyon zamanı değerini ne olduğu belirsizdir. Çok uluslu bir çalışmada ortalama vajen içi ejakülasyon gecikme zamanı (intravaginal ejaculatory latency time-IELT) 5.4dk bulunmuştur (6).

PE tanımlaması ilk olarak Masters ve Johnson tarafından "ilişkilerin en az %50'sinde partneri seksüel doyuma ulaştırana kadar ejakülasyonu geciktirememesi" olarak yapılmıştır (7). Bu tanımlama daha sonra homoseksüel ilişkileri içermemesi ve keyfi olarak %50 rakamını içermesi nedeniyle eksik kalmıştır. Bu tarihten başlayan PE tanımlama problemi günümüze kadar ulaşmıştır. Bu süre içerisinde Amerikan Psikiyatri, WHO, ISSM (International Society for Sexual Medicine) gibi dernekler tarafından tanımlamalar yapılmıştır Figür 2'de

ISSM'e göre tanımlanan PE'nun ana öğelerinin 3 boyutlu Cartesian koordinat sistemi ile gösterimi verilmiştir. Son olarak 2013 yılında ISSM tarafından "kazanılmış PE'nun tanımını yapmıştır. Aslında bu tanımın YPE ile tek farkı KPE'deki sürenin "3 dk. veya daha az" olmasıdır. Tablo 1'de çeşitli PE tanımlamaların bir özeti yer almaktadır.

Yaşam boyu PE nedeniyle tedavi görenlerin yaklaşık %90'ını <1dk, %10'u 1-2 dk. da boşalmaktadır (8). Bu nedenle YPE şikayeti ile hekime başvuran hastalarda 90 sn. 'ye kadar bir tolerans tanınmalıdır (9). "Anteportal ejakülasyon" vajinal penetrasyondan önce olan boşalma tipidir ve PE'nun en şiddetli formu olarak kabul edilir. Bu kişiler çocuk sahibi olmada problem yaşarlar. YPE'luların %5-20'sinde anteportal PE vardır (10).

Sonuç olarak, PE sıklığı tanıma göre değişiklik göstermektedir. Endüstri destekli çalışmalarda %20 olan oranlar strikt kriter ile ortaya konduğunda %4 civarındadır (11, 12). Ancak hekime başvuru oranlarının düşüklüğü göz önüne alınırsa gerçek oranın %20-30 olabileceği düşünülebilir (5, 13). PE tiplerinin oranları farklılık göstermekle beraber çoğunluğu YPE ve KPE oluşturmaktadır (9). Şerefoğlu ve ark. nın literatürde ilk defa 4 alt tipin de araştırıldığı çalışmalarında PE prevalansı %19.8, YPE %2.3, KPE %3.9, DDPE %8.5, ve PBED %5.1 oranında bulmuştur (14). Görüldüğü gibi son 2 tip çoğunluğu oluşturmaktadır. PE bulunan hastaların ancak %10'u hekime başvurmaktadır. Tedavi için hekime başvuran hastaların %36-63'ü YPE, %16-28'i KPE, %14.5-6.9 DDPE ve %12.7-23.5 PBDE'dir (14, 15). Homoseksüel ilişkideki PE insidansı heteroseksüel ilişkiye benzer bulunmuştur (16).

PE üniversal bir rahatsızlık olup yaş, sosyal durum, çevre ve evlilik durumu ile ilişkisi saptanmamıştır (17). Hastalık sadece kişinin yaşam kalitesini değil partnerin tatminini de etkileyen bir rahatsızlıktır. Nitekim, PE'lu erkeklerde depresyon, anksiyete, kendine güven kaybı ve ilişki problemleri daha fazla, eşlerinde cinsel disfonksiyon daha sık görülmektedir (18). Toplam 18035 hastayı içeren bir meta-analizde PE varlığının depresyon riskini 1.63 kat arttırdığı gösterilmiştir (19). PE'lu erkekler eşlerini hayal kırıklığına uğrattıklarını ve PE teda-

vi edilirse ilişkilerinin normale döneceğini belirtmektedir (20). KPE vakalarında IELT daha uzundur ve PE nedeniyle seksüel ve psikojenik etkilenme daha fazladır (21). Semptomların şiddeti açısından KPE'yi sırasıyla YPE, DDPE ve PBDE tipleri izlemektedir (12).

Ejakülasyon Fizyolojisi:

Ejakülasyon santral sinir sistemi tarafından regüle edilen spinal bir refleks olup komplike bir süreçtir. Ejakülasyon kontrolünde çok sayıda nörotransmitter rol oynar. Ejakülasyon 2 kısımdır: emisyon, ekspulsiyon. Emisyonunda hipogastrik sinir (T12-L1) aracılığıyla vaz deferens (VD) ampullasındaki spermin, veziküloseminalis (VS) sıvısının ve prostatik sekresyonun üretrada depolanması olur. Ekspulsiyonda ise pudental sinir (S1-3) aracılığıyla olur ve bulbospongios ve diğer pelvik taban kaslarının ritmik kasılmasıyla ejakülatın üretradan atılır (22). Orgazmın ise seksüel organlardaki düz kas aktivitesindekinden kaynaklanan basınçtaki gevşeme ve beyindeki nörotransmitterlerin salınımı sonucu olduğu düşünülmektedir. Temel 2 nörotransmitter dopamin (D) ve seratonin (5-HT)'dir. Prolaktin'in (P) kısmen orgazm sonrası refraktör periyottan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Orgazmda D artar P azalır ve sonrasında tersi olur (22).

Santral sinir sisteminde seratonerjik sistemin hipotalamik sistemde ejakülasyon refleksini inhibe ettiği kabul edilir (23). Farklı 5-HT reseptör alt tipleri vardır. Bunlardan sadece 5-HT1A, 1B, 2C ve HT7 alt tipleri ejakülasyon mekanizmasında yer alır. 1A ejakülasyonu kolaylaştırır iken presinaptik 1B ve post-sinaptik 2C inhibe eder (24). Zıt olarak dopaminerjik sistem D₂ reseptör yoluyla hem ejakülatuvar refleksini stimüle eder hem de seratoninerjik sistemi inhibe eder (25). Selektif D₂ reseptör inhibisyonu yapan SND-919 ratlarda ejakülasyonu geciktirir (26). Bu nedenle yüksek D konsantrasyonlu erkeklerin PE gelişimine eğilimli olduğu söylenebilir (27). "Spinal ejakülatör jeneratör (SEG)" diye tanımlanan bölge ise T₁₂-L₁₋₂ de lokalizedir (28) (Figür 3).

Periferik kontrolde 2 transformere yer alır: hemoksijenaz (H0-2) ve Rho-kinaz (serin/treonin

kinaz). Hemeoksijenaz sinir sisteminde nörotansmitter olarak CO üretir ve ejakülasyon refleksiindeki sinirlerde bulunur. Bu genin yokluğunda farelerde ejakülasyonda rol alan bulbospongioz kasın refleks aktivitesi belirgin olarak azalır (29). İnsan üretral sfinkterini innerve eden sinirlerde de varlığı gösterilmiştir (30). Şu an CO ejakülasyonda yer alan transmitter olarak düşünülmektedir (29). Rho-kinaz yolu ise düz kaskontraksiyon ve relaksasyonunda sensitize edici yollardan biri olan Rho-kinaz yolu muhtemelen Ca^{2+} -sensitize edici mekanizmasının inhibisyonuyla sadece ereksiyonda değil emisyonunda da etkindir (31).

Ejakülasyonda bazı hormonların da etkisi bulunmaktadır. Oksitosin'in (Ox) penil ereksiyon ve ejakülasyon'un santral regülasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. Orgazm sırasında posterior hipofizden salınır ve semen emisyonu ile penil detümesansta regülasyon yaptığı düşünülmektedir (32). Testosteron (T) cinsel istekten ejakülasyona kadar birçok olayda etkili esas hormondur. Düşük T tutarsız bir şekilde PE ile birlikte bulunmuştur (33). Bazı çalışmalarda ise hipogonadizmin gecikmiş ejakülasyon ile ilgili olduğu ve PE olanlarda serum T seviyesinin diğer SD olanlardan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (34, 35). Aynı şekilde, PE'lularda bulunan düşük prolaktin seviyesi PE'a sebep olan veya PE'nun sebep olduğu serotoninerjik dengesizliğin bir yansımasıdır (36). Hipertroidi'de PE var iken hipotroidi'de ana şikayet gecikmiş ejakülasyon'dur (37).

Düz kasların kontraksiyon ve gevşemesinde önemli bir molekül olan fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) korpus kavernoza'ya göre erkek genital traktında 10 kez daha az miktardadır (38). Genital trakt'ta düz kas kontraksiyonunun modülasyonunda önemli bir diğer mekanizma Ca^{+} influxu'dur. PE tedavisinde off-label olarak kullanılan sertralin, paroksetin ve fluksetin vaz deferens'e (VD) Ca^{+} girişini inhibe ederek motilitesini engellemektedir (39). Prostat ve VD'de çok sayıda K^{+} kanalı gösterilmesine rağmen K^{+} kanal açıcılar üzerine çalışma sadece hayvanlarda yapılmıştır (40). K^{+} kanallarının disfonksiyonunun ejakülasyon bozukluklarında etken olup olmadığı henüz belirsizdir. Periferik ejakülasyon kontrolünün etkilediği

diğer bir alan da penil sensitivitedir (41). PE'lu hastalarda penil hipersensitivite ve hipereksitabilite olabileceği öteden beri belirtilmektedir (41).

Etiyoloji:

Yaşam boyu PE çoğunlukla idiyopatik iken KPE etiolojisinde seksüel performans anksiyetesi, psikolojik veya ilişki problemleri, ED, prostatit, hipertroidi gibi çeşitli hastalıklar ve ilaçlar etkilidir (9). KPE vakaları daha yaşlıdırlar ve komorbid hastalıklar daha sık görülür (42). Yapılan bir çalışmada KPE vakalarında %81 oranında organik bir neden bulunduğu gösterilmiştir (43).

Nörobiyoloji: Ejakülasyon kontrolünde çok çalışılan serotonin disregülasyonu YPE'nun %2-5'inde rol almaktadır (44). D ve Ox'in ejakülasyonu stimüle ettiği bilinmektedir. İnsanda MS'de yer alan SEG'in rolü ise belirsizdir (45)

Genetik: Özellikle YPE'nin etiolojisine yönelik ilk yaklaşım major rolü santral serotoninerjik yolun genetik zayıflığının rol oynadığı nörobiyolojik bir hastalık olduğudur (46). Serotoninerjik ilaçların PE'deki etkisi nedeniyle de çalışmalar bu sistem üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak sonuçlar tartışmalıdır (47). Yapılan bir çalışmada 1 dk. dan erken boşalan YPE vakalarının 1. dereceden akrabası olan erkeklerin %88'inde PE bulunmuştur (48). Aslında, ikizler ve kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda olguların ancak %28'inin genetik varyans ile açıklanabileceği belirtilmiştir (49). Serotonin transporter protein (5-HTTLPR) polimorfizmi ve D transporter geni (DAT-1) üzerinde çalışmalar bulunmaktadır (50). 5-HT sentezinde rol alan folik asit düşüklüğünün de PE etiolojisinde rol aldığı belirtilmektedir (51). Sonuç olarak, PE'nun 5-HT'un genetik hipoaktivitesine bağlı olduğu düşüncesi tartışmaya açıktır. Bugün genetiğin direkt etkiden çok PE'na eğilime neden olduğu düşünülmektedir.

Prostat: Kronik prostatit'in (KP) PE ile korelasyonu iyi bilinen bir durumdur (52, 53). Olası neden genital trakt'tan gelen duysal uyarıların

algılanmasındaki değişikliklerdir (54). Toplam 3115 PE'lu hastayı içeren bir çalışmada olguların %15-64'ünde prostat inflamasyonu/enfeksiyonu bulunmuştur (1). Yine, KP veya kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) bulunan hastaların %26-77'sinde PE bulunmuştur (55). Birçok çalışmada da prostatit'e yönelik spesifik antibiyotik tedavisi ile PE'nun düzeldiği rapor edilmiştir (56, 57). Bugün için PE'lu vakalarda prostatit'in rutin araştırılması sadece KPE hastalarında önerilmektedir (58).

Psikolojik faktörler: Gelişimsel (seksüel istismar, çocukluk dönemindeki cinsel geçmiş) veya bireysel psikolojik faktörler(vücut imajı, depresyon, performans anksiyetesi v. b.) ile ilişkide yaşanan problemler(yakınlıkta azalma, partner ile uyumsuzluk v. b.) PE etiyolojisinde etken olarak öne sürülen psikolojik faktörlerdir (59, 60).

Seksüel disfonksiyon: PE olan hastaların %50'sinde ED, ED hastalarının da 1/3'ünde PE vardır (46, 61). 29 ülkeden 11. 205 hastayı içeren bir çalışmada ED varlığının PE gelişme riskini 3. 7-11. 9 kat arttırdığı ortaya konmuştur (62). ED YPE'nun etiyolojisinde rol almaya da KPE'de etkendir ve prevalansı KPE'de daha yüksektir (%15'e%24) (63). Ayrıca, ED birlikteliğinde PE daha şiddetli olmaktadır. Muhtemelen, bu ilişki kör bir sıklustur (64). Hastanın PE'ü engellemek için cinsel uyarımı azaltma çabaları ED ile sonuçlanır iken, ereksiyonu uyarmak için aşırı uyarım çabası PE ile sonuçlanır (64).

Hipertroidi: Baskılanmış Thyrotrophin-Stimulating Hormone (TSH) ile PE arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır. Hipertroidi'de %50 olan PE oranı tedavi sonrası %15'e düşmektedir (37). Ancak, hipertroidi insidansı ancak %0. 2 olup çoğu hastada 60 yaşın üzerinde olduğu için rutin olarak TSH ölçümü önerilmemektedir (65). Zaten, YPE'nin etiyolojisinde rolü saptanmamıştır ve KPE'de de çok az vakada tespit edilmiştir.

Diğer hormonlar: Ejakülasyon refleksinin endokrin kontrolü tam olarak aydınlatılamamıştır. SD'lu 2531 hastayı içeren bir çalışmada KPE ve anksiyete semptomlu hastalarda prolaktin seviyesi en düşük %25 aralığında bulunmuştur (36). Diğer yan-

dan, yüksek T EP, düşük T gecikmiş ejakülasyon ile ilişkili bulunmuştur (34).

TANI

Hikaye: Hastalar, özellikle tutucu toplumlarda, cinsel sorunları anlatmaktan çekinirler. Bu nedenle hastaların cinsel sorunlarını anlatması için cesaretlendirilmesi gereklidir. Özellikle ED'si bulunan vakalarda PE varlığı sorgulanmalıdır. PE ile başvuran hastada hekim öncelikle hastada hangi tip PE olduğunu belirlemelidir. Tablo 2'de PE alt tiplerinin özellikleri verilmiştir.

PE tanısında kullanılan IELT'in tespiti için durbaşılat tekniği yaygın kullanılmakla beraber, aslında, klinik değerlendirmede rutin olarak kullanılması gerekli değildir (66). Bu teknik seksüel haz ve spontanlığı da bozmaktadır (67). Birçok çalışmada hasta veya partnerin bahsettiği sürenin IELT ile oldukça korele olduğu ve tanıda kullanılabileceği belirtilmektedir (68).

PE tanısında kullanılan 4 değerlendirme formu vardır: Prematür Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT), Prematur Ejaculation Profile (PEP), Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE), Chinese Index of Premature Ejaculation (CIPE). Bu formlardan en çok ilk 2'si kullanılmaktadır. Bu aşamada, mümkün olduğunca, çiftler birlikte değerlendirilmelidir. Çünkü, bazen çiftler arası sorun PE nedendir, bazen de sonucudur. Ayrıca, partnerin seksüel fonksiyonları da değerlendirilmelidir (69).

PE'lu bir hastada fizik muayenenin yeri kısıtlı olduğundan, tavsiye edilmekle beraber, zorunlu değildir. Ancak, özellikle KPE vakalarında fizik muayene yapılması gereklidir. Muayenede penil biotometri, prostat muayenesi ve kronik prostatit tespiti için Mears ve Stamey protokolü önemlidir (66). Eğer PE'na neden olan bir patoloji saptanır ise ilk olarak bu patolojinin düzeltilmesi gereklidir.

TEDAVİ

Psikolojik tedaviler

PE 1900'ların başlarından 1990'lara kadar psikolojik bir problem olarak düşünülmüş ve buna yönelik tedaviler önerilmiştir. Bu amaçla ilk olarak Se-

mans “dur-başla”, daha sonra Master ve Jhonson’ın sıkma” tekniğini önermiştir (7). Boşalma öncesi en az 3 kez yapılması istenen bu teknik ile %60-90 oranında başarı bildirilse de rahatsız edici bulunduğundan çoğunlukla tercih edilmemektedir. İlişki öncesi mastürbasyonla da “dur-başlat” tekniğine benzer başarı sağlanmaktadır (70). Aslında, PE tedavisinde medikal tedavi psikoterapiden daha üstündür (71). Ancak bunun anlamı psikojenik komponenti göz ardı etmek değildir. Özellikle DDPE ve PBED vakalarında 1. tedavi seçeneği psikolojik tedavi olmalıdır (72).

Tedaviye eşin de dahil edilmesi hem erkeğin üzerindeki yükü azaltmakta hem de başarıyı artırmaktadır. Diğer yandan, çiftler arası isteğin düzeltilmesi, evlilikle ilgili sorunların halledilmesi ve psikoterapinin tek başına veya ilaçla birlikte kullanımının PE’nun düzeltilmesinde en etkili tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Mesela, psikoterapi ile birlikte dapoxetin 30 mg kullanımı sadece dapoxetin tedavisinden daha etkili bulunmuştur (73). Medikal tedavi ile kombinasyon özellikle kazanılmış PE ve ED varlığında daha etkilidir.

Psikoterapinin bir diğer faydası da hem bireysel hem de partner ile olan bazı problemlerin çözümünü sağlamasıdır (74). Bu tedavide seksüel aktivite dışı duyumları keşfetme ve kontrol çalışmaları yapılarak performans stresi engellenir (75). Hastalara orgazm öncesi hazzı değerlendirme, orgazmik geri dönüşü olmayan noktayı fark etme, plato fazını uzatmayı ve uyarı ile orgazm arasındaki ayırım öğretilir. Eğer var ise irrasyonel düşünceler ve seksüel mitler düzeltilir. Psikoterapinin internet yoluyla yapılmasına yönelik çalışmalar gecikmiş ejakülasyonda etkili bulunsa da PE’da etkisiz bulunmuştur (76). Maalesef, olumlu sonuçlara rağmen psikoterapinin etkisi zamanla azalmaktadır (77).

Medikal tedavi:

Medikal tedavi başta YPE olmak üzere çoğu vaka da 1. tedavi seçeneğidir. Başlıca kullanılan ilaçlar topikal ajanlar, SSRI’lar, PDE5i ve α -blokerler’dir. Kullanılan en eski ilaçlar lokal anestezikler’dir. Daha sonraki yıllarda tercih SSRI’ların kullanımına

kaymıştır. PDE5i tek başına veya SSRI’lar ile birlikte kullanılmaktadır (78).

Topikal lokal anestezik ajanlar

Basit bir tedavi olmakla beraber etkisi kısıtlıdır. Lidokain ve/veya prilokain içeren krem (EMLA), jel veya sprey kullanılabilir. Krem ilişkiden 20 dk önce uygulanmalı ve ilişkiden önce partnere bulaşmaması için penis yıkanmalı ya da prezervatif kullanılmalıdır. Aksi halde transvajinal absorpsiyon sonucunda kadında cinsel duyumda azalma meydana gelir. Eğer 45 dk. dan uzun süre geçerse peniste uyuşukluk ve ereksiyon kaybı meydana gelir. İlişkiden en az 5 dk önce uygulanan yeni aerosol sprey (PSD502-TEMPE) IELT’de 6.3 kat artış ve ejakülatör kontrolde ciddi iyileşme yapmaktadır (79). Anestezik ajanların çoğunun aksine mukozaya etki ederken penisin keratinize cildine etki etmez. Ancak, FDA TEMPE’yi onaylamamış olmasına rağmen prilokain içermeyen “Promescent” Kuzey Amerika’da yasal olarak bulunmakta ve serbestçe yazılabilmektedir (80). Toplam 9 bitkinin karışımından yapılan SS krem de PE tedavisinde etkilidir (81).

Bütün bu çalışmalara rağmen, PE etiolojisinin de hipersensitivitenin rolü belirsiz olduğundan bu ilaçların kullanımının bilimsel tarafı tartışmalıdır. Ayrıca, zamanla ereksiyon problemine yol açabilecek ciddi penil hipoestezisi, muhtemel transvajinal absorpsiyon sonucu kadında anorgazmi gibi istenmeyen durumlar da oluşabilmektedir (82). PE tedavisinde akupunktur da kullanılmakla beraber etkisi henüz belirsizdir (83). Lokal anesteziklerin kullanımı ISSM guideline’ında 1a seviyesinde önerilmektedir.

Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri ve Trisiklik Anti Depressan’lar:

PE tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar olan antidepressanlar kronik kullanıldığında ejakülatuar refleksi kontrol eden sinirlerin sinaptik aralığında serotonin miktarını artırarak IELT’da artışa yol açarlar (84). Bu etkileri kullanılan doza, 5-HT

ve D reuptake mekanizmasına, prolaktin salınım etkisine, antikolinergik etkiye, NOS inhibisyonuna ve zamanla birikimine bağlı olarak farklılıklar gösterir (85). Antidepressan'ların kullanımı sonucu ejakülasyonu kontrol edebilmesi seksüel başarıya ait "pozitif bellek" yaratır ve bu şekilde hastanın problemlerin üstesinden gelmesine yardımcı olur (86). Bu amaçla paroxetin 10-40 mg, clomipramin 12.5-50 mg, sertralin 50-200 mg, fluoxetin 20-40 mg ve citalopram 20-40 mg kullanılır. Bu ilaçların ilişkiden 3-6 saat önce ihtiyaç anında kullanımı orta derecede etkili olur ve iyi tolere edilir (87, 88). Ancak, günlük kullanımda ejakülasyonda gecikme daha fazla olmaktadır. İhtiyaç anında kullanıma günlük tedavi başlandıktan sonra geçilebilir veya birlikte günlük düşük doz ilaç kullanımı şeklinde de olabilir. Yapılan bir meta-analize göre antidepressanlar ile tedavide IELT'de 8.8 kat artış meydana gelmektedir (88). Bu etki genelde 5-10 günde oluşursa da tedaviye cevabın tam oluşması için 2-3 hafta beklenmesi gerekebilir (89). Etkinlik genelde uzun dönemde de devam eder. En güçlü etki paroxetin ile meydana gelir (90).

Antidepressan'ların sersemlik, halsizlik, esneme, bulantı, kusma, ağızda kuruluk, diyare, çarpıntı, libidoda azalma, anejakülasyon ve anorgazmi gibi çeşitli yan etkileri (y. e.) bulunmaktadır. Bu yan etkiler genelde minördür. Genellikle 1. haftada görülürler ve 2-3 haftada büyük oranda kaybolurlar. Gastrointestinal y. e. fluvoxamin, anksiyete, ajitasyon ve insomnia ise sertralin ve fluoxetin kullanımında daha sık görülür. Citalopram ise en iyi tolere edilebilen ilaç olarak gözükmekte ve bunu sırayla fluoxetin, sertralin, paroxetin ve fluvoxamin izlemektedir. Kronik selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) tedavisinde en can sıkıcı y. e. ler SD (hipoaktif seksüel istek bozukluğu, ED, anorgazmi, anejakülasyon), kilo alımı ve uyku bozukluklarıdır (91). ED nedenleri arasında NO sistemi üzerine olan olumsuz etki yer almaktadır (92). ED depresan erkeklerde daha sık gelişmektedir. Ayrıca, spermatozoa motilitesini etkileyebildikleri de unutulmamalıdır (1). Depresyon/anksiyete için verildiğinde gençlerde intihar riskinde biraz artış yapmakta iken deprese olmayan PE vakalarında veya erişkinlerde bu etki bulunmamak-

tadır. Bu nedenle 18 yaşından küçük gençlerde ve özellikle intihar düşüncesinde olan depresan hastalarda dikkatli olunmalıdır(93). Bipolar depresyon hastalarında da verilmemelidirler. "SSRI geri çekilme sendromu"ndan kaçınmak için ilacın birden kesilmesinden veya hızlı doz azaltımından kaçınılmalıdır. Son olarak, PE için endikasyon dışı SSRI'lar kullanılacak ise hastadan yazılı onay alınmalıdır.

Dapoxetin:

50'den fazla ülkede satış izni bulunan ve 18-64 yaş PE'lu erkekler için onaylanmış ilk ilaçtır. Diğer SSRI'lardan farklı olarak etkisi hızlı başlar (Tmax: 1.3 saat) ve yarı ömrü kısadır (24 saat'te %95'i vücuttan atılır). İlaç etkileşimi yoktur ve PDE5'i'leri ile birlikte kullanılabilir (94). Ruh haline herhangi bir etkisi olmadığından antidepressan olarak sınıflanmaz. İlişkiden 1-3 saat önce alınan 30 ve 60 mg dozlar IELT'de sırasıyla 2.5 ve 4 kat artış yapar. Tedavi öncesi ortalama 0.9 dk. olan değer plasebo ile 1.9 dk. 'ya çıkar iken 30 ve 60 mg ile sırasıyla 3.1 dk ve 3.6 dk. değerlerine ulaşır (94). Tedavi sonrası seksüel doyum artar, stres azalır. YPE ve KPE hastalarındaki etkinliği benzerdir (95). Alkol ve diğer PDE5i ile önemli bir farmakokinetik etkileşimi olmaz ve kombinasyonları iyi tolere edilir (94, 96). 30 mg başlangıç dozu 20 mg paroxetin'e eş değer etkinlik göstermektedir. Doz 60 mg'a çıkınca 30 mg dapoxetin (p<0.05) ve paroxetin'den (p<0.01) daha fazla IELT elde edilmiştir (97). Bu nedenle eğer 30 mg ile etki sağlanmazsa 60 mg'a geçilerek ihtiyaç anında veya günlük kullanılır (98).

Yan etkileri diğer SSRI'lara benzemekle beraber daha hafiftir (1). En sık karşılaşılan y. e. ler bulantı, baş ağrısı, ishal ve halsizliktir. Toplam 6712 hastayı içeren bir çalışmada SSRI'larda görülen senkop ve kardiyovasküler yan etkiler ile karşılaşılmamıştır (99). Diğer SSRI'ların major bir problemi olan istek ve ereksiyon bozukluklarına rastlanmaz ve geri çekilme semptomları veya intihar riskinde artış meydana getirmeyiz (99). Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranları 30 mg ile %4, 60 mg ile %10'dur. Piyasada kullanılan diğer SSRI'ların aksine ISSM guideline'ında SSRI'ların kullanımı "1a" seviyesinde önerilmektedir.

Günlük SSRI veya ihtiyaç anında dapoksetin kullanımı arasındaki tercih hastanın beklentisine göre yapılmalıdır. İlişki sıklığı az olanlarda ihtiyaç anında kullanım, özellikle yaşam boyu tip başta olmak üzere sabit ilişkisi olan erkeklerde ise günlük kullanım daha çok tercih edilmektedir (100). Günlük kullanım ile ilişkinin zamanlamasına göre ilaç kullanma zorunluluğunun ortadan kalkarak cinsel yaşamda spontanlık sağlanmış olur.

Mevcut ilaçlar ile PE'nun tedavi imkanı olmasına rağmen SSRI'ları kullanmayla ilgili sorunlar vardır. Salonia ve ark. nın çalışmasında paroksetin önerilen hastaların %30'u tedaviye başlamak istememiş, %30'u da kullanmayı kesmiştir (101). Mondaini çalışmasında da dapoksetin verilen hastaların %90'ı 12 ay içerisinde ya tedaviye başlamamış ya da tedaviyi kesmiştir (102). Bu durumun başlıca nedenleri hastaların antidepresan almak istememesi, tedavi etkinliğinin arzu edilenden düşük olması ve maliyeti'dir (103).

Fosfodiesteraz Tip-5 İnhibitörleri

Birçok PE hastası SSRI tedavisine yeterli cevap vermez. Çünkü PE vakalarının en az 1/3'ünde ED vardır (17). Aslında, antidepresanların ED yapma riskleri bulunduğu için PE ile birlikte ED bulunan hastalarda verilmeleri önerilmemektedir (104). Bu hastalarda en doğru tedavi seçeneği PDE5i'lerinin SSRI'lara eklenmesidir (öneri seviyesi 3c). Daha önce belirttiğimiz gibi PDE5i'leri SSRI ile farmakolojik etkileşime girmediği için rahatlıkla birlikte kullanılabilirler (94). PE'lu hastalarda sildenafil, tadalafil ve vardenafil'in tek başına veya SSRI ile birlikte kullanımına ait çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bir meta-analizde PDE5i'nun plasebo ve SSRI'dan daha etkili olduğu; SSRI ile kombinasyonun sadece SSRI kullanımdan daha iyi sonuç verdiği rapor edilmiştir (105). Yine, 6 çalışmaya ait 971 hastayı içeren ve kapsayan bir meta-analizde kombinasyon tedavisinin tek başına SSRI veya PDE5i kullanımından daha etkili olduğu, bu etkinin hastada ED'nin varlığı ile bir ilgisinin bulunmadığı; ancak, kombinasyon tedavisinde yan etkinin daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (106). PDE5i'lerinin PE'lu hastalardaki muhtemel etkisi

vaz deferens (VD), vezikula seminalis (VS), prostat ve üretra kontraktilesinde azalma, periferik analjezi, ereksiyon süresini uzamasıyla santral sempatik output'un azalmasıdır (107). PDE5i'lerinin tek başına EP tedavisinde potansiyel bir rolü var gibi gözükmeyle beraber ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir (108). Şu an için ED'si bulunmayan bir YEP vakasında PDE5i verilmesi önerilmemektedir.

Tramadol

Major metaboliti olan M1 μ -opioid reseptörüne 200 kat artmış affinite ile bağlanarak analjezik etki yapar. Anti-nosiseptif ve anesteziye benzer etkinin yanı sıra SSS'de serotonin ve adrenalin reuptake'ini inhibe ederek modülasyon yaptığı düşünülmektedir (109). Çeşitli çalışmalarda PE tedavisinde etkinliği gösterilmesine rağmen bulantı, kusma, dispepsi gibi yan etkileri nedeniyle ancak diğer tedaviler başarısız olduğunda düşünülmesi gereken bir ilaçtır. Fetal sonuçlar doğurabilecek serotonin sendromuna yol açmamak için diğer SSRI'lar ile birlikte alınması gereklidir (110).

α -1 reseptör antagonistleri

Sildosin yüksek selektif α -1a antagonizması ile ilişkiden 2-3 saat önce alınarak etkili olabilmektedir. Bununla beraber, %25 oranında anejakülasyon, %37.5 hipospermi ve %87.5 orgazmik rahatsızlığa yol açtığı unutulmamalıdır (111). Bu ilaçların PE'da kullanımı ile ilgili bilgiler henüz kısıtlıdır.

Oxitosin

Hayvan deneylerinde anti-oxitosin ilaçların potansiyel etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen insanda selektif Ox reseptör antagonisti epelsiban ile bir fayda sağlanmamıştır (112). Ayrıca, PE'da Ox reseptör genlerine ait gen varyantı tespit edilmiştir (113).

Cerrahi

Dorsal penil sinirin ablasyonu, hyalorinik asit jel ile glans augmentasyonu veya sünnet derisi ek-

sizyonu PE tedavisinde kullanılmış olan cerrahi yöntemlerdir (114, 115, 116). Ancak, günümüzde, PE tedavisinde bu invaziv ve irreversibl işlemlerin yapılması önerilmemektedir.

Diğer çalışmalar

Yukarıda bahsettiğimiz ilaçların dışında çeşitli moleküllere ait prelinik ve klinik çalışılmalarda mevcuttur. Selektif HT1-A reseptör antagonist WAY-100635 HT1-A'nın sinaptik aralıktaki (-) feedback etkisini antagonize eder. Bu madde citalopram ile alındığında ejakülasyonda 1 saat içinde gecikme yapar (117). Serotonin protein transporter (SERT) serotonin re-uptake'ini sağlar ve bu proteine yüksek spesivite ve selektivitesi olan DA-8031 faz II'in bir çalışmada etkinliği araştırılmaktadır (118). Spesifik Rho-kinaz inhibitörleri (Y-27632 ve HA 1077) düz kas gevşetici olmakla beraber vücutta Rho—kinaz inhibitörlerinin yaygın olması problem yaratır (28). Botox-a'nın bulbospongioz kasa enjeksiyonu lokal ve sistemik ciddi bir yan etki olmaksızın spontan seksüel aktivite sağlama ve günlük ilaç kullanımı ihtiyacını ortadan kaldırma potansiyeli vardır. Etkisi 11. gün maksimuma ulaşır ve 14. günden sonra azalır (119). Glans penisin sensoriyel liflerinin %80-90'ı C-tip amiyelinize liflerdir. Bu lifleri geçici süreyle bloke eden Resiniferatoksini ile yapılan bir çalışmada %42.9 oranında etki bulunduğu saptanmıştır (120). Pürinerjik reseptör alt tipi olan P2X1 ve X2 VD ve VS'de bulunur (28). Pürinerjik sistem PE tedavisinde üzerinde araştırma yapılması gereken bir sistemdir. Figür 4'de PE'nun tedavisine ait bir algoritma verilmiştir.

Takip

Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılacak metod ve ölçümlerin standardizasyonunda bazı güçlükler vardır. Tedavi sonrası semptomlarındaki değişim tek soruluk Clinical Global Impression of Change (CGIC) ile değerlendirilebilir. Dapoxetin tedavisinin değerlendirilmesi 4 haftadan önce yapılmamalıdır. İdeal erotik ortamda 6-8 kullanımdan önce 30 mg doz 60 mg'a titre edilmemelidir. Çiftlerin seksüel psikoterapi alımlarına ilaveten 60 gün gibi kısa süreli ilaç kullanımı en

iyi sonucu verir gibi gözükmektedir (73). Dapoxetin gibi ilaçlar PE tedavisinde etkili olsalar da bu etki genelde ilaç alındığı sürece ve ilaçların kesiminden sonra çoğu vakada PE tekrarlamaktadır. Yani, dapoxetin dahil antidepressanlar sadece semptomatik tedavilerdir.

Sonuç:

PE tedavisi sıklıkla çiftlerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yaygın rastlanan bir erkek seksüel disfonksiyonu'dur. Henüz tanımlanmasında kanıt dayalı tıp açısından sorunlar bulunmaktadır. Etiyolojisi belirsiz olup multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Hekim öncelikle hastanın hangi alt gruba bağlı olduğunu saptayarak tedaviyi ona göre düzenlemelidir. Günümüzde 1. Sıradaki tedavi tercihi dapoxetin olmakla beraber mümkün ise partneri de içeren ve androlog, jinekolog, endokrinolog, ürolog, psikolog ve psikoseksolog'un yer aldığı multidisipliner yaklaşım daha doğru gözükmektedir. Hastalığın kesin ve kalıcı tedavisi çoğunlukla mümkün olmadığından takip önemlidir. PE güncelliğini koruyan bir seksüel problem olup etiolojisi ve tedavisinde istenen noktaya ulaşılabilmesi için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

GEÇİKMİŞ EJAKÜLASYON, ANEJAKÜLASYON, ANORGAZMİ

Gecikmiş ereksiyon (GE) ve anejakülasyon muhtemelen en az karşılaşılan SD'dur (22). Henüz tanımında ve etiolojisinde netlik bulunmamaktadır. Genellikle DSM-IV-TR kriterleri'ne göre tanımlanırken Amerikan Psikiatri Derneği'nin 5. toplantısında seksüel olmayan mental hastalıklar ile evlilik ilişkisinde stres, ilaç kullanımı veya tıbbi duruma bağlı vakalar tanımlamadan çıkarılarak durum daha komplike hale gelmiştir (121). Mesela SSRI kullanımına bağlı vakalar tanımlamadan çıkarılmıştır. GE DSM tarafından "en az 6 aydır, ilişkilerin %75-100'ünde olan, kişide strese yol açan, yeterli seksüel stimülasyon sonrası devamlı veya tekrarlayıcı olarak orgazmın gecikmesi, zorluğu veya yokluğu" şeklinde tanımlanmaktadır (122). Görüldüğü gibi kişiye özel bir tanımlamadır ve bir

zaman kıtası yoktur. Yaşam boyu veya kazanılmış; sürekli veya durumsal olabilir. Bir alışmada GE'nun %25'i yaşam boyu, %75'i kazanılmış tip bulunmuştur (123). Hastaların %75'i orgazma ulaşabilmektedir (1). Çoęu GE vakasının ereksiyonu iyidir ama seksüel uyarımı dūřüktür. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda ejakülatör disfonksiyonun alt tiplendirmesi yapılmasa da GE insidansı yaşam boyu tip için %1 kazanılmış için %4 olarak rapor edilmiştir (54, 123, 124).

GE'nun etiolojisinde çok sayıda faktör suçlanmaktadır. Psikolojik faktörler arasında çocuklukta korku ve anksiyete, taciz, seksüel travma, baskılayıcı seksüel eğitim, günahkarlık duygusu, sık mastürbasyon ve idiyosenkratik mastürbasyon, seksüel veya genel anksiyete durumu ve ilişkide yaşanan problemler sayılabilir (125, 126). Kazanılmış GE etiolojisinde multipl skleroz, diabetes mellitus gibi nörojenik ve endokrin hastalıklar, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, hipotroidi gibi çeşitli kronik hastalıklar ve SSRI kullanımı da vardır (127). Bařta antidepresanlar olmak üzere çeşitli ilaçlarda GE'na neden olur. İyatrojenik nedenler arasında pelvik cerrahiler yer alır (24, 128). Dięer yandan, yaşla beraber orgazmın şiddeti azalır; T dūřüklüęü ve seksüel organların atrofisi gelişir (129).

Anejakülasyon nadir bir SD olup insidansı %0.14 olarak rapor edilmiştir (130). Ana nedenleri DEj obstrüksiyonu, pelvik geniş cerrahiler (radikal prostatektomi gibi), pelvik travma, pelvik radyasyon, nörolojik hastalık ve DM gibi organik hastalıklardır (131). Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde kullanılan tamsulosin %11, silodosin %28.1 oranında anejakülasyon yapar (22). Alfuzosin ile olan oran plasebo kadardır. Yine 5- redüktaz inhibitörlerinden finasterid %8, dutasterid %2 oranında ejakülasyon bozukluğu yapar (132, 133).

Anorgazmi ise orgazm duygusunun yokluğu ile karakterizedir. Ejakülasyon ile ilgili yoktur. Etiolojisinde uyυřturucu, obezite, anksiyete ve korku gibi bazı psikiyatrik durumlar yatar (127).

GE ile başvuran bir hastanın değerlendirilmesinde ayrıntılı hikaye alımı, partner ile ilişkinin sorgulanması ve genital muayene yer alır. Kan analizinde hemogram, hormon seviyeleri, kan

lipidleri ve böbrek fonksiyonlarına bakılır. Ortalama IELT süresi 5-8 dk olarak değerlendirildiğinde 2 standart sapma 21-23 dk. 'ya denk gelmektedir. Bu nedenle 25-30 dk. dan fazla sürede boşalma ve kişide strese yol açması GE tanı kriteri olarak alınabilir (134).

Tedavi: GE ile başvuran bir vakada varsa önce nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Eğer psiko-seksüel bir neden var ise seksüel tedavi yapılmalıdır. SSRI kullanımına bağlı ise SSRI kesilerek, penil duyulanım problemi var ise penil vibratör stimülasyon (PVS) ile iyileşme sağlanabilmektedir (134). SSRI kullanımına bağlı ise çeşitli antidotlar önerilmektedir. Bir başka seçenek ise aynı gruptan bir başka SSRI verilmesi veya atipik bir antidepresan olan bupropion kullanımındır. D, nor epinefrin ve asetil kolin reseptörlerine etki eden bu ilaç diğer SSRI'ların aksine SD yapmaz (135). Bazen de yaşa bağlı duyulanım kaybı veya diyabete bağlı nöropati gibi irreversible durumlar bulunur. Bu durumlarda davranış terapisi, psikoterapi ve farmakoterapi kombinasyonu gerekebilir.

Eğer GE'lu bir hastada organik bir neden saptanmaz ise veya etiolojide psikoseksüel faktörlerden şüphelenilir ise bir seksüel terapist'ten yardım alınmalıdır. Görüşmelerde partnerde bulunmalıdır. Normal seksüel döngü anlatılarak çiftlerin seksüel yaşantısı irdelenmelidir. Dr. Althof'un çalışmasında GE nedenleri 4 kategori halinde gruplandırılmıştır: yetersiz stimülasyon, pişik çatışma, mastürbasyon ve istek bozuklukları. Bütün bunlara yönelik farklı psikolojik yaklaşımlar önerilmiştir (136). Mastürbasyon ve fantezi bazen GE'a neden olurken bazen de tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Dr. Perelman ise seksüel cevabı etkileyen negatif ve pozitif faktörleri birleştirerek bütüncül bir tedavi tanımlamıştır (137). Ejakülasyon bozukluklarında psikoterapinin etkinliği genelde kısıtlı ve geçicidir.

Dięer bir tedavi seçeneğini ilaçlar oluşurmaktadır. Henüz FDA tarafından onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Mevcut kullanılan ilaçlar ile ilgili kanıt seviyesi de dūřüktür. Bunun başlıca nedenleri hekime başvuran hasta sayısındaki azlık ve etiolojideki farklılıklardır. İlaç tedavileri

ile %70 oranında başarı elde edilmektedir (22). Bu ilaçlar santral dopaminerjik, anti-seratonerjik veya oksitosinerjik mekanizmalar veya periferel adrenerjik mekanizma ile etki eder. Ancak etkinlik kısıtlı ve yan etkiler şiddetlidir. Özellikle nöropatik GE'daki etkinlikleri düşüktür. Bir antidepresan olan reboxetin'in hem SD yan etkisi azdır hem de spontan ejakülasyonları tetiklemektedir (138). D₂ reseptör agonisti olup hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan kabergolin anorgazmi vakalarında orgazmda iyileşme yapmaktadır (139). Bir α1-adrenerjik agonist olan midodrine ile %57 oranında parsiyel antegrad veya retrograd ejakülasyon sağlanmıştır (140). NE ve D re-uptake inhibitörü bir antidepresan olan bupropion ile %66 oranında cevap alındığı bildirilmiştir (141). Antihistaminik ve anti-seratonerjik bir ilaç olan siproheptadin SSRI'lara bağlı SD'nun etkili bir antidotudur ve %50 oranında cevap alındığı rapor edilmiştir (142). Parsiyel 5-HT reseptör agonisti ve D antagonist olarak etkili bir anksiyolitik olan busripon SSRI'lara bağlı SD'ü azaltmak amacıyla kullanılır ve genel anksiyete bozukluğu bulunan GE vakalarında uygun bir tedavidir (143). D ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonizması yoluyla parkinson ve ekstrapiramidal semptomların tedavisinde kullanılan amantadin seksüel ilişkiden 6 saat önce alınınca SSRI'a bağlı yan etkileri azaltır (144). Spinal kord'da adrenerjik reseptörleri etkileyerek ejakülasyonu indükleyen yohumbin ile SSRI'lara bağlı SD'da %80 başarı bildirilmiştir (142). Bunların dışında apomorfin, betanekol, loratadin, ropinirol, intranasal Ox ve pramipexol'de GE tedavisinde kullanılmaktadır (144). Diğer bir tedavi yöntemi de PVS'dur. GE hastalarında %72 oranında başarı elde edildiği rapor edilmiştir (145). Diyabetik nöropati ve MS'de de etkilidir (146).

RETROGRAD EJAKÜLASYON:

Retrograd ejakülasyon orgazm olmasına ve bulboavernöz kasların kontraksiyonuna rağmen ejakülasyon yokluğudur. Hasta bu kuru boşalma hissinden sonra idrarının bulanık geldiğini söyler. Etiyolojisinde genelde DM gibi iyatrojenik neden-

ler yer alır. DM'da %30 oranında görülür ve bu durumun hastalık süresi, BMI, göbek çevresi, HbA1c ve T seviyesiyle ilişkisi bulunmamıştır (147). Mesane boyununun anatomik yapısının bozulduğu TUR ameliyatı da RE veya anejakülasyon'a neden olur. Bu oranlar TUR lazer enüklasyonu ile %17, insizyon ile %18, lazer vaporizasyon ile %42, holmium lazer rezeksiyonu/enüklasyonu ile %59, elektro vaporizasyon ile %65, TURP ile %65 ve açık prostektomi ile %61'dir (128, 131). Tanı mastürbasyon sonrası alınan idrar örneğinde her büyütme alanında 5-10'dan fazla spermatozoa varlığı ile konulur. Tedavide sempatomimetikler kullanılır. En yaygın kullanılan psödoefedrin koit'ten 2-2.5 saat önce 120 mg alınır. Alternatif olarak, bir sinaptik NA reuptake inhibitörü TAD olan imipramin 2x25 mg dozda verilebilir (22).

AĞRILI EJAKÜLASYON (ODİNOGAZMİ)

İyi bilinmeyen bir hastalık grubudur. Etiyolojisinde DEJ tıkanıklığı, KPAS, üretrit, BPH, prostatit ve seminalvezikülit yer alır. AÜSS varlığı ejakülat volüm azlığına ve ejakülasyonda ağrı/rahatsızlığa neden olur (131). Şiddetli AÜSS varlığında ejakülasyon bozukluğu riski 3.3 kat artar (131). Bununla beraber, sıklıkla ağrılı ejakülasyonun bir nedeni bulunmaz ve spesifik tedavisi de yoktur. BPH'a bağlı olduğu düşünülüyor ise α-bloker tedavisi ile ağrı azalabilir (148).

“POST ORGAZMİK RAHATSIZLIK” SENDROMU

Bazı nadir durumlarda orgazm santral nörotransmisyonunda değişikliğe yol açarak “post-ejakülatör ağrı sendromu” veya “post-orgazmik rahatsızlık” sendromuna yol açar (149). 2002 yılında Waldinger tarafından 2 hastada tanımlanan bu rahatsızlıkta boşalma anında veya 1-2 saat içinde şiddetli halsizlik, yoğun sıcak basması, gribe benzer durum ve genel myalji olur. Şikayetler 2-7 gün içerisinde kaybolur (150). Sıklığı bilinmeyen bu rahatsızlığın etiyolojisinde semen peptidlerine karşı gelişen otoimmün cevabın etkili olduğu düşünül-

mektedir (151). Tedavide SSRI, antihistaminikler ve benzodiazepinler kullanılır. Waldinger, otolog semenin subkütan enjeksiyonu ile sağlanan hiposensitizasyon ile 15 ayda %90 oranında bir iyileşme olduğunu bildirmiştir (151).

Sonuç: GE değerlendirme ve tedavisinde güçlükler olan bir rahatsızlıktır. Muhtemelen sıklığı rapor edilenden daha fazladır. Özellikle yaşlanma ciddi bir risk faktörüdür. Birçok komorbid hastalıklarda GE gelişmesine katkıda bulunur. Kişiye ve nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Hasta mümkün ise partner ve seksüel terapist ile beraber değerlendirilmelidir. Tam bir medikal hikaye, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Kan tahlilinde T, P ve tiroid hormon seviyelerine bakılmalıdır. Tedavisinde çeşitli psikolojik ve seksüel yöntemler, farmakoterapi ve PVS bulunmaktadır. Henüz FDA tarafından onaylanmış bir tedavisi yoktur. Daha çok hasta içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 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.
- Gross S. Practical treatise on impotence and sterility. Edinburg: Pentland; 1887.
- Abraham K. Uber ejaculatio praecox. *Zeitschr Aertztl Psychoanal*. 1917;4: 171-81.
- Kinsey A, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior in the human male. Philadelphia: W. B. Saunders; 1948.
- Waldinger M. Pathophysiology of lifelong premature ejaculation. In: Jannini EA, McMahon CM, Waldinger MD, eds. Premature ejaculation from etiology to diagnosis and treatment. Italia: Springer-Verlag; 2013. p. 71-80.
- Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med*. 2014; 2(2):60-90.
- Masters W, Johnson VE. Human sexual inadequacy. Boston: Little, Brown; 1970.
- Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, et al. Premature ejaculation: Results from a fivecountry European observational study. *Eur Urol*. 2008;53: 1048-57.
- Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *Sex Med*. 2014;2(2):41-59.
- Waldinger M, Schweitzer D. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidencebased definition of premature ejaculation. Part II- proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med*. 2006;3:693-705.
- Nicolosi A, Buvat J, Glasser DB, Hartmann U, Laumann EO, Gingell C. Sexual behaviour, sexual dysfunctions and related help seeking patterns in middle-aged and elderly Europeans: the global study of sexual attitudes and behaviors. *World J Urol*. 2006;24:423-8.
- Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med*. 2011;8:540-8.
- Waldinger M, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *J Sex Med*. 2009;6:2888-95.
- Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. *J Sex Med*. 2010;7:810-5.
- Zhang X, Gao J, Liu J, Yip PS. Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. *J Sex Med*. 2013;10:1603-11.
- Shindel AW, Vittinghoff E, Breyer BN. Erectile dysfunction and premature ejaculation in men who have sex with men. *J Sex Med*. 2012;9:576-84.
- Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol*. 2007;51:816-23.
- Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med*. 2005;2:110-114.
- la 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.
- Brock GB, Benard F, Casey R, Elliott SL, Gajewski JB, Lee JC. Canadian male sexual health council survey

- to assess prevalence and treatment of premature ejaculation in Canada. *J Sex Med.* 2009;6:2115–23.
21. Zhang X, Gao J, Liu J, Xia L, Yang J, Hao Z, Zhou J, Liang C. Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. *J Sex Med.* 2013;10:1603–11.
 22. Althof SE, McMahon CG. Contemporary Management of Disorders of Male Orgasm and Ejaculation. *Urology.* 2016; 93:9-21.
 23. Porst H. An overview of pharmacotherapy in premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011;8(Suppl 4):335–41.
 24. Hillegaart, Ahlenius S. Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behaviour by the respective 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists 8-OHD-PAT and anpirtoline, as evidenced by use of the corresponding new and selective receptor antagonists NAD-299 and NAS-181. *Br J Pharmacol.* 1998;125:1733–43.
 25. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011;63:182-217.
 26. Ferrari F, Giuliani D. The selective D2 dopamine receptor antagonist eticlopride counteracts the ejaculatio praecox induced by the selective D2 dopamine agonist SND 919 in the rat. *Life Sci.* 1994;55:1155–62.
 27. Simões Paço J, Jorge Pereira B. New Therapeutic Perspectives in Premature Ejaculation. *Urology.* 2016; 88:87-92.
 28. Andersson K-E, Abdel-Hamid IA. Therapeutic targets for premature ejaculation. *Maturitas.* 2011;70:26-33.
 29. Burnett AL, Johns DG, Kriegsfeld LJ, Klein SL, Calvin DC, Demas GE, et al. Ejaculatory abnormalities in mice with targeted disruption of the gene for heme oxygenase-2. *Nat Med.* 1998;4:84–7.
 30. Ho KM, Ny L, McMurray G, Andersson KE, Brading AF, Noble JG. Co-localization of carbon monoxide and nitric oxide synthesizing enzymes in the human urethral sphincter. *J Urol.* 1999;161:1968–72.
 31. Abdel-Hamid IA. Can smooth muscle represent a useful target for the treatment of rapid ejaculation? *Drug Discov Today.* 2005;10:1459–66.
 32. Filippi S, Vignozzi L, Vannelli GB, Ledda F, Forti G, Maggi M. Role of oxytocin in the ejaculatory process. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:82–6.
 33. Cohen PG. The association of premature ejaculation and hypogonadotropic hypogonadism. *J Sex Marital Ther.* 1997;23:208–11.
 34. Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, et al. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med.* 2008;5:1991–8.
 35. Mohseni MG, Hosseini SR, Alizadeh F, Rangzan N. Serum testosterone and gonadotropins levels in patients with premature ejaculation: a comparison with normal men. *Adv Biomed Res.* 2014;3:6.
 36. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:1457–66.
 37. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472–9.
 38. Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology.* 2004;145:2253–63.
 39. Yaris E, Kesim M, Kadioglu M, Kalyoncu NI, Ulku C, Ozyavuz R. The effects of paroxetine on rat isolated vas deferens. *Pharmacol Res.* 2003; 48:335–45.
 40. Huang Y, Lau CW, Ho IH. NS 1619 activates Ca2þ-activated Kþ currents in rat vas deferens. *Eur J Pharmacol.* 1997;325:21–7.
 41. Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol.* 1997;158:451–5.
 42. Basile Fasolo C, Mirone V, Gentile V, Parazzini F, Ricci E; Andrology Prevention Week centers; Italian Society of Andrology (SIA). Premature ejaculation: Prevalence and associated conditions in a sample of 12, 558 men attending the Andrology Prevention Week 2001-A study of the Italian Society of Andrology (SIA). *J Sex Med.* 2005;2:376–82.
 43. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: Clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther.* 1989;15:130–4.
 44. Waldinger M, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: A contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med.* 2008;5:1079– 87.
 45. Chehensse C, Bahrami S, Denys P, Clement P, Bernabe J, Guiliano F. The spinal control of ejaculation revisited. A systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum Reprod Update.* 2013;19:507– 26.
 46. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol.* 2002;168:2359–67.
 47. Janssen PK, Olivier B, Zwiderman AH, Waldinger MD. Measurement errors in polymerase chain reaction are a confounding factor for a correct interpretation of 5-HTTLPR polymorphism effects on lifelong premature ejaculation: a critical analysis of a previously published meta-analysis of six studies. *PLoS One.* 2014;9:88031.

48. Waldinger M, Rietschel M, Nothen N, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet.* 1998;8:37–40.
49. Jern P. Twin studies and quantitative genetics in premature ejaculation research. In: Jannini EA, McMahon M, Waldinger MD, editors. *Premature ejaculation: from etiology to diagnosis and treatment.* Milan: Springer; 2013. p. 125–31.
50. Santtila P, Jern P, Westberg L, Walum H, Pedersen CT, Eriksson E, Sandnabba N. The dopamine transporter gene (DAT1) polymorphism is associated with premature ejaculation. *J Sex Med.* 2010;7:1538–46.
51. Yan W-J, Yu N, Yin T-L, Zou Y-J, Yang J. A new potential risk factor in patients with erectile dysfunction and premature ejaculation: folate deficiency. *Asian J Androl.* 2014;16:902–906.
52. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol.* 1968;5:492–518.
53. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, et al. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol.* 2004;46:555–8.
54. Jannini EA, Lenzi A. Ejaculatory disorders: epidemiology and current approaches to definition, classification and subtyping. *World J Urol.* 2005; 23:68–75.
55. Trinchieri A, Magri V, Cariani L, Bonamore R, Restelli A, Garlaschi MC, Perletti G. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl.* 2007;79:67–70.
56. El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med.* 2007;4:491–6.
57. Zohdy W. Clinical parameters that predict successful outcome in men with premature ejaculation and inflammatory prostatitis. *J Sex Med.* 2009;6: 3139–46.
58. Schultheiss D. Urogenital infections and male sexuality: effects on ejaculation and erection. *Andrologia.* 2008;40:125–9.
59. Althof S, McCabe M, Assalian P, Chevret-Measson M, Leiblum S, Simonelli C, Wylie K. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khory S, Sharlip I, eds. *Sexual Medicine: Sexual dysfunctions in men and women.* Editions 21. Paris: Editions 21; 2010. p. 121–82.
60. Michetti P, Rossi R, Bonanno D, DeDominicis C, Lori F, Simonelli C. Dysregulation of emotions and premature ejaculation (PE): Alexithymia in 100 outpatients. *J Sex Med.* 2007;17:18–23.
61. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol.* 2004;46:615–22.
62. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res.* 2005;17:39–57.
63. McMahon CG. Screening for erectile dysfunction in men with lifelong premature ejaculation—Is the Sexual Health Inventory for Men (SHIM) reliable? *J Sex Med.* 2009;6:567–73.
64. Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A. Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. *Int J Androl.* 2005;28(Suppl 2):40–5.
65. Atkinson RL, Dahms WT, Fisher DA, Nichols AL. Occult thyroid disease in an elderly hospitalized population. *J Gerontol.* 1978;33:372–6.
66. Jannini E, Maggi M, Lenzi A. Evaluation of premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011;8:328–34.
67. Serefoglu EC, Cimen HI, Ozdemir AT, Symonds T, Berktaş M, Balbay MD. Turkish validation of the premature ejaculation diagnostic tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *Int J Impot Res.* 2009;21:139–44.
68. Pryor JL, Broderick GA, Ho KF, Jamieson C, Gagnon D. Comparison of estimated versus measured intravaginal ejaculatory latency time in men with and without premature ejaculation. *J Sex Med.* 2005;3:54.
69. Althof SE. What's new in sex therapy (CME). *J Sex Med.* 2010;7:5–13.
70. de Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional–sexological treatment for premature ejaculation. *J Sex Marital Ther.* 2006; 32: 97–114.
71. Ege C, Serefoglu and Theodore R Saitz. New insights on premature ejaculation: a review of definition, classification, prevalence and treatment. *Asian Journal of Andrology.* 2012;14, 822–829.
72. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Adv Psychosom Med.* 2008; 29: 50–69.
73. Cormio L, Massenio P, La Rocca R, Verze P, Mirone V, Carrieri G. The combination of dapoxetine and behavioral treatment provides better results than dapoxetine alone in the management of patients with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2015;12:1609–15.
74. Althof S. Psychological approaches to the treatment of rapid ejaculation. *J Mens Health Gen.* 2006;3:180–6.
75. van Lankveld JJ, Leusink P, van Diest S, Gijs L, Slob AK. Internet-based brief sex therapy for heterose-

- xual men with sexual dysfunctions: a randomized controlled pilot trial. *J Sex Med.* 2009;6:2224–36.
76. McCabe M, Price E, Piterman L, Lording D. Evaluation of an internet based psychological intervention for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2008;20:324–30.
77. Metz ME, McCarthy BW. Coping with premature ejaculation: how to overcome PE, please your partner, and have great sex. Oakland, CA: New Harbinger; 2003.
78. Jannini EA, McMahon C, Chen J, Aversa A, Perelman M. The controversial role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011;8:2135–43.
79. Dinsmore W, Wylie M. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 minutes before intercourse in men with premature ejaculation: Results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *BJU Int.* 2009;103:940–9.
80. Mulhall J, Stahl P, Stember D. Premature ejaculation. In: *Clinical Care Pathways in ndrology.* New York: Springer; 2014. p. 141–149.
81. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology.* 2000; 55: 257–61.
82. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebocontrolled study. *BJU Int.* 2004;93:1018–21.
83. Jannini EA, Lenzi A. Sexual dysfunction: is acupuncture a therapeutic option for premature ejaculation? *Nat Rev Urol.* 2011;8:235–6.
84. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 1998;159:425–7.
85. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:67–85.
86. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomized controlled trials. *Lancet.* 2006;368:929–37.
87. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology.* 1999;54:544–7.
88. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: A randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol.* 2004;46:510–5.
89. McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Impot Res.* 2002;14:19.
90. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol.* 1998; 18: 274–81.
91. Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001;3:22–7.
92. Kadioglu M, Muci E, Ozyavuz R, Yaris E, Kesim M, et al. Paroxetine inhibited the relaxations induced by EFS in mice corpus cavernosum: is it a NOS inhibition? *Fundam Clin Pharmacol.* 2010; 24: 55–61.
93. Khan A, Khan S, Kolts R, BrownWA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry.* 2003;160:790–2.
94. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Seftel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res.* 2006;18:104–10.
95. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med.* 2011;8:524–39.
96. Modi NB, Dresser M, Desai D, Edgar C, Wesnes K. Dapoxetine has no pharmacokinetic or cognitive interactions with ethanol in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:315–22.
97. Simsek A, Kirecci SL, Kucuktopcu O, Ozgor F, Akbulut MF, Sarilar O, et al. Comparison of paroxetine and dapoxetine, a novel selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl.* 2014;16:725–7.
98. Yue FG, Dong L, Hu TT, Qu XY. Efficacy of Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized clinical trials on intravaginal ejaculatory latency time, patient-reported outcomes, and adverse events. *Urology.* 2015; 85(4):856–61.
99. Mirone V, Arcaniolo D, Rivas D, Bull S, Aquilina JW, Verze P. Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the PAUSE study. *Eur Urol.* 2014;65:733–9.
100. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. The majority of men with lifelong premature ejaculation prefer daily drug treatment: An observation study in a consecutive group of Dutch men. *J Sex Med.* 2007;4:1028–37.

101. Salonia A, Rocchini L, Sacca A, Pellucchi F, Ferrari M, Del Carro U, et al. Acceptance of and discontinuation rate from paroxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2009;6:2868–77.
102. Mondaini N, Fusco F, Cai T, Benemei S, Mirone V, Bartoletti R. Dapoxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation: The reasons of a “waterloo”. *Urology.* 2013;82:620–4.
103. Stanley E, Althof. An Update of the International Society of Sexual Medicine’s Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE) *J Sex Med.* 2014;11:1392–1422
104. Leiblum S, Rosen RC, editors. Principles and practice of sex therapy. New York: Guilford Press; 2000.
105. Sun Y, Luo D, Yang L, Tang C, Yang T, Hu X, Shen H. Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Men With Premature Ejaculation: A New Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2015;86(5):947–54.
106. Men C, Yu L, Yuan H, Cui Y. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors on primary premature ejaculation in men receiving selective serotonin reuptake inhibitors therapy: a systematic review and meta-analysis. *Andrologia.* 2016;48(9):978–985.
107. Seftel AD. Re: efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Urol.* 2014;191:1077–1078.
108. Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agro E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2012;9:2404–16.
109. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med.* 2008;5:188–93.
110. Takeshita J, Litzinger M. Serotonin syndrome associated with tramadol. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11:273.
111. Sato Y, Tanda H, Nakajima H, Nitta T, Akagashi K, Hanzawa T, et al. Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report. *Int J Urol.* 2012;19:268–272.
112. Shinghal R, Barnes A, Mahar K, Stier B, Giancaterino L, Condreay LD, Black L, McCallum SW. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *J Sex Med.* 2013;10:2506–17.
113. Jern P, Westberg L, Johansson A, Jonsson L, Corander J, Sandnabba NK, Santtila P. Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function? *BJU Int.* 2012;110:1173–80.
114. David Prologo J, Snyder LL, Cherullo E, Passalacqua M, Pirasteh A, Corn D. Percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24:214–9.
115. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2008; 20: 425–8.
116. Namavar MR, Robati B. Removal of foreskin remnants in circumcised adults for treatment of premature ejaculation. *Urol Ann.* 2011; 3: 87–92.
117. Jong TR, Pattij T, Veening JG, Dederen PJ, Waldinger MD, Cools AR, et al. Citalopram combined with WAY 100635 inhibits ejaculation and ejaculation-related Fos immunoreactivity. *Eur J Pharmacol.* 2005;509:49–59.
118. Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol.* 2006;50:454–466.
119. Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, Grissom EM, Mandava SH, Sikka SC, et al. Effect of Botulinum-A toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats. *J Sex Med.* 2014;11:1657–1663.
120. Shi B, Li X, Chen J, Su B, Li X, Yang S, Guan Z, Wang R, et al. Resiniferatoxin for treatment of lifelong premature ejaculation: a preliminary study. *Int J Urol.* 2014;21:923–926.
121. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 423.
122. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual medicine: sexual dysfunctions in men and women.* Paris: Health Publications; 2004. p. 409–468.
123. Perelman M. Retarded ejaculation. *Curr Sex Hlth Rep.* 2004;1:95– 101.
124. Jern P, Santtila P, Witting K, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, et al. Premature and delayed ejaculation: Genetic and environmental effects in a populationbased sample of Finnish twins. *J Sex Med.* 2007;4:1739–49.
125. Perelman MA, Rowland DL. Retarded ejaculation. *World J Urol.* 2006;24:645–52.
126. Jenkins LC, Mulhall JP. Delayed orgasm and anorgasmia. *Fertil Steril.* 2015; 104:1082–8.

127. Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:1006.
128. Pavone C, Abbadessa D, Scaduto G, Caruana G, Scalici Gesolfo C, Fontana D, et al. Sexual dysfunctions after transurethral resection of the prostate (TURP): Evidence from a retrospective study on 264 patients. *Arch Ital Urol Androl*. 2015; 87:8.
129. Gregoire A. ABC of sexual health: assessing and managing male sexual problems. *BMJ*. 1999; 318:315.
130. Chéhensse C, Bahrami S, Denys P, Clément P, Bernabé J, Giuliano F. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum Reprod Update*. 2013;19:507-26.
131. Di Sante S, Mollaioli D, Gravina GL, Ciocca G, Limoncin E, Carosa E, et al. Epidemiology of delayed ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016; Aug;5(4):541-8.
132. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study*. *Cmaj*. 1996;155:1251-9.
133. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60:434-41.
134. McMahon CG, Jannini E, Waldinger M, Rowland D. Standard operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. *J Sex Med*. 2013;1:204-29.
135. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddi V, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6:1259-69.
136. Althof SE. Psychological interventions for delayed ejaculation/ orgasm. *Int J Impot Res* 2012; 24:131.
137. Perelman MA. A new combination treatment for premature ejaculation: A sex therapist's perspective. *J Sex Med*. 2006; 3:1004.
138. Sivrioglu EY, Topaloglu VC, Sarandol A, Akkaya C, Eker SS, Kirli S. Reboxetine induced erectile dysfunction and spontaneous ejaculation during defecation and micturition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:548.
139. Shin D, Spitz A. The evaluation and treatment of delayed ejaculation. *Sex Med Rev* 2014; 2:121.
140. Safarinejad MR. Midodrine for the treatment of organic anejaculation but not spinal cord injury: A prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical study. *Int J Impot Res*. 2009; 21:213.
141. Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59:112.
142. Ashton AK, Hamer R, Rosen RC. Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: A large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. *J Sex Marital Ther*. 1997; 23:165.
143. Landen M, Eriksson E, Agren H, Fahlen T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19:268.
144. Nelson CJ, Brock D, Dean RC. Delayed ejaculation and orgasm. In: Mulhall JP, Hsiao W, eds. *Men's sexual health and fertility: a clinician's guide*. New York: Springer; 2014. p. 145-158.
145. Nelson CJ, Ahmed A, Valenzuela R, Parker M, Mulhall JP. Assessment of penile vibratory stimulation as a management strategy in men with secondary retarded orgasm. *Urology*. 2007; 69:552.
146. Previnaire JG, Lecourt G, Soler JM, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: Evaluation and management. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014; 57:329.
147. Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, Hojgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology*. 2013;1:602-606.
148. van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, et al. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int*. 2005;95:603-608.
149. Kaplan HS. Post-ejaculatory pain syndrome. *J Sex Marital Ther*. 1993;19:91-103.
150. Waldinger MD, Schweitzer DH. Postorgasmic illness syndrome: two cases. *J Sex Marital Ther*. 2002;28:251-5.
151. Waldinger MD, Meinardi MM, Schweitzer DH. Hyposensitization therapy with autologous semen in two Dutch Caucasian males: beneficial effects in Postorgasmic Illness Syndrome (POIS; Part 2). *J Sex Med*. 2011;8:1171-1176.

Erektile Disfonksiyonunun Patofizyolojisi

14

Mustafa Faruk USTA, Tümay İPEKÇİ

Erektile Disfonksiyon (ED) genel bir tanımla; başarılı bir cinsel ilişki için gerekli olan penis sertliğinin sağlanamaması ya da sağlansa bile devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır (1). Normal penil erektil mekanizmanın gerçekleşmesi için; çok sayıda moleküler sistemin tam olarak eksiksiz bir koordinasyon halinde çalışması gerekir. Bu bağlamda; Psikojenik, hormonal, nörolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Normal erektil mekanizmanın herhangi bir basamağında ortaya çıkacak eksilik ya da bozukluk; Erektile Disfonksiyon (ED)'un oluşmasına neden olmaktadır. Öte yandan, ED'lu olguların birçoğunda sözü edilen eksiklik/bozuklukların genellikle eş zamanlı ortaya çıktığı görülmektedir. Bununla birlikte, ED patofizyolojisinde rolü olan mekanizmalar göz önüne alındığında; çoğu fizyopatolojik mekanizmanın; penisin nörojenik ve vasküler sistemi üzerinde etki ettiği söylenebilir.

Normal ereksiyon fizyolojisi; çok sayıda nöromediatörün rol aldığı kompleks bir moleküler mekanizmadır. Buna karşılık normal ereksiyon fizyolojisinde rol oynayan ana mediatör; korpus kavernoza endotel hücresi ile nonadrenarjik nonkolinerjik sinir terminallerinde sentez edilen Nitrik Oksit (NO) ile parasempatik sinir yapılanmasıdır (1).

PSİKOJENİK ED

Birçok olguda psikojenik faktörler tek başına ya da organik nedenlerle birlikte ED patofizyolojisinde rol oynamaktadır. En önemli psikojenik faktörlerden biri cinsel ilişki sırasında, cinsel başarısızlık kaygısının yaşandığı 'Performans Anksiyetesi' tablosudur. ED ile ilişkili psikojenik faktörleri açıklayan teoriler: gelişimsel, kognitif afektif ve eşler arası faktörlerin; ED gelişiminden sorumlu olduğu ile ilgilidir. Günümüzde psikojenik ED'un primer olarak predispozan, presipitan ve mevcut katkı sağlayan faktörler ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Başlıca predispozan faktörler; travmatik cinsel geçmiş, baskı altında büyüme-gelişme, yetersiz cinsel eğitim ve fiziksel/ruhsal sağlık problemleri olarak sıralanabilir. Presipite edici faktörler göz önüne alındığında; eşler arasında gelişen ani ilişki bozuklukları, aile ve sosyal kaynaklı baskılar ile insan hayatında yaşanan önemli değişiklikler (gebelik, doğum, iş kaybı vbg.) akla gelebilir. Son olarak mevcut katkı sağlayan faktörlere bakıldığında: Eşler arası ilişki problemleri, fiziksel/ruhsal sağlık problemleri ve ED tedavisi ile ilgili bilgi eksiklikleri gibi nedenler ile karşılaşılır (1).

NÖROJENİK ED

Genel olarak kabul edilen görüşe göre normal penil ereksiyon serebral düzeyde (santral ereksiyon) başlar ve genital stimülasyon (refleks ereksiyon) ile devam eder.

Penil erektıl fonksiyonda rolü bulunan santral sinir ağı veya periferik sinirlerdeki herhangi bir yaralanma, ED'a sebep olabilir. Bu bölgelerde ortaya çıkan herhangi bir patoloji ile ilişkili ED; Nörojenik ED olarak tanımlanır. Genel olarak tüm ED olgularının yaklaşık olarak %10-19'unun, nörojenik kökenli ED olduğu tahmin edilmektedir (1, 2). Bununla birlikte nörojenik ED ile birlikte, vasküler ve iatrojenik faktörlerin eş zamanlı bulunduğu olgular da göz önüne alındığında, sözü edilen oranın artacağı düşünülebilir. Literatür gözden geçirildiğinde sıklıkla nörojenik kökenli ED gelişiminde rol oynayan fizyopatolojilerin, spinal kord yaralanması ve radikal pelvik cerrahiler ile ilişkili olduğu görülmektedir.

1) Spinal kord yaralanması sonrası erektıl disfonksiyon

Spinal kord yaralanması olan erkeklerde ejakülasyon, orgazm ve ereksiyon fonksiyonları ile ilişkili değişik tipte seksüel disfonksiyonlar gelişebilir. Genellikle genç hasta grubunda görülen bu patolojiler, erektıl fonksiyonun yanı sıra üreme fonksiyonlarında da bozulma ile sonuçlanır. Doğal olarak, lezyonun derecesi ve seviyesi erektıl fonksiyonu düzeyi ile yakından ilişkilidir (1, 2, 3). Genel olarak sakral parasempatik merkezin üzerindeki bir seviyede lezyonu bulunan hastalarda refleks ereksiyonlar korunur. Bu hastalarda minimal taktıl uyarılar ile kısa süreli ereksiyon sağlanabilir. Ek olarak, lezyonun inkomplet olduğu olgularda, psikojenik ereksiyonun katkısıyla uyarı alınarak, ereksiyonlar devam ettirebilir. Buna karşılık, sakral parasempatik merkezde komplet lezyonu olan hastalarda, refleks ereksiyon sağlanamaz ve sonuç olarak bu hastalarda ileri derecede ED gelişir (1, 2, 3).

2) Radikal pelvik cerrahi sonrası erektıl disfonksiyon

Radikal prostatektomi veya sistoprostektomi sonrası gelişen erektıl disfonksiyonun mekaniz-

ması, genelde nörojenik kökenli olmakla birlikte; prostat aberan arterinin yaralandığı olgularda vasküler kökenli de olabilir (2, 3, 4). Bu tarz olgularda, nörojenik lezyon pelvik pleksusta yada prostatın posterolateralindeki kavernoza sinirde gelişmektedir. Günümüzde açık, laparoskopik ve robotik girişimlerde uygulanan sinir koruyucu tekniklerin gelişmesiyle, postoperatif ED oranları önemli derecede azalmıştır. Cerrahi yöntemlerde sağlanan tüm gelişmelere karşın; postoperatif erektıl kapasitenin devam ettirilmesi, cerrahi teknik dışında hastanın klinik ve patolojik evresi, ameliyat öncesi erektıl kapasitesi veya hastanın yaşına bağlı olarak %35 ile %60 arasında değişmektedir (2, 3, 4)

Postoperatif dönemde erektıl kapasitenin geri kazanılması 12-18 aya kadar uzayabilmektedir. Bu sürenin kısaltılması amacıyla erken dönemde yapılan 'Penil Rehabilitasyon' uygulamalarının faydalı olduğu rapor edilmiştir. Penil rehabilitasyonda amaç; hasta cinsel ilişkiye girmese dahi, oral ya da intrakavernoza olarak uygulanana ilaçlar yardımıyla penil ereksiyonun sağlanması ve kavernoza dokuda oksijenizasyonun artırılması yoluyla, iskemi nedeniyle gelişen kavernoza fibrozisinin engellenmesidir.

Tüm bunların dışında; multiple sclerosis, temporal lob epilepsisi, Parkinson hastalığı, stroke (inme) hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi sıklıkla karşılaşılan bazı nörolojik hastalıkların, ED ile yakından ilişkili olduğu rapor edilmiştir (1).

ENDOKRİNOLOJİK ED

Androjen'ler, libido ve uyku ile ilişkili ereksiyonun sağlanmasında önemli rol oynamakla birlikte, görsel-taktıl stimülasyon sonrası gelişen ereksiyonun sağlanması üzerinde, önemli bir role sahip değildir. Bununla birlikte androjenlerin korpus kavernoza NO sentetaz ve fosfodiesteraz (PDE) enzim ekspresyonlarında etkin role sahip olduğu gösterilmiştir.

Hipprolaktinemi'nin, testosteron düzeylerini düşürerek ED'a neden olduğu da rapor edilmiştir. Artmış prolaktin düzeyleri gonodotropin-releasing hormon (GnRH) düzeylerini düşürerek, Luteinizing Hormon (LH) ve Testosteron sentezinin azalmasına neden olmak-

tadır. Ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları; hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarında da değişen sıklıklarda ED gelişebildiğini ortaya koymaktadır (3).

VASKÜLOJENİK ED

Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, kronik sigara içimi olan hastalar ile çeşitli ilaç kullanımları ve pelvik radyasyon uygulanması sonrası ED'un daha yüksek oranlarda görüldüğü, birçok çalışmada rapor edilmiştir (5, 6). Bu bulgular erektil disfonksiyonun vasküler hastalıkların bir başka formu olduğunu göstermektedir (7). Öte yandan Princeton III konsensüs kılavuzlarına göre; ED, kardiyovasküler ve daha özel olmak üzere koroner damar hastalığı gelişimde, bağımsız ve güçlü bir prediktördür. Güncel klinik çalışmalardan birinde, düzenli cinsel partneri olan ve hiçbir kardiyovasküler hastalığı olmayan 1400 erkek hasta belli aralıklarla 10 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonuçları: ED'lu olgularda, ED olmayan olgulara göre; myokard enfarktüsü, patolojik anjiyografi bulgusu ve ani ölüm gelişimin gibi koroner damar hastalığı ile ilgili durumların, anlamlı derecede daha yüksek oranda geliştiğini ortaya koymuştur. Bu çalışma verilerine göre; ED'lu olgularda gelecekte kardiyovasküler patolojiler ile karşılaşma riski; ED'u olmayan olgulara göre özellikle 60 yaşından daha genç erkeklerde, anlamlı derecede daha yüksek düzeyde görülmektedir (1). Tüm bu bulgular, kardiyovasküler hastalıklar ile ED'un benzer ko-morbid faktörler ile ilişkili olduğu ve her iki hastalığın gelişiminde en önemli faktörün 'Endotelial Disfonksiyon' olduğunu göstermektedir (1). Montorsi ve arkadaşları sözü edilen fenomenin; damar çapları ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, penil arter çapı 1-2mm iken; koroner arter çapları 3-4mm dolayında olduğunu rapor ederek; Eş zamanlı oluşmaya başlayan benzer büyüklükteki bir aterosklerotik plağın; öncelikle daha dar çaplı olan arteri (penil arter) etkileyerek ED'a; daha geç dönemde de çapı daha büyük olan koroner arteri tıkayarak koroner kalp hastalığına neden olduğunu bildirmişlerdir (8).

VOD, vasküler kökenli ED'un önemli nedenlerinden biridir. VOD, idiopatik olarak ortaya çıkabileceği gibi; Radikal prostatektomi sonrası yada Peyronie hastalığı gibi tunika albuginea da ağır dejeneratif, fonksiyonel ve anatomik değişiklikler yapan hastalıklar sonrasında da gelişebilir.

1) ED ve Ateroskleroz / Hiperkolesterolemi

Leriche 1940 yılında, aortanın common iliak arterler olarak iki dala ayrıldığı bifurkasyon noktasında okluzif arteriyel bozukluğu bulunan hastalarda; erektil fonksiyonda azalma olduğunu belirterek, arteriel hastalıklar ile ED arasındaki yakın ilişkiye dikkat çekmiştir (9). Bu hastalardaki ED'un nedeni; büyük arterdeki aterosklerotik lezyonun oluşturduğu stenoza bağlı azalmış kan akım hızı olarak tanımlanmış olup; bu durumun sonuç olarak ereksiyon sırasında gerekli olan korpus kavernozum kan akış hızındaki azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.

Tavşan modelinde, balon ile de-endotelize edilen ve bol kolesterolü diyet ile beslenerek iliak arterde oluşturulan proksimal ateroskleroz sonrası, vaskulojenik ED geliştiği gösterilmiştir (10). Bu çalışmada, deney hayvanlarında gelişen ED: Hem iliak damarlardaki azalmış kan akımı, hem de trabeküler düz kaslarda azalmış genişleyebilme özelliğine bağlı oluşan veno-okluziv disfonksiyon (VOD) ile açıklanabilir (11, 12). Takip eden benzer çalışmalarda; proksimal iliak arterdeki stenoza bağlı oluşturulan kronik iskemi sonrası, penil vasküler sistemin distal bölümündeki kavernoza dokuda; endotelial ve nörojenik NO-aracılı relaksasyon ile NOS aktivitesi azaldığı ortaya konulmuştur (13, 14). Tavşan modelindeki bu gözlemin bir diğer sonucu; düşük NO düzeyi sonrası, kontraktıl tromboksan ve prostoglandin sentezinin arttığıdır (13, 14).

Büyük damarlar ve ilişkili arterlerdeki aterosklerozun penil vasküler yapıda oluşturduğu değişikliklerden farklı olarak; hiperkolesteroleminin vasküler yapılarda kendine özgü bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Okside olmuş düşük dansiteli lipoproteinler (ox-LDL) tavşanların büyük

damarlarında endotel kaynaklı NO-aracılı relaksasyonu azaltmakla birlikte, bu etki sistemik küçük arterlerde veya trabeküler düz kaslarda oluşmamaktadır. Daha güncel çalışmalarda; lipoproteinlerin NO/cGMP yolunu etkilemediği, intrasellüler inozitol fosfat ve kalsiyumu arttırarak, ox-LDL ile indüklenmiş kontraksiyon oluşturduğu görülmüştür (15). Bir başka çalışmanın sonuçlarına göre; kronik hiperkolesterolemi kopus kavernozumalarda endotelyuma bağlı olmayan relaksasyonu etkilememekte, buna karşılık endotel kaynaklı relaksasyonu azaltmaktadır (16). Önceleri endotel kaynaklı relaksasyonun sadece arterosklerotik sistemik arterlerde azaldığı saptanmıştır (16). Buna karşılık tavşan korpus kavernozumundaki ultrastrüktürel çalışmalar ile kavernoza sinüzoidlerde erken arterosklerotik değişikliklerim olduğu gösterilmiştir. Hiperkolesterolemi modellerinde, endotelial NO/cGMP yolunun etkilenmesi artmış süperoksit üretimine veya L-NMMA ve ADMA gibi artmış endojen kaynaklı NOS inhibitörlerinin etkisine bağlı olabilir. L-arginin tedavisi endotel kaynaklı relaksasyondaki zayıflamayı tersine döndürmekte ve bu bulgu da endotelial disfonksiyonun; NOS inhibitörlerinin artmış endojen üretimine bağlı olduğunu desteklemektedir (16).

2) ED ve Hipertansiyon

Güncel literatür bilgilerine göre yüksek sistemik kan basıncı ED gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olup; hipertansiyon hastalarında ED görülme sıklığının %68 gibi yüksek düzeylere ulaşabildiği rapor edilmiştir. Ek olarak, hipertansiyon sonrası gelişen iskemik kalp hastalığı ve renal yetmezlik gibi komplikasyonlar, ED'un prevelansını arttırmaktadır. Bununla birlikte, hipertansiyonda ED'un potansiyel belirteçlerini araştıran çalışma sayısı yetersizdir. Günümüzde ED'un hipertansiyon nedeni ile tedavi edilen hastalarda daha sık görüldüğü rapor edilmektedir (1, 17).

Hipertansiyonlu hastalarda görülen ED'un olası nedeni: Normal erektil fonksiyonda görev alan psikolojik, nörolojik, hormonal ve hemodinamik faktörlerdeki değişiklikler olabilir. Konu ile ilgili yapılmış olan bir klinik çalışmada; ED'un

potansiyel belirteçleri 32 hipertansif ve 78 normotansif ED olgusunda araştırılmıştır. Bu çalışmada; yaş, vücut kitle indeksi (VKI), hormon profili, penil arteriyel akım hızı, arteriyel hastalık için risk faktörleri ile psikolojik ve nörolojik anomaliler değerlendirilmiştir (18). İstatistiksel analizlerin sonucu; normotansif hastalar ile hipertansif hastalar arasında, hipertansif hastalarda daha sık saptanan sınırlı düzeyde artmış iskemik kalp hastalığı ve düşük testeosteron seviyesi arasında istatistiksel anlamlılığı olmayan, düşük düzeyde farkların olduğunu göstermiştir. Araştırılan diğer faktörler açısından; hipertansif ve normotansif hastalarda ED belirteçleri açısından bir fark olmadığı saptanmıştır (18).

Hipertansiyon ile ED arasındaki ilişki deneysel modellerde de araştırılmıştır. Bu çalışmalarda erektil kapasite; kavernoza sinir stimülasyonu sonrası elde edilen intrakavernoza basıncı değerlerinin, ortalama kan basıncı değerlerine oranı alınarak değerlendirilmiş olup; erektil fonksiyonun, spontan hipertansiyonlu farelerde (SHR) normal kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir (19). Genç ve yaşlı SHR ratlarda erektil fonksiyonun apomorfin kullanımı sonrası değerlendirildiği bir başka çalışmada: 2 haftalık anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan enapril kullanımı sonrası erektil fonksiyonun; enapril almayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düzeldiği bildirilmiştir (20).

3) ED ve Diabetes Mellitus (DM)

a-) Klinik Veriler: Diabetes mellitus (DM) tüm dünyada yaygın olarak karşılaşılan kronik bir hastalık olup, prevalansı %0.5-2 arasında değişmektedir. Diabet, insülin eksikliğine sekonder olarak (Tip-1, insülin bağımlı DM) ya da artmış glukoz üretimi ile birlikte insüline yanıtızlık (Tip-2, insülin bağımsız) ile karakterize olabilir (1). Massachusetts Male Aging Study sonuçlarına göre; diabet hastası olan erkeklerde; yaşamların herhangi bir döneminde ED gelişme olasılığı %75 dolayındadır. Bunun dışında ED prevelansının diabetik erkeklerde, diabeti olmayan benzer yaş grubundaki erkeklerden 3 kat daha fazla (%28 vs %9.6) olduğu bildirilmiştir (6). ED, diabetik erkeklerde

daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve hastalık süresiyle birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçları; diabetik erkeklerde otuzlu yaşlarında ED oranının %15 düzeylerinde olduğunu, buna karşılık 60'lı yaşlarda bu oranın %55'e kadar yükseldiğini göstermektedir (1). ED, periferik noropatisi olan diabetik erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, vasküler hastalıklar ile olan ilişki bu düzeyde açık değildir. Buna karşılık, diabetik erkeklerde koroner arter hastalığı prevalansının %20, periferik vasküler hastalık prevalansının ise %5 düzeyinde olduğu ve bu oranların genel populasyon ile karşılaştırıldığında, belirgin olarak yüksek olduğu da bilinmektedir. Sonuç olarak, diabetin gerek ED gerekse kardiyovasküler sistem patolojileri için ortak ko-morbidite faktörü olduğu söylenebilir. Diabetik ED olgularında; kavernozaal arterlerde ve kavernozaal düz kas hücrelerinde ultrastrüktürel düzeyde patolojik değişikliklerin geliştiği gösterilmiştir. Ek olarak kavernozaal düz kas hücrelerinin endotel bağımlı relaksasyonunda belirgin azalmanın varlığı da tespit edilmiştir (21).

Diabetik erkeklerde ED varlığı; hayatı tehdit edebilecek bir kardiyovasküler hastalığın habercisi de olabilir. Gazaruso ve arkadaşları, diabetik kardiyovasküler hastalığı olan erkeklerde ED prevalansının, kardiyak iskemisi olmayan diabetik erkelere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (22).

Hypogonadizm prevalansının da diabetik ED hastalarında, diabetik olmayan erkelere göre daha yüksek oranlarda olduğu ortaya konulmuştur. Corona ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; diabetik ED olgularında hipogonadizm oranı %24.5 düzeyinde saptanırken, diabetik olmayan ED olgularında bu oran %12.6 düzeylerinde bulunmuştur (23).

Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüş göre; diabet psikolojik fonksiyonları, merkezi sinir sistem fonksiyonlarını, androjen sekresyonunu, periferik sinir aktivasyonu, endotelial hücre fonksiyonunu ve düz kas hücre kasılmasını etkileyen birçok patofizyolojik mekanizma yoluyla ED'a neden olmaktadır. Tek bir hastada belki de bu faktörlerin biri ya da bu faktörlerin kombinasyonu ED'a neden olmaktadır.

Diabetin Penil Hemodinamiğe Etkisi:

Penil ereksiyon, korpus kavernozaum içinde oluşan artmış kan akımı ile yakından ilişkilidir. Artmış kan akımı ile perfüzyon basıncı, arteriyel yapının relaksasyonu ve kavernozaal düz kas relaksasyonu arasında çok sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Bu mekanizmaların koordinasyonu ile ilgili oluşan herhangi bir bozukluk; anjiyografi gibi anatomik ve dupleks ultrasonografi gibi fonksiyonel çalışmalar ile ortaya konulabilir.

i) Anatomik görüntüleme: Büyük damar aterosomatöz hastalığı, diabetik erkeklerde, non-diabetiklere göre 40 kat daha fazla görülmekte olup, diabet sıklıkla ED'a eşlik etmektedir. Diabetik hastaların anjiyografik olarak değerlendirildiği bir çalışmada: internal pudental arter ve iliak damar stenozunun, diabetik ED'lu hastalarda, nondiabetik hastalara göre daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. Bunun dışında, başka bazı çalışmalarda da genç diabetik erkeklerde, daha yüksek düzeyde ateroskleroz plak oluşumu bildirmektedir (2).

ii) Fonksiyonel çalışmalar: Diabetik erkeklerde, uyku sırasında görülen gece ereksiyonlarının sayısı ve rijiditesinde azalma olduğu tespit edilmiştir (3). Çalışmanın sonuçları bu hastalarda organik bir etyolojinin varlığına işaret etmektedir. Vazoaktif ajanların kullanımı öncesinde yapılan diagnostik çalışmalarda; Doppler probu ile saptanan penil ve brakial kan akım basıncı arasındaki oran; penil arteriyel yetmezliğin indeksi olarak kabul edilmiştir. Arteriyel yetmezliğe işaret eden anlamlı derecede düşük değerlerin, diabetik erkeklerde ED'lu olmayan ve ED'lu non-diabetik erkelere oranla daha sık görüldüğü saptanmıştır (3).

Farmakolojik olarak sağlanan ereksiyonun sağlıklı penil vasküler sistemi göstermedeki rolü; kontrol grubu içermeyen çalışmalar ile sınırlıdır. Bu çalışmalardan birinde; ED'lu diabetik hastaların %40'ında intrakavernozaal papaverin (25mg) enjeksiyonu sonrası ful ereksiyon sağlanırken, bu oran non-selektif diabetik olmayan ED'lu hastalarda %70 olarak gerçekleşmiştir (3). Intrakavernozaal vazoaktif ajan enjeksiyonu sonrası dupleks ultrasonografinin kullanıldığı çalışmalarda; diabetik er-

keklerde %75 ile %100 arasında değişen oranlarda penil arteriyel yetersizliğin varlığı saptanmıştır (3). Bu çalışmaların hiçbirinde Tip-1 ve Tip-2 diabetes arasında vasküler patoloji oranları açısından anlamlı bir farklılık olduğu saptanmamıştır. Genel olarak ateromatöz hastalıkların, diabetik erkeklerde daha sık görüldüğü ve penil arteriyel yapıyı etkileyen bu tip hastalıkların ED ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Diabetin kavernoza dokuya etkisi:

i) Yapısal değişiklikler: Elektron mikroskopu kullanılarak yapılan bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diabetik korpus kavernoza yapısında belirgin ultrastrüktürel değişikliklerin geliştiği gösterilmiştir (2). Bu değişiklikler: düz kas hücre düzeyinde oluşan azalma, artmış kollajen oranı, bazal laminada kalınlaşma ve endotelial hücre kaybı olarak özetlenebilir. Tüm bu değişiklikler diabetik erkeklerden elde edilen dokularda daha belirgin olarak görülmekle birlikte, diabet dışı nedenlere bağlı ED olan hasta dokularında da gözlemlenmiştir (2).

ii) Fonksiyonel değişiklikler: İnsan kavernoza doku preparasyonlarının kontraktıl ve relaksan ajanlara olan yanıtlarını test eden birçok çalışma: diabetik ve non-diabetik erkeklerden elde edilen dokuların yanıtları arasındaki farklılıkları göstermiştir. Bu çalışmalarda genel olarak alfa-adrenerjik agonistler ile önceden kontrakte edilmiş doku striplerinin relaksasyon yanıtlarını ölçülmüştür. Diabetik ED'lu insan doku örneklerinde yapılan bu çalışmaların tümü birbirleri ile uyumlu olarak; endotelial ve nörojenik NO aracılığıyla gerçekleştirilen relaksasyon yanıtlarında ortaya çıkan belirgin azalmayı ortaya koymuştur (21). ED'lu olmayan erkeklerden elde edilen kontrol dokuları ile karşılaştırıldığında; diabetik erkeklerden elde edilen örneklerde, ağır arteriyel hastalığı ya da veno-oklüziv disfonksiyon örneklerine benzer olarak relaksan yanıtında azalma olduğu saptanmıştır (340) Sodyum nitroprussid gibi nitrovazodilatörler ile oluşturulan relaksasyonun; diabetik ED'lu, non-diabetik ED'lu ve kontrol gruplarında benzerlik göstermesi, NO salınımı sonrası oluşan yollarda herhangi bir

yetersizliğin oluşmadığını göstermektedir (21). PGE1 uygulaması sonrası cAMP aracılığıyla gerçekleşen relaksasyonun; diabetik korpus kavernoza dokularında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaldığı bir başka çalışmada gösterilmiştir (21). Ek olarak, diabetik ED'lu olmayan ve ED'lu erkeklerden elde edilen dokular ile kontrol grubundan elde edilmiş dokularda, direkt olarak relaksan sinir stimülasyonu sonrası oluşan NO formasyonu araştırılmıştır. Nörojenik NO formasyonunun, diabetik ve vasküler ED'lu olan erkeklerde, nonvasküler ED'lu hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. Bunun dışında, cGMP formasyonunda da daha az düzeyde olmak üzere; diabetik dokularda azalmanın olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların sonucu: diabetik ve non-diabetik vasküler ED'lu olan hastalarda, kavernoza doku düzeyinde; spesifik NO sentezi ve salınımında azalmanın olduğunu ortaya koymaktadır (21).

İnsan dokularının kullanıldığı tüm bu çalışmaların sonuçları; diabetik ED'lu erkeklerde, korpus kavernoza düz kas relaksasyonunun fizyolojik yollarında oluşan yetersizliklerin: Düz kas hücre ileti yollarından değil, NO sentez ve salınım düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

b-) Eksperimental veriler: Streptozotocin ile oluşturulmuş diabetik rat modelleri ile alloxan ile oluşturulmuş diabetik tavşan modelleri, diabetin belli başlıklarına yoğunlaşmış deneylerin gerçekleştirilmesine yardımcı olmuştur. Buna karşılık, bu modellerin tam olarak insanda oluşan değişiklikler ile örtüştüğünü söylemek olanaklı değildir (24). Deneysel çalışmaların önemli bir bölümünde Streptozotocin ile oluşturulmuş diabet modelleri; insülin bağımlı diabet modeli olup; daha sonraları yapılan az sayıda çalışmada Tip-2 diabet modelleri kullanılmıştır. Tüm bunların dışında, bu modellerin hiçbirisinde, özellikle insanlarda sıklıkla görülen ateromatöz hasarın ortaya konulması; hayvanların kısa yaşam süresi nedeniyle mümkün olamamaktadır (2, 24).

Nitrerjik disfonksiyon: Ereksiyon, NANC sinir terminalerinden salınan nNOS aracılığı ile sentezle-

nen NO ile aktive edilmekte ve endotelde shear strese bağılı ortaya çıkan eNOS aktivasyonu ile devam ettirilmektedir. Azalmış vazodilatasyon yanıtı, genellikle NANC sinir disfonksiyonu ya da endotelial disfonksiyon sonucu gelişmektedir. Çok sayıda Tip-1 diabet rat modelinde; kavernoza sinir stimülasyonuna yanıt olarak ortaya çıkan intrakavernoza basınç artışlarının, kontrol gruplarına göre anlamlı derecede azaldığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların önemli bir bölümü erektil kapasitede oluşan azalmanın, nitroerjik disfonksiyon nedeniyle oluştuğunu bildirmektedir. Ek olarak bu çalışmalarda, diabetik ratların kavernoza doku nNOS protein düzeylerinde de kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmanın tespit edildiği rapor edilmiştir (2, 25).

Endotelial disfonksiyon: Endotelial disfonksiyon; azalmış eNOS aktivitesi ve ekspresyonuna bağılı olarak gelişen düşük düzey NO biyoyararlanımı sonrası ortaya çıkmaktadır. Tip-1 ve Tip-2 diabet modelleri ile yapılmış deneysel çalışmaların hemen tamamında, endotele bağılı gelişen düz kas relaksasyon düzeyinin, diabetik ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Endotelde eNOS aktivasyonu; başta shear stres olmak üzere, eNOS fosforilasyonuna neden olan Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF) sinyal yolu ile gerçekleşmektedir (21).

Oksidatif Stres: Çok sayıda çalışmada diabet varlığında penil doku serbest oksijen radikallerinin düzeyinin arttığı, buna bağılı olarak doluşan NO sentezi azalması ve sonuç olarak da düz kas vazodilatatör yanıtın yetersizliği ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Bu mekanizmalarda en önemli faktör olarak, proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonu gösterilebilir. Diabette artmış düzeydeki glukoz, amino grupları (lizin, arginin ya da N-terminal) ile non-enzimatik yollardan rekasiyona girmek suretiyle, Schiff base ve Amodori ürünlerini ve sonuç olarak da Advanced Glycation End Product (AGE) üretimine neden olmaktadır. Maillard reaksiyonunun olarak da bilinen bu proses reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olmaktadır. Gerçekten de glikolize proteinler serbest oksijen radikal-

lerinin kaynağı olarak kabul edilebilir. Amodori ürünlerinden olan glikolize hemoglobin diabette yükselmekte ve aortada endotele bağımlı gerçekleşen relaksasyonu azaltmaktadır (24, 25).

İnsan penil dokusunda diabet ile artmış AGE düzeyleri arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Hayvan modellerinde, AGE oluşumunun bloke edilmesi, endotel bağımlı gerçekleşen relaksasyonu iyileştirmekte ve diabetik ratlarda erektil fonksiyonu restore etmektedir (25). Bu bulgular penil endotelial fonksiyonlarda oluşan yetersizlikten; ara ya da ileri glikolizasyon ürünlerinin sorumlu olduğunu göstermektedir.

Oksidatif stresin diabetik erektil dokuda endotelial fonksiyon ile etkileştiği bilinmektedir. Bu görüş, superoksit dizmutaz (SOD) ve doğal bir antioksidan olan Vitamin E'nin, tavşan ve farelerde endotele bağımlı gerçekleşen korpus kavernoza relaksasyonunu potansiyelize edici etkisi ile desteklenmiştir. Öte yandan, serbest oksijen radikallerinin, diabetik rat korpus kavernoza relaksasyonu azaltıcı etkisi bulunmakta olup bu etki superoksit anyon bağlayıcı SOD ile geri döndürülebilmektedir. Diabetik ratlarda, α -lipoik asit gibi başka antioksidanlar ile korpus kavernoza relaksasyonu engellendiği de bildirilmiştir (26).

Kavernoza Hiperkontraktibilite: Artmış korpus kavernoza kontraktibilitesi, artmış sempatik aktivasyon ya da intrasellüler kontraksiyonu yöneten sinyal yollarının potansiyelize edilmesine bağılı olarak gelişebilir. Birçok deneysel diabetik ED modelinde; korpus kavernoza kontraktibilitesinin diabetik dokularda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Carneiro ve arkadaşları, diabetik modellerde, sempatik aktivasyona yanıt olarak ortaya çıkan artmış kontraksiyon düzeylerinin varlığını rapor etmişlerdir. Daha güncel bir çalışmada, Tip-2 diabet modelinde fenilef rin ve Endotelin-1 (ET-1)'e yanıt olarak; fosfokinaz C (PKC) ve Rho kinaz aracılı düz kas kontraksiyon düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (27).

Veno-okluzif Disfonksiyon (VOD): Rijid erektil fonksiyonun sağlanması ve intrakavernoza basınç

artışının korunmasında; peniste veno-okluzif fonksiyonun tam olarak gerçekleşmesi önemli bir unsurdur. Tip-2 diabet modellerinde yapılan çalışmaların sonuçları; diabet ile ilişkili ED fizyopatolojisinde, VOD'un major bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda özet olarak; Tip-2 diabetik ratlarda; intrakavernozal salin infüzyonunun kesildiği anlarda, penis içi basınç değerlerinin ani olarak düştüğü ve bu bulgunun da VOD işaret ettiği rapor edilmiştir (28)

4) ED ve Sigara kullanımı

ED patofizyolojisi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki kesin olarak kabul edilmektedir. Sigara kullanımının doza bağımlı olarak ED ile ilişkili olduğu ve sigaraya maruz kalmanın sonlandırılması ardından; erektil kapasitenin normale döndüğünün gösterilmesi, sözü edilen ilişkinin varlığını destekleyen önemli bulgulardır. Deneysel çalışmalarda sigara uygulanması sonrası olası oksidatif strese bağlı olarak NO/cGMP yolağının aktivasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bir başka deneysel çalışmada ratlarda pasif sigara uygulamasının NOS aktivitesi ile nNOS ekspresyonunda azalmaya neden olduğu, buna karşılık sözü edilen ratlarda erektil kapasitenin korunduğu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda da akut olarak nikotine maruz kalan erkeklerde, erotik stimülasyon sonrası oluşan fizyolojik ereksiyon düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (29, 30).

İLAÇ KULLANIMI KAYNAKLI ED

ED genel olarak yaşlı erkek hastalarda görüldüğünden, yaşlılıkla beraber sıklıkla karşılaşılan diğer ko-morbiditelere eşlik etmesi olağandır. Ko-morbid hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçlar; sadece ED'a değil; libido, uyarılma ve orgazm bozukluklarına da neden olabilmektedir. Bundan dolayı; herhangi bir ilaç tedavisine başlanmadan önce ya da cinsel fonksiyon bozukluğu nedeniyle başvuran erkelere, rutin olarak ilaç kullanımı konusunda ayrıntılı bilgilendirme ve sorgulama yapılmalıdır.

1) Antihipertansif ilaçlar ve ED: Hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar sırasıyla;

tiazid grubu diüretikler, ACE (Angiotensin-converting enzyme) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve beta-adrenoseptör antagonistleri olarak sıralanabilir. Genellikle hipertansif hastalarda bu grup ilaçlar tek başına kullanılırken; bazı olgularda ikili ya da üçlü antihipertansif kombinasyon tedavileri gerekebilir. Tüm bu ilaçlar, potansiyel olarak ED ile ilişkili olarak kabul edilse de iyi tasarlanmış kontrol grubu içeren çalışmalar net bir neden-sonuç ilişkisinin varlığını ortaya koyamamıştır. Hayvanlarda yürütülen in vivo ve in vitro deneysel diğer bazı çalışmalarda ise, ED ve bu grup ilaçlar arasında olası bir ilişki olabileceğini bildirmektedir (31).

2) Lipid Düşürücü İlaçlar ve ED: Hiperlipidemi nedeniyle gemfibrozil ve clofibrat gibi fibrat grubu ilaçlar ile tedavi edilen erkeklerde, artmış ED riskinin olduğu rapor edilmiştir. Fibrat grubu ilaçların, karaciğerde östradiol ve testosteronun mikrozomal esterizasyonunu stimüle ederek ED'a neden olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, simvastatin ve pravastatin gibi Statin grubu ilaçlar ile tedavi edilen hiperlipidemik erkeklerde de ED riskinin arttığı bildirilmiştir. Buna karşılık özellikle simvastatin ile ED arasındaki ilişkinin; ilaç kullanımından daha çok hastaların vasküler yapılarında daha önceden oluşmuş patoloji ile ilgili olduğu da öne sürülmüştür. Benzer şekilde yine statin grubunda yer alan Atorvastatin ile tedavi edilen erkeklerde; tedavi sonrasında erektil fonksiyonda anlamlı derecede iyileşmenin gerçekleştiği rapor edilmiştir. Statin grubu ilaçların heterojen bir grup yapısında olduğu göz önüne alındığında; ED gelişim ya da erektil fonksiyonda ortaya çıkan iyileşmenin, lipid düşürücü etkiden çok farklı mekanizmalar ile ilişkili olabileceği düşünülebilir (32, 33).

3) Antipsikotik İlaçlar ve ED: Genellikle eski jenerasyon antipsikotik ilaçların ED ve anorgazmiye neden olduğu kabul edilirken, yeni kuşak antipsikotiklerde bu yan etkilerin daha az olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, yeni kuşak antipsikotikler içinde risperidon en yüksek oranda ED neden olurken; aripiprazol ve ziprasidon ile ilgili yeterli veri olmadığı söylenebilir (2).

4) Antidepresan/Anksiyolitik İlaçlar ve ED:

Depresyon hastalığında sıklıkla karşılaşılan ED'un; hastalığın kendisi ya da tedavisi amacıyla kullanılan ilaca bağlı geliştiği ayırımını yapabilmek oldukça güçtür. Buna karşılık antidepresan ilaçların; libido azalması, ED ve orgazm sorunlarına neden olabileceği kabul edilmektedir. SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitors); genellikle erkek cinsel yanıtının tüm basamaklarını (istek-uyarılma-heyecan-orgazm) olumsuz yönde etkileyebilir. Buprapion, nefazodon ve mirtazapin ise daha düşük düzeylerde ED'a neden olmaktadır (34).

5) Opiat grubu ilaçlar ve ED:

İntratekal olarak uzun süreli opiyat kullanımı hipogonadotropik hipogonadizme neden olmakla birlikte, uygun hormon replasman ile ED'un tedavisi mümkün olabilmektedir. Buna karşılık yaşlı erkeklerde opiyat antagonistlerin verilmesi ile ED tedavisi mümkün olamamaktadır (35).

6) Antiandrojen ilaçlar ve ED:

Bu grup ilaçlar, serum androjen düzeyini; hormonun üretimini kısmi ya da tam olarak bloke ederek ED'a neden olabilirler. Nonsteroidal ilaçlar olan flutamid ve bikalutamnid androjen reseptörleri üzerinden etki ederken; steroid bir ilaç olan siproteron asetat, hipotalamus üzerine de inhibisyon etkisi gösterir. Tüm bu grup ilaçlar, serum androjen düzeyinde oluşan düşme derecesi ile ilişkili olmak üzere, değişen düzeylerde cinsel istek azalması ve ED'a neden olmaktadır (36).

KAYNAKLAR

1. Shamloul R and Ghanem H: Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013; 381: 153-165
2. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai Y-T, Kim NN, Paick J-S et al: Anatomy, Physiology, , and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2010; 7: 445-475
3. Burnett AL: Erectile Dysfunction. *J Urol*. 2006; 175: S25-S31
4. Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S, Gonzalis-Cadavid N, Heaton J, Pickard R et al: Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2005; 2: 26-39
5. Martin-Morales A, Sanches-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vella L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodríguez R: Prevalence and independent risk fac-

tors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol*. 2001; 166: 569-574

6. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinley JB: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994; 151: 54-61
7. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, Khan MA, Jeremy JY, Morgan RJ et al: Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res*. 1999; 43: 658-665
8. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC: Is erectile dysfunction the 'tip of the iceberg' of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003; 44: 352-354
9. Leriche S: Des obliterations arterielles hautes comme cause d'une insuffisance circulatoire des membres inferieurs. *Bull Soc Chirurgie*. 1923; 49: 1404
10. Azodzo KM and Goldstein I: Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol*. 1992; 147: 1675-1681
11. Azodzo KM, Park M, Andry C, Goldstein I, Siroky MB: Relationship between cavernosal ischemia and corporal veno-occlusive dysfunction in an animal model. *J Urol*. 1997; 157: 1011-1017
12. Nehra A, Azodzo KM, Moreland RB, Pabby A, Siroky MB, Krane RJ 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: 2229-2236
13. Azodzo KM, Krane RJ, Saenz de Tejada I, Goldstein I, Siroky MB: Relative roles of cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways in ischemia-induced increased contraction of smooth muscle. *J Urol*. 1999; 161: 1324-1328
14. Azodzo KM, Goldstein I, Siroky MB, Traish AM, Krane RJ, Saenz de Tejada I: Mechanism of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol*. 1998; 160: 2216-2222
15. Morita R, Morimoto S, Koh E, Fukuro K, Kim S, Itoh K et al: Low-density Lipoprotein and Apoprotein-B induce increases in inositol triphosphate and cytosolic free Ca²⁺ via pertussis toxin-sensitive Gtp-Binding protein in vascular smooth-muscle cells. *Biochem Int*. 1989; 18: 647-653
16. Kim SC, Kim IK, Seo KK, Baek KJ, Lee MY: Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res*. 1997; 25: 341-346
17. 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.

18. Jaffe A, Chen Y, Kisch ES, Fischel B, Alon M, Stern N: Erectile dysfunction in hypertensive subjects. Assessment of potential determinants. *Hypertension*. 1996; 28: 859-862
19. Behr-Roussel D, Chamiot-Cleric P, Bernabe J, Mevel K, Alexandre L, Safar, Giuliano F: Erectile dysfunction in spontaneously hypertensive rats: pathophysiological mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002; 284: 682-688
20. Hale TM, Okabe H, Bushfield TL, Heaton JP, Adams MA: Recovery of erectile function after brief aggressive antihypertensive therapy. *J Urol*. 2002; 168: 348-354
21. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG: Endothelial Dysfunction in Erectile Dysfunction: Role of the Endothelium in Erectile Physiology and Disease. *J Androl*. 2003; 24(Suppl6): S17-37
22. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici F, Bertone G, Falcone C, Geroldi D et al: Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004; 110: 22-26
23. Corona G, Mannucci F, Mansani R, Petrone L, Bartolini M, Giommi R et al: Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Eur Urol* 2004; 46: 222-228
24. Usta MF, Bivalacqua TJ, Yang DY, Ramanitharan A, Sell, DR, Viswanathan A, Monnier VM, Hellstrom WJG: The protective effect of aminoguanidine on erectile function in streptozotocin-diabetic rats. *J Urol*. 2003; 170, 1437-1442
25. Usta MF, Bivalacqua TJ, Koksal IT, Toptaş B, Sürmen S, Hellstrom WJG: The protective effect of Aminoguanidine on erectile function in diabetic rats is not related to the timing of treatment. *BJU Int*. 2004; 94; 429-432
26. Bivalacqua TJ, Usta MF, Kendirci M, Pradhan L, Alvarez X, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ: Superoxide anion production in the rat penis impairs erectile function in diabetes: influence of in vivo extracellular superoxide dismutase gene therapy. *J Sex Med*. 2005; 2; 187-198
27. Carneiro FS, Giachini FR, Lima VV, Carneiro ZN, Leite R, Inscho EW et al: Adenosine actions are preserved in corpus cavernosum from obese and type II diabetes db/db Mouse. *J Sex Med*. 2008; 5: 1156-1166
28. Luttrell IP, Swee M, Starcher B, Parks WC, Chitale K: Erectile dysfunction in the type II diabetic db/db Mouse: Impaired venoocclusion with altered cavernosal vasoreactivity and matrix. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294: H2204-2211
29. Kupelian V, Link CL, McKinlay JB: Association between smoking, passive smoking, and erectile dysfunction. Results from the Boston area Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol*. 2007; 52: 416-422
30. Chew KK, Bremner A, Stuckey B, Earle C, Jamrozik K: Is the relationship between cigarette smoking and erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a population-based cross-sectional study. *J Sex Med*. 2009; 6: 222-231
31. Simonsen U: Interactions between drugs for erectile dysfunction and drugs for cardiovascular disease. *Int J Imp Res*. 2002; 14: 178-188
32. Xu S, Zhu BT, Turan V, Rusyn I, Thurman R, Peters JM: PPAR alpha-dependent induction of liver microsomal esterification of estradiol and testosterone by a prototypical peroxisome proliferator. *Endocrinology*. 2001; 142: 3554-3557
33. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE: effect of statin therapy on early return of potency after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2007; 178: 613-616
34. Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K: Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: Systemic review of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2005; 88: 241-254
35. Billington CJ, Shafer RB, Morley JE: Effects of opioid blockade with nalmefene in older impotent men. *Life Sci*. 1990; 47: 799-805
36. Eri LM, Tveter KJ: Safety, side effects and patient acceptance of the antiandrogen Casodex in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1994; 26: 219-226

Erektile Disfonksiyon Tanı ve Değerlendirmesi

15

Selahittin ÇAYAN

Erkeklerde erektil işlev bozukluğu kişinin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye'de 40 yaş üstü erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansı % 33'tür. Erektile disfonksiyonun ciddiyeti değerlendirildiğinde; olguların %76,9'unda hafif, %16,3'ünde orta ve %5,7'sinde ağır düzeyde ereksiyon problemi saptanmıştır. Erektile disfonksiyon varlığı için belirleyici faktörler; yaş, diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz ve dislipidemi gibi ek medikal morbiditeler, aylık gelir düzeyi, yaşanılan bölge ve alt üriner sistem yakınmaları varlığıdır.

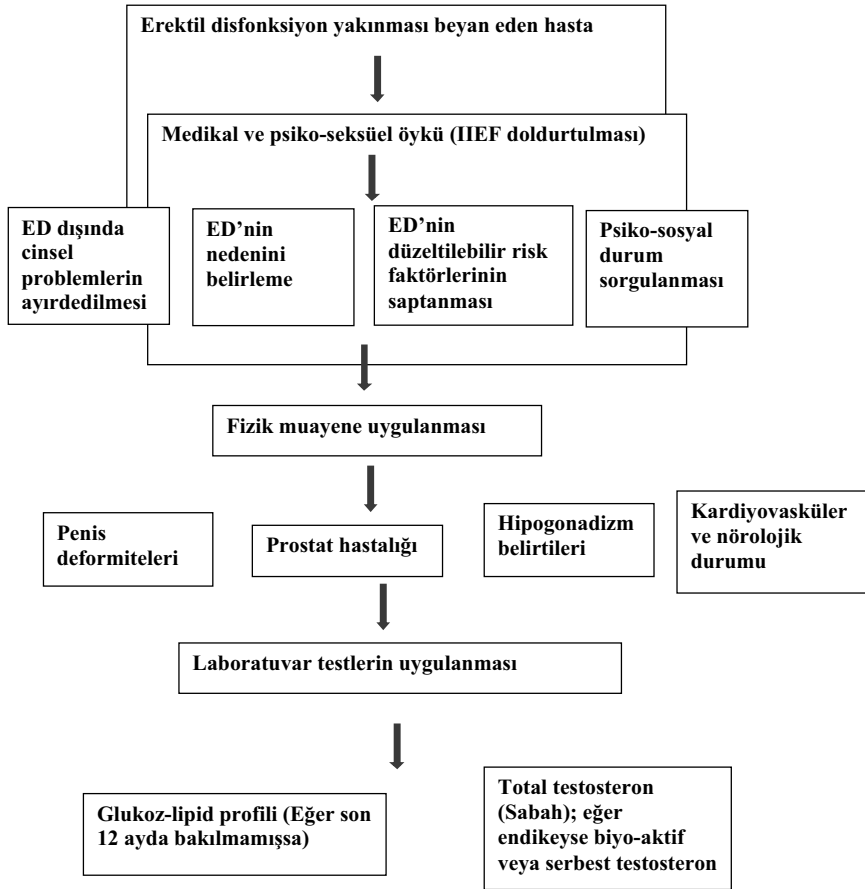
Erektile disfonksiyonda tanı koymak için gerekli değerlendirme; ayrıntılı tıbbi ve psiko-seksüel öykü, ereksiyon fonksiyonlarını sorgulayan bir standart sorgulama formu, fizik muayene ve gereğinde laboratuvar ve radyolojik testlerini içermelidir. Değerlendirme, hastanın tedavide beklentisine göre şekillendirilmelidir. Değerlendirmede görülmesi gereken tetkikler hastanın tedavi amacına yönelik olmalıdır. Tablo 1'de erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran bir hastada standart temel değerlendirme algoritmi özetlenmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzu kanıt düzeylerine göre erektil disfonksiyon tanı ve değerlendirmesinde öneriler tablo 2'te özetlenmektedir.

Öykü alınması:

Ayrıntılı alınan tıbbi ve psiko-seksüel öykü, tanısalla değerlendirmenin en önemli kısmıdır. Öykünün rahat bir ortamda alınması ve hastanın yakınmalarını anlatırken kendini rahat hissetmesi tanıya daha hızlı ulaşmayı kolaylaştıracaktır. Öykü, ereksiyon kalitesi, gece ereksiyonlarının varlığı, erektil işlev bozukluğunun süresi, ejakülasyon varlığı ve süresi, cinsel arzusunun düzeyi, önceki ilişkilerinde cinsel beraberliğin düzeyi ve kadın partnerin cinsel fonksiyonlarının sorgulanmasını da içermelidir. Ayrıca kadın partnerin de erkeğin cinsel fonksiyonları hakkında sorgulanması çok önemlidir. Kadın partnerden elde edilen yanıtlar erkeğin tedavisini yönlendirebilir.

Öykü sırasında elde edilen bulgularla erektil işlev bozukluklarının etiyolojik tipi hakkında fikir sahibi olunabilir. Örneğin gece ereksiyonlarının varlığı, erektil işlev bozukluğunun ani başlangıcı, anksiyete, korku gibi psikolojik problemlerin varlığı ve kadın partnerdeki sorunlar ilk olarak psikojenik kaynaklı erektil işlev bozukluklarını akla getirirken, gece ereksiyonlarının olmaması, bozukluğun ilerleyen zamanla görece artması, yaşlanma, diyabet ve damar hastalıkları gibi sistemik hastalık varlığında ilk olarak organik kaynaklı erektil işlev bozuklukları düşünölmelidir.

TABLO 1. Erektile disfonksiyon yakınması ile başvuran bir hastada standart temel değerlendirme algoritmi.



TABLO 2. EAU Kılavuzu kanıt düzeylerine göre ED tanı ve değerlendirilmesinde öneriler

	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi
Kapsamlı bir tıbbi ve cinsel öykü alınması gereklidir.	3	B
Geçerliliği kanıtlanmış sorgulama formu kullanımı ED alt tipini belirlemede ve tedavi etkisini karşılaştırmada yardımcı olabilir.	3	B
ED'nin başlangıç değerlendirmesinde fizik muayene, ED ilişkili tıbbi hastalıkların belirlenmesi açısından gereklidir.	4	B
Serum glukoz-lipid profili ve total testosteron düzeyini içeren rutin laboratuvar testleri, düzeltilebilir patolojilerin saptanması ve yaşam stili değişiklikleri ile önlenmesi açısından gereklidir.	4	B
Daha spesifik ileri tanı testleri sadece bazı durumlarda endikedir.	4	B

Fizik muayene:

Fizik muayenede genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistem hastalıklarını irdeleyebilecek organlardan göğüsler, saç kıllarının dağılımı, testisler ve penis dikkatli olarak incelenmelidir. Ürogenital organların fizik muayenesi sırasında peniste bir Peyronie hastalığı, pre-kanseröz veya kanseröz bir penis kanseri varlığı, rektal tuşede benign veya malign prostat hastalığı, testislerin hacimleri ölçümü ile bir hipogonadizm varlığı kolaylıkla anlaşılabilir. Ayrıca şüpheli bir endokrin hastalık düşünüldüğünde tiroid bezi muayenesi, vasküler hastalık olasılığında femoral ve pedal pulsasyon varlığı ve nörolojik bir bozukluk olasılığında genital ve perineal duyu incelenmelidir. Son 3-6 ayda kardiyolojik muayene geçirmeyen hastalarda bir kan basıncı ve nabız ölçümü uygulanmalıdır.

Sorgulama formları:

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak ereksiyon fonksiyonları daha objektif ve standart bir sorgulama formu ile değerlendirilebilir. Ereksiyon fonksiyonlarını sorgulayan çeşitli yöntemler olmasına karşın daha standart bir sorgulama formu olan uluslararası ereksiyon fonksiyonlarını sorgulama indeksi (IIEF) 15 soru ile erektil fonksiyon, orgazm fonksiyonu, cinsel arzu, cinsel ilişki yeterliliği ve genel memnuniyet olmak üzere 5 fonksiyonu değerlendirir. Bu form türkçeye çevrilmiş ve geçerliliği sağlanmıştır. Sorgulama formları ile etiyolojik tanı sağlanmaz, ancak mevcut problemin ciddiyeti hakkında bilgi sahibi olunur. Tablo 3'te gösterilen IIEF-6 soru ile elde edilen yanıtlara göre toplam skorun <10 olması durumunda ciddi (ağır) erektil disfonksiyon, 11-16 arası skor ile orta derecede erektil disfonksiyon, 17-21 arası skor ile hafif-orta derecede erektil disfonksiyon, 22-25 arası skor ile hafif erektil disfonksiyon varlığından bahsedilirken, toplam skorun ≥ 26 olması normal ereksiyon fonksiyonlarını gösterir.

Cinsel fonksiyonların ereksiyon fonksiyonları gibi diğer temel fonksiyonu olan ejakülasyon fonksiyonu da sorgulanmalıdır. Erektile disfonksiyon yakınması ile başvuran erkeklerde erken bo-

şalma, geç boşalma veya retrograd ejakülasyon sorunları gözlenebilir. Ejakülasyon fonksiyonu sorgulama formu tablo 4'te gösterilmektedir. Kısaltılmış şekliyle dört sorudan oluşan erkek cinsel sağlığı boşalma ölçeği (MSHQ-4) ile son 4 hafta içinde erkeğin boşalması ve boşalmaktan aldığı zevkle ilgili 4 soru içermektedir. Bu ölçekten alınan yanıtlarla ejakülasyon fonksiyonları değerlendirilebilmektedir.

Cinsel arzunun düzeyi ve yaşlanan erkekte semptomların sorgulandığı yaşlanan erkek semptom sorgulama ölçeği (AMS) 17 sorudan oluşan bir sorgulama formudur (tablo 5). Bu ölçek ile testosteron eksikliğine bağlı olabilecek psikolojik, somatik ve cinsel istek azlığı gibi fonksiyonlar değerlendirilir.

Laboratuvar testleri:

Uygun laboratuvar testleri; tam kan sayımı, idrar tahlili, açlık glukoz, lipid profili ve serum testosteron düzeyini ve gereğinde spesifik diğer testleri içermelidir. Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve gereğinde laboratuvar incelemesinden sonra erektil işlev bozukluğunun etiyolojisine göre daha kesin tanı koymak için ileri testlere geçilebileceği gibi, daha ileri tanısall yöntemlere başvurmadan tedavi seçeneklerine geçilebilir. Laboratuvar testleri hastanın yakınmaları ve saptanan risk faktörlerine göre daha organik kökenli faktörlerin ayrıntılı değerlendirmesi için aşağıdaki yöntemlere başvurulabilir (tablo 6):

Hormonal değerlendirme: Cinsel arzuda azalma ve özellikle gece ereksiyonlarında azalma yakınmasıyla başvuran olgularda başlangıç testi serum total testosteron düzeyi ölçülmelidir. Serum total testosteron düzeyinin sınırdaki olduğu olgularda tedavi kararı vermede serum albümin ve serbest testosteron düzeyi de ölçülerek biyolojik aktif testosteron düzeyi saptanmalıdır. Serum testosteron düzeyi düşük olgularda testosteron yerine koyma tedavisi yapılmalıdır.

Ek laboratuvar testleri prostat spesifik antijen (PSA), luteinizan hormon (LH) ve prolaktin ölçümü olabilir.

TABLO 3. Uluslararası ereksiyon fonksiyonlarını sorgulama indeksi (IIEF)-kısa.

Uluslararası Erektel Fonksiyon Ölçeği (IIEF)

Elinizdeki ölçek, ereksiyon (sertleşme) sorununun cinsel yaşama son 4 hafta içindeki etkilerini sorgulayan sorulardan oluşmaktadır. Soruların altındaki yanıtlardan size en uygun olan yalnız bir şıkkı, karşısındaki kutucuklar üzerinden işaretleyiniz. Sorular, sertleşme sorununun tam olarak değerlendirilmesi ve düzeltilmesi için doktorunuza yardımcı olacaktır.

Adı-Soyadı: **Tarih:**

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste (kamışta) sertleşme ne sıklıkta oldu?

Cinsel faaliyet olmadı	0
Hemen hepsinde (her zaman)	5
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
Bazen (yaklaşık yarısında)	3
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Hiç ya da hemen hemen hiç	1

2. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılmayla sağlanan sertleşmeler ne sıklıkta cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?

Cinsel uyarılma olmadı	0
Hemen hepsinde (her zaman)	5
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
Bazen (yaklaşık yarısında)	3
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Hiç ya da hemen hemen hiç	1

3. Son 4 hafta içinde cinsel ilişki girişimlerinde vajinaya (hazneye) giriş (duhul) ne sıklıkta mümkün oldu?

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	0
Hemen hepsinde (her zaman)	5
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
Bazen (yaklaşık yarısında)	3
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Hiç ya da hemen hemen hiç	1

4. Son 4 hafta içinde cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkta devam ettirebildiniz?

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	0
Hemen hepsinde (her zaman)	5
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	4
Bazen (yaklaşık yarısında)	3
Nadiren (yarısından çok daha azında)	2
Hiç ya da hemen hemen hiç	1

5. Son 4 hafta içerisinde cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	0
Aşırı zorlandım	1
Çok zorlandım	2
Zorlandım	3
Biraz zorlandım	4
Hiç zorlanmadım	5

6. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

Tam	5
Tama yakın	4
Orta derecede	3
Az	2
Çok az	1

Toplam Puanınız: / 30
Sertleşme sorununun ciddiyeti:

Hesaplama: Toplam 30 puan üzerinden elde edilen puana göre sertleşme sorununun ciddiyeti:

26-30 puan: Normal
22-25 puan: Hafif
17-21 puan: Hafif-orta
11-16 puan: Orta
10 ve altında puan: Ciddi

TABLO 4. Erkek cinsel sağlığı boşalma ölçeği (MSHQ-4).

Erkek Cinsel Sağlığı Boşalma Ölçeği (MSHQ-4)	
Elinizdeki ölçek, son 4 hafta içinde erkeğin boşalması ve boşalmaktan aldığı zevkle ilgilidir. Soruların altındaki yanıtlardan size en uygun olan bir şıkki işaretleyiniz. Vereceğiniz yanıtlar yalnız doktorunuz tarafından değerlendirilecektir. Sorular, sorununuzun tam olarak değerlendirilmesi ve düzeltilmesi için yardımcı olacaktır. Elinizdeki form	
Adı-Soyadı:	Tarih:
1. Geçen ay içinde, cinsel aktiviteleriniz sırasında ne sıklıkla ejakülasyon yapabildiniz veya boşalabildiniz? (Yalnız bir tek yanıtı işaretleyiniz)	4. Geçen ay içinde, eğer boşalma zorlukları çektiyse veya ejakülasyon yapamadıysanız bu size sıkıntı verdi mi? (Yalnız bir tek yanıtı işaretleyiniz)
Her zaman <input type="checkbox"/> 5	Boşalmada zorluğum olmadı <input type="checkbox"/> 0
Çoğunlukla <input type="checkbox"/> 4	Hayır, sıkıntı vermedi <input type="checkbox"/> 1
Bazen <input type="checkbox"/> 3	Biraz sıkıntı verdi <input type="checkbox"/> 2
Çok az bir kısımda <input type="checkbox"/> 2	Orta derecede sıkıntı verdi <input type="checkbox"/> 3
Hiçbir zaman <input type="checkbox"/> 1	Çok sıkıntı verdi <input type="checkbox"/> 4
2. Geçen ay içinde, boşalmanızın şiddeti veya gücünü nasıl değerlendirirsiniz? (Yalnız bir tek yanıtı işaretleyiniz)	Aşırı derecede sıkıntı verdi <input type="checkbox"/> 5
Her zaman olduğu gibi kuvvetliydi <input type="checkbox"/> 5	Değerlendirme (15 + 5 = 20)
Her zamankinden önemsiz miktarda az kuvvetliydi <input type="checkbox"/> 4	Toplam Puan: + =
Her zamankinden biraz az kuvvetliydi <input type="checkbox"/> 3	
Her zamankinden çok az kuvvetliydi <input type="checkbox"/> 2	
Her zamankinden çok çok az kuvvetliydi <input type="checkbox"/> 1	
Boşalamadım <input type="checkbox"/> 0	
3. Geçen ay içinde, boşaldığınızda gelen meninin miktarını veya hacmini nasıl değerlendirirsiniz? (Yalnız bir tek yanıtı işaretleyiniz)	
Her zaman olduğu gibi <input type="checkbox"/> 5	
Her zamankinden önemsiz miktarda az <input type="checkbox"/> 4	
Her zamankinden biraz az <input type="checkbox"/> 3	
Her zamankinden çok az <input type="checkbox"/> 2	
Her zamankinden çok çok az <input type="checkbox"/> 1	
Boşalamadım <input type="checkbox"/> 0	

Nokturnal penil tūmesans (NPT) testi: Penisle bağlanan bir aygıt yardımıyla uyku sırasındaki gece ereksiyonlarının şiddeti ve süresi kaydedilerek ereksiyon bozukluğunun etiyojisi belirlenebilir. Gece ereksiyonlarının sıklığı ve şiddetinde azalma veya kaybolma varlığında vasküler veya nörolojik kaynaklı bozukluk düşünülürken, NPT testinde sağlanan normal gece ereksiyonları (10 dakikadan daha uzun süren en az %60 rijidite)

varlığında psikojenik kaynaklı erektil işlev bozukluğu tanısı konulabilir.

İntrakavernozal injeksiyon ve stimulyasyon testi: Papaverin veya prostaglandin E₁ gibi farmakolojik ajanın kavernoza cisimciklere içine injeksiyonu ve sonrasında görsel veya elle penil uyarı ile ereksiyonun gözlenmesidir. İnjeksiyon sonrası 10 dakika içinde sağlanan ve en az 15 dakika boyunca

TABLO 5. Yaşlanan erkekte semptom sorgulama ölçeği (AMS).

AMS Sorgulama Formu

Aşağıdakilerden hangisi sizin şu anki şikayetlerinizi en iyi tarif etmektedir. Her yakınma için uygun olan kutuyu işaretleyiniz. Eğer belirtilen şikayet sizde bulunmuyor ise "yok" seçeneğini işaretleyiniz.

Şikayetler:	Skor:	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok Şiddetli
		1	2	3	4	5
1 Genel iyilik hissinde azalma (genel sağlık durumu, kendine dair hisler)						
2 Eklem ve kas ağrısı (Bel ağrısı, eklem ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı ve yaygın sırt ağrısı)						
3 Aşırı terleme (beklenmedik/ani terleme atakları, zorlanmadan bağımsız olarak sıcak basması)						
4 Uyku problemleri (uykuya dalmada zorluk, derin uyumada zorluk, erken uyanma ve yorgunluk hissi, yetersiz uyku, uykusuzluk)						
5 Uyku ihtiyacında artma, sık sık yorgun hissetme						
6 Alınganlık (Saldırganlık hali, küçük şeylerden kolay etkilenme, karamsarlık)						
7 Sinirlilik (Gerginlik, huzursuzluk, yerinde duramama)						
8 Endişe (panik hissi)						
9 Bedensel bitkinlik/Canlılığın kaybolması (Genel performans düşüşü, aktivite azalması, boş zamanlarında yaptığı aktivitelere ilginin azalması, daha az iş bitirme ve daha az şey elde etme hissi, faaliyet üstlenmek için kendini zorlamak zorunda kalma)						
10 Kas gücünde azalma (Güçsüz hissetme)						
11 Depresif ruh hali (Çökkünlük, üzgün olma her an gözleri dolacak gibi olma, motivasyon eksikliği değişken ruh hali, her şeyin boş olduğunu hissetme)						
12 En iyi zamanlarının geride kaldığı hissi						
13 Kendini tükenmiş ve dibe vurmuş hissetmek						
14 Sakal büyümesinde azalma						
15 Seks yapma gücü ve sıklığında azalma						
16 Sabah sertliği sayısında azalma						
17 Cinsel istekte/şehvete azalma (seksten alınan zevkte azalma, cinsel birleşme için isteğin azalması)						
Başka ciddi bir şikayetiniz var mı?		Evet <input type="checkbox"/>		Hayır <input type="checkbox"/>		
Eğer varsa belirtiniz _____						

ca süren rijid ereksiyon varlığında normal vasküler sistemin göstergesi olarak test pozitif kabul edilir. İntrakavernozal enjeksiyona rağmen yeterli ereksiyonun sağlanamaması (arteriyel kaynaklı) veya ereksiyon süresinin kısa olması (venöz yetmezlik) vasküler kaynaklı bir erektil işlev bozukluğunu düşündürür. İnjeksiyonlara bağlı belirgin yan etkiler; penil fibrozis, ekimoz ve nadiren priapizmdir.

Radyolojik yöntemler:

Vazodilatasyonun sağlanması için bir intrakavernozal ajan enjeksiyonu sonrası penil renkli Doppler ultrasonografi ile penisin arteriyel ve venöz hemodinamik yapısı hakkında fikir sahibi olunur. Her iki kavernoza arterde pik sistolik kan akımı hızının 30 cm/sn. üzerinde olması normal arteriyel sistemi

TABLO 6. Ayrıntılı testler ve öneri düzeyleri

TEST	ÖNERİ DÜZEYİ
VASKÜLER	
Dinamik infüzyon kavernozaometri ve kavernozaografi (DICC)	B
İntrakavernozal injeksiyon testi (ICI)	B
ICI ile renkli Doppler ultrasonografi	B
Arteriografi	C
Komputerize tomografi Anjiografi	D
Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI)	D
İnfrared spektrofotometri	D
Radyoizotop penografi	D
ODOVİZUEL SEKSÜEL STİMULASYON (AVSS)	
Bağımsız veya birlikte vasküler testler	C
Farmakolojik stimulasyonlu ve stimulasjonsuz	C
NÖROFİZYOLOJİK	
Noktürnal penil tümesans ve rijidite (NPTR)	B
Erektiometre/rijidometre	D
Bioteziometri	C
Dorsal sinir iletim hızı	C
Bulbokavernoz refleks süresi	B
Pletismografi/Elektrobioimpedans	D
Korpus kavernozaum elektromiyografi (CC-EMG)	C
Beynin MRI veya PET görüntülemesi (Odiovizuel stimulasyon sırasında)	D

gösterirken end-diastolik kan akımının 3 cm/sn. altında olması ve rezistif indeks (RI) > 0.8 varlığı normal venöz fonksiyon varlığını gösterir. Anormal bulgular varlığında vasküler sistem hastalığı düşünülür.

Penil renkli Doppler ultrasonografi ile şüphelenilen arteriyel yetmezliğin lokalizasyonu en iyi opak madde yardımıyla çekilen arteriografi ile gösterilir. Arteriografi eşliğinde genç erkeklerde görülen travmaya bağlı arteriyel yetmezlik tanısı konularak arteriyel neovaskülarizasyon operasyonu ile düzeltilebilmektedir. Yine penil renkli Doppler ultrasonografi ile şüphelenilen venöz yetmezlik tanısı ve lokalizasyonu en iyi kavernozaometri ve kavernozaografi ile gösterilir. Kavernozaografi ile venöz kollaterallerin lokalizasyonu belirlenerek uygun olgularda venöz cerrahi operasyonu uygulanabilir.

Kardiyovasküler sistem ve cinsel aktivite:

Erektile disfonksiyon yakınması ile başvuran erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların yüksek

prevalansta görülmesi nedeniyle öykü ve fizik muayeneyi içeren ilk değerlendirmede kardiyovasküler sistem ve cinsel aktivite ayrıntılı sorgulanmalıdır. Erektile disfonksiyonlu hasta kardiyak risk Princeton Konsensus raporuna göre 3 sınıfa ayrılır: Düşük risk, orta risk ve yüksek risk. Yüksek risk grubunda hastalarda cinsel aktivite tehlikeli bulunurken orta riske sahip hastalara stres testi uygulanmalıdır. Stres testini geçen hastalara ED tedavisi uygulanabilirken, stres testinde riskli bulunan hastalar kardiyolog tarafından ayrıntılı değerlendirilmelidir. Düşük risk grubundaki hastalara cinsel aktivite direkt başlatılabilir ve tedavi ihtiyacı olana direkt ED tedavisi verilebilir.

KAYNAKLAR

1. 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.

2. Burnett AL. Evaluation and management of erectile dysfunction. In Campbell's Urology, 2017; Vol 1, part 5, 643-68.
3. Hatzimouratidis K, Eardlay I, Giuliano F, Moncada I, Salonia A. EAU guidelines on male sexual dysfunction. European Association of Urology 2015.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. *J Urol*, 1994; 151: 54.
5. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1994; 281 (6): 537.
6. Davis-Joseph B, et al. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995 45(3): p. 498-502.
7. Ghanem HM, et al. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10(1): 108-10.
8. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, 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: 319.
9. Melman A, Fogarty J, Hafron J. Can self-administered questionnaires supplant objective testing of erectile function? A comparison between the International Index of Erectile Function and objective studies. *Int J Impot Res* 2006; 18:126-9.
10. Kendirci M, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, et al. Prevalence of male pelvic dysfunction: Results from the Turkish Society of Andrology male sexual health study group. *Andrology*, 2013; 1-6.
11. National Institute of Health. Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*, 1993; 270: 83.
12. Kessler WO: Nocturnal penile tumescence. *Urol Clin North Am*, 1988; 15: 81.
13. Sikka SC, et al. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med* 2013; 10(1): 120-9.
14. Glina S, et al. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/ cavernosometry). *J Sex Med* 2013; 10(1): 111-4.
15. Nehra A, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(8): 766-78.

Erektile Disfonksiyonunun Güncel Cerrahi Tedavisi 16

Fuat KIZILAY, Barış ALTAY

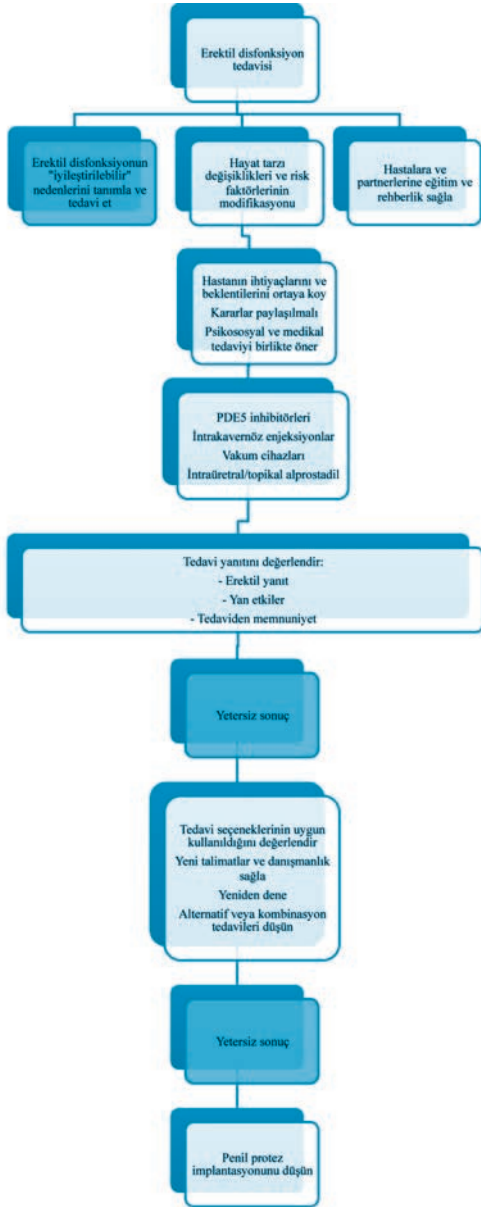
Erektile Disfonksiyona Genel Bakış, İnsidans, Tedavi Seçenekleri

Erektile disfonksiyon (ED), tatminkâr cinsel ilişkiye izin veren ereksiyonu sağlama ve/veya sürdürmedeki yetersizlik olarak tanımlanmaktadır. Prematür ejakülasyondan sonra en sık görülen cinsel bozukluktur. Yaşla birlikte sıklığı artmaktadır ve insidansı, 30-39 yaş aralığında %2-28.9, 70-80 yaş aralığında ise %41.9-83'dür. ED, vasküler, nörojen, anatomik, hormonal, ilaç-kaynaklı ve/veya psikolojik nedenli olabilir.

Son yıllarda penil ereksiyon mekanizmasının daha iyi anlaşılması, ED tedavisinde efektif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayarak ED tedavisinde devrim yaratmıştır. Son dört dekadta ED tedavisinde meydana gelen üç köşetaşı olay, 1973'de rijid (yapay) penil ereksiyona olanak sağlayan şişirilebilir penil protezlerin (ŞPP) geliştirilmesi, bir dekad sonra, hastalar için ilk defa gerçek bir medikal tedavi seçeneği olan fentolamin ve papaverin gibi intrakavernozal vazodilatör ajanların keşfi ve 1990'ların sonunda ED'si olan erkeklerin ilk basamak tedavisi olarak kabul edilen ve ilk etkin oral tedavi ajanı olan bir fosfodiesteraz tip

5 inhibitörü (PDE5i) olan, sildenafilin sitratın sunulmasıdır. Tedavi seçenekleri, hasta ve partnerinin memnuniyeti, yaşam kalitesi sorgulama formları ve tedavinin güvenilirlik ve etkinliğine göre değerlendirilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU), ED tedavisi için bir algoritma oluşturmuştur (**Şekil 1**).

Birinci basamak farmakolojik tedavi ajanı olan PDE5i'ler başarısız olduğunda, ikinci basamak tedavi seçenekleri, intrakavernozal enjeksiyonlar, vakum cihazları ve intraüretral alprostadil tedavileridir. Birinci ve ikinci basamak tedavi seçeneklerinden oluşan medikal tedavi, yaşam kalitesini ve erektil fonksiyonu belli bir oranda iyileştirebilir ancak, literatürde hastaların %80'inin bu tedavileri bıraktığı belirtilmektedir. Sıklıkla medikal tedavilerin başarısız olmasından sonra uygulanan cerrahi tedavi yöntemleriyle, maliyetleri yüksek olmasına rağmen, yüksek hasta ve partner memnuniyet oranları sağlanmaktadır. Şimdiye kadar cerrahi tedavi dışında birçok tedavi yöntemi geliştirilmiş ve kullanılmaktadır ancak, sonuçları tartışmalıdır. Başlıca cerrahi tedavi seçenekleri, penil venöz cerrahiler, arteriyel revaskülarizasyon teknikleri ve penil protez implantasyonlarıdır.



Şekil 1. Avrupa Üroloji Derneği'nin, ED için oluşturduğu tedavi algoritması.

Venöz Ligasyon Cerrahisi

ED'yi tedavi etmek için kullanılan venöz girişimlerin birçoğu korporeal veno-oklüzif disfonksiyonun (KVOD) patofizyolojisinin anlaşılmasından önce ge-

TABLO 1. Tanımlanan venöz ligasyon yöntemleri

KVOD cerrahisi ve yöntemleri
Yüzeysel dorsal ven ligasyonu
Derin dorsal ven ligasyonu/eksizyonu
Krural ven ligasyonu
Krural plikasyon/ligasyon
Derin dorsal ven arteriyalizasyonu
Kavernozal ven arteriyalizasyonu
Spongiyolizis
Perikavernozoplasti
Terapötik embolizasyon
Yukarıdakilerin kombinasyonu
Ekstraperitoneal laparoskopik penil ven ligasyonu

KVOD: Korporeal veno-oklüzif disfonksiyon

liştirilmiştir. KVOD'un yıllar önce düşünüldüğü gibi "venlerden aşırı kaçak" sonucu değil, endotelial disfonksiyon ve penis düz kas hasarı sonucu geliştiği üzerinde günümüzde fikirbirliği vardır. Bugün, bu patolojilerin, ekstrakorporeal venlerin cerrahi ligasyonu ile düzelmeyeceğini bilmekteyiz. Örneğin, hiperkolesterolemi ve arteriyosklerotik kaynaklı iskemi, trabekülün fibroelastik komponentindeki değişikliklerin nedeni olabilir. Tablo 1'de, tanımlanan tüm venöz ligasyon yöntemleri listelenmiştir.

3. Uluslararası Seksüel Tıp Konsültasyonu'na göre artık, "penisin venöz çıkışını sınırlamak üzere uygulanan penil venöz rekonstrüktif cerrahi önerilmemektedir". Bu konudaki tartışmalar cerrahi sonuca odaklanmaktadır ve uygun hasta ve operasyon tekniği seçimi tam olarak tariflenmemiştir.

Penil Revaskülarizasyon

1973'de Çek cerrahlar Michal ve arkadaşları, Michal I adlı ilk penil revaskülarizasyon cerrahi tekniğini tarif etti. Yıllar sonra, korporaya direkt yapılan anastomoz terk edildi ve mikrocerrahi teknikler, inferior epigastrik arterden (İEA) dorsal damarlara (dorsal ven ve arter) anastomozu mümkün kıldı. Çalışma gruplarının heterojenitesi ve karışıklığı nedeniyle sonuçları karşılaştırmak ve literatürde bir sonuca varmak oldukça zordur.

Koroner arter stentleri, iskemik kalp hastalığı tedavisinde çığır açmıştır.

PDE5i'ye yanıt vermeyen ED hastalarında pelvik anjiyografi pilot çalışmasında (PANPI), koroner arterlerin, sağ internal pudental arterle %52, sol internal pudental arterle %60'lara varan oranlarda benzerlik gösterdiği bulunmuştur. PDE5i'ye kısmi yanıt veren erkeklerde ED tedavisi için zotarolimus-kaplı periferel stent sistemlerinin kullanıldığı ZEN çalışması, 2009'da başlatıldı ve insanlarda yapılan ve ED'de stent kullanımıyla ilgili ilk çalışmadır. Yetersiz ereksiyonda erkek pudental arter darlığı insidansı çalışmasında (IMPASSE; NCT01341483), diyagnostik anjiyografi yapılan şüpheli veya bilinen koroner arter hastalığı (KAH) veya periferel arter hastalığı olan erkeklerde ereksiyonla ilişkili arterlerde aterosklerozun anjiyografik bulguları değerlendirilmiştir.

Yaşlı hasta grubunda vasküler etyoloji, ED için oldukça önemlidir. Venöz ED ise en sık karşılaşılan alt tipidir. Venö-oklüzif disfonksiyonu olan hastalarda, selektif embolizasyon tedavisiyle uygulanan endovasküler tedavinin, ED tedavisinde etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Herwig ve Sansalone, sildenafil kullanan erkeklerde venöz kaçağa bağlı ED'nin tedavisinde aero-blok bir teknik kullanarak etoksisklerol slerozan ajanı kullanılarak pelvik ven embolizasyonunun etkinliğini değerlendirmiştir. Bu yeni pelvik veno-ablasyon tekniğinin, etkin, minimal invaziv ve maliyet-etkin bir yöntem olduğu ortaya konmuştur. Tüm hastalar, daha önce kullandıkları dozda PDE5i'ye gerek duymadan cinsel ilişkiye girebilmekteydi. Bu yeni yöntem, PDE5i kullanmaya engel durumu olan, oral tedaviyi maddi olarak karşılamaya imkânı olmayan veya PDE5i'ye yanıtız hastalarda önemli bir alternatif olabilir.

Hasta Seçimi ve Planlama

Mikrocerrahi teknik kullanılarak yapılacak penil revaskülarizasyon için ideal hasta, sistemik endotelial disfonksiyonu olmayan, fokal endotel disfonksiyon öyküsü olan genç bir erkek hastadır. Pudental arter hasarına neden olan künt pelvik travma öyküsü, genellikle etyolojiden sorumlu-

dur. Alcock kanalından geçen iskiopubik ramusa yakın anatomik komşulukları nedeniyle distal internal pudental arter, ana penil arter ve proksimal kavernozaal arterin etkilenmesi muhtemeldir. Hasta hazırlığı, farklı merkezlerde değişmektedir. Hazırlık, tam muayene, psikolojik değerlendirme, laboratuvar testleri, renkli doppler ultrasonografi, dinamik infüzyon farmakolojik kavernozaometri ve kavernozaografi ve selektif internal pudental arteriyografi veya dijital subtraksiyon anjiyografii içermektedir. Doppler ve arteriyografi arasında bazı uyumsuzluklar gösterilmiştir ve bunların, revaskülarizasyon için gerçek adayların sayısını azaltabileceği bilinmektedir. Diyabeti, hipertansiyonu, sigara kullanımı, hiperkolesterolemisi, nörolojik ED'si, psikiyatrik hastalıkları, Peyronie hastalığı, prematür ejakülasyonu ve korpora-oklüzif disfonksiyonu olan hastalar dışlanmalıdır.

Girişim Tipleri ve Gereççeleri

Birçok teknik tariflenmiş ve başlıca İEA, penil revaskülarizasyon cerrahisi için yeni arteriyel akımı sağlamak için kullanılmaktadır. Üç farklı teknik, günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır:

1. İEA'nın dorsal penil arterlere anastomozu (uç-uç ve uç-yan).
2. İEA'nın derin dorsal ven ve derin dorsal artere anastomozu (arteriyo-venöz şant).
3. İEA'nın ek proksimal ve/veya distal ven ligasyonu ile birlikte derin dorsal vene ligasyonu.

Geçmişte, koroner arter hastalığı için bypass cerrahisinin başarısı, arteriyo-venöz ED'den yakınan erkeklerde tıkalı arterlerin bypass edilmesinin normal erektel fonksiyonu sağlayacağını düşündürmüştür. Bu cerrahinin amacı, tıkalı distal internal pudental/ana penil kavernozaal arterleri bypass etmek ve donör İEA'dan artmış sistolik perfüzyon basıncı ve kan akımını alıcı dorsal penil artere ulaştırmaktır. İdeal olarak, artmış dorsal arter sistolik perfüzyon basıncı ve kan akımı, dorsal penil arter ve kavernozaal arterler arasındaki perforan dallarla, kavernozaal artere bağlanacaktır.

Bu prosedürleri uygulayan en deneyimli ürologlardan birisi olan Irwin Goldstein, Fotoğraf 1'

de gösterildiği gibi uç-uç İEA-derin dorsal arter anastomozunu, 1.500 vakayı aşan serisinde uygulamıştır.

Revaskülarizasyon Yöntemlerinin Sonuçları

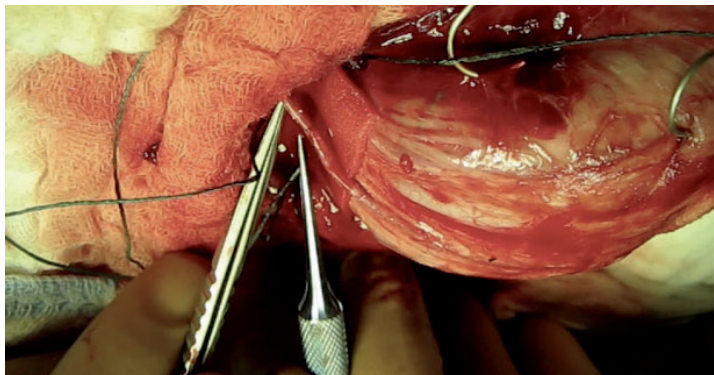
Az sayıda vaka serisi 2003'ten bu yana yayınlanmıştır. Bu çalışmaların çoğunun, değişken dahil etme ve çıkartma kriterleri, kısa takip süreleri olması ve takipte valide edilmiş yöntemlerin olmaması nedeniyle handikapları vardır. Subjektif başarının değerlendirilmesi için en iyi enstrüman, 1997'den beri mevcut olan, Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi'dir (IIEF). Bu, EAU ve Amerika Üroloji Derneği (AUA) kılavuzlarını yansıtabilir. AUA, bu cerrahinin etkinliğinin kanıtlanmadığını ve tartışmalı olduğunu, çünkü, seçim kriterleri, sonuç ölçümleri ve mikrocerrahi tekniklerin objektif veya standart olmadığı, görüşündedir. EAU ise, pelvik veya perineal travmalı genç hastalarda, cerrahi penil revaskülarizasyonun, %60-70 uzun dönem başarıya sahip olduğu ve lezyonun, penil dupleks doppler çalışmayla ortaya konulması ve penil farmakoarteriyografi ile konfirme edilmesi gerektiği, görüşündedir. Sonucun değerlendirilmesi için karşılaştırmalı, prospektif, randomize çalışma bulunmamaktadır.

En geniş güncel retrospektif serilerden birisi Kawanshi ve arkadaşlarına aittir. Eski tarihli olmasına ve 1996 kılavuzlarını temel almasına rağmen, renkli doppler dupleks çalışma ve uzun takip süresiyle, arteriyojenik ED'si olan 51 hastalık

bu çalışma diğer retrospektif serilerden farklıdır. Kan akımının açıklığı, renkli akım dupleks doppler ile objektif olarak değerlendirilmiştir. Ortalama (standart deviasyon) subjektif tahmini etkinlik oranı, 3 yıllık takip sonrası %85.9 ± 6.3 ve 5 yıldan sonra %67.5 ± 10.7'dir. Ortalama objektif tahmini etkinlik oranı ise, 3 yıllık takip sonrası %84.9 ± 7.3 ve 5 yıldan sonra %65.5 ± 13.5'dir.

Mikrovasküler arteriyel bypass uygulanan 71 hastanın ortalama 34.5 ± 18 ay takip edildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada, penil rijidite, analog bir skalayla ölçülmüştür. PDE5i ile veya on-suz ortalama preoperatif ve postoperatif penil rijidite ölçümleri, sırasıyla, %41, %77 ve %71 ve %90.8'di. Cerrahiden sonra, IIEF skoru, ortalama 35.5'den 56.2'ye ve erektil disfonksiyon domain 14.8'den 23.8'e yükselmiştir. Aynı çalışma, tatmin derecesini, Erektile Disfonksiyon Tedavi Tatmin Envanteri'ne (EDITS) göre yüksek olarak belirtmiştir.

Babaei ve arkadaşları tarafından yayınlanan sistematik bir derleme ve meta-analizde, farklı penil revaskülarizasyon yöntemlerine tâbi tutulan hastaların dahil edildiği 46 çalışma değerlendirildi. Ortalama 50 aylık bir takipten sonra, genel başarı oranı %50 civarındaydı, %30'u spontan ereksiyon, %20 'si farmakolojik olarak uyarılan ereksiyon (parsiyel yanıt) bildirdi. Hastaların yaklaşık %50'sinde uzun dönemde başarısızlık bildirildi. Ayrıca, başarı ile operasyondan sonra geçen süre arasında önemli bir korelasyon mevcuttu (risk oranı [OR], 3.6; %95 güven aralığı [CI], 2.8-5.6). Tüm serilerde, takip süreci uzadıkça, başarı oranı azalma eğilimindeydi. Son olarak, yaşın etkisi en fazlaydı; 30 yaşından kü-



Fotoğraf 1. Uç-uç inferior epigastrik arter-derin dorsal penil arter anastomozu.

TABLO 2. Penil revaskülarizasyon serilerinin verileri (11).

Çalışma	Hasta sayısı	İşlem	Yaş	Takip (aralık)	Başarı (yardımsız)	Başarı (yardımlı)	Genel cinsel ilişki	Notlar
Depalma 1997	12	Dorsal arter	Yok	33 (12-48)	%27	Yok	Yok	
Lukkarinen 1997	24	V5 6 Hauri 4 F-F14	Yok	Yok	%46	%33	%77	Operasyon sırasındaki yaşın sonuçlara etkisi yok
Manning 1998	62	Virag 7 Hauri 55	48 (19-70)	41 (18-72)	%34	%20	%54	Açıklık: %92
Manning 1998	42	DDVA (Mannheim)	Yok	Yok	%31	%26	%57	<50 yaşında, %83 başarı
Vardi 2002	61	Yok	20-50	60 (24-120)	%48	Yok	Yok	KVOD başarı: %64, Art. Dx. başarı: % 44
Kawanishi 2004	51	Hauri 26 Furlow 23	21-49	36-60	Yok	Yok	%85.3 (3 yıl) %65.5 (5 yıl)	Teknikler arasında fark yok
Munarriz 2009	71	Dorsal arter	18-54	8-80	%77	%90.8	Yok	Depresyonu ve genel tatmini iyileştirir

KVOD: Korporal veno-oklüzif disfonksiyon

çük hastalarda başarı oranları, büyük olanlara göre daha iyiydi (OR, 37; %95 CI, 2.2-6.4; $P=0.001$).

Periferik arteriyel hastalığa sekonder internal pudental arterin balon dilatasyonu, bildirilen yeni yöntemlerden birisidir. Babaev ve Jhaveri, prelinar çalışmalarında, internal pudental arterin balon dilatasyonu sonrasında, erektil fonksiyonda önemli düzelme olduğunu göstermişlerdir. Pudental artere farklı boyutlarda ilaç-kaplı stentler yerleştirilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Tüm hastalar aynı gün taburcu edilmiş ve takip sürecinde erektil fonksiyonda düzelme olduğunu belirtmişlerdir. Tablo 2'de penil revaskülarizasyon serileri özetlenmiştir.

Komplikasyonlar

Penil revaskülarizasyon sonrası hastalarda %25 oranında komplikasyonlar meydana gelir. Glans hiperemisi, en sık görülen komplikasyondur. Hastaların %25 kadarında inguinal herni ve postope-

ratif hematoma meydana gelebilir. Anastomozda travmatik bir kopma, en sık cerrahiden sonraki birkaç hafta içinde olabilir. Diğer muhtemel komplikasyonlar, dorsal sinirlerin hasarına bağlı azalmış penil duyum, penil ağrı ve penis boyunda kısalmadır. Munarriz ve arkadaşları, 71 erkeğin 20'sinde penis boyunda kısalma ve 71 erkeğin 18'inde penil duyumda azalma saptamıştır. Ayrıca donör İEA'dan çıkan, aberran bir obturator arterden kaynaklanan bir penil arter şant sendromu vakası bildirilmiştir. Bu hasta, anastomozu patent olmasına rağmen hâla ED'den yakınmaktaydı.

Penil İmplant Cerrahisi

Oral PDE5i ve intrakavernozal vazoaaktif ajanların kullanılmasına rağmen, tedaviye yeterli yanıt vermeyen, yan etkilerden rahatsızlık duyan veya problemlerine kalıcı çözüm isteyen hastalar için penil protez implantasyonu yerinde ve kalıcı bir çözümdür.

PDE5'i'lerin 1998'de medikal pazara girmesiyle implant oranlarında ciddi bir azalma olmuştur, ancak son dönemlerde implant uygulanan hasta sayısında artış gözlenmektedir. Bu yazıda, penis protez tiplerine, hasta seçimi, implant prosedürlerinin teknik yönlerinden, preoperatif ve postoperatif bakım, peroperatif komplikasyonlar ve hasta ve partner memnuniyeti sonuçlarına değinilecektir.

Penis Protez Tipleri

ED'yi düzeltmek amacıyla penise ilk yapay cihazın yerleştirilmesi işlemi 1936'da Bogaras tarafından, bir abdominal pedikül greftini tüp şeklinde kullanarak, ampute bir penisi rekonstrükte etmesiyle gerçekleştirilmiştir. Günümüzde kullanılan iki tip penis protez mevcuttur: şişirilebilir ve bükülebilir protezler. Her ikisinin de avantajları ve dezavantajları vardır ve günümüzde Kuzey Amerika ve Avrupa'da ŞPP'ler daha sık kullanılmaktadır ve Güney yarımkürede de ŞPP'lerin kullanımında artan bir oran vardır. Oberlin ve arkadaşları, Amerika'da, 2003-2012 arasındaki 10 yıllık süreçte, ŞPP'lerin, bükülebilir protezlere oranının, on iki katına çıktığını bildirmiştir.

Şişirilemeyen penis protezler, semirijid çubuk veya bükülebilir protezler olarak adlandırılabilir. Genellikle, silikon veya poliüretan bir kılıfla birlikte, bir çift spiral tel çekirdekten oluşurlar ancak, tel yerine, merkezi bir yayla birarada tutulabilen, eklemli polietilen eklemli segmentleri (toplar ve

soket eklemler) olan ve mekanik cihaz olarak sınıflandırılan AMS Spectra™ gibi modelleri de vardır (fotoğraf 2).

Bu dizayn, pozisyonel hafızaya olanak tanır, kullanılmadığında protezin gizli kalmasını ve ilişki sırasında yeterli sertlikte olmasını sağlar. Coloplast Genesis™ (fotoğraf 3) kendi antibiyotiğiyle cihazın hazır olmasını sağlayan hidrofilik bir kaplamayla kaplıdır.

Dünyada kullanılan diğer semirijid penis örnekleri, Jonas ESKA Protez (Almanya), Virilis I ve II implantlar (İtalya), Silimed Penis Protez (Brezilya), HR Penis Protez (Brezilya), Shah İmplant (Hindistan) ve Promedon Tüp Protezlerdir (Arjantin). Bu protez tipleri genellikle, sınırlı bir uzunluk ve çapa sahiptir ancak, kısaltılabilir ve proksimal silindire uçlarına eklenen uzatıcılarla uzatılabilir özelliğindedir. Şişirilmeyen protezler, şişirilenlere göre genellikle daha ucuzdur ve rezervuar veya pompa yerleştirmeye gerek olmadığı için, subkoronal, infrapubik veya skrotal insizyonla uygulanabilen yerleştirme işlemleri daha kolaydır. Parmak veya el becerisi kısıtlı olan, kas hastalığı olan ve hareket kısıtlılığı olan hastalar için uygun bir seçenek olabilir. Diğer yandan, bükülebilir protezler sert bir penise neden olduğu için, gizlenmesi zor olabilir, bazı hastalar bu durumdan rahatsızlık duyabilir, ürolojik endoskopik işlemleri (ör, transüretal prostat rezeksiyonu [TURP], üreteroskopi) daha zor hâle getirebilir ve uzun dönemde penis derisinde deformasyona ve incelme neden olabilir.



Fotoğraf 2. AMS Spectra™

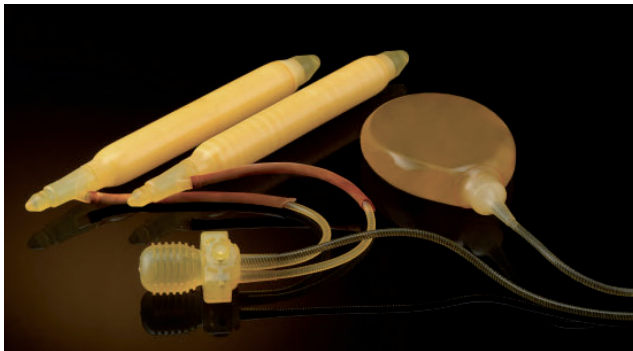


Fotoğraf 3. Coloplast Genesis™

ŞPP'ler normal ereksiyonu uyarmak üzere geliştirilmiştir ve yakın zamandaki çoğu tartışmalar, araştırmalar ve üretim geliştirmeleri bu tip protezler üzerinde yoğunlaşmıştır. Skrotuma yerleştirilen bir pompaya bağlanan, korpus kavernozauma yerleştirilen bir çift silindirden oluşurlar. Pompa birkaç kez sıkılıp serbest bırakıldığında, fizyolojik ereksiyon sırasında korpus kavernozumda kan göllenmesini taklit eden şekilde, silindirler steril salin ile dolarlar. Mevcut iki tip şişirilebilir cihaz vardır: iki parçalı ve üç parçalı protezler; aralarındaki fark, flask durumda salin solüsyonunun depolandığı kompartmandır. İki parçalı cihazlar, her bir silindirin sonunda veya pompaya eklenen küçük bir rezervuara sahipken, üç parçalı protezlerin "üçüncü" elemanı, genellikle retrovezikal veya peritoneal boşluğa yerleştirilen pompaya bağlanan daha büyük rezervuarlarıdır. Bu nedenle, bunlarla elde edilen rijidite ve genişlik, flask ve erekte durumlarda penisin görüntüsündeki fark gibi daha iyidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde iki ŞPP üreticisi vardır: Coloplast (Minneapolis, MN) ve American Medical Systems (AMS) (Minnetonka, MN). AMS Ambicor™, bir çift silindir ve silikon elastomerlerden oluşan bir pompadan oluşan, iki parçalı, önceden doldurulmuş ve bağlanmış bir ŞPP'dir. Silindirler ve pompa, üretim aşaması sırasında önceden bağlanmıştır ve sistem steril salinle doldurulmuştur. Birkaç sıkımdan sonra, pompa, her bir silindirin sonunda yerleşen küçük rezervuarlardan silindir gövdelerine solüsyonun transferini sağlayarak ereksiyonu sağlar.

AMS tarafından üretilen üç parçalı ŞPP olan AMS 700™ serisinin üç tipi vardır: AMS 700™ LGX,

AMS 700™ CX ve AMS 700™. Fark, silindir diazıdır fakat, tümü, anevrizmal dilatasyonu azaltan perilen ile kaplıdır. CXR'in daha dar bir tabanı vardır ve CX'e göre daha kısa parçalara sahiptir ve her ikisi de içte elastik silikon, orta tabakada sentetik dokuma likra ve dış tabakada silikon olmak üzere üç tabakalı bir dizayna sahiptir. İç tabaka, rijiditeyi sağlamak üzere sıvıyla dolar, orta tabaka, silindirlerin kontrollü genişlemesine izin verir ve dış tabaka protez etrafında kapsül oluşmasını sağlar. CX ve CXR'de orta tabaka, uzunlamasına değil ama enine genişlemeye olanak sağlayacak şekilde, tek yönlü dokunmuştur. AMS 700™ CX, tüm hasta gruplarında tatminkâr sonuçlar sağlasa da, CXR, daha dar silindirlerinden dolayı, korpus kavernozumun ancak 10 mm'ye kadar dilatasyonu yapılabilen, korpus kavernozumunda ciddi skarlı olan hastalar (ör, daha önce enfekte olan bir protezin çıkarılmasından sonra reimplant, yaygın Peyronie hastalığı, priapizm sonrası) için daha uygundur. AMS 700™ LGX'in dakron-likra yapıdaki orta tabakası, hastanın anatomisine bağlı olarak, silindirlerin hem enine hem de boyuna %20'ye kadar genişlemesine olanak sağlayan iki yönlü bir dokumaya sahiptir. Öteyandan, LGX modeli, bu protezle sağlanandan daha fazla sertliğe ihtiyaç duyulduğu için, Peyronie hastalığı bulunan hastalar için uygun değildir. AMS 700™ penis protez serileri başka dizayn iyileştirmelerini içerir ve bazı modeller şu özelliklere sahip olabilir: implant işlemini kolaylaştırmak için önceden bağlanmış silindir ve pompalar; dayanıklılığı artırmak için Conceal™ düşük profilli perilen rezervuar kaplaması; hastalar için en uygun boyutu sağlayan 0.5 ile 7.5



Fotoğraf 4. AMS 700 InhibiZone™



Fotoğraf 5. Coloplast Titan OT

cm arasında değişen 0.5 cm'lik Snap-Fit™ arka tip genişleticiler; kolay şişirmeyi sağlayan tek dokunuşlu MS (bir kere sıkılabilir) pompa ve kendinden şişmeyi engelleyen kilit valfi. Bu protez sınıfı ayrıca çok önemli bir özelliğe sahiptir: bir antibiyotik tedavisi olan InhibiZone™ (fotoğraf 4).

Bunlar, piyasadaki antibiyotik kaplı tek ŞPP'lerdir. Bu cihazların yüzeyi, özellikle *Stafilokokus epidermidis* ve *Stafilokokus aureus* olmak üzere, cerrahi sonrası bakteriyel çoğalmayı önlemek için, protezin dokuya bitişik kısmında uygun dozlarda rifampisin ve minosiklin içerirler. Her iki ilaç da yüksek oranda dokulara nüfuz eder ve rifampisin ve minosiklin düzeyi, sırasıyla 1 ve 7 gün sonra azalır.

Coloplast tarafından üretilen üç parçalı ŞPP, Titan™ olarak adlandırılır ve iki versiyonu vardır: Titan™ OTR-One-Touch-Release (fotoğraf 5) ve Touch.

Yukarıda bahsedilen AMS 700™ ile benzer dizayna sahiptirler fakat bazı farklılıklar vardır. İlk olarak, Coloplast implantlar, silikonla kıyaslandığında, daha fazla aşınma direncine ve gerilim gücüne sahip Bioflex™ adında inert bir aromatik poliüretan polimerden yapılmışlardır. Titan'ın rezervuarı, önceki versiyona göre yerleştirilmesi daha kolay olan bir yonca yaprağı konfigürasyonuna sahiptir. Giriş borusu, yerleştirilmeyi daha kolay hale getirecek şekilde silindirden sıfır derecesyle çıkar ve pompaya önceden bağlanmış olan

silindirler, dar tabanlı bir şekildedir. 2014'ün ilk çeyreğinde, Coloplast, cihazın kolay sönmeye izin veren ve kendinden şişmeyi önleyen Lock-Out™ valfe sahip, One-Touch Release™ pompanın daha küçük bir versiyonu olan Touch™'u üretti. Ayrıca, Colplast'ın cihazları AMS'ninkilerden, penil protez enfeksiyonlarını azaltmak için kullanılan yöntem bakımından farklıdır. Antibiyotik karışımının yerine, Coloplast protezleri, artmış lubrikasyonu ile in vitro bakteriyel adheransı azalttığı gösterilen yoğun bir hidrofilik kaplamaya sahiptir. Hidrofilik kılıf ayrıca, antibiyotikleri doymuş solüsyondan emerek, çevre dokulara enfeksiyonu azaltmak için 24-72 saatin üzerinde uygulayabilir. İmplant cihazlarını kaplamak için seçilen antibiyotikler merkezlere göre değişiklik gösterebilir, bazıları, gentamisin ve basitrasin, bazıları da gentamisin ve rifampisin kombinasyonunu önerir.

Hasta ve İmplant Seçimi

Penil protezlerin cerrahi implantasyonunun, diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda, diğer tedavilerin önerildiği ve hasta tarafından reddildiği veya diğer tedaviler için kontrendikasyonların olduğu durumlarda ED için bir üçüncü basamak tedavi olduğu üzerinde bir fikirbirliği vardır. Bu tedaviler, PDE5i'leri ile oral tedavi, vakum erektezyon cihazları, şok dalga tedavisi, intrakavernöz

enjeksiyonlar (alprostadil, papaverin, fentolamin ve kombinasyonları) ve intraüretral alprostadildir.

Penil implant için uygun olan hastalar, tam bir sistemik medikal, psikolojik ve seksüel anamnezle değerlendirilmelidir ve kendisi ve mümkünse partneri, mevcut protez tipleri, yönetimleri ve maliyetleri; enfeksiyon ve erozyon ihtimali ve sonuçları, mekanik arıza ve gerekebilecek reoperasyonlar; penil kısalmaya da neden olabilecek normal, flask ve erekte penisteki değişiklikler ve silindirlerin olduğu yerde artan skar dokusuna bağlı cihazın çıkarılması durumunda uygulanabilecek diğer tedavi yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastanın, penil proteziyle ilgili gerçekçi beklentiler içinde olması çok önemlidir, penis duyumu, cinsel istek ve ejakuluar fonksiyonlar, prosedür sonrası en az değişen unsurlar olmakla birlikte, tam potent olduğu zaman post-implant penis boyu, doğal ereksiyon durumuna göre biraz daha kısa olabilir. Ayrıca, fizyolojik ereksiyonun aksine, prostetik ereksiyon, glansın boyutunda artışa neden olmayacaktır. Özellikle üç parçalı protezlerle penis çapı, doğal ereksiyona göre daha fazla olabilir ve hastaya, kadında maksimum cinsel tatminden sorumlu olan penil rijiditenin uzunluktan çok çapla ilişkili olduğu anlatılmalıdır. Postoperatif dönemde hastalar penis uzunluğundan yakınır, protezin günlük şişirilmesinin korporal dilatasyon sağlayabileceği ve sonrasında daha uzun silindirlerle cerrahi olarak değişim yapılabileceği söylenebilir. Penil protez implantasyonu için aday olan birisinin, genel sağlık durumunun iyi olması, psikolojik açıdan stabil ve ayrıntılı bilgilendirilmiş (mümkünse cerrahi için bir onam formu ile) olması gereklidir. Hastaların durumlarını tıbben iyi değerlendirmek için, intrakorporal farmakolojik ajan enjeksiyonuyla birlikte penil renkli doppler sonografi, özellikle hastanın ED'sinin başlıca psikojenik olduğu düşünüldüğünde kullanılan nokturnal penil tümesans testi, ED şiddetini objektif olarak ölçmek için uyarlanmış sorgulama formları ve postoperatif sonucu değerlendirmek için IIEF ve EDITS gibi formlar gibi birçok araç mevcuttur. Son olarak, penil implant için uygun hasta seçiminde önemli bir husus, en azından geçici kontrendikasyonların, erken tespit edilmesidir.

Protez cerrahisi, cihaz yüzeyinde bakteriyel ekim ve sonunda çıkartılmasına neden olabilecek sistemik, kutanöz veya idrar yolu enfeksiyonu (İYE) varlığında yapılmamalıdır. Tüm hastalarda bir idrar kültürü yapılmalı ve İYE, genital bölgede lezyonlar ve diğer lokal veya sistemik enfeksiyonlar saptanan hastalarda, cerrahi, bu patolojiler tedavi edilene kadar ertelenmelidir. İstenmeyen olayları (ör, İYE, üriner retansiyon, kateter yerleştirmede zorluk) önlemek için alt üriner sistemi değerlendirmek ve transüretral mesane boynu insizyonu ve post-radikal prostatektomi hastalarında artifişiyel üriner sfinkter yerleştirilmesi gibi öncesinde gerekebilecek girişimleri tespit etmek, önemlidir. Diyabetes mellitus, yalnızca tedavisinde penil implant gereken ciddi ED'ye neden olan bir risk faktörü değil, aynı zamanda enfeksiyon gelişimi için de bir risk faktörüdür. Geçmiş çalışmalarda diyabetin, yüksek hemoglobinA1c ve açlık kan şekerinin veya insülin bağımlılığının penil implant enfeksiyonu için risk faktörü olduğu ve bu riski azaltmak için kontrollerinin zorunlu olduğu öne sürülmüş olsa da, literatürde bu kontrollerin kalıcı bir fayda sağladığı da gösterilememiştir.

Son olarak, penil protez için uygun bir hasta seçtikten sonra, cerrahi implantasyondan önceki son adım hasta için en uygun cihazın hangisi olduğuna karar vermektir. Bu, genellikle klinisyen ve hastanın birlikte verdiği bir karardır ve genellikle üroloğun cerrahi tecrübesi, hastanın vücut yapısı, ek hastalıkları (ör, Peyronie hastalığı, spinal kord hasarı), hastanın el becerisi ve toplam mâliyete bağlıdır. Çoğu endüstrileşmiş ülkede, mâliyet kısıtlayıcı bir faktör değilse (ör, geri ödeme), üç parçalı ŞPPLer "altın standart" olarak kabul edilmektedir, Birleşik Devletler'de tüm implantların %70'ini oluşturmaktadır, geriye kalan %20, iki parçalı (Ambicor™) ve %10'u semirijid çubuklardır. Bunun nedeni, implantasyonları daha zor olmasına ve iki silindir, rezervuar ve pompanın abdominal boşluğa yerleştirilmesi gerekmesine rağmen, üç parçalı implantlar korporal cisimlerin her boşluğunu doldurdıkları için en iyi rijidite ve gevşemeyi sağlar, yüksek kapasiteli rezervuarı erektil doku bozulmasına engel olan silindirlerin daha iyi boşalmasına olanak tanır.

Sistektomi sonrası neobladder veya böbrek nakli olan kompleks anatomik durumu olan hastalarda, cerrah, iki parçalı protez gibi üç parçalı proteze göre daha basit bir cihaz yerleştirmeyi tercih edebilir veya rezervuarı, Retzius boşluğunda pelvik kemik arkası yerine alternatif bir yere yerleştirebilir (ör, intra-abdominal). Günümüzde, prostat kanseri tedavisinde laparoskopik ve robot-yardımlı radikal prostatektomi (RYRP) uygulamalarının sıklığı artmaktadır. Özellikle RYRP sonrasında meydana gelen anatomik değişiklikler, rezervuar yerleştirilmesini etkileyebilir ve rezervuar kaynaklı komplikasyonların artmasına neden olabilir. Retzius boşluğunun anatamosindeki değişiklik nedeniyle, daha fazla hastada rezervuarı intraperitoneal boşluğa yerleştirmek gerekebilir. Bazı cerrahlar bu hastalarda rezervuardan kaçınmak için, bükülebilir veya iki parçalı protezleri tercih eder ancak, birçok hasta kozmetik avantajları nedeniyle üç parçalı şişirilebilir protezleri tercih etmektedir. Bu amaçla Coloplast üreticileri, farklı lokalizasyonlarda (ör, transvers fasya önüne ve abdominal kasların arkasına) kendinden şişmeye neden olan sıvının silindirlere transferini engelleyen kilit valfli bir protez üretmiştir.

Hastanın, şişirilebilir cihazları kullanmaya engel bir mental durumu veya elini kullanmayla ilgili problemi varsa veya hastanın partneri, pompayı manüpile edemeyecekse, bükülebilir penis protez, uygun bir seçenek olabilir. Spinal kord hasarı olan hastaların, kutanöz hissiyatları olmadığı için semirijid çubuk protezlerin erozyonuna daha duyarlı olması nedeniyle, bazı ürologlar, idrar drenajı için yalnızca kondom kateter kullandıkları durumlarda dahi, şişirilebilir implantları önermektedir. Ciddi skarlı korporası olan hastalarda, üç parçalı protez seçilecekse, AMS 700™ CXR veya dar tabanlı Titan OTR™ cihazları kullanılmalıdır. Buna karşın, Peyronie hastalığı olanlarda, AMS 700™ LGX'den kaçınılmalıdır.

Preoperatif Önemli Noktalar

Hastalara, cerrahiden birkaç gün öncesinden antibakteriyel sabunlarla duş almaları önerilir ve hastalar, hastane kontaminasyonundan bakterilerle

karşılaşma risklerini minimize etmek için operasyondan önceki akşam veya operasyon sabahı hastaneye yatırılmalıdır. Cerrahi sırasında idrar kültürü negatif olmalıdır ancak, Kuzey Amerika Seksüel Tıp Derneği üyelerinin %40'ının ve Uluslararası Seksüel Tıp Derneği üyelerinin %50'sinin rutin idrar kültürü yapmadığı bildirilmiştir. Operasyon sahasının cerrahiden hemen önce traş edilmesi önerilir, erken yapılırsa ciltteki küçük kesiler enfekte olabilir. Ardından, cilt, iyodopovidon veya klorheksidin preparatlarıyla ovalanmalıdır. Gram-pozitif ve negatif bakterilerin her ikisine de etkili geniş etkili antibiyotik profilaksisi, protez cerrahları tarafından iyi yerleşmiş bir uygulamadır. Cerrahi sırasında yeterli serum konsantrasyonunu sağlamak için ilk antibiyotik dozu cilt insizyonundan en az 1 saat önce verilmelidir fakat, oral ajanlar da kullanılabilir. Öteyandan, hangi antibiyotik rejiminin kullanılacağı konusunda bir uzlaşma yoktur. En sık izole edilen suşlar, Stafilokok grubu ve enterik bakterilerdir, sıklıkla kullanılan antibiyotik rejimleri, işlemden bir gün önce, oral florokinolonla birlikte veya yalnız uygulanan, intravenöz vankomisin ve gentamisin, vankomisin ve rifampisin ve sefalosporin ve gentamisinidir. Tanımlanan bir "dokunmadan" tekniğiyle, ŞPP enfeksiyonlarının %0.46'ya kadar gerilediği gösterilmiştir.

Penil Implant Teknikleri

Penil protez implantasyonu sıklıkla genel, spinal veya epidural anesteziyle gerçekleştirilir fakat, abdominal bir manüpilasyon (ör, rezervuar için) gerektirmeyen bükülebilir cihazlar için pudental blokla veya bloksuz, penis blok kullanılarak yapılan lokal anestezi de uygundur. Penis blok, penis köküne yerleştirilen bir turnikeden sonra (1 dk sonra korporanın proksimal kısmına nüfuz etmesi için gevşetilir), korpus kavernozumlarına yapılan 25 cc %1'lik lidokainle uygulanır. Daha önce bahsedildiği gibi, şişirilmeyen protezler, subkoronal, inf-rapubik veya skrotal bir insizyonla yerleştirilebilir. Bazıları, insizyonu daha iyi iyileştirdiği, komplet dilatasyona izin verdiği ve çubuk yerleştirilmesini kolaylaştırdığı için, semirijid protezler için distal penis yaklaşımı önermektedir. ŞPP'ler için başlıca iki

yaklaşım vardır-penoskrotal ve infrapubik-birinin diğerine üstün olduğu konusunda kanıt yoktur, bu nedenle seçim, hastanın anatomisi, cerrahi öykü ve cerrahın tecrübesine göre yapılır. Trost ve ark, 256 ŞPP uygulanan hastanın intraoperatif verilerini analiz etmişler ve en sık transskrotal yaklaşımın gerçekleştirildiğini (vakaların %80'i) saptamışlardır. Bu çalışmada, transskrotal yaklaşımın, infrapubik yaklaşıma göre, daha uzun total protez boyu (22.3 cm vs. 20.6 cm, $p<0.0001$), daha fazla proksimal dilatasyon (10.1 cm vs. 8.6 cm, $p<0.0001$), daha uzun eklentiler (1.9 cm vs. 1.2 cm, $p<0.0001$) ve daha fazla rezervuar hacmine (79 cc vs. 71 cc, $p=0.0003$) neden olduğu ancak, Retzius boşluğuna rezervuarı yerleştirmede fark olmadığı gösterilmiştir. Transvers penoskrotal yaklaşımda, mesaneyi boşaltmak ve üretrayı ortaya koymak için üretral kateterizasyon uygulanmalıdır. Mükemmel bir ekspozür sağlar, dorsal sinir hasarını önler, pompayı direkt görüş altında yerleştirmeye olanak tanır ve proksimal dilatasyonun daha fazla olmasını sağlayabilir. Öteyandan, bu yaklaşımda, rezervuar, retro pubik boşluğa körlemesine yerleştirilir ve bu durum, majör pelvik cerrahi öyküsü (ör, radikal sistektomi) olan hastalarda problem yaratabilir. Ayrıca, infrapubik yaklaşım, rezervuarı direkt görüş altında yerleştirme avantajına sahiptir fakat, pompanın yerleştirilmesi daha zor olabilir ve dorsal sinir hasarı riski biraz daha yüksektir.

Postoperatif Yönetim

Hastaların çoğu, işlem den bir gün sonra taburcu edilir ve bir miktar skrotal ekimoz ve şişme olabileceği ve skrotal hematoma olursa, operasyon gerekmeden genellikle kendiliğinden gerileyeceği konusunda bilgilendirilmelidir. Ağrı, genellikle prostetik komponenti olmayan diğer genital işlemlerden daha fazladır. Şişirilebilir cihazı olan hastalara, lokal ağrıları izin verir vermez, implantı aktive ve deaktive etmeleri önerilmelidir. İlk kontrol 7-10 gün sonra, ikinci kontrol ise, cinsel aktiviteye izin verilen süre olan 6 hafta sonra olmalıdır. IIEF ve EDITS gibi valide enstrümanlar, sonuçları objektif olarak değerlendirmek için kullanılabilir. Cinsel aktivite sırasında glansın genişlememesin-

den yakınan hastalara, oral sildenafil veya intraüretal alprostadil, yardımcı tedaviler olarak önerilebilir.

Komplikasyonlar

Penil protez implantasyonunun birçok komplikasyonu mevcuttur; işlem sırasında (intraoperatif komplikasyonlar) veya işlem den sonra (postoperatif komplikasyonlar) olabilir. İntraoperatif komplikasyonlar, primer bir yaklaşımla veya protez enfeksiyonunu önlemek için işlemin sonlandırılmasıyla yönetilebilen korpus kavernozumun dilatasyonu sırasında tunika albugineanın proksimal ve distal perforasyonu; primer üretral onarım ve suprapubik sistostomi ile yönetilebilen üretra hasarı ve mesane hasarıdır. Postoperatif komplikasyonlar, silindir boylarının yanlış ölçümüne, protez parçalarının implantasyonu sırasında çevre dokulara farkedilmeyen hasarlar veya parçalardan birisinin erozyonuna neden olan kapsüller kontraksiyon (ör, distal silindir erozyonu veya ekstrüzyonu), "S-şekilli" penis deformitesi ve süperonik uçak (concord) deformitesine bağlı olabilir. Ancak en fazla tekrar operasyon gerektiren komplikasyonlar, enfeksiyon ve mekanik disfonksiyondur.

Bükülebilir penil protezler neredeyse hiç mekanik arızaya neden olmazken, ürologlar, üreticiler, hastalar ve partnerleri arasında, şişirilebilir implantlarla ilgili bu komplikasyona dair ciddi endişe vardır. Geçmişte ŞPP'ler için yüksek oranda mekanik disfonksiyon oranları olsa da, çoğunluğu üç parçalı protezler için yapılan teknik modifikasyonlar sonrasında mekanik arıza oranları 5 yılda %5'in altına inmiştir. Bazı çalışmalarda, üç parçalı protezler için 5,10 ve 15 yılda genel mekanik sağkalım, sırasıyla %81-94, 68-89 ve 57-76 oranlarındadır. Örneğin, Coloplast tarafından üretilen bir rezervuar kilit valf sistemi, geçmişte %11 olan parsiyel spontan inflasyon (oto-inflasyon) oranını, %1.3'e getirmiştir. Cerrahiden sonra şişirilebilir bir protezde mekanik arıza meydana gelirse, tüm cihazı değiştirmek gibi bir eğilim mevcuttur. Diğer sık mekanik arızalar, tüp fraktürü, silindir veya rezervuar kaçağı, silindir anevrizması veya konnektör bozulmasıdır. Çoğu ürolog, tüm cihazı

değiştirmenin, hastaya, tüm aksamlarla ilgili uzun dayanıklılık sağlayacağını düşünmektedir. Bununla birlikte, ŞPP'lerin psödo-disfonksiyonu da belirtilmiştir ve reoperasyonları önlemek için mutlaka ayırt edilmelidir.

Son olarak, implant cerrahisiyle ilgili en önemli postoperatif komplikasyon, periprostetik enfeksiyondur. Penil protez etrafındaki boşluktaki enfeksiyon, nadiren hastaların durumunun kötüleşmesine neden olur fakat enfeksiyonun yok edilmesi genellikle cihazın tamamen çıkarılmasını gerektirir, aynı seansta penil protez yerleştirilmesi zordur, çünkü, korporal düz kasların skarlaşmasına bağlı olarak penis uzunluğunun ve eninin azalmasına bağlı olarak silindir implantasyonu güçtür. Düşük riskli hastalarda, dikkatli cerrahi teknikte birlikte Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı uygun antibiyotik profilaksisi, primer implantasyonda enfeksiyon riskini %2-3'e düşürür. Enfeksiyon oranı, antibiyotik kaplı bir protez (AMS InhibiZone™) veya hidrofilik kaplı protez (Coloplast Titan™) yerleştirilmesiyle daha da azaltılabilir ve %0.46 gibi düşük oranlar da bildirilmiştir. Protez enfeksiyonu için risk faktörleri, revizyon cerrahisi, konak savunmasında bozulma (spinal kord hasarı, diyabetes mellitus, immüsupresyon) ve penil korporal fibrozisdir. Enfeksiyon durumunda, protezin tamamen çıkartılması yerine bir kurtarma protokolü denenebilir. Brant ve Mulcahy tarafından 1996'da tarif edilen teknikte enfekte implant çıkartılır, implant boşlukları antiseptik solüsyonuyla bolca yıkanır ve yeni bir protez yerleştirilir. Bu prosedürle yapılan güncel serilerde %84'e varan başarı oranı bildirilmiştir. Yakın zamanda, enfekte alana lokal antibiyotik salınımı yapan, enfekte protez alındığı sırada bir "ara parça" gibi davranan, yeni bir sentetik pür kalsiyum sülfat bileşeni (SHPCaSO4) protokolü tanımlanmıştır.

Reoperasyonların çoğu, mekanik arıza ve erozyon veya enfeksiyon kombinasyonuna bağlıdır. Semirijid ve şişirilebilir penil protezlerin enfektif ve nonenfektif reoperasyon oranları benzerdir. Enfeksiyon sonrasında protezin çıkartılmasından sonra, ciddi korporal fibrozis, dilatasyonu oldukça zorlaştırabilir ve özel teknik ve aletler kullanmayı gerektirebilir. Genel olarak vakaların %93'ü başa-

ryla revize edilmektedir ve penil protez fonksiyonu yeniden kazanılmaktadır.

Penil Protez Cerrahisi Sonuçları

Uyarlanmış IIEF, EDITS ve diğer yaşam kalitesi soru formlarının sonuçlarına göre (ör, Penil Protezle Yaşam Kalitesi ve Cinsellik) ED için tedavi opsiyonları arasında, protez implantasyonları, en yüksek tatmin oranlarından birisine sahiptir. Hızlı ereksiyon gerçekleştirme kabiliyeti ve süregelen mükemmel rijidite, bu yüksek tatmin oranına katkı sağlayan iki ana faktördür. Mulhall ve arkadaşları, ŞPP implantasyonu sonrasında 3 aylık aralıklarla IIEF ve EDITS'i kullanmıştır. IIEF ve EDITS skorlarında cerrahi sonrasında devamlı bir artış ve 9-12 ay sonrasında stabilizasyon mevcuttur. Cerrahiden 1 ay sonra, ereksiyon, ejakülasyon, orgazm ve genel cinsel tatmini de içeren tüm değişkenler, bazal değerlere göre iyileşmiştir. Öteyandan, cerrahiden 3 ay sonra, sonuçlar, 9-12 ayda en üst düzey sonuçlar ve memnuniyete ulaşmak için, hastaları postoperatif dönemde bilgilendirmenin ve cesaretlendirmenin önemli olduğunu destekler şekilde, daha düşüktür. Trost ve arkadaşları, hasta memnuniyeti ile ilişkili faktörleri tanımlamak için ürolojik ve non-ürolojik kozmetik cerrahiye gözden geçirmiştir. Memnuniyetle ilişkili faktörler, düşük preoperatif beklentilerin olması, kadın partnerin cinsel fonksiyonun iyi olması, vücut kitle indeksinin 30'dan az olması, Peyronie hastalığı veya geçirilmiş prostatektomi olmamasıydı. Memnuniyetsizliğin belirleyicileri ise, penis uzunluğunda azalma (gerçekten kısalma veya öyle algılanması), glanüler genişlemenin azalması, erektil ve ejakülatuar hissiyatın bozulması, ağrı, kötü kozmetik sonuç, cihaz fonksiyonunun azalması, partner memnuniyetsizliği ve doğal olmayan ereksiyon hissi, komplikasyonlar ve önerilen alternatif tedavilerin yaygınlığıydı. Ayrıca, psikolojik açıdan ŞPP hastalarını zorlayacak karakter özellikleri, obsesif-kompulsif eğilimler, gerçek dışı beklentiler, revizyon cerrahisi geçiren hastalar, önceki cinsel fonksiyonlarını ve medikal durumlarını görmezden gelen hastalar ve başka psikiyatrik hastalıkları olan hastalardı.

Sonuç olarak, penil venöz cerrahi önerilmelidir. Çok iyi seçilmiş hastalarda ve tecrübeli merkezlerde bile uygulanan penil revaskülarizasyon prosedürlerinin sonuçları değişkendir ve öngörülebilir özellikle değildir. Erkek ED tedavisinde penil protez cerrahisi güvenli ve kalıcı bir tedavi yöntemidir. Düşük komplikasyon oranları ve yüksek hasta memnuniyeti sağlamak için, uygun hasta seçimi ve bilgilendirme, antimikrobiyal profilaksiye sıkı uyum ve cerrahi tecrübe, çok önemlidir.

Kaynaklar

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993;270(1):83-90.
2. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med*. 2007;357(8):762-74.
3. Porst H, Sharlip I. History and epidemiology of male sexual dysfunction. Standard practice in sexual medicine: Blackwell Publishing, Malden, MA; 2006. p. 43-8.
4. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):445-75.
5. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Management of erectile impotence use of implantable inflatable prosthesis. *Urology*. 1973;2(1):80-2.
6. Brindley G. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *The British Journal of Psychiatry*. 1983;143(4):332-7.
7. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *The Lancet*. 1982;320(8304):938.
8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998;338(20):1397-404.
9. Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, McCullough A, Brock G. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 2):1687-98.
10. Gontero P, Fontana F, Zitella A, Montorsi F, Frea B. A prospective evaluation of efficacy and compliance with a multistep treatment approach for erectile dysfunction in patients after non-nerve sparing radical prostatectomy. *BJU Int*. 2005;95(3):359-65.
11. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med*. 2013;10(1):172-9.
12. Montorsi F, Aداikan G, Becher E, Giuliano F, Khorury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2010;7(11):3572-88.
13. Fournier Jr G, Juenemann K, Lue Te, Tanagho E. Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration. *J urol*. 1987;137(1):163-7.
14. Sohn M, Martin-Morales A. Surgical treatment of erectile dysfunction. Standard practice in sexual medicine: Wiley, Hoboken, NJ; 2006. p. 126-48.
15. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(1pt2):501-23.
16. Michal V, Kramar R, Pospichal J, Hejhal L. Direct arterial anastomosis on corpora cavernosa penis in the therapy of erectile impotence. *Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*. 1973;52(9):587-90.
17. Rogers JH, Karimi H, Kao J, Link D, Javidan J, Yamasaki DS, et al. Internal pudendal artery stenoses and erectile dysfunction: correlation with angiographic coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(6):882-7.
18. Chung E, Brock GB. Emerging and novel therapeutic approaches in the treatment of male erectile dysfunction. *Curr Urol Rep*. 2011;12(6):432-43.
19. Rebonato A, Auci A, Sanguinetti F, Maiettini D, Rossi M, Brunese L, et al. Embolization of the periprostatic venous plexus for erectile dysfunction resulting from venous leakage. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(6):866-72.
20. Herwig R, Sansalone S. Venous Leakage Treatment revisited: Pelvic Venoablation using Aetoxysclerol under Air-Block Technique and Valsalva Maneuver. *J Sex Med*. 2015;12:393.
21. Dicks B, Bastuba M, Goldstein I. Penile revascularization--contemporary update. *Asian journal of andrology*. 2013;15(1):5.
22. Babaei AR, Safarinejad MR, Kolahi AA. Penile Revascularization for Erectile Dysfunction. *Urology journal*. 2009;6(1):1-7.
23. Dabaja AA, Teloken P, Mulhall JP. A critical analysis of candidacy for penile revascularization. *J Sex Med*. 2014;11(9):2327-32.
24. Munarriz R. Penile microvascular arterial bypass surgery: indications, outcomes, and complications. *The Scientific World Journal*. 2010;10:1556-65.
25. Lizza E, Zorogniotti A. Experience with the long-term effect of microsurgical penile revascularization. *Int J Impot Res*. 1994;6(3):145-52.

26. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. The management of erectile dysfunction: An AUA update. *J urol.* 2005;174(1):230-9.
27. Bertero EB, Antunes DL. Surgical treatment of erectile dysfunction. *Sexual Medicine Reviews.* 2015;3(4):316-27.
28. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* 2010;57(5):804-14.
29. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
30. Kawanishi Y, Kimura K, Nakanishi R, Kojima K, Numata A. Penile revascularization surgery for arteriogenic erectile dysfunction: the long-term efficacy rate calculated by survival analysis. *BJU Int.* 2004;94(3):361-8.
31. Munarriz R, Uberoi J, Fantini G, Martinez D, Lee C. Microvascular arterial bypass surgery: long-term outcomes using validated instruments. *J urol.* 2009;182(2):643-8.
32. Babaev A, Jhaveri RR. Angiography and endovascular revascularization of pudendal artery atherosclerotic disease in patients with medically refractory erectile dysfunction. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(5):236-40.
33. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 2):501-23.
34. Manning M, Junemann K-p, Scheepe JR, Braun P, Krautschick A, Alken P. Long-term followup and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. *J urol.* 1998;160(5):1680-4.
35. Antonini G, Busetto GM, De Berardinis E, Giovannone R, Vicini P, Del Giudice F, et al. Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. *Int J Impot Res.* 2016;28(1):4-8.
36. Gee WF. A history of surgical treatment of impotence. *Urology.* 1975;05(3):401-5.
37. 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.
38. Wilson SK, Cleves M, Delk JR. Long-term results with Hydroflex and Dynaflex penile prostheses: device survival comparison to multicomponent inflatables. *J urol.* 1996;155(5):1621-3.
39. 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;8(1):315-20.
40. Carson CC. Diagnosis, treatment and prevention of penile prosthesis infection. *Int J Impot Res.* 2003;15(5):S139.
41. Hellstrom W, Hyun J, Human L, Sanabria J, Bivalacqua T, Leungwattanakij S. Antimicrobial activity of antibiotic-soaked, Resist™-coated Bioflex®. *Int J Impot Res.* 2003;15(1):18-21.
42. Montorsi F, Dehò F, Salonia A, Briganti A, Bua L, Fantini GV, et al. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. *BJU Int.* 2004;94(5):745-51.
43. Tran S-N, Wirth GJ, Mayor G, Rollini C, Bianchi-Demicheli F, Iselin C. Prospective evaluation of early postoperative male and female sexual function after radical prostatectomy with erectile nerves preservation. *Int J Impot Res.* 2015;27(2):69-74.
44. Esen B, Kahvecioglu S, Atay AE, Ozgen G, Okumus MM, Seyahi N, et al. Evaluation of relationship between sexual functions, depression and quality of life in patients with chronic kidney disease at predialysis stage. *Ren Fail.* 2015;37(2):262-7.
45. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2011;38(2):217-25.
46. Montague D, Angermeier K. Future considerations: advances in the surgical management of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2000;12(5):S140.
47. Hinds PR, Wilson SK, Sadeghi-Nejad H. Dilemmas of inflatable penile prosthesis revision surgery: what practices achieve the best outcomes and the lowest infection rates?(CME). *J Sex Med.* 2012;9(10):2483-92.
48. Wilson SK, Delk JR. Inflatable penile implant infection: predisposing factors and treatment suggestions. *J urol.* 1995;153(3):659-61.
49. Wilson SK, Carson CC, Cleves MA, Delk JR. Quantifying risk of penile prosthesis infection with elevated glycosylated hemoglobin. *J urol.* 1998;159(5):1537-40.
50. Bishop J, Moul J, Sihelnik S, Peppas D, Gormley T, McLeod D. Use of glycosylated hemoglobin to identify diabetics at high risk for penile periprosthetic infections. *J urol.* 1992;147(2):386-8.
51. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, Choi HK, Hellstrom WJ, Krishnamurti S, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1(1):98-109.
52. Wilson SK, Henry GD, Delk JR, Cleves MA. The mentor Alpha 1 penile prosthesis with reservoir lock-out valve: effective prevention of auto-inflation with improved capability for ectopic reservoir placement. *J urol.* 2002;168(4):1475-8.

53. Rossier AB, Fam BA. Indication and results of semirigid penile prostheses in spinal cord injury patients: long-term followup. *J Urol.* 1984;131(1):59-62.
54. 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.
55. 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.
56. Zibari GB, Gadallah MF, Landreneau M, McMillan R, Bridges RM, Costley K, et al. Preoperative vancomycin prophylaxis decreases incidence of postoperative hemodialysis vascular access infections. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(3):343-8.
57. Hill C, Mazas F, Flamant R, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement report of a multicentre double-blind randomised trial. *The Lancet.* 1981;317(8224):795-7.
58. Schwartz BF, Swanzy S, Thrasher BJ. A randomized prospective comparison of antibiotic tissue levels in the corpora cavernosa of patients undergoing penile prosthesis implantation using gentamicin plus cefazolin versus an oral fluoroquinolone for prophylaxis. *J urol.* 1996;156(3):991-4.
59. Wosnitzer MS, Greenfield JM. Antibiotic patterns with inflatable penile prosthesis insertion. *J Sex Med.* 2011;8(5):1521-8.
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. Kaufman J. Penile prosthetic surgery under local anesthesia. *J urol.* 1982;128(6):1190-1.
62. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada J, Ki Choi H, Hellstrom W, Krisnamurti S, et al. Implants, mechanical devices and vascular surgery for erectile dysfunction. *Sexual medicine: Sexual dysfunctions in men and woman Paris: Health publications.* 2004:469-98.
63. Montague D, Angermeier K. Surgical approaches for penile prosthesis implantation: penoscrotal vs infrapubic. *Int J Impot Res.* 2003;15(5):S134.
64. Trost L, Boonjindasup A, Hellstrom W. Comparison of infrapubic versus scrotal approaches for inflatable penile prosthesis placement: a multi-institution report. *Int J Impot Res.* 2015;27(3):86-9.
65. Mulhall J, Jahoda A, Aviv N, Valenzuela R, Parker M. The impact of sildenafil citrate on sexual satisfaction profiles in men with a penile prosthesis in situ. *BJU Int.* 2004;93(1):97-9.
66. Chew K, Stuckey B. Use of transurethral alprostadil (MUSE)(prostaglandin E1) for glans tumescence in a patient with penile prosthesis. *Int J Impot Res.* 2000;12(3):195-6.
67. Anele UA, Le BV, Burnett AL. Suprapubic cystostomy for the management of urethral injuries during penile prosthesis implantation. *Sexual medicine.* 2014;2(4):178-81.
68. Tran CN, Boncher N, Montague DK, Angermeier KW. Erosion of inflatable penile prosthesis reservoir into neobladder. *J Sex Med.* 2013;10(9):2343-6.
69. Eldefrawy A, Kava BR. An unusual complication during inflatable penile prosthesis implantation. *Urology.* 2010;76(4):847.
70. Mulhall JP, Kim FJ. Reconstructing penile supersonic transporter (SST) deformity using glanulopexy (glans fixation). *Urology.* 2001;57(6):1160-2.
71. Karpman E, Henry G. Capsular Contraction with S-Shaped Deformity of Nonlength-Expanding Inflatable Penile Prosthesis Cylinders: Management and Prevention Strategies. *Sexual medicine.* 2013;1(2):95-8.
72. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE, Group ACS. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. *J urol.* 2000;164(2):376-80.
73. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR. Comparison Of Mechanical Reliability Of Original And Enhanced Mentor* Alpha I Penile Prosthesis. *J urol.* 1999;162(3):715-8.
74. Trost LW, McCaslin R, Linder B, Hellstrom WJ. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2013;10(3):353-66.
75. Garber BB, Khurgin JL, Stember DS, Perito PE. Pseudo-malfunction of the Coloplast Titan inflatable penile prosthesis one-touch release pump. *Urology.* 2014;84(4):857-9.
76. Carson CC. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J urol.* 2004;171(4):1611-4.
77. Wolter CE, Hellstrom WJ. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J Sex Med.* 2004;1(2):221-4.
78. Carson CC, Mulcahy JJ, Harsch MR. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. *J urol.* 2011;185(2):614-8.
79. Serefoglu EC, Mandava SH, Gocke 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.
80. Mulcahy JJ. Current approach to the treatment of penile implant infections. *Ther Adv Urol.* 2010;2(2):69-75.
81. Swords K, Martinez DR, Lockhart JL, Carrion R. A preliminary report on the usage of an intracorporal

- antibiotic cast with synthetic high purity CaSO₄ for the treatment of infected penile implant. *J Sex Med.* 2013;10(4):1162-9.
82. Grewal S, Vetter J, Brandes SB, Stroe SA. A population-based analysis of contemporary rates of reoperation for penile prosthesis procedures. *Urology.* 2014;84(1):112-6.
83. Wilson SK. Reimplantation of inflatable penile prosthesis into scarred corporeal bodies. *Int J Impot Res.* 2003;15 Suppl 5:S125-8.
84. 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.
85. 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.
86. Trost LW, Baum N, Hellstrom WJ. Managing the difficult penile prosthesis patient. *J Sex Med.* 2013;10(4): 893-907.

Erektıl Disfonksiyonun Penil Protez Dışındaki Tedavi Seçenekleri

17

Zafer KOZACIOğLU, Mehmet Zeynel KESKİN

Giriş:

Erektıl Disfonksiyon (ED); National Institutes of Health (NIH) tarafından tatmin edici seksüel performans için yeterli ereksiyonun elde edilememesi ya da sürdürülememesi olarak tanımlanmıştır (1). Genellikle, penil dolaşımı etkileyen fonksiyonel ve/veya yapısal anormallikler ED ile sonuçlanmaktadır (2). Bunun dışında psikolojik, nörolojik, hormonal nedenler de ED etiyolojisinde yer almaktadır (3). ED özellikle 40 yaş üzerini etkilemekte ve 40-70 yaş arasındaki erkeklerde %50 oranında görülmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde bu yaş grubunda 12 milyon ED'li erkek olduğu raporlanmıştır (5). ED için bazı belirgin risk faktörleri mevcuttur; hipertansiyon (HT), koroner arter hastalıkları (KAH), Diabetes Mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara kullanımı, kısıtlı fiziksel egzersiz, depresyon ve obezite bu risk faktörlerinin en önemlileridir (6-8). Ayrıca prostat kanseri için cerrahi öyküsü veya radyoterapi öyküsü de diğer önemli risk faktörlerindedir (9). Performans anksiyetesi de geçici bir ED nedeni olarak karşı-

mıza çıkmaktadır (10). Özellikle Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri gibi (fluoksetin, paroksetin, sertraline, citalopram) antidepresanlar da ED etiyolojisinde önemli yer tutmaktadırlar (11).

ED tanısı için 5 soruluk International Index of Erectile Function (IIEF-5) skoru hızlı bir klinik yaklaşım sağlar ve ED tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için bize yol gösterir. Diğer sorgulama skorları ise; Single Question Self-Assesment ve Brief Male Sexual Function Inventory skorudur (12, 13). Fakat en yaygın kullanılanı IIEF-5 skorudur.

EREKTİL DİSFONKSİYON TEDAVİSİ:

ED tedavisinde yaşam şeklindeki değişiklikler katkıda bulunsa da, çoğu olguda medikal tedaviye gereksinim duyulmaktadır. (2). Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri (PDE5İ) medikal tedavide başı çekmekte ve etkinlikleri olduğu gibi kısıtlı oldukları yanları da bulunmaktadır. Örneğin, DM hastalarında PDE5İ'lere yanıt düşüktür veya bu hastalar sonradan tedaviye dirençli hale gelebilmektedir-

Şekil 1. ED Tedavi Algoritması			
Hormonal	Psikojenik	Organik	Kardiyovasküler
Spesifik Endokrin tedavi	1.Seksüel Terapi 2.PDE5İ 3.VED	1.PDE5İ 2.VED	Kardiyak Değerlendirme
Testosteron Replasmanı Prolaktin İnhibisyonu(3ay)	Yanıt Yok		Seksüel Aktivite İzni Var ise
3 ay tdv rağmen ED düzelme yok	Diğer İlişki öncesi PDE5İ (3ay)	Günlük 5mg Tadalafil (3ay)	PDE5İ VED
PDE5İ ekle	Veya		
Yanıt Yok			
İntra Kavenozal tedavi			
Alprostadil	Bi-Mix	Tri-Mix	Quadri-Mix
Yanıt Yok			
Kombine oral PDE5İ + İKT veya PDE5İ + İntraüretral Alprostadil (Muse)		Veya	VED + oral PDE5İ veya VED + İKT veya VED + İntraüretral Alprostadil
Yanıt Yok (Yaklaşık %5-10 Olgu)			
PPI			

Şekil 1. ED tedavi algoritması (15). Kaynak: Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze, et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. MALE SEXUAL DYSFUNCTION- LIMITED UPDATE MARCH 2017, 7-24.

ler (14). Avrupa Üroloji Birliğinin (EAU) yayınladığı kılavuza göre psikoseksüel danışmanlık, yaşam stili değişikliği, PDE5İ'leri, vakum ereksiyon cihazları (VED) ve düşük enerjili ekstra korporal şok dalga tedavisi (Lİ-ESWT) 1. Basamak tedaviyi oluşturmaktadırlar (15). İntrakavernozal Enjeksiyon, İntraüretral alprostadil ve kombinasyon tedavileri ikinci basamak tedavide yer almaktadırlar (15, 16).

ED tedavisi için algoritma Şekil-1' de gösterilmiştir.

Erektile disfonksiyon tedavisi; yaşam şekli değişikliği, farmakolojik tedavi, lokal uygulamalar ve cerrahi yaklaşımları içeren aşamalı bir süreçten oluşmaktadır (17). Erektile disfonksiyon için hormonal problemlerin tedavisinden sonra (testosteron replasman tedavisi (TRT), hiperprolaktinemi tedavisi) 1. Basamak tedavide yaşam stili değişikliği, psikoseksüel danışmanlık, , oral PDE5İ, vakum

ereksiyon cihazları (VEK) ve düşük enerjili ekstra korporal şok dalga tedavisi (Lİ-ESWT) yer almaktadır (15, 18).

Testosteron Replasman Tedavisi (TRT):

Genç ve testosteron (T) düşüklüğü olan hastalarda (<300 ng/dL, <10. 4 nmol/L) TRT birinci basamak tedavidir. Fakat genç hastanın eğer fertilitate isteği varsa TRT kontrendikedir ve östrojen reseptör modülatörleri (T/E>10) veya aromataz enzim inhibitörleri (T/E<10) kullanılmalıdır. Klinik gereklilik halinde PDE5İ'ler ile kombine olarak kullanılabilir (19). Özellikle T düzeyi <300 ng/dL olan hastalarda TRT/PDE5İ kombinasyonu tek başına PDE5İ'ye göre daha etkindir ve PDE5İ başarısızlık oranını azaltmaktadır (20). TRT sonrası

seksüel fonksiyonlarda düzleme 4-12 haftayı bulabilir (21). Hastada eğer T ile birlikte gonadotropinler de düşük ise bu hastalara hCG tedavisi planlanmalıdır. T düzeyi gri zonda olan grupta (300-350ng/dL) (10. 4-12 nmol/L) ise albumin ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyi de bakılarak biyoyararlı-testosteron hesaplanmalıdır. Eğer bu düzey 110 ng/dL ve üzeri ise TRT tedavisine gerek duyulmamaktadır.

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ:

Yaşam Stili Değişiklikleri ve Psikolojik Danışmanlık Desteği:

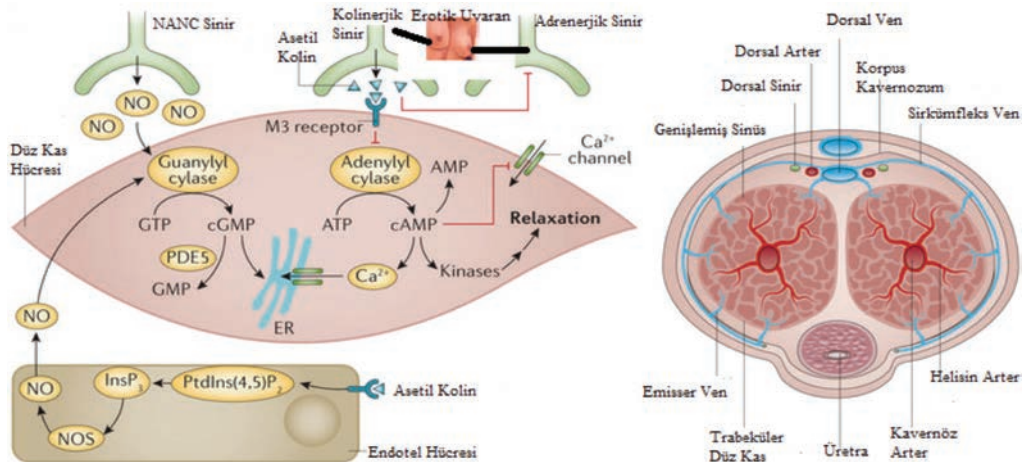
Yaşam stili değişikliğinin IIEF-5 skorunu artırdığı saptanmıştır (22). Düzenli egzersiz, kilo verilmesi, DM, HT ve hiperlipideminin kontrolü, sigaranın, alkolün bırakılması yaşam stili değişikliğine örneklerdir (10). Guay ve ark. 30 paket-yıl sigara içen erkeklerin bile sigarayı bıraktıklarında erektil fonksiyonlarında anlamlı iyileşme olduğunu raporlamışlardır (23). Alkol kullanımı konusunda ise bilgiler sigara kadar net değildir. Alkol tüketiminin ED sıklığını artırıp artırmadığı açık değildir (24-26). Obez 110 erkek hasta ile yapılan bir çalışmada kilo vermenin ve egzersizin ED skorlarını önemli oranda artırdığı saptanmıştır (27). Gupta ve ark. meta-analizlerinde 6 randomize kontrollü

çalışmayı incelemiş (740 hasta), yaşam stili değişikliğinin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasının ED'de PDE5'leri kullanmasalar bile önemli düzleme sağladığını raporlamışlardır (22).

Performans anksiyetesi, mental problemler, çiftlerde akrabalık ilişkisi ve stres önemli psikolojik ED nedenleridir ve bu çiftlerde psikolojik danışmanlık desteğinin ED ye olumlu etki gösterdiği klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (28).

Oral PDE5'leri:

Çalışmalarda etkinliği araştırılmış 8 adet PDE5 bulunmaktadır [sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil, udenafil, mirodenafil, lodenafil, SLx-2101 (KD027)]. İlk 7 tanesinin piyasa formu mevcuttur ve özellikle ilk 3 tanesi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (29-32). Sonuncusunun ise piyasa formu henüz mevcut değildir ve araştırma aşamasındadır (KD027) (33, 34). Erektile fonksiyonda primer nörotransmitter cinsel uyarımla parasempatik ve non-adrenerjik non-kolinergik (NANK) sinir uçlarından salınan nitrik oksit (NO)'tir (3, 35). NO, endotel ve parasempatik nöronlardan salınır. Düz kas hücrelerine giren NO, soluble guanilat siklazı aktive eder. cGMP düzeyi artar. İntrasellüler kalsiyum düzeyi düşer ve düz kas hücreleri gevşeyerek kan kavernoöz cisim içine dolarak penil



Şekil 2. ED, Nörotransmitterler ve erotik sitümlasyonun rolü.

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Udenafil	Avanafil
Doz	25, 50, 100 50 mg ile başlanır 100 mg maks.	2.5, 5, 10, 20 mg 10 mg ile başlanır 20 mg maks.	2.5, 5, 10, 20 mg 10 mg ile başlanır 20 mg maks.	100 mg 200 mg maks	50, 100, 200 mg 100 mg ile başlanır 200 mg maks
Etki Başlangıcı	30-60 dk	30 dk	45 dk	30-60 dk	15-30 dk
Etki Süresi	4-8 saat	4-8 saat	36 saate kadar	12 saat	6 saat
Etkinlik	>%65	>%65	>%65	>%65	>%65
Yan Etki	Baş ağrısı Kızarıklık Dispepsi	Baş ağrısı Kızarıklık Dispepsi	Kızarıklık Sırt ağrısı Myalji	Fasial kızarıklık Nazal konjesyon Oküler kızarıklık Baş ağrısı	Baş ağrısı Kızarıklık Nasal konjesyon
Kontrendike durumlar	Nitrat, KVS olayı Optik nöropati alfa bloker	Sildenafil gibi + Tip 1 ve 3 anti-aritmik Uzamış QT send.	Sildenafil gibi	Sildenafil gibi	Sildenafil gibi
Yemek/Alkol etkileşimi	Yağlı yemek + alkol-	Yağlı yemek+ alkol-	Yağlı yemek+ alkol-	Yağlı yemek+ alkol-	Yağlı yemek+ alkol?

Şekil 3. Dünyada piyasada bulunan PDE5'lerinin karakteristik özellikleri.

ereksiyon sağlar. PDE5 enzimi cGMP'yi 5'AMP'ye dönüştürerek düz kas gevşemesini durdurur ve ereksiyonu engeller. PDE5'leri ise cGMP düzeyini artırarak penil ereksiyona neden olurlar. Burada önemli bir husus bu ilaçların etki edebilmesi için seksüel uyarının mutlak gerekliliğidir (Şekil 2) (21, 36). PDE5'leri kısaca, NO'nun vazodilatör etkisine yardımcı olarak ereksiyonu kolaylaştırırlar (10).

İlişki öncesi kullanım tüm PDE5'leri için uygun iken günlük form sadece tadalafil ve udenafil için geçerlidir. Vardenafil de ise günlük form ve ilişki öncesi form kombine kullanımı hipertansif hastalarda başarılı bulunmuştur (37).

Tadalafilin yağlı yemekle etkileşimi olmaz fakat diğer ajanların yağlı yemek sonrası emilimleri azalır ve etkinlikleri düşer. PDE5'lerinin özellikle postural hipotansiyon etkisi nedeniyle alfa blokerlerle kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Tamsulosin bu konuda güvenlidir. Doksazosin kesinlikle birlikte alınmamalıdır. Alfuzosin ise tadalafil ile güvenle kullanılabilir. Ölümcül hipotansiyona neden olan nitrat ile birlikte kullanım ise kesinlikle kontrendikedir (21, 38). PDE5'leri konusunda bilinmesi gereken diğer husus, PDE5 enzimine, myokard ve

damar duvarında bulunan PDE3 enzimine göre 20000 kat daha spesifik olsalar da, kardiyak yan etki profillerinin olmasıdır (39, 40).

SILDENAFİL:

1998 yılında piyasaya sürülmüş ve bu yönüyle ilk PDE5 olarak bilinir (41). İlişki öncesi (ort. 30dk önce) kullanıma uygun 25, 50 ve 100 mg formları mevcuttur. Sildenafil'in IIEF skorlarını olumlu yönde düzelttiği literatürde gösterilmiştir (42). Özellikle hafif ED şikayetleri olan hastalarda etkinliği yüksektir (43). Sildenafil sadece ED yi tedavi etmekle kalmaz beraberinde hastanın psikososyal durumuna da olumlu etki gösterir (44, 45).

Sildenafil'in riskli gruplar üzerine de etkinliği çok sayıda çalışma ile literatürde gösterilmiştir. DM, depresyon, HT, spinal kord yaralanması, multiple skleroz, kardiyovasküler hastalık, alt üriner sistem semptomlu hasta, parkinson, radikal retropubik prostatektomi geçirmiş hasta, pelvik travma öykülü hasta, son dönem böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastası sildenafil'in etkinliği gösterilmiş riskli hasta gruplarıdır (46).

En önemli yan etkisi baş ağrısı, baş dönmesi, kızarıklık, dispepsi ve nazal konjesyondur. (47, 48). Nadiren priapizm bildirilmiştir (49).

TADALAFİL:

Yaklaşık 14 yıldır tüm dünyada kullanılmaktadır. İlişki öncesi (ort. 120 dk önce 10 ve 20 mg) ve günlük (2.5 ve 5 mg) kullanıma uygundur. Özellikle günlük kullanım formu hem yan etki hem de kullanım kolaylığı açısından hasta tarafından daha çok kabul görmektedir. Literatürde tadalafilin ilişki öncesi ve günlük kullanım şeklinde ED tedavisinde (İIEF) etkin olduğu bildirilmiştir (50, 51). Sildenafille olduğu gibi tadalafil de riskli gruplarda görülen ED vakalarında etkindir (52). Özellikle ilişki öncesi kullanımdan fayda görmeyen bazı olgularda günlük kullanımda fayda raporlanmıştır (53). Günlük kullanıma geçmeden önce haftada üç kez kullanımın etkinliği ve güvenliği artırdığı bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (54, 55).

LUTS semptomlu ED hastalarında günlük tadalafil kullanımının hem LUTS hem de ED üzerine etkili olduğu görülmüştür. Finasteride ile kombine kullanımında LUTS-ED ikilisinde iyi sonuçları mevcuttur (56, 57). Tadalafil psikososyal durumunda düzeltmekte ve hastanın depresyona eğilimini azaltmaktadır (sildenafil gibi) (58).

En önemli yan etkileri diğer PDE5'leri gibi; baş ağrısı, baş dönmesi, kızarıklık, dispepsi ve nazal konjesyondur (59, 60). Tadalafille özgü yan etkiler ise myalji ve sırt ağrısıdır (61).

VARDENAFİL:

Yaklaşık 14 yıldır (2003) tüm dünyada kullanılmaktadır ve birinci jenerasyonun sonucusudur. 2 formu bulunmaktadır; ilişki öncesi alınan film kaplı tablet formu (2003) (ort. 30 dk önce 5, 10 ve 20 mg) ve ilişki öncesi alınan ağızda eriyen tablet formu (orodispersible form) (2010) (2.5 ve 5 mg) (62). Vardenafilin günlük kullanım formu diğer PDE5'lerinde de olduğu gibi bulunmamaktadır (tadalafil, udenafil hariç). Fakat literatüre bakıldığında hipertansif hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, ilişki öncesi 20 mg vardenafil başarısızlığı olan hastalarda günlük 10 mg + ilişki öncesi 10 mg kombinasyonunun etkinliği gösterilmiştir,

burada unutulmaması gereken hastanın yine ilişki öncesi ilaç alma zorunluluğudur (37). Literatürde vardenafilin ilişki öncesi kullanım formunun ED tedavisinde (İIEF) etkin olduğu bildirilmiştir (63, 64). Vardenafil de riskli gruplarda görülen ED vakalarında etkindir (65). Vardenafil ayrıca öncesinde sildenafilden fayda görmeyen grupta da etkin görülmüştür (66, 67). Böbrek nakilli hastalar, şizofreni ve hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalar diğer etkinliği gösterilmiş riskli gruplardır (68-70). Vardenafil diğerleri gibi psikososyal durumu da düzeltmekte ve hastanın depresyona eğilimini azaltmaktadır (71, 72).

Vardenafil için anti-aritmik ilaçlar ile kombine kullanım esnasında çok dikkatli olunması gerektiği literatürde bildirilmiştir (73).

En önemli yan etkileri diğer PDE5'leri gibi; baş ağrısı, baş dönmesi, kızarıklık, dispepsi ve nazal konjesyondur (62, 74, 75).

AVANAFİL:

İkinci jenerasyon PDE5'lerinin en çok bilineni ve ilkidir (2013) (33). Piyasa formu bulunmaktadır fakat henüz ülkemizde mevcut değildir. Avanafil Avrupa'da piyasada olan tek ikinci jenerasyon PDE5'dir (Piyasa adı Spedra®) (33). Literatürde avanafilin ilişki öncesi kullanım formunun (ort. 15-30 dk önce 50, 100 ve 200 mg) ED tedavisinde (İIEF) etkin olduğu bildirilmiştir (33). Önerilen doz 100 mg dir (39). Avanafilin günlük kullanım formu bulunmamaktadır. En önemli avantajı 15 dk gibi kısa sürede etkin kan düzeyine ulaşabilmesidir (76). Avanafilin literatürde etkisinin gösterildiği riskli gruplar sadece DM ve prostat cerrahi öyküsü olan hastalardır (77, 78) Avanafilin psikososyal durumu da düzelttiği literatürde bir çalışmada gösterilmiştir (78). Avanafilin maksimum dozda birinci jenerasyonla eşit etkinlikte fakat daha güvenli olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (33, 79, 80). En önemli yan etkileri; baş ağrısı, kızarıklık, nazal konjesyondur (81-83).

UDENAFİL, MİRODENAFİL, LODENAFİL:

Etkinlikleri gösterilmiş diğer ikinci jenerasyon oral PDE5'leridir. Avrupada henüz piyasada bulun-

mamaktadırlar. Udenafil, mirodenafil sadece Güney Kore'de piyasada bulunan ikinci jenerasyon PDE5'leridir, lodenafil ise diğer ikinci jenerasyon PDE5'dir ve Brezilya'da piyasada bulunduğu bilinmektedir (84-88). Udenafil ile ilgili günlük kullanım mevcuttur fakat kronik kullanım için yeterli çalışma ve veri henüz bulunmamaktadır (21).

SONUÇ:

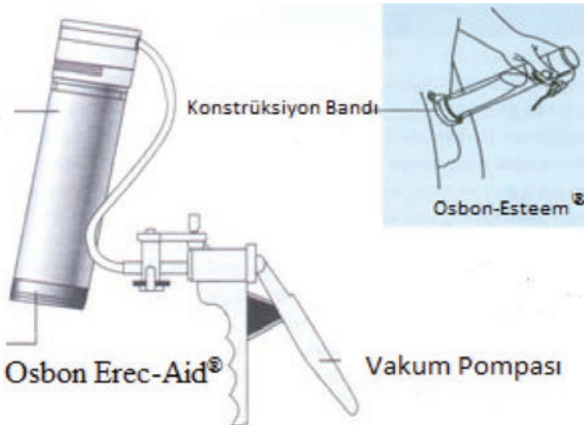
Birinci jenerasyonun etkinlik ve güvenlikleri benzerdir. (15, 89). Hastalara muhakkak diğer PDE5'lerini kullanma fırsatı verilmelidir (90). Doz titrasyonu yapılarak maksimum tolere edilebilen dozu kullanılmak üzere etkinliği, güvenliği ve hasta memnuniyetini artırmaktadır (91). PDE5'leri intrakavernöz enjeksiyonlarla kombine edilebilir fakat hem etkinliğin hem de yan etkinin artacağı bilinmelidir (92). Psikolojik danışmanlık ve PDE5'leri kombinasyonunun psikojenik ED olgularında etkinliği artırdığı saptanmıştır (28).

Vakum Ereksiyon Cihazları (VED) (Osbon Erec-Aid®, Osbon-Esteem®):

Tarihsel kullanımı 1874 yılına kadar uzanır (21). Vakum ereksiyon cihazları tüm ED vakalarında uygulanabilir, bu nedenle ED tedavisinde **birinci basamakta** ve ikinci basamakta yer almaktadırlar (93). Yöntemin dezavantajı kullanım zorluğudur. Başarılı bir tedavi için mutlaka partner uyumu gereklidir. Tüm birinci basamak ve ikinci basamak

tedavi modaliteleri ile kombine olarak uygulanabilir (94). Özellikle Peyroni Hastalığına yönelik cerrahi sonrası kısalan penislerde hem ilişki anındaki penis boyunu göreceli olarak uzatmak hem de ereksiyona katkı sağlamak için önerilebilir (95). Enfeksiyon nedeniyle protezi çıkarılan vakalarda da VED önerilebilir (96).

Vakum cihazları, konstrüksiyon bandı kullanımı gerektirmektedir ki böylece venöz geri dönüş engellenmiş olur. Konstrüksiyon bandı 30 dk dan fazla uygulanmamalıdır aksi halde kavernöz dokuda iskemik değişikliklere neden olabilir (21). Penisin krura kısmı yapay ereksiyona katılmadığı için özellikle vajinaya ilk giriş esnasında yumuşak ereksiyon nedeniyle zorluklar yaşanabilir bu nedenle ilk girişte manuel destek gerektirmektedir (21). Fizyolojik ereksiyonda kavernöz sinüsleri arteriyel ve oksijenize kan doldururken, VED ereksiyonunda venöz ve de-oksijenize kan doldurur bu nedenle penis siyanotik ve soğuktur. Bu durum hem kişiyi hem de partneri rahatsız edebilir bu nedenle bu yöntemin devamlılığı için partnerin uyumlu ve anlayışlı olması gerekmektedir ve hastaların %40-60'ı kısa sürede tedaviyi bırakmaktadır (21, 97). Piyasada Osbon Erec-Aid® ve Osbon Esteem® olmak üzere iki cihaz bulunmaktadır. En önemli kontrendikasyonu priapizm/uzamış ereksiyon öyküsü ve kanama bozukluğudur. (17). Cerrahi geçirmemiş penil kurvatur ve peyroni hastaları da penil fraktür riski nedeniyle kontrendikasyonu olan diğer gruplardır (21).

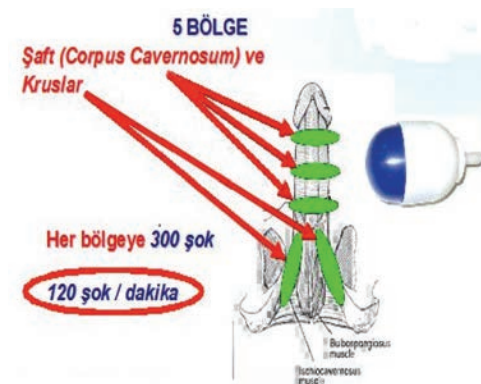


Şekil 4. VED kullanım şekli.

En önemli yan etki; penil morarma, peteşi, yaygın hematoma ve penil ağrıdır. Konstrüksiyon bandı nedeniyle ejakulasyon sorunları yaşanabilir (98). Kronik kullanım sonucu morarma nedeniyle hemosiderin birikmesi nedeniyle peniste hiperpigmentasyon görülebilir. Çok nadir olarak VED sonrası peyroni, cilt nekrozu ve üretral kanama olguları bildirilmiştir (97). Kısaca, VED etkinlik olarak PDE5İ ve İK tedavilerle benzer olsa da (%90) hastalardaki uyum problemleri nedeniyle uzun süre tedavide pek tercih edilmezler. Özellikle önerilecek grup, peyroni cerrahisi nedeniyle peniste kısılma olan ve enfeksiyon nedeniyle penil protezi çıkarılan olgulardır (99). Ayrıca nitroglicerinin kullanımı nedeniyle PDE5İ kontrendike olan olgularda güvenle kullanılabilir (10).

Low Intensity Shockwave Therapy (LI-ESWT):

In vitro hayvan çalışmaları Li-ESWT ile anjiyogenik-growth faktörlerin salınımının arttığı gösterilmiştir (100). Uygulamada toplam 20 dakikada, 120/dk hızda, 0.09 j/mm² enerji yoğunluğu ile her noktaya 300 şok dalgası olacak şekilde, penis 5 ayrı noktadan uygulanır (1500 şok dalgası/seans) (üç tanesi penis shaftına, iki tanesi bilateral kruslara). Haftada iki seans toplam 3 hafta uygulanır sonrasında 3 hafta ara verilir ve aynı protokol bir kez daha tekrarlanır (17).



Şekil 5. LI-ESWT uygulama yerleri

Li-ESWT özellikle vasküler nedenli hafif/orta/şiddetli ED olgularında beraberinde nörolojik veya psikojenik orijin yoksa etkilidir (101). Literatürde PDE5İ cevapsız hastaların %70'inin kombine kullanım ile PDE5İ'lerine cevap aldığı bildirilmiştir (102, 103). Sadece şiddetli ED olgularında etki bildiren yayınlarda mevcuttur (104). Avrupada pek çok merkez, PDE5İ'lerine cevap alınamayan hastalarda İK tedavisi öncesi Li-ESWT ve PDE5İ kombinasyonunu uygulamaktadır (17).

İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ:

İntra kavernoza enjeksiyonlar (İKE), intra üretral alprostadil, topikal alprostadil ve kombinasyon tedavileri bu basamakta yer almaktadır (15).

İntra Kavernoza Enjeksiyonlar (İKE):

Bu formda kullanılan başlıca 3 ilaç Alprostadil, Papaverin ve Fentolamindir. Diğerleri bunların kombinasyonunda kullanılır (Atropin, VIP. . .)

1980'lerde henüz oral PDE5İ'leri kullanımda yokken İKE yöntemleri oldukça sık kullanılmaktaydı ve birinci basamak tedaviyi oluşturmaktaydı. 1998 yılında sildenafilin kullanıma girmesiyle İKE tedavi modalitesi ikinci basamak tedavi olarak yerini almıştır (105, 106).

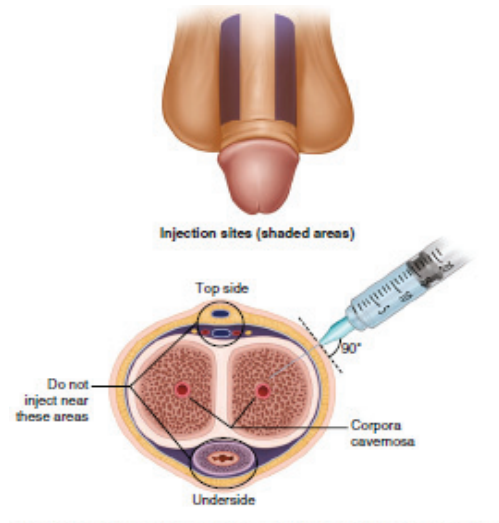
İntra kavernoza enjeksiyon için ilk geliştirilen ajanlar papaverin ve fenoksibenzamindir fakat sonrasında PGE1 analogu olan Alprostadil kullanıma girerek diğerlerinin yerini önemli oranda almıştır (107).

İK tedavi için en önemli adaylar birinci basamak tedavi modalitelerine yetersiz yanıt alınan ya da PDE5İ'lerine kontrendikasyonu bulunan veya bunları tolere edemeyen hastalardır (46).

Diğer bir grup ise prostatektomi sonrası erken rehabilitasyon için kullanan hastalar ve tanılama amaçlı penil renkli doppler çekilen ve vasküler ED patolojisi araştırılan hasta gruplarıdır (108, 109).

Antikoagülan kullanan, orak hücreli anemisi olan ve kanama-pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda İKE kullanılmamalıdır (10).

Yan etkilerden penil ağrı (%50) özellikle alprostadil, penil fibrozis (%10) ise papaverin ile ilişkilidir. Uzamış ereksiyon (%5) ve priapizm (%1) diğer önemli yan etkilerdir.



Şekil 6. İK Alprostadil uygulama şekli (17). Kaynak: Arcaniolo, Davide, et al. "Optimum Use of Second Line Treatment Options for Erectile Dysfunction." *Practical Tips in Urology*. Springer London, 2017. 157-177.

İntra Kavenozal Alprostadil (Caverject®):

Bu tedavinin en önemli avantajı, ereksiyon için cinsel uyarana gerekmemesi ve uygulama sonrası 10 dk gibi kısa bir sürede ereksiyonun gerçekleşmesidir. Bu yöntemde hasta ya da partneri enjeksiyon için eğitilmelidir (2-3 uygulama) ve 28-30 gauge iğne ile penisin tek tarafına enjeksiyon yapılmalıdır (17). Özellikle birinci basamak tedavi başarısızlığı, kontrendikasyonu veya intoleransı olan vakalar, spinal kord yaralanması olan vakalar ve post radikal prostatektomi vakalarında tercih edilen ikinci basamak tedavi modalitesidir. İK alprostadilin tedavi başarısı %70 olarak bildirilmiştir (Bu oran trimixte %90 dır) (110, 111). Hastalarda en düşük dozdan başlanmalı ve maksimum etkiyi veren optimal doza ulaşılmalıdır (titrasyon) (112).

İntrakavernöz alprostadil PDE5'leri ile kombine olarak kullanılabilir(10), en önemli yan etkisi, penil ağrı (%11), ekimoz (%8), priapizm (<%1) ve penil fibrozistir (<%1). Tedavi bırakma oranı %50'dir ve en önemli neden iğne korkusu ve penil

ağrı gibi yan etkiler nedeniyle duyulan rahatsızlıktır. Özellikle DM hastaları penil ağrı ve fibrozis için riskli gruplardır (21). Enjeksiyon bölgesinde duyulan penil ağrı lokal anestetik (örneğin, prokain) ya da sodyum bikarbonat ilavesiyle azaltılabilir (17). Hastalar özellikle priapizm konusunda bilgilendirilmelidir ve 4 saat süren ereksiyonlarda muhakkak acil servise başvurulmalıdır (113).

İntrakavernöz Papaverin:

Papaverin özellikle priapizm ve fibrozis riski yüksek olduğu için genelde İK monoterapide kullanılmaz ve diğer vazodilatör ajanlarla kombine olarak tercih edilir (Bi-Mix, Tri-Mix, Quadri-Mix) (114, 115). Yinede hem monoterapide hem de kombine preparatlarda fibrozis nodül şeklinde ele gelemir ve penil kurvatur/peyroni ile sonuçlanabilir. Bu vakalarda alprostadil monoterapisine geçilmesi nodüllerde %33-47 gerileme sağlayabilir (113, 116).

Ayrıca karaciğer enzim yüksekliği yine papaverin içeren preparatlarda görülen diğer yan etkidir.

Bi-Mix (İK Papaverin-Fentolamin) (Androskat®):

Tek başına papaverine göre daha etkin ve papaverin dozu düşük olduğu için daha güvenlidir. Alprostadil monoterapisini yan etki nedeniyle bırakan hastalarda düşünülebilir (46).

Tri-Mix (İK Papaverin-Fentolamin-Alprostadil):

Özellikle veno-okluzif disfonksiyonlu hastalarda düşünülmesi gereken bir tedavi modalitesi olup alprostadil monoterapisinden fayda görmeyen, ağrı nedeniyle bırakan hastalarda tercih edilir. Özellikle post-radikal pelvik cerrahi hastaları da diğer adaylardır (117). Alprostadil monoterapisini yan etki nedeniyle bırakan hastalarda düşünülebilir (46). Yüksek dozlarda hipotansiyona neden olabilir (117). Piyasa formu bulunmamaktadır ve genelde Androskat® (Bi-Mix) ile Caverject® (Alprostadil) karışımı ile elde edilir (21).

Quadri-Mix ve Quad-mix: (İK Papaverin-Fentolamin-Alprostadil-Atropin)

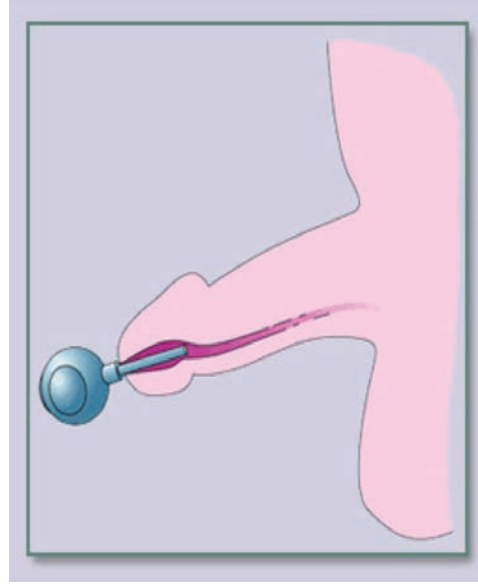
İçerdikleri dördümlü aynıdır fakat dozajları farklıdır. Quad-Mix papaverin/atropin dozu diğerine göre yüksek ve fentolamin/alprostadil dozu ise düşüktür, özellikle venookluzif bozuklukta tercih edilir (118).

Diğer İK kullanılabilen ilaçlar:

VIP+Fentolamin (Invicorp®), Moxisylyte (Viatrix®), PNU 83757 (Potasyum kanal açıcı)

Intra Üretral Alprostadil (MUSE®):

Mesane boşaltıldıktan sonra aparatı yardımıyla üretraya uygulanır, İK tedaviye göre daha az invazif olsa da tedavi etkinliği daha düşüktür (%27-53) (21). Etkinliğini artırmak için penis köküne ring band uygulanabilir. PDE5'lerden fayda görmeyen hastalarda (pelvik cerrahi öyküsü) İK tedaviyi istemiyorlarsa monoterapi ya da PDE5'ler ile kombi-



Şekil 7. İntra Üretral Alprostadil uygulama şekli.

ne edilerek ya da penil protez sonrası soğuk glans sendromu olan hastalarda kullanılabilir (21, 119).

En bilinen yan etki penil/üretral ağrı (%25-43) ve üretral kanamadır (%5). Başdönmesi (%1-5) ve senkop (%0.4) nadir görülen yan etkilerdir (120).

Topikal Alprostadil (Alprostadil Krem) (Vitaros/Virirec®):

Glans penisin tam uç kısmına yani eksternal üretral meatusun çevresine (içine değil) uygulanır (16). Monoterapi için yetersiz bir üründür ama kombine tedavide PDE5'leri ile birlikte düşünülebilir yani ikinci basamak tedavi modalitesidir (21, 46). Literatürde birinci basamak tedavi olarak PDE5'lerine alternatif olarak gösteren ender çalışmalar olsa da bu pek kabul edilebilir gibi görünmemektedir (16, 17).

Yan etkileri; yanma hissi ve eritem (%12), ağrı ve hissizlik (%4.4), uzamış ereksiyon (%1.3), priapizm (%0.4). Kadın partnerde ise vajinal yanma ve kaşıntı (%2.1) yapabilir (16). Eşi gebelik düşünen erkeklerde topikal alprostadil kontrendikedir (121).

YAKIN ZAMANIN VE YAKIN GELECEĞİMİZİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ:

İnternal ve Pudental Ven Embolizasyonu:

Veno-okluzif yetmezlikli olgularda; PDE5İ, İK tedavi, vakum ereksiyon cihazlarına yanıtız olgularda, ven ligasyonuna göre daha az invaziv olan embolizasyon uygulanabilir (122).

Kök Hücre Tedavisi:

Kök hücreler 4 gruba ayrılır; totipotent, pluripotent, multipotent, unipotent (123). Bochinski ve arkadaşları kök hücre tedavisini ED için denemışler ve nörolojik ED (kavernöz sinir hasarlı ratlar) oluşturulan ratların major pelvik gangliyon ile korpus kavernozauma embriyonik pluripotent kök hücre (ESC) enjekte etmişler. Sonuç olarak erektil fonksiyonlarda gelişme raporlamışlardır (124). Diyabetik ratlar üzerinde yapılan yayınlarda VEGF-transfected ADSC (Adipoz Tissue Derived Stem Cell) uygulamasının erektil fonksiyonda gelişme sağladığı raporlanmıştır (125, 126). Kök hücre tedavisinin ED yönetiminde yerini tam olarak alabilmesi için insanlar üzerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Nanoteknoloji:

Literatürde, erektojenik ajanların (örneğin tadalafil, NO) nanopartiküller ile enkapsülasyonu ve topikal, oral veya intrakavernozal uygulanması ile erektil fonksiyonda iyileşme rapor eden çalışmalar mevcuttur (127-130). Özellikle PDE5İ'lerinin nanopartiküller ile enkapsülasyonu ve topikal olarak uygulanabilmesi ve böylece sistemik yan etkilerin bertaraf edilmesi gelecekte topikal PDE5İ inhibitörlerinin ses getireceği ve nanoteknolojinin daha çok konuşulacağıının sinyallerini şimdiden vermektedir.

Doku Mühendisliği:

Penil dokuyu yeniden yapılandırmayı amaçlar. Kültür ortamında kavernoza endotelial hücre ve düz

kas hücresi üretildiği raporlanmıştır (131). Doku mühendisliği ile yeterli korporal dokunun elde edilebilmesi için değişik yöntemler denenmiştir, bu yöntemlerde tohumlanabilen hücrelerin biyolojik olarak parçalanabilen polimer membranları ya da desellülerize matriksleri kullanılmıştır (insan ya da hayvan otolog korpus kavernoza düz kas hücresi ve endotel hücresi veya insan umbilikal arter düz kas hücresi) (132). Etkinliği kanıtlanmış olsa da henüz bu tekniğin yüz yüze olduğu pek çok zorluklar vardır (133).

KAYNAKLAR:

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993; 270(1): 83-90.
2. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. J Sex Med. 2012; 10(1): 115-119.
3. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000; 342(24): 1802-1813.
4. Mesquita JF, Ramos TF, Mesquita FP, Bastos Netto JM, Bastos MG, Figueiredo AA. Prevalence of erectile dysfunction in chronic renal disease patients on conservative treatment. Clinics. 2012; 67(2): 181-183.
5. Howden LM, Meyer JA. (2012) "US Census Bureau. Age and sex composition. 2010. 2010 Census Briefs. May 2011".
6. Francis SH, Colbran JL, McAllister-Lucas LM, Corbin JD. Zinc interactions and conserved motifs of the cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase suggest that it is a zinc hydrolase. J Biol Chem. 1994; 269(36): 22477-22480.
7. Corbin JD, Blount MA, Weeks JL, Beasley A, Kuhn KP, Ho YS, et al. [3H]sildenafil binding to phosphodiesterase-5 is specific, kinetically heterogeneous, and stimulated by cGMP. Mol Pharmacol. 2003; 63(6): 1364-1372.
8. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. J Biol Chem. 1999; 274(20): 13729-13732.
9. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina study. J Urol. 2001; 166(2): 569-574.
10. Rew KT, Heidelbaugh JJ. Erectile dysfunction. American family physician. 2016; 94(10): 820-827.
11. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review—part I: antidepressants. Pharmacopsychiatry. 2013; 46(5): 191-199.

12. Derby CA, Araujo AB, Johannes CB, Feldman HA, McKinlay JB. Measurement of erectile dysfunction in population-based studies: the use of a single question self-assessment in the Massachusetts Male Aging Study. *International journal of impotence research*. 2000; 12(4): 197.
13. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology*. 1995; 46(5): 697-706.
14. Chung E, Brock GB. Emerging and novel therapeutic approaches in the treatment of male erectile dysfunction. *Curr Urol Rep*. 2011; 12(6): 432-433.
15. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze, et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism March 2017, 7-24.
16. Moncada I, Béatrice C. Clinical efficacy and safety of Vitaros®/Virirec®(Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction. *Rivista Urologia*. 2015; 82(2): 84-92.
17. Arcaniolo D, Autorino R, Balsamo R, De Sio M. Optimum Use of Second Line Treatment Options for Erectile Dysfunction. Springer London: Practical Tips in Urology; 2017. p. 157-177.
18. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Guiliano F, Hatzichristou D, Montorsi, et al. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction. Updated 2016.
19. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment—a systematic review. *Eur Urol*. 2014; 65(1): 99-112.
20. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1%hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med*. 2011; 8(1): 284-293.
21. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013; 10(1): 130-171.
22. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011; 171(20): 1797-1803.
23. Guay AT, Perez JB, Heatley GJ. Cessation of smoking rapidly decreases erectile dysfunction. *Endocr Pract*. 1998; 4(1): 23-26.
24. Horasanli K, Boylu U, Kendirci M, Miroglu C. Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction? *Asian J Androl*. 2008; 10(1): 28-35.
25. Chew KK, Bremner A, Stuckey B, Earle C, Jamrozik K. Alcohol consumption and male erectile dysfunction: an unfounded reputation for risk? *J Sex Med*. 2009; 6(5): 1386-1394.
26. Miller NS, Gold MS. The human sexual response and alcohol and drugs. *J Subst Abuse Treat*. 1988; 5(3): 171-177.
27. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Guigliano G, Marfella R, D'andrea F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(24): 2978-2984.
28. Schmidt HM, Munder T, Gerger H, Frühauf S, Barth J. Combination of psychological intervention and phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction: A narrative review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014; 11(6): 1376-1391.
29. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari M, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2009; 151(9): 650-661.
30. Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, 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.
31. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Indirect comparison of interventions using published randomised trials: systematic review of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction. *BMC Urol*. 2005; 5(1): 18.
32. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *The Lancet*. 2013; 381(9861): 153-165.
33. Corona G, Maggi M, Jannini EA. Avanafil: the second-generation treatment of erectile dysfunction. *EMJ*. 2016; 1(3): 61-69.
34. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev*. 2011; 63(4): 811-859.
35. Dolci S, Belmonte A, Santone R, Giorgi M, Pellegrini M, Carosa E, et al. Subcellular localization and regulation of type-1C and type-5 phosphodiesterases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 341(3): 837-846.
36. Palit V, Eardley I. An update on new oral PDE5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Nat Rev Urol*. 2010; 7(11): 603-609.
37. Javaroni V, Queiroz Miguez M, Burla A, Oigman W, Neves MF, et al. Response to ondemand vardenafil was improved by its daily usage in hypertensive men. *Urology*. 2012; 80(4): 858-864.
38. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: New guidelines for sexual medicine. *J Sex Med*. 2006; 3(1): 28-36.
39. EMA. Spedra: EPAR- Product Information- European Medicine Agency. Updated March 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002581/WC500145206.pdf. Last accessed: 19 July 2016.

40. Katz EG, Tan RB, Rittenberg D, Hellstrom WJ. Avanafil for erectile dysfunction in elderly and younger adults: Differential pharmacology and clinical utility. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 701-711.
41. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol.* 1998;338(20):1397-1404.
42. Safarinejad MR. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men: a randomized double-blind and placebo-controlled study. *J Diabetes Complications.* 2004; 18(4): 205-210.
43. Benard F, Carrier S, Lee JC, Talwar V, Defoy I. Men with mild erectile dysfunction benefit from sildenafil treatment. *J Sex Med.* 2010; 7(11): 3725-3735.
44. Moncada I, Martínez-Jabaloyas JM, Rodríguez-Vela L, Gutiérrez PR, Giuliano F, Koskimaki J, et al. Emotional changes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med.* 2009; 6(12): 3469-3477.
45. Althof SE, O'Leary MP, Cappelleri JC, Hvidsten K, Stecher VJ, Glina S, et al. International SEAR Study Group. Sildenafil citrate improves self-esteem, confidence, and relationships in men with erectile dysfunction: results from an international, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2006; 3(3): 521-529.
46. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliagy A, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the fourth international consultation for sexual medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016; 13(4): 465-488.
47. 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 post-marketing safety database. *Int J of Clin Pract.* 2010; 64(2): 240-255.
48. Chung E, Broc GB. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin on Pharmacoth.* 2011; 12(8): 1341-1348.
49. Aoyagi T, Hayakawa K, Miyaji K, Ishikawa H, Hata M. Sildenafil induced priapism. *Bull Tokyo Dent Coll.* 1999; 40(4): 215-217.
50. Yip WC, Chiang HS, Mendoza JB, Tan HM, Li MK, Wang WC, et al. Efficacy and safety of on demand tadalafil in the treatment of East and Southeast Asian men with erectile dysfunction: a randomized double-blind, parallel, placebo-controlled clinical study. *Asian J Androl.* 2006; 8(6): 685-692.
51. Montorsi F, Aversa A, Moncada I, Perimenis P, Porst H, Barker C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to assess the efficacy and safety of once-a-day tadalafil in men with erectile dysfunction who are naive to PDE5 inhibitors. *J Sex Med.* 2011; 8(9): 2617-2624.
52. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25(12): 2159-2164.
53. Kim ED, Seftel AD, Goldfischer ER, Ni X, Burns PR. A return to normal erectile function with tadalafil once daily after an incomplete response to as-needed PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2014; 11(3): 820-830.
54. Buvat J, van Ahlen H, Schmitt H, Chan M, Kuepfer C, Varanese L. Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: Scheduled Use vs on-demand Regimen Evaluation (SURE) study in 14 European countries. *J Sex Med.* 2006; 3(3): 512-520.
55. Mirone V, Imbimbo C, Rossi A, Sicuteri R, Valle D, Longo N, et al. Italian SURE Study Group. Evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, three times per week, for men with erectile dysfunction: SURE study in Italy. *Asian J Androl.* 2007; 9(3): 395-402.
56. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomized, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol.* 2012; 61(5): 917-925.
57. Casabe A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2014; 191(3): 727-733.
58. Dean J, Hackett GI, Gentile V, Pirozzi-Farina F, Rosen RC, Zhao Y, et al. Psychosocial outcomes and drug attributes affecting treatment choice in men receiving sildenafil citrate and tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *J Sex Med.* 2006; 3(4): 650-661.
59. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol.* 2005; 174(1): 230-239.
60. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs.* 2003; 63(20): 2203-2212; discussion 2213-2214.
61. Donatucci CF, Wong DG, Giuliano F, Glina S, Dowsett SA, Watts S, et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily: considerations for the practical application of a daily dosing option. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(12): 3383-3392.
62. Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs.* 2012; 72(1): 87-98.
63. Klotz T, Sachse R, Heidrich A, Jockenhövel F, Rohde G, Wensing G, et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study. *World J Urol.* 2001; 19(1): 32-39.
64. Stark S, Sachse R, Liedl T, Hensen J, Rohde G, Wensing G, et al. Vardenafil increases penile rigidity and

- tumescence in men with erectile dysfunction after a single oral dose. *Eur Urol.* 2001; 40(2): 181-188; discussion 189-190.
65. Ishii N, Nagao K, Fujikawa K, Tachibana T, Iwamoto Y, Kamidono S. Vardenafil 20-mg demonstrated superior efficacy to 10-mg in Japanese men with diabetes mellitus suffering from erectile dysfunction. *Int J Urol.* 2006; 13(8): 1066-1072.
 66. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, Lording D, Lyngdorf P, Aliotta P, et al. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicenter, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU Int.* 2004; 94(9): 1301-1309.
 67. Brisson TE, Broderick GA, Thiel DD, Heckman MG, Pinkstaff DM. Vardenafil rescue rates of sildenafil nonresponders: objective assessment of 327 patients with erectile dysfunction. *Urology.* 2006; 68(2): 397-401.
 68. Demir E, Balal M, Paydas S, Serdemir Y, Erken U. Efficacy and safety of vardenafil in renal transplant recipients with erectile dysfunction. *Transplant Proc.* 2006; 38(5): 1379-1381.
 69. Mitsonis CI, Mitropoulos PA, Dimopoulos NP, Kararizou EG, Psarra VV, Tsakiris FE, et al. Vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in outpatients with chronic schizophrenia: a flexible-dose, open-label study. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(2): 206-212.
 70. Turk S, Solak Y, Kan S, Atalay H, Kilinc M, Agca E, et al. Effects of sildenafil and vardenafil on erectile dysfunction and health-related quality of life in haemodialysis patients: a prospective randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(11): 3729-3733.
 71. Rosen RC, Fisher WA, Beneke M, Homering M, Evers T. The COUPLES-project: a pooled analysis of patient and partner Treatment Satisfaction Scale (TSS) outcomes following vardenafil treatment. *BJU Int.* 2007; 99(4): 849-859.
 72. Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, Montorsi F, Kim ED, Finkbeiner AE, et al. Vardenafil improves ejaculation success rates and self-confidence in men with erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Spine.* 2008; 33(7): 709-715.
 73. 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.
 74. Schneider T, Gleissner J, Merfort F, Hermanns M, Beneke M, Ulbrich E. Efficacy and safety of vardenafil for the treatment of erectile dysfunction in men with metabolic syndrome: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2011; 8(10): 2904-2911.
 75. Debruyne FM, Gittelmann M, Sperling H, Börner M, Beneke M. Time to onset of action of vardenafil: A retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med.* 2011; 8(10): 2912-23.
 76. Hellstrom WJ, Freier MT, Serefoglu EC, Lewis RW, DiDonato K, Peterson CA. A phase II, single-blind, randomized, crossover evaluation of the safety and efficacy of avanafil using visual sexual stimulation in patients with mild to moderate erectile dysfunction. *BJU Int.* 2013; 111(1): 137-147.
 77. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(9): 843-852.
 78. Mulhall JP, Burnett AL, Wang R, McVary KT, Moul JW, Bowden CH, et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2013; 189(6): 2229-2236.
 79. Kyle JA, Brown DA, Hill JK. Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(10): 1312-1320.
 80. Limin M, Johnsen N, Hellstrom WJ. Avanafil, a new rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. Expert opinion on investigational drugs. 2010; 19(11): 1427-1437.
 81. Hellstrom WJ, Kaminetsky J, Belkoff LH, Goldstein I, Tursi JP, Uy J, et al. Efficacy of avanafil 15 minutes after dosing in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2015; 194(2): 485-492.
 82. Wang H, Yuan J, Hu X, Tao K, Liu J, Hu D. The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(8): 1565-1571.
 83. Belkoff LH, McCullough A, Goldstein I, Jones L, Bowden CH, DiDonato K, et al. An open-label, long-term evaluation of the safety, efficacy and tolerability of avanafil in male patients with mild to severe erectile dysfunction. *Int J of Clin Pract.* 2013; 67(4): 333-341.
 84. Kang SG, Kim JJ. Udenafil: efficacy and tolerability in the management of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2013; 5(2): 101-110.
 85. Bruzziches R, Francomano D, Gareri P, Lenzi A, Aversa A. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(10): 1333-1344.
 86. Mendes GD, dos Santos Filho HO, dos Santos Pereira A, Mendes FD, Ilha JO, Alkharfy KM, et al. A phase I clinical trial of lodenafil carbonate, a new phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012; 50(12): 896-906.
 87. Paick JS, Kim SW, Park YK, Hyun JS, Park NC, Lee SW, et al. The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. *J Sex Med.* 2009; 6(11): 3166-3176.
 88. Paick JS, Ahn TY, Choi HK, Chung WS, Kim JJ, Kim SC, et al. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral

- phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008; 5(11): 2672-2680.
89. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, Aversa A, Balercia G, Bocchio M, et al. ENDOTRIAL Study Group. The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009; 6(9): 2547-2560.
 90. Ljunggren C, Hedelin H, Salomonsson K, Ströberg P. Giving patients with erectile dysfunction the opportunity to try all three available phosphodiesterase type 5 inhibitors contributes to better long-term treatment compliance. *J Sex Med.* 2008; 5(2): 469-475.
 91. Kirby M, Creanga DL, Stecher VJ. Erectile function, erection hardness and tolerability in men treated with sildenafil 100 mg vs. 50 mg for erectile dysfunction. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(10): 1034-1039.
 92. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol.* 1999; 162(6): 1992-1997; discussion 1997-1998.
 93. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010; 7(11): 3572-3588.
 94. Chen J, Godschalk MF, Katz PG, Mulligan T. Combining intracavernous injection and external vacuum as treatment for erectile dysfunction. *J Urol.* 1995; 153(5): 1476-1477.
 95. Lue TF, El-Sakka AI. Lengthening shortened penis caused by Peyroni's disease using circular venous grafting and daily stretching with a vacuum erection device. *J Urol.* 1999; 161(4): 1141-1144.
 96. Moul JW, McLeod DG. Negative pressure devices in the explanted penile prosthesis population. *J Urol.* 1985; 142(3): 729-731.
 97. Glina S, Porst H. Vacuum erection devices. In: Porst H, Buvat J, eds. *Standard practice in sexual medicine.* Malden, MA: Blackwell/ISSM; 2006. p. 121-125.
 98. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: Use and results. *World J Urol.* 1997; 15(1): 78-82.
 99. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001; 28(2): 335-342.
 100. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop. Res.* 2003; 21(6): 984-989.
 101. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can lowintensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2010; 58(2): 243-248.
 102. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy – a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2012; 9(1): 259-264.
 103. Olsen AB, Persiani M, Boie S, Hanna M, Lund L. Can lowintensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Scand J Urol.* 2015; 49(4): 329-333.
 104. Yee CH, Chan ES, Hou SSM, Ng CF. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: A prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study. *Int J Urol.* 2014; 21(10): 1041-1045.
 105. Virag R, Adaikan PG. Effects of prostaglandin E1 on penile erection and erectile failure. *J Urol.* 1987; 137(5): 1010.
 106. Polito M, d'Anzeo G, Conti A, Muzzonigro G. Erectile rehabilitation with intracavernous alprostadil after radical prostatectomy: refusal and dropout rates. *BJU Int.* 2012; 110(11c): E954-E957.
 107. Adaikan PG, Ratnam SS. Pharmacological consideration of intracavernous drug injection in the treatment of impotence. *Acta Urol Belg.* 1988; 56(2): 149-153.
 108. Yiou R, Ebrahimia V, Mouracade P, Lingombet O, Abbou C. Sexual quality of life in women partnered with men using intracavernous alprostadil injections after radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2013; 10(5): 1355-1362.
 109. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol.* 1996; 155(3): 802-815.
 110. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient? *Drugs.* 2005; 65(12): 1621-1650.
 111. Perimenis P, Konstantinopoulos A, Perimeni PP, Gyftopoulos K, Kartsanis G, Liatsikos E, et al. Long-term treatment with intracavernosal injections in diabetic men with erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2006; 8(2): 219-224.
 112. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, Kim SC, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res.* 2001; 13(6): 317-321.
 113. Porst H, Buvat J, Meuleman E, Michal V, Wagner G. Intracavernous alprostadil alfadex—an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Results of a long term European study. *Int J Impot Res.* 1998; 10(4): 225-231.
 114. Maggi M, Filippi S, Ledda F, Magini A, Forti G. Erectile dysfunction: from biochemical pharmacology to advances in medical therapy. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143(2): 143-154.
 115. Glina S, Buvat J, Casabe A, Bivalacqua T. Is intracavernous injection of papaverine a reliable screening test

- for vascular impotence? *J Sex Med.* 2009; 6(11): 2948-2953.
116. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334(14): 873-877.
 117. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, 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.
 118. Fayed AH, El-Khayat Y, Hosny H, Zaki S, Shamloul R. A study of the possible effects of repeated intracorporeal self-injection of vasoactive drugs in patients with elevated end diastolic velocity during pharmacopenile duplex ultrasonography. *Cent European J Urol.* 2013; 66(2): 210-214.
 119. Nehra A, Blute ML, Barrett DM, Moreland RB. Rationale for combination therapy of intraurethral prostaglandin E(1) and sildenafil in the salvage of erectile dysfunction patients desiring noninvasive therapy. *Int J Impot Res.* 2002; 14(1): 38-42.
 120. Porst H, Adaikan G. Self-injection, transurethral and topical therapy in erectile dysfunction. In: Porst H, Buvat J, eds. *Standard Practice in Sexual Medicine.* Malden, MA: Blackwell Publishing; 2006. p. 94-108.
 121. Meier-Davis SR, Debar S, Siddoway J, Rabe, M. Daily application of alprostadil topical cream (Vitaros) does not impact vaginal pH, flora, or histology in female cynomolgus monkeys. *Int J Toxicol.* 2015; 34(1): 11-15.
 122. Lee D, Rotem E, Lewis R, Veean S, Rao A, Ulbrandt A. Bilateral external and internal pudendal veins embolization treatment for venogenic erectile dysfunction. *Radiology Case Reports.* 2016; 12(1): 92-96.
 123. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell.* 1997; 88(3), 287-298.
 124. Bochinski D, Lin GT, Nunes L, Carrion R, Rahman N, Lin CS. The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernosal nerve injury, *BJU Int.* 2004; 94(6): 904-909.
 125. Qiu X, Sun C, Yu W, Lin H, Sun Z, Chen Y, et al. Combined strategy of mesenchymal stem cell injection with vascular endothelial growth factor gene therapy for the treatment of diabetes-associated erectile dysfunction, *J. Androl.* 2012; 33(1): 37-44.
 126. Liu G, Sun X, Bian J, Wu R, Guan X, Ouyang B, et al. Correction of diabetic erectile dysfunction with adipose derived stem cells modified with the vascular endothelial growth factor gene in a rodent diabetic model, *PLoS one.* 2013; 8(8): e72790.
 127. Park HS, Yang SW, Choi SU, Choi HG, Yong CS, Choi YW, et al. In vitro skin penetration and pharmacodynamic evaluation of prostaglandin E1 ethyl ester, a vasoactive prodrug of prostaglandin E1, formulated into alcoholic hydrogels. *Pharmazie.* 2006; 61(11): 933-937.
 128. Bond CW, Angeloni NL, Harrington DA, Stupp SI, McKenna KE, Podlasek CA. Peptide amphiphile nanofiber delivery of sonic hedgehog protein to reduce smooth muscle apoptosis in the penis after cavernous nerve resection. *J Sex Med.* 2011; 8(1): 78-89.
 129. Angeloni N, Bond CW, Harrington DA, Stupp S, Podlasek CA. Sonic hedgehog is neuroprotective in cavernous nerve with crush injury. *J Sex Med.* 2013; 10(5): 1240-1250.
 130. Hosny KM, Aljaeid BM. Sildenafil citrate as oral solid lipid nanoparticles: a novel formula with higher bioavailability and sustained action for treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11(7): 1015-1022.
 131. Shokeir AA, Harraz AM, El-Din AB. Tissue engineering and stem cells: basic principles and applications in urology. *Int J Urol.* 2010; 17(12): 964-973.
 132. An G, Ji C, Wei Z, Chen H, Zhang J. Engineering of corpus cavernosum using vascular endothelial growth factor-expressing muscle-derived stem cells seeded on acellular corporal collagen matrices. *Urology.* 2013; 81(2): 424-431.
 133. Decaluwé K, Pauwels B, Boydens C, Van de Voorde J. Treatment of erectile dysfunction: new targets and strategies from recent research. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2014; 121: 146-157.

Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme

18

Gökhan SÖNMEZ, Oğuz EKMEKÇİOĞLU

1. TANIM, ETİYOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ

1.1. TANIM:

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

Normal çiftlerde yapılan gebelik çalışmaları korunmasız ilişkilerde %60 ila %75’inin 6 ay içinde, %90’nın da 1 yılda gebe kalacağını göstermiştir (1).

İnfertilite hem erkeği hem de kadını etkileyen bir durumdur. İstemelerine rağmen çocuk sahibi olamayan infertil çiftlerin %50’sinde erkeğe ait nedenler bulunur. Eğer infertiliteden sorumlu sadece bir faktör söz konusuysa, fertil olan eş diğerinin durumunu kompanse edebilir. Ancak çoğu çiftte, erkek ve kadına ait faktörler bir arada bulunur. İnfertilite, her iki eşin de subfertil ya da fertilitelerinin azalmış olması durumlarında belirgin hale gelir (2).

1.2. ETİYOLOJİ:

Erkek fertilitesinde azalma; konjenital ya da kazanılmış ürogenital bozukluklardan, genital sistem enfeksiyonlarından, skrotal ısı artışından (varikozel), endokrin bozukluklardan, genetik hastalıklar-

dan ve immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir (3). Olguların %60-75’inde sorumlu bir faktör bulunmaz (idiyopatik erkek infertilitesi). Böyle erkekler fertilitite problemiyle ilgili olabilecek geçmişe ait bir hikaye vermeksizin, normal fizik muayene bulguları ve normal hormonal değerlere sahiptir. Semen analizinde spermatozoa sayısında azalma (oligozoospermi), motilite azalması (astenozoospermi) ve morfolojik incelemede çok sayıda anormal form (teratozoospermi) görülür. Genellikle bu bozukluklar bir arada bulunur ve oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu şeklinde tanımlanır. Erkek subfertilitesinin başlıca etyolojik nedenleri tablo 1’de özetlenmiştir.

TABLO 1. Erkek subfertilitesinin başlıca etyolojik nedenleri

NEDEN
<ul style="list-style-type: none">• Seksüel bozukluklar• Ürogenital enfeksiyonlar• Konjenital anomaliler• Kazanılmış faktörler• Varikozel• Endokrin bozukluklar• İmmünolojik nedenler• İdiyopatik semen bozuklukları (OAT sendromu) veya gösterilebilir bir neden yokluğu• Diğer hastalıklar

1.3. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

İnfertilitede prognozu etkileyen başlıca faktörler:

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

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

Günümüzde çoğu Batı ülkesinde kadınlar, eğitimlerini tamamlayana ve iş hayatına başlayana kadar gebe kalmalarını ertelemektedirler. Ancak, 35 yaşına gelmiş bir kadının fertilitesi, 25 yaşındaki bir kadının fertilitte potansiyelinin sadece %50'si kadardır. 38 yaşına geldiğinde bu oran %25'e, 40 yaşın üzerinde ise %5'in altına düşer. Üremeye yardımcı uygulamalarda kadın yaşı, tek başına sonucu etkileyen en önemli değişkendir (4).

İnfertil bireylerin değerlendirilmesinde aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır;

1. İnfertiliteyi sınıflamak için, her iki eşin de eş zamanlı muayene edilmesi uygun olur.
2. İnfertil çiftin değerlendirilmesinde infertilite süresi, önceki gebelikler ve kadın yaşı hakkında bilgi edinmek önemlidir.
3. Erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde, nihai sonucu saptayabileceği için (4, 5), kadın eşin fertilitte şansını göz önünde tutmak esastır (B derecesinde tavsiye).
4. Bir ürogenital uzmanı olarak ürolog/androlog, infertilite şikayeti ile gelen her erkeği ürogenital anormallik bakımından muayene etmelidir. Bu, sperm kalitesi azalmış her erkek için geçerlidir.
5. Uygun tedaviye (ilaç, cerrahi, üremeye yardımcı teknikler) başlamak için bir tanı konulmuş olması zorunludur (B derecesinde tavsiye).

**Tavsiyeler, Kanıtı Dayalı Tıp esaslarına göre değerlendirilmiştir.*

2. ÖYKÜ

2.1. Özgeçmiş: İnfertilitede başarılı bir tanı ve tedavi için ayrıntılı bir tıbbi hikaye alınmaya dikkat

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

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

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

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

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

2.5. Tıbbi özgeçmiş: Genel bir tıbbi ve cerrahi öykü de önemlidir. Ateş, viremi veya diğer akut enfeksiyon gibi herhangi bir yaygın tehdit testis fonksiyonunu ve semen kalitesini bozabilir. Spermatogenezin tamamlanabilmesi için en az 60 gün gerekli olduğu için olaydan 2 ay sonrasına kadar bu tür olayların semendeki etkileri saptanmakta-

dır. Mesane, retroperiton ve pelvisteki cerrahi girişimler spermin mesaneye retrograd ejakülasyonu veya tüm üreme sisteminde kas fonksiyonunun inhibe edildiği anejakülasyon (aspermi) sonucu infertiliteye neden olabilirler. Herni cerrahisi de olguların %1'inde vas deferens obstrüksiyonuna neden olabilir. Bu insidans son zamanlarda dokularda enflamasyon oluşturan cerrahi yapay yamaların artan kullanımı nedeniyle artış göstermektedir.

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

Maruziyet ve ilaç öyküsü fertilitiyi için çok önemlidir. Özel pestisidlere maruz kalan kişilerde sperm sayısının düştüğü gösterilmiştir. Iyonizan radyasyon 10 Cgy kadar düşük dozlarda bile sperm üretiminde geçici düşüşlere yol açan bir risk olarak belirlenmiştir. Çok sayıda ilaç (antihipertansif, tiyazidler, prazosin, fentolamin, antipsikotik ajanlar, antidepresanlar vb.) ve tütün, kokain ve marihuana gibi maddelerin hepsi gonadotoksinler olarak suçlanmaktadır. Sıklıkla vücut geliştiricilerin kullandıkları androjenik steroidler kas kitlesini ve gelişimini artırırken fertilitiyi üzerinde kontraceptifler gibi etki gösterirler. Sıcak küvet ve saunalar intratestiküler sıcaklığı artırarak sperm üretimini bozabilirler. Yineleyen solunum yolu enfeksiyonları siliyer defektleri ve kistik fibrozisi akla getirebilir.

3. FİZİK MUAYENE

Fertilitiyi genel sağlık durumunun göstergesi olabileceği için, fizik muayene, genital bölgeye yoğunlaşmakla birlikte tüm sistemleri kapsayıcı olmalıdır. Vizuel muayenede hasta yeterince virilize olmalıdır. Vücut kılınmasında azlık veya jinekometri gibi durumlar düşük serum testosteronu,



Fotoğraf 1. Penil kurvatur. Ciddi ventral eğriliği olan hasta.

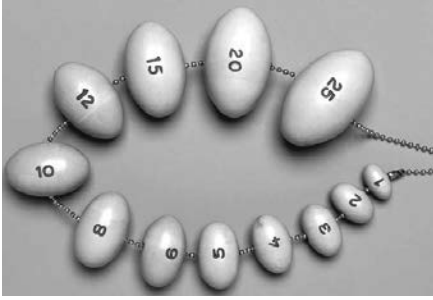
hiperprolaktinemi, östrojen /testosteron oranı bozukluğu, adrenal disfonksiyon gibi endokrinopatileri ve Klinifelter sendromu gibi yetersiz virilizasyonla giden genetik sendromları akla getirebilir.

Fizik muayene genital bölgenin dikkatli bir şekilde incelenmesi ile başlamalıdır. Hipospadiyas, anormal kurvatur (fotoğraf-1) ve fimozis gibi penis anormallikleri semenin cinsel birleşme sırasında üst vajen kubbesine yeterince taşınmamasına neden olabilir.

Testisler ve skrotum içeriği, sıcak bir odada, hasta hem yatarken hem de ayakta dikkatle palpe edilmelidir. Testisle ilgili iki özellik (büyüklük ve kıvam) kaydedilmelidir. Büyüklük enlemesine ve uzunlamasına ölçülerek hesaplanır. Alternatif olarak orşidometre ile testisin hacmi hesaplanabilir (Şekil 1).

Normal erkekler için bildirilmiş ortalama testis uzunluğu 4, 6 cm (3, 6-5, 5 cm), ortalama genişlik 2, 6 cm (2, 1-3, 2 cm) ve ortalama hacim 18 ml dir (-/+ 4, 6 ml). Kıvamın belirlenmesi daha zordur. Katı (normal) veya yumuşak diye (anormal) diye tarif edilebilir. Normalden küçük ve yumuşak testisler bozulmuş spermatogenezi işaret edebilir. İnfertil erkeklerin %2'sinde doğumsal vaz deferens yokluğu olabileceği için skrotumda vaz deferens varlığı veya yokluğunun saptanması önem taşımaktadır.

Pampiniform pleksusdaki genişleme varikosele işaret eder. Genellikle ilk olarak spermatik



Şekil 1. Orşidometre

kordlarda asimetri gözlenir. Bunu valsava manevrası sonucu karın içi basınçta artmayla birlikte venlerin şişmesi takip eder. Varikoseller genellikle sol testiste görülüp testis hacminin azalmasına neden olabilir. Sağ testis ile sol testis arasındaki hacim farkı hekimi varikozel açısından uyarmalıdır. Varikozel, normal erkeklerin %19-41'inde, sekonder infertililerin ise %81'inde görülür (6).

Prostata ilişkin anormallikler de kaydedilmektedir. Rektal muayenede hassas ve şişmiş prostat, prostat enfeksiyonunun göstergesi olabilir. Ejakülatuar kanal obstrüksiyonunu gösteren genişlemiş seminal veziküller de rektal muayene sırasında ele gelebilir.

4. TETKİK VE RADYOLOJİK İNCELEMELER:

4. 1. SEMEN ANALİZİ: İnfertil erkek değerlendirilmesinde ilk basamak tetkik semen analizidir. Dikkatli yapılan bir semen tahlili sperm üretimini ve üreme sisteminin tıkalı olup olmadığı konusunda bilgi veren bir kaynaktır. Çalışmalar yeterliliğini kesin sınırlarını belirlemiştir. Semen analizi değerleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1992 yılında saptanmış ve normal semen kalitesi açısından minimum kriter olarak kabul edilmiştir. 2010 yılında ise bu değerler güncellenerek yeniden belirlenmiştir (Tablo 2). Bir semen tahlili bu sıralananlardan herhangi birinin altına düşerse istatistiksel olarak gebeliğin gerçekleşmesi daha güç olacaktır. Bu semen değişkenleri içinde sayı ve hareketliliğin fertilitate ile daha çok bağlantılı olduğu görülmektedir.

Semen kalitesi günden güne değişiklik gösterebilir ve semen tahlili sonuçları toplama tekniğine çok bağlıdır. Semen toplanırken dikkat edilecek hususlar;

1. İdeal olarak 48-72 saatlik cinsel perhiz ile semen toplanmalıdır. Erken alınan örnekte semen miktarı ve sperm sayısı farklı olabileceği gibi, 7 günü geçen perhizde

TABLO 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği 1999 ve 2010 yılı normal semen parametreleri

Parametre	WHO 1999	WHO 2010
Hacim	≥ 2 ml	≥ 1.5 ml
pH	7.2-8	≥ 7.2
Sperm sayısı (milyon/ml)	≥ 20	≥ 15
Total sperm sayısı (milyon)	≥ 40	≥ 39
Hareketlilik	≥ 50 ileri hareketlilik (a ve b kategorileri)	≥ 40 ileri ve yerinde hareketli
Morfoloji	≥ 30 normal formlar	≥ 4 normal formlar
Canlılık	≥ 75 canlı	≥ 58 canlı
Beyaz küre (milyon/ml)	≤ 1 (1 milyonu aşmamalı)	< 1
İmmünobead testi	< %20 partiküllere tutunan hareketli sperm	< %50 partiküllere tutunan hareketli sperm
MAR testi	< %10 partiküllere tutunan hareketli sperm	< %50 partiküllere tutunan hareketli sperm
Seminal çinko	≥ 2. 4 mmol / ejakülat	≥ 2. 4 mmol / ejakülat
Seminal fruktoz	≥ 13 mmol / ejakülat	≥ 13 mmol / ejakülat
Seminal nötral glikozidaz	≥ 20 mU / ejakülat	≥ 20 mu / ejakülat

ise sperm hareketinde bozulma meydana gelebilmektedir.

2. En az iki hafta ara ile iki farklı semen tahlili yapılmalıdır.
3. Örnek spermid içeren kayganlaştırıcı veya tükürük kullanılmadan verilmelidir.
4. Örnek alındıktan sonra ilk 1 saat içinde analize başlanmalıdır.
5. Taşınma sırasında örnek vücut sıcaklığında muhafaza edilmelidir.

4.2. HORMONAL DEĞERLENDİRME: Hipofiz-gonad ekseninin değerlendirilmesi sperm üretiminin durumu hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. İnfertiliteye neden olabilecek hipofiz eksenine ilişkili sorunları ortaya çıkarabilir (hiperprolaktinemi, gonadotropin eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi vb.). Sperm konsantrasyonu $< 10 \times 10^6$ sperm/ml olan infertil erkeklerde FSH ve testosteron düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Testosteron tüm endokrin dengenin bir ölçütüdür. FSH ise sperm üretiminin durumunu yansıtır. Testosteron ve FSH anormale endokrin bozukluğun yerini saptamak için serum LH ve prolaktin düzeyleri ölçülebilir. Diğer organlara ilişkin kronik bozukluklarda sperm kalitesini etkileyebileceği için gereklilik halinde tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, ve diğer organlara özel testler yapılabilir.

İnfertilitede gözlemlenen hormon bozukluklarından sık karşılaşılan tipleri tablo-3'te verilmiştir. Düşük, normal veya yükselmiş testosteron düzeyleri ile birlikte yeterince androjenize olmamış görünen veya jinekomastisi olan erkeklerde plazma östradiol düzeyi ölçülmelidir.

4.3. KROMOZOM ANALİZİ: Gizli genetik anomaliler infertiliteye neden olabilir. Azospermi (hiç sperm olmaması) veya şiddetli oligospermisi olan erkeklerin %2 ile %15 arasında seks kromozomlarında veya otozomal kromozomlarında anomali taşıdıkları tahmin edilmektedir. Böyle bir genetik anormallik (varsa) sitogenetik tahlil (karyotip) için kan alınması ile tespit edilebilir. Testisleri küçük, atrofik, FSH değeri yüksek ve azospermik olan erkekler sitogenetik bulgular açısından risk altında hastalardır. Klinefelter hastalığı infertil erkekler arasında en sık saptanan kromozom anormalliğidir (7).

4.4. Y KROMOZOM MİKRODELESYON ANALİZİ: Oligospermisi olan erkeklerin %7, azospermisi olan erkeklerin %15 kadarında Y kromozomunun uzun kolunda (Yq) altta yatan bir veya daha fazla bölgede küçük delesyonlar vardır. Y kromozomunun AZFa, b ve c diye tanımlanan çok sayıda bölgesi spermatogenetik yetersizlikten sorumlu tutulmuştur. AZFc bölgesinde DAZ geninin delesyonu infertil erkeklerde en sık gözlemlenen mikrodelsiyondur. Bu geni taşıyan erkeklerde IVF (in vitro fertilizasyon) veya mikro manipülasyonla fertilizasyon mümkündür.

4.5. KİSTİK FİBRÖZİS MUTASYON TESTİ: Vaz deferensi ele gelmeyen erkeklerin yaklaşık %80'i bir kistik fibröz gen mutasyonu taşımaktadır. Yakın zamandaki veriler idiopatik obstrüksiyonu olan azospermili erkeklerde kronik sinüzit, bronşiektazi ve obstrüktif azospermi üçlemesine (young sendromu) sahip erkeklerin kistik fibröz gen mutasyonu açısından daha yüksek risk altında olabileceklerine işaret etmektedirler.

TABLO 3. TT: Total testosteron, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize hormon, PRL: Prolaktin

DURUM	TT	FSH	LH	PRL
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Primer testis yetmezliği	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal
Hipogonadotropik Hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Hiperprolaktinemi	Düşük	Düşük/normal	Düşük	Yüksek
Androjen direnci	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Normal

4.6. SEMENDE LÖKOSİT TAHLİLİ: Lökositospermi veya piyospermi ejakülatta lökosit artışı anlamına gelip semenin mililitresinde $> 1 \times 10^6$ lökosit olarak tanımlanır. Piyospermi erkek subfertilitesinin önemli bir nedenidir. Piyospermideki immün hücre kaçağının nedeni iyi anlaşılamamıştır. Enfeksiyonla ilişkili enflamatuvar yanıt, bağışıklık sisteminin sperm antijenlerine karşı sensitize olması ve sigara içimi veya alkol benzeri düşük dereceli toksinlere reaksiyon gibi bazı nedenler öne sürülmüştür.

4.7. ANTI-SPERM ANTİKOR: Kan-testis bariyerinin bozulduğu durumlarda vücut sperm antijenleriyle karşılaştığı durumlarda otoimmün infertilite görülebilir. En sık neden testis travması ve vazektomidir.

1. Semen tahlilinde aglütinasyon ve kümeleşme görülüyor
2. Testis zedelenmesi veya cerrahisi ile birlikte sperm hareketi bozulmuşsa
3. Yuvarlak hücrelerin lökosit olduğu doğrulanmışsa
4. İnfertilite açıklanamamışsa, ASA testi yapılabilir.

4.8. HIPOOZMOTİK ŞİŞME TESTİ: Hücrenin yaşayabilme yeteneği invaziv olmayan yolla hipoozmotik şişme ilkesinde yararlanarak değerlendirilebilir. Membranları fonksiyonel olan yaşayabilir hücrelerin hipoozmotik bir çevreye (25 mM sitrat ve 75 mM fruktoz) konulduklarında şişmesi gerekir. Sperm kuyruğunun sperm başı şişmesine eşlik ettiği şişme yanıtı çok belirgindir. Bu test özellikle sperm hareketliliğinin tamamen olmadığı durumlarda endikedir.

4.9. SPERM DNA HASARI: DNA fragmantasyonu ilk olarak 1993'te tanınmıştır ve o zamandan beri subfertil erkeklerde fertilitte tespitine yardımcı test olarak kullanılmaktadır. Spermatozoanın kromatini, protaminler arasındaki disülfid çapraz köprüleriyle sıkıca paketlenmiş bir yapıdır ve böylelikle nükleer baş ve DNA fragmanları stres ve kırılmadan korunur. DNA hasarı multifaktorieldir ve etiyojisi hakkında, protamin defekti, DNA

paketlenmesini veya kompaktlaşmasını etkileyen mutasyonlar gibi teoriler mevcuttur. Sigara içimi, kemoterapi, testiküler karsinom ve diğer sistemik kanserler gibi birçok faktörün artmış DNA hasarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. DNA hasarı, özellikle düşük sperm konsantrasyonu, düşük sperm motilitesi, lökositospermi ve oksidatif stres olmak üzere kötü semen parametreleri ile ilişkilidir (8). Normal semen parametreleri bulunan erkeklerin yaklaşık %8'inde, yüksek düzeyde anormal DNA mevcuttur (9).

Günümüzde sperm DNA hasarı tespiti için birçok test tipi kullanılabilir (Sperm kromatin yapı testi, nükleer kromatin kompozisyonu, sperm nükleer matürite testi, TUNEL testi vb). DNA denatürasyonu olan spermatozoa yüzdesini saptamak için akım sitometrisi kullanılır. Eşik değeri %30 olarak kabul edildiğinde, bu değer stünün, in vitro fertilizasyon oranında ciddi düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). DNA fragmantasyon indeksinin %30'un üzerinde olmasının %15 sensitivitesi ve %96 spesifitesi vardır. Ewenson ve Wixon tarafından yapılan metaanalizler, DNA fragmantasyon indeksi %30'un altında olan çiftlerde konvansiyonel İVF metodlarıyla gebelik oranlarının iki kat daha fazla olduğu göstermiştir (10).

4.10. SKROTAL ULTRASONOGRAFİ: Skrotumun yüksek frekanslı (7,5-10 mHz) ultrasonografisi testis ve skrotumdaki lezyonların değerlendirilmesinin temel taşı olmuştur. Hidroseli olan ve testisi net palpe edilemeyen hastalarda, testis ve çevresinin muayenesinde herhangi bir anormallik gözlenenlerde ve varikozel araştırılmasında ultrasonografi kullanılır. Valsalva manevrası ile doppler ultrasonografide geri akım izlenmesi varikozelin önemli radyolojik bulgusudur. Bunun yanında çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekle birlikte genel olarak pampiniform ven çapının $> 2, 3$ mm olması varikozel lehine bulgudur.

4.11. VENOGRAFİ: Varikozel tanısında en kesin tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Renal ve spermatik venografi oldukça invaziv tanı yöntemleri olup bu nedenle kullanımı son derece sınırlanmaktadır.

4.12. TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ (TRUSG): Prostat, seminal veziküller ve ejakülatuar kanalların detaylı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Kist ile ilişkili genişlemiş seminal veziküllerin veya genişlemiş ejakülatuar kanalların, kanal boyunca kalsifikasyon ve taşların TRUSG ile tespit edilmesi kuvvetle ejakülatuar kanal obstrüksiyonunu düşündürür. İlave olarak, prostat tümörleri, anormallikleri, vas deferens, seminal vezikül ve ejakülatuar kanalların konjenital anomalileri de kolaylıkla saptanabilir. TRUSG'un infertilitedeki endikasyonları azospermiyle ilişkili düşük ejakülat hacmi, oligospermi ve astenospermidir.

4. 13. PELVİSİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VEYA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLENMESİ: BT ve MRI görüntüleme teknikleri üreme sistemi anatomisinin tanımlanmasına yardım edebilir. TRUSG kullanıma girmesinden sonra bu çalışmaların endikasyonları nispeten azalmıştır. Sıklıkla retroperitoneal patolojiyle ilişkili bir durum olan sağ varikoselin değerlendirilmesi ve ele gelmeyen testisin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

4.14. TESTİS BİYOPSİSİ: Spermatojenezi göstermek için kullanılan bir tanı yöntemidir. Vaz

deferensi ele gelen azospermik hastalarda obstrüksiyon olup olmadığını değerlendirmek için kullanılabilir. Tek bir biyopsi örneği testisin çok küçük bir parçasını temsil ettiği için testislerin herhangi bir yerindeki sperm varlığını kesin olarak ortaya koyamaz. Standart testis biyopsisi ile eş zamanlı yapılan sitolojik inceleme oldukça yararlı ek bilgiler sağlayabilir. Islak preparat ve sürüntü preparat teknikleri ile seminifer tübüllerde sperm varlığı ve sperm hareketliliği değerlendirilebilir (7). Spermatojenezin ve sperm özelliklerinin değerlendirilmesinde genellikle Johnsen skorlaması kullanılır (tablo-4).

5. EN SIK İNFERTİLİTE NEDENLERİ, TANILARI ve TEDAVİLERİ

5. 1. PRETESTİKÜLER NEDENLER

5. 1. 1. HİPOTALAMUS HASTALIKLARI

A. GONADOTROPİN EKSİKLİĞİ (KALLMAN SENDROMU): Kallmann sendromu infertilite pratiğinde en sık rastlanan X'e bağlı bozukluktur. En sık görülen formu Xp22.3 üzerindeki KALIG-a gen mutasyonu ile oluşan X'e bağlı resesif formudur. Kallmann sendromunun daha seyrek olan formu otozomal dominant formudur (11). Kallmann sendromlu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttur. Temel tanı kriteri gecikmiş pubertedir. Hastaların testisleri genellikle atrofiktir (<2 ml). Anosmi, facial asimetri, yarı damak, renk körlüğü, sağırılık, inmemiş testis ve renal anomaliler gibi klinik özellikler de birlikte bulunabilir.

Kallmann sendromlu bazı hastalarda diğer fenotipik anomaliler bulunmadan izole gonadotropin eksikliği bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda de-novo infertilite ortaya çıkabilir. Sperm üretimini uyarmak için FSH ve LH verildiğinde erkekler fertil olabilir. Testosteron ve HCG ile virilizasyon sağlanabilir.

B. İZOLE FSH EKSİKLİĞİ: Hipofizden FSH üretimi yetersizdir. LH mevcut olduğu için hastaların virilizasyonu normaldir. Testis büyüklükleri normal, LH ve testosteron düzeyleri normaldir. Sperm sayısı

TABLO 4. Johnsen skorlaması

Spermatojenezin kantitatif değerlendirilmesinde Johnsen skoru
1. Tübüller içerisinde hücre yok
2. Tübüller içerisinde germ hücresi yok, Sertoli hücreleri mevcut
3. Germ hücresi olarak yalnız spermatogonia mevcut
4. Yalnızca birkaç spermatozoid var (<5), spermatozoid/spermatozoa yok
5. Spermatozoa/spermatozoid yok, çok sayıda spermatozoid var
6. Spermatozoa yok, yalnızca birkaç spermatozoid var (<5-10)
7. Spermatozoa yok, birçok spermatozoid var
8. Yalnızca birkaç spermatozoa var (<5-10)
9. Birçok spermatozoa var, germinal epitel bozuk ve lümen oblitere
10. Birçok spermatozoa bulunan tam bir spermatozenezis

azospermiden çok düşük sayılara (oligospermi) kadar değişiklik gösterebilir.

C. İZOLE LH EKSİKLİĞİ: Bu nadir görülen durum intratestiküler testosteron üretimini ve spermatogenezini uyarmak için yeterli ancak virilizasyonu teşvik etmek için yetersiz LH'ın üretildiği kısmi gonadotropin eksikliğine bağlıdır. Etkilenen kişilerin vücut oranları anikoid tipte, virilizasyonları değişken ve sıklıkla jinekomastileri vardır. Bu erkeklerin karakteristik olarak testisleri normal büyüklüktedir. Ejakülattaki sperm sayısı azalmıştır. Plazma FSH seviyesi normal olsa da serum LH ve testosteron seviyeleri normal veya düşük düzeydedir.

D. DOĞUMSAL HIPOGONADOTROPİK SENDROMLAR: Prader-Willi, Bardet-Biedl sendromu gibi bazı sendromlar da hipogonadotropik hipogonadizm ile seyredebilir.

5.1.2. HIPOFİZ HASTALIKLARI

A. HIPOFİZ YETERSİZLİĞİ: Tümörler, enfarktler, cerrahi, radyasyon, infiltratif ve granüloamatöz süreçler hipofiz yetersizliğine neden olabilirler. Orak hücreli anemide kırmızı kan hücrelerinin oraklaşması sonucu hipofiz ve testiste oluşan mikroenfarktlerin infertiliteye neden olabileceği düşünülmektedir. Beta talasemi hastalarının hipofiz ve testisinde demir birimine neden olduğuna inanılmaktadır. Her iki hastalıkta da ejakülattaki sperm sayısında azalmalar meydana gelebilir. Benzer şekilde hemakromatozis karaciğer, testis ve hipofizde demir depolanmasına neden olur ve olguların %80'inde testis disfonksiyonu ile ilişkilidir.

B. HİPERPROLAKTİNEMİ: En sık ve en önemli nedeni prolaktin salgılayan hipofiz adenomudur. Prolaktin yükselmesi genellikle FSH, LH ve testosteron seviyelerini azaltır ve infertiliteye neden olur. Libidonun azalması, impotans, galaktore ve jinekomastiyle ilişkili semptomlardır. Hiperprolaktinemide kan alırken oluşan stres, sistemik hastalıklar ve ilaçlar gibi diğer nedenler dışlanmalıdır. Sella turcica yüksek çözünürlüklü BT veya MRI ile görüntülenebilir.

C. EGZOJEN VEYA ENDOJEN HORMONLAR:

Seks steroidlerinin, östrojenler veya androjenlerin fazlalığı testosteron-östrojen oranında dengesizliğe bağlı olarak erkek infertilitesine neden olabilir. Hepatik siroz, obezite gibi durumlar aromataz aktivitesini artırarak endojen östrojenleri artırabilir. Adrenokortikal tümörler, sertoli hücreli tümörler ve interstisyel testis tümörleri de östrojen üretebilir. Östrojen fazlalığı hipofizden gonadotropin salgılanmasını azaltarak ve sekonder testis yetersizliğine neden olarak infertiliteye aracılık eder. Ekzjen östrojen alımı da yine infertilite nedenlerin kabul edilmektedir. Çiftlik hayvanlarındaki anabolik östrojenler, tüketilen bitkilerdeki östrojenler ve pestisidler gibi çevresel kimyasallar maruz kalındığı sanılan kaynaklardır.

Androjenlerin fazlalığı hipofizden gonadotropin salgılanmasını baskılayarak sekonder testiküler yetmezliğe neden olur. Konjenital adrenal hiperplazi, hormonal aktif adrenokortikal tümörler, testisin leyding hücreli tümörü ve sporcularda karşılaşılan eksojen androjen alımı diğer androjen yükseklik nedenleridir.

Benzer şekilde plazma kortizon değerlerinin yükselmesinde leydig hücrelerini baskılayarak spermatogenezde azalmaya yol açabilir.

Anormal derecede düşük veya yüksek tiroit hormon düzeyleri hem testis hem de hipofiz düzeyinde spermatogenezini etkiler (12).

5. 2. TESTİKÜLER NEDENLER:

5.2.1: GENETİK BOZUKLUKLAR:

A. KLİNEFELTER SENDROMU: Klinefelter sendromu (47, XXY erkek sendromu), non obstrüktif

TABLO 5. İnfertilitenin testiküler nedenleri

İNFERTİLİTENİN TESTİKÜLER NEDENLERİ

- Genetik nedenler
- Testis hasarına bağlı nedenler
- Sistemik hastalıklar
- Gonadotoksinler
- Kaybolan testis sendromu (iki taraflı anorşi)
- Defektif androjen aktivitesi
- İdiyopatik

azosperminin en sık genetik sebebidir. Klinefelter sendromu (KS) fenotipik olarak erkek bireylerde tespit edilmektedir. KS olan erişkin erkekte germ hücrelerinden yoksun küçük sert testisler bulunur. Fenotipleri normal virilize erkekten, dişi saç dağılımı, azalmış vücut kıllı, geç epifiz kapanmasına bağlı uzun kol ve bacakların bulunduğu androjen eksikliği stigmaları varlığı gibi değişkenlik göstermektedir (2).

KS erkekte Leydig hücre fonksiyonu sıklıkla bozulmuştur (16). Testosteron seviyeleri normal veya düşük olabilir, östradiol seviyeleri normal veya yükselmiştir, FSH seviyeleri genellikle yüksektir. Sürpriz bir şekilde, libido düşük testosteron seviyelerine rağmen normaldir ancak yaşlanma sürecinde androjen replasmanı gerekebilir.

Klinefelter mozaizmi, 46, XY/47, XXY bulunan erkeklerde germ hücre varlığı ve sperm üretimi değişkendir. Normal genetik kuruluşun doğrulanması amacı ile embriyolardan elde edilen hücrelerden pre-implantasyon floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analizi kullanılabilir (14). Klinefelter mozaizminde, 24, XY sperm üretimi %0.9 - %2.1, somatik karyotipi 47, XXY olan erkeklerde ise %1.36-%25 olarak bildirilmiştir (15-19). Bu bazı 47, XXY hücrelerinin mayoz elde edebildiklerini ve matür spermatozoa üretebildiklerini göstermektedir. Ancak, KS hastalardaki haploid sperm hücrelerinin her zaman mozaik popülasyondaki normal koloniye mi ait olduğu, yoksa belli koşullarda 47, XXY erkek germ hücreleri viable kalarak mi haploid sperm ürettikleri bilinmemektedir.

Klinefelter sendromlu hastalarda artmış oranda 47, XXY spermatozoa üretimi olasılığı vardır. IVF/ICSI uygulandığında, pre-implantasyon tanı yapılmalıdır veya eğer yapılamıyorsa, amniosentez ve karyotip analizi yapılmalıdır. Klinefelter karyotipi olan embriyolar implante edilmemelidir. Klinefelter sendromlu erkekler yaşlandıkça androjen eksikliği riski taşırlar ve hormon replasmanı gerekebilir. Sperm elde edilmesi amacı ile testis biyopsisi uygulanan KS tüm erkekler endokrin açıdan uzun dönem izleme alınmalıdır.

B. XX ERKEK SENDROMU: XX erkek sendromu kromozomların yapısı ve sayısı ile ilgili bir hasta-



Fotoğraf 2. Klinefelter sendromu: Jinekomasti, küçük testisler, kıllanma azlığı gösteren hasta

lıktır. Klinefelter sendromunun bir çeşidi olup pubertede jinekomasti veya erişkinde azospermi ile ortaya çıkar. Ortalama boy normalin altındadır ve sıklıkla hipospadias görülür. Dış ve iç erkek genitaler normaldir. Zeka genellikle normaldir. FSH ve LH seviyeleri genellikle yükselmiş, testosteron seviyesi ise normal veya düşüktür. En belirgin açıklama SRY veya testis belirleyici bölgenin Y kromozomundan X kromozomuna aktarılmış olduğu şeklindedir. Y kromozomu üzerinde spermatogenez kontrol eden bazı genlerin benzer şekilde yer değiştirmemiş olması azospermiye neden olmuştur (12).

C. XYY SENDROMU: 47, XXY erkekler uzun boylu olup %2'si saldırgan ve antisosyal davranışlar gösterir. FSH yükselmiş, LH ve testosteron seviyeleri normaldir. Semen tahlilinde genellikle oligozoospermi veya azospermi tespit edilir.

D. Y KROMOZOMU MİKRODELESYONLARI: Mikrodelesyonların fertil popülasyonda da oluşabileceği bilinmektedir, ancak infertil popülasyonda daha sıktır (20). Mikrodelesyonlar Y kromozomunda, üç adet üst üste çakışmayan bölgede bulunmaktadır; AZF a-b-c (20). RMB,

DAZ, DFFRY, DBY ve XXX'i içeren bir çok gen tanımlanmıştır. DAZ genini içeren AZFc bölgesindeki mikrodelesyon en sık rapor edilen anomali. Ancak DAZ delesyonu ile spermatogenezin varlığı ve yokluğu arasında tam bir ilişki bulunmamaktadır.

Mikrodelesyonu olan erkeklerde anormal spermatogenez haricinde herhangi fenotipik anomali rapor edilmemiştir (22-24). Sadece bir adet Y kromozomu bulunduğu için, Y mikrodelesyonlarının erkek çocuğa geçeceği öngörülebilir. Ancak, bu normal populasyonda nadirdir, çünkü ICSI tedavisi olmadan, çok düşük sperm sayıları olan erkeklerin çocuk sahibi olmaları daha az olasılık taşımaktadır. Buna rağmen, bunun gibi sekiz olgu bildirilmiştir. Çok düşük sperm sayısı olan hasta erkek çocuklar için baba/oğul çiftleri hakkında ve mikrodelesyonları olan erkeklerden yapılan ICSI girişimlerinin sonuçları hakkında daha fazla bilgi gereklidir. Erkek çocuklarının uzun dönem izlenme gereği vardır.

Mikrodelesyon testi yaygın olmakla birlikte, standardize metodolojinin yokluğu rapor edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Birçok merkez tarama metodolojileri geliştirmiştir (22, 23, 25, 26). Histopatoloji ve DAZ delesyonu arasında korelasyon olmadığı için spesifik gen problemlerini kullanılarak yapılan inceleme ile karar vermek uygun değildir, çünkü mikrodelesyonları olan bir çok erkek hastanın tespit edilememesine neden olacaktır.

28 farklı Avrupa laboratuvarının sonuçlarının karşılaştırılmasında, yüksek sayıda primer kullanımının sonuçların doğruluğunu iyileştirmedeği sonucuna varılmıştır. Standardizasyon amaçlı olarak bir dizi öneriler ortaya çıkmıştır (27).

Obstrüktif azoospermik erkeklerde spermatogenez normal olacağı için ICSI öncesi mikrodelesyon testi gerekli değildir. Ağır spermatogenez bozukluğu olan erkeklerde ise ICSI öncesi mikrodelesyon testinin yapılması önerilir. Bu erkeklerin ve bunların erkek çocuklarında bozulmuş spermatogenez dışında fenotipik anomali olasılığının düşük olması nedeni ile, güncel test metodlarının fiyat ve sınırlarını hesaba katarak ve çift ile konuşarak karar vermek uygundur.

Uygun olduğunda testin yapılması konusunda çiftler cesaretlendirilmeli, laboratuvarlar da kalite kontrol şemalarına uymalıdır.

Eğer mikrodelesyonu olan bir erkek ve partneri ICSI ile devam etmek isterse, mikrodelesyonların oğullarına geçeceği ama kızlarına geçmeyeceği söylenmelidir. Ayrıca oğullarına sonuçta fertilitate problemi yaratacak bu şekilde kalıtılan mikrodelesyonun, ne kadar yaygınlıkta geçeceğinin bilinmeyeceği söylenmelidir, çünkü oğullarındaki delesyonun babalarınınkinden daha geniş olabileceğine ait bulgular mevcuttur. Çiftlere mikrodelesyonların başka bir sağlık problemi yaratmayacağı söylenmelidir (2).

E. KİSTİK FİBROZİS MUTASYONLARI VE İNFERTİLİTE:

Kistik fibrozis beyaz ırktaki en sık rastlanan ölümcül otozomal resesif hastalıktır. Hastaların %4'ünde kistik fibrozis transmembran konduktans regülör (CFTR) geni içeren gen mutasyonu taşıyıcılığı vardır. Bu gen 7. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Bu gen iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlar ve ayrıca ejakulatuar kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ün formasyonunu da etkiler.

Konjenital vaz deferens agenezisi CFTR mutasyonu ile ilişkilidir ve Edinburg kliniğine başvuran obstrüktif azoospermisi olan erkeklerin yaklaşık %2'sinde bulunmuştur (28). Ancak obstrüktif azoospermi insidensi farklı ülkelerde değişkenlik göstermektedir. Olmayan vaz deferensin klinik tanısı kolaylıkla atlanabilir; özellikle semen hacmi ≤ 1.5 ml ve pH 7.0'dan az olan tüm azoospermik erkekler konjenital bilateral vaz deferens agenezisini (KBVDA) ekarte etmek için dikkatlice muayene edilmelidir.

Erkeklerde KBVDA varsa, kendisinin ve partnerinin kistik fibrozis mutasyonları açısından test edilmesi önemlidir. Eğer partneri taşıyıcı olarak bulunursa ICSI için erkeğin spermalarının kullanılması konusunda çok dikkatli olmalıdır çünkü bebeğin kistik fibrozis olma olasılığı, eğer erkek heterozigot ise %25, eğer homozigot ise %50'dir. Eğer hastanın partneri bilinen mutasyonlar açısından negatif ise, bilinmeyen mutasyonlar açısından taşıyıcı olma olasılığı %0.4'tür.

TABLO 6. Seyrek görülen infertilite ile ilgili kalıtsal bozukluklar ve fenotipik değişiklikler

BOZUKLUK	FENOTİP	GENETİK TEMEL
Prader-Willi sendromu	Obezite, mental retardasyon	Paternal kalıtılan kromozom üzerinde 15q12 delesyonu
Bardet-Biedl sendromu	Obezite, mental retardasyon, retinitis pigmentosa, polidaktili	Otozomal resesif, q21
Cerebellar ataksi ve hipogonadotropik hipogonadizm	Önukoidizm, yürüme ve konuşma bozuklukları	Otozomal resesif
Myotonik distrofi	Kas erimesi, katarakt, testiküler atrofi	Otozomal dominant, 19q13.3
Dominant polikistik böbrek hastalığı	Renal kistler, epididimal kistlere bağlı obstruksiyon	Otozomal dominant, 16p13.3 ve 4q
5-alfa redüktaz eksikliği	Perineal veya skrotal hipospadias, vajinal poş, immatür dişi fenotip	Otozomal resesif
Noonan sendromu	Kısa boy, ağ boyun, kardiyak ve pulmoner anomaliler, kriptorşidizm	Otozomal dominant

F. SEYREK GÖRÜLEN İNFERTİLİTE İLGİLİ KALITSAL BOZUKLUKLAR VE FENOTİPİK DEĞİŞİKLİKLER:

Tablo 6: Seyrek görülen infertilite ile ilgili kalıtsal bozukluklar ve fenotipik değişiklikler

5.2.2. TESTİKÜLER HASARLANMA

A. ORŞİT: Orşit, testis içinde ağırlıklı lökositik ek-suda ve dışında seminifer tübüllerde tübüler skleroza neden olan testisin enflamatuvar lezyonudur. Enflamasyon ağrı ve şişliğe neden olur. Seminifer tübüllerdeki kronik enflamatuvar değişiklikler spermatogenezin normal sürecini bozar ve sperm sayısında ve kalitesinde değişikliğe neden olur (29). Orşit genel olarak geri dönüşümlü olabilen spermatogenetik duraklamanın önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Orşit sonrasında testiküler atrofi gelişebilir (30).

Sadece akut bakteriyel epididimoorşit ve spesifik granülomatoz orşit için standardize edilmiş tedavi vardır (Tablo 7). Enflamatuvar lezyonları düzeltmek için birkaç tedavi rejimi ortaya konmuştur. Henüz diklofenak, indometazin ve asetil salisilik gibi kortikosteroid ve non steroid anti-enflamatuvar maddelerin kullanıldığı tedavilerin androlojik sonuçları hakkında bir değerlendirme yapılmamıştır (31). Enflamasyonun spermatogenez

üzzerindeki zararlı etkilerinden GnRH tedavisi ile korunma fikri temelinde ileri terapotik çalışma yapılmıştır (32). Kabakulak orşitinde testiküler atrofiyi ve azospermiyi önlemek için sistemik interferon alfa-2b tedavisi bildirilmiştir (33). İdiyopatik granülomatöz orşitte testisin cerrahi olarak çıkarılması tedavi seçeneklerinden biridir.

B. EPİDİDİMİT: Epididimlerin enflamasyonu sıklıkla tek taraflı ve akut olarak başlayan ağrı ve şişliğe neden olur. Bir çok vakada testiste enflamatuvar

TABLO 7. Çeşitli orşit durumlarında tedavi seçenekleri

DURUM	TEDAVİ
Akut bakteriyel orşit	
N. gonorrhoeae	Seftriakson
C. trachomatis	Tetrasiklin
E. coli, Enterobacteriaceae	Florokinolon
Kabakulak orşiti	İnterferon alfa-2b
Non-spesifik kronik epididimo-orşit	Steroid ve non-steroidal antiinflatuar
Granulomatöz (idiyopatik) orşit	Semikastrasyon
Spesifik orşit	Altta yatan hastalığa göre tedavi

sürece dahil olur ve epididimoorşit adını alır. Cinsel olarak aktif 35 yaşından küçük erkeklerde epididimit etkeni sıklıkla C. trahomatis veya N. Gonore-dir (34, 35). Cinsel yolla bulaşan epididimit sıklıkla üretrit ile birlikte. Cinsel yolla bulaşmayan epididimit idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu tip, sıklıkla 35 yaşın üstünde yakın zamanda üriner sistem enstrümayonu veya cerrahisi geçirmiş ve anatomik bozukluğu olanlarda görülür (35).

Akut epididimite inflamasyon ve şişlik sıklıkla epididimin kuyruğunda başlar ve epididimin geri kalanına ve testise doğru yayılabilir (36). Cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalara bağlı epididimiti olan erkeklerde her zaman bir cinsel aktivite hikayesi olsa da, maruz kalma başlangıçtan aylar önce olabilir. Epididimitin mikrobiyolojik etkeni üretrit için üretral sürüntünün ve gram negatif bakteriyüri için orta akım idrarın gram boyanmasıyla sıklıkla kolayca belirlenebilir.

Sürüntüdeki intrasellüler gram negatif diplokoklar N. gonore varlığını ortaya koyar. Üretral sürüntüde sadece beyaz kürelerin görülmesi non-gonokokal üretritini göstergesidir; C. trachomatis hastaların yaklaşık olarak üçte ikisinde izole edilir (37).

Kültür sonuçları alınmadan önce antibiyotik tedavisi endikasyonu vardır. Epididimit tedavisi ile şunlar sağlanır:

- Enfeksiyonun mikrobiyolojik kütürü
- Belirti ve bulgularda düzelme
- Başkalarına bulaşmanın önlenmesi
- Potansiyel komplikasyonlarda azalma, örn. infertilite veya kronik ağrı.

N. gonore veya C. trachomatis nedeniyle oluştuğu bilinen veya bundan şüphelenilen epididimitli hastalar cinsel partnerlerini değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekliliği açısından bilgilendirilmelidir (38).

C. KRİPTORŞİDİZM: Kriptorşidizm doğumdaki %2-5'lik insidansı ile erkek genitelyasının en sık görülen doğumsal anomalisidir. Doğum sonrası üçüncü ayda insidansı spontan olarak %1-2'ye geriler. İnmemiş testislerin yaklaşık %20'si muayenede palpe edilemez ve karın boşluğunda yerleşmiş olabilir.

Kriptorşidizmin etiyolojisi multifaktoriyeldir ve endokrinolojik regulasyon bozuklukları ve pek çok genetik defekt etiyolojide rol oynar. Testisin inişi sırasında normal hipotalamo pitüitergonadal aks gereklidir. İnmemiş testisli çocukların çoğunda doğum sonrası endokrin bozukluk olmamasına rağmen gebeliğin erken dönemlerindeki endokrinolojik bozukluklar gonad gelişimini ve normal inişi etkileyebilir. Kriptorşidizmin testiküler disgenezi veya gebeliğin erken dönemlerindeki çevresel ve/veya genetik etkilere bağlı gonadal gelişim bozuklukları sonucu görüldüğü kabul edilmektedir. Testiküler disgenezi sendromu (TDS) inmemiş testis, fertilitide azalma ve artmış malignansi riskiyle sonuçlanabilir (39).

Kriptorşidizm insidansı beyazlarda Afrikalı Amerikalılara göre 3 kat daha fazladır. Prematür bebeklerde insidans termdeki bebeklere göre daha yüksektir. İngiltere'de (Londra) 3000'den fazla yeni doğanın dahil edildiği bir çalışmaya göre ağırlığı >2500g olan bebeklerde %2.7 görülen kriptorşidizm insidansının <2500g olan bebeklerde %21 olduğu bildirilmiştir. Doğum sonrası 3. ayda bu olguların çoğunda testis kendiliğinden iner ve insidans oranları sırasıyla %0.9 ve %1.7'ye geriler (40).

Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde semen parametreleri sıklıkla bozulmuştur. İnfertil hastaların %2-9'unda kriptorşidizm öyküsü vardır (41). Yaşamın üçüncü yılından önce uygulanan cerrahi tedavinin semen kalitesine olumlu etkide bulunduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte tek taraflı kriptorşidizm öyküsü bulunan erkeklerle (%89. 7) bulunmayanların (%93. 7) çocuk sahibi olma oranları birbirine yakındır. Ayrıca tek taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerin çocuk sahibi olma şansları orşiopeksi yaşından, ameliyat öncesi testis lokalizasyonu ve büyüklüğünden bağımsız gibi görünmektedir (42). İki taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerde oligozoospermi ve azospermi görülme sıklıkları sırasıyla %31 ve %42'dir. Ayrıca bu erkeklerde çocuk sahibi olma şansı da %35-53 arasındadır.

Kriptorşidizm testis kanseri için risk faktörüdür. Ayrıca kriptorşidizm testiküler mikrokalsifikasyon ve karsinoma in situ (CIS) ile ilişkilidir.

Testis kanserli olgularında %5-10 oranında kriptorşidizm öyküsü bulunur (43, 44). Germ hücreli tümör riski genel popülasyona göre 3. 6-7. 4 kat daha yüksektir ve kriptorşidizm öyküsü bulunan hastaların %2-6'sında testis tümörü gelişme riski vardır.

Hormonal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki farklı tedavi seçeneği vardır. Hormonal tedavinin temelini HCG ve GnRH tedavisi oluşturur (45). Bu tedavi için önerilen yaş 12-18 aylardır (46). Hormonal tedavi güvenli ve az yan etki potansiyeline sahiptir. Erken dönemde gözlenen yan etkiler peniste büyüme, genital bölgede ve enjeksiyon yerinde ağrı ve psikolojik değişikliklerdir.

İnmemiş testisli olgularda cerrahi tedaviyle başarı %70-90'dır. Spermantik kordun veya damarların testisin skrotuma indirilmesini güçleştirdiği olgularda aşamalı orşiopeksi (Fowler-Stephenson prosedürü) yapılabilir. Uygulanan teknikler açık cerrahi, laparoskopik veya mikrocerrahidir. Cerrahi tedavide nonpalpabl testisli olguların %16-59'unda gonad bulunamayabilir. Testis disgenetik olabilir. Tek taraflı olgularda artmış malignansi gelişme ihtimali nedeniyle orşiektomi önerilmektedir. Orşiopeksi sonrası en sık gözlenen komplikasyon vasküler hasardır ve buna bağlı olguların %1-2'sinde testiküler atrofi gelişir. Nonpalpabl testisli olgularda vasküler pedikül uzunluğu testisin skrotuma yerleştirilmesine yetecek uzunlukta ise postoperatif testiküler atrofi oranı %12'dir. Bu oran aşamalı orşiopeksi yapılan olgularda %40 olarak bildirilmiştir.

Özetle; kriptorşidizm genetik faktörler ve gebeliğin erken dönemlerindeki endokrinolojik bozuklukların da neden olduğu multifaktoriyel nedenlere bağlı olarak gelişir. Kriptorşidizm infertilite ve germ hücre tümörü için risk faktörü olan ve sıklıkla testiküler disgenezisle birlikte. İki taraflı kriptorşidizimli olgularda bebek sahibi olma şansı belirgin olarak azalmaktadır. Erken cerrahi yaklaşım germ hücre kaybını engeller. Tek taraflı kriptorşidizimli olgularda bebek sahibi olma şansı kriptorşidizmi olmayanlarla neredeyse eşittir (2).

D. VARİKOSEL: Varikozel, testisin pleksus pampiniformisinin anormal dilatasyonudur. İnfertil

erkeklerin %35 ila %40'ında palpe edilebilen varikozel bulunduğu bildirilmiştir, genel erkek nüfusunda sıklığı ise yaklaşık %15'tir (47, 48). Geniş çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, varikozelin infertilite üzerine etkisinin kesin mekanizması aydınlatılamamıştır. Skrotal ısıda artma ile birlikte testiküler ısı regülasyonunun bozulması, venöz staza ve sürrenal ya da böbrekten gelen toksik metabolitlerin geri akımına bağlı olarak o taraf testiste pefüzyon azalması ve testisin hormonal ortamında değişme gibi çeşitli teoriler halen tartışılmaktadır (48). Varikozektominin erkek infertilitesi üzerine etkileri de tartışmalıdır (49, 50). Kontrolsüz çalışmalar ameliyatı takiben semen kalitesinde ve gebelik sonuçlarında genellikle düzelme bildirmişlerdir (49). Diğer yandan klinik varikozelerde yapılan varikozektomiye ait randomize, kontrollü çalışmalar zıt sonuçlar vermektedir (50). Varikozel onarımının faydası değerlendirilirken, yöntemin kendine ait risklerle karşılaştırılmalıdır. Bu nedenle, en yüksek başarıya ve en düşük komplikasyon oranına sahip yöntemin seçilmesi önemlidir (51).

Varikozel erken adölesan dönemde gelişir ancak bu sırada genellikle belirti vermez. Dolayısıyla, adölesanlarda varikozelin saptanması genellikle rutin fizik muayene sırasında olur. Erişkin çağıdaki bireyler ise genellikle semen parametrelerinde bozulma ile üroloğa başvururlar. Nadiren hastanın hikayesinde skrotal ağrı ya da uzun süre ayakta durmakla ve egzersizle artan ağrı da olabilir.

Fizik muayene sıcak bir odada yapılmalıdır. Hasta yatar pozisyonda ve ayakta valsvalva manevraları ile değerlendirilmelidir. Pampiniform pleksus dikkatle palpe edilmeli ve testis boyutları ölçülmelidir. Fizik muayene bulgularına göre varikozel üç dereceye ayrılır:

1. Derece 1: küçük, sadece valsvalva manevrası sırasında palpe edilen
2. Derece 2: orta, görülemeyen ama elle hissedilebilen
3. Derece 3: büyük, pampiniform pleksusun gözle fark edilebilir genişlemesi

Skrotal renkli doppler ultrason, klinik muayenenin güç olduğu durumlarda (obez erkek, geçi-

TABLO 8. EAU, Erkek İnfertilitesi Kılavuzu, 2010

TEDAVİ	NÜKS/PERSİSTENS ORANLARI	KOMPLİKASYONLAR
Antegrad skleroterapi	%9	Komplikasyon oranı %0.3-2.2; testis atrofisi, skrotal hematoma, epididimit, sol yan bölgede eritem
Retrograd skleroterapi	%9.8	Kontrast maddeye bağlı yan etkiler, yan ağrısı, persistan tromboflebit, vasküler perforasyon
Retrograd embolizasyon	%3.8-10	Tromboflebit nedeniyle ağrı, kanama, hematoma, enfeksiyon, venöz perforasyon, hidrosel, kontrast madde reaksiyonları, koilin yanlış yere verilmesi veya migrasyonu gibi radyolojik komplikasyonlar, retroperitoneal hemoraji, fibrozis, üreter obstrüksiyonu
AÇIK CERRAHİ		
Skrotal yaklaşım		Testis atrofisi, testiste gangrene yol açabilecek arteriyel iskemik ve hasar
İnguinal yaklaşım	%13.3	Küçük testiküler ven dallarının gözden kaçması
Yüksek ligasyon	%29	%5-10 hidrosel görülme sıklığı
Mikrocerrahi	%0.8-4	Postoperatif hidrosel, arter yaralanma riski, skrotal hematoma
Laparoskopi	%3-7	Testiküler arter ve lenf damarlarında yaralanma, intestinal, vasküler ve sinir hasarı, pulmoner emboli, peritonit, kanama, pnömoperitoneum sırasında diafragma gerilmesine bağlı postoperatif sağ omuzda ağrı, yara enfeksiyonu

rilmiş skrotal cerrahi, testisin skrotumda yüksek pozisyonunda olması vb.) fizik muayene bulguları teyit etmede ve testis boyutlarını objektif biçimde ölçmede etkili bir araçtır.

Sperm konsantrasyonu ve motilitesinde azalma ile anormal morfoloji formlarında artış, semen analizinde görülen bozulmalardır. Ancak bu bulguların hiçbirisi varikosel için spesifik değildir (51).

Varikoselin tedavisinde tablo 8'de gösterildiği gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanabilir. Tedavinin tipi seçimi klinisyenin deneyimine bağlıdır.

E. TESTİS TORSİYONU: Puberte ve ergenlik çağına yeni girmiş erkek çocuklarında testisin spermatik kord etrafında dönmesi nadir olmayan bir iskemik hasardır. Oluşumundan sonraki 6 saat içinde tanı konulup düzeltildiği zaman testis genellikle kurtarılabilir.

F. TRAVMA: Testis vücutta özel bir immünolojik konuma sahip olduğundan (immünolojik ayrıcalıklı bölge) travmanın neden olduğu atrofiye

ilaveten normal dışı bir immünolojik yanıt tetiklenebilir. Her iki durum da infertiliteye neden olabilir. Testisin tunika albugineasında fraktüre neden olan yaralanma cerrahi yolla incelenmeli ve testis dokusunun vücutla temasını an alt düzeye indirmek için onarılmalıdır.

5.2.3 SİSTEMİK HASTALIKLAR: Böbrek yetmezliği üremiye neden olarak infertilite, libidoda azalma, erektil disfonksiyon ve jinekomastiye ilişkilidir. Hipogonadizmin nedeni tartışmalı olup muhtemelen çok etmenlidir. Testosteron seviyeleri azalmıştır. FSH ve LH yükselmiş olabilir. Hastaların %25'inde serum prolaktin değerleri yükselmiştir. Hormon ekseninin bozulmasında östrojen fazlalığının rol oynadığı ön görülmektedir.

Karaciğer sirozu da infertilite üzerine etkili bir sistemik hastalıktır. Testiküler atrofi, libido azalması, empotans ve jinekomastiye neden olabilir.

Orak hücreli anemide yıkılan eritrosit artıkları hipofiz ve testiküler bölgede birikerek hormonal aksı ve sperm üretimini bozabilir (52).

TABLO 9. İnfertilite ile ilişkili bazı ilaçlar

Kalsiyum kanal blokörleri	Allopurinol
Simetidin	Alfa blokörler
Sulfosalazin	Valproik asit
Nitrofurantoin	Lityum
Spiranolakton	Trisiklik antidepresanlar
Kolşisin	Antipsikotikler
Bazı kemoterapotik ajanlar	Ketokonazol
Alkol	Marihuana, Eroin vb.

5.2.4 GONADOTOKSİNLER: Piyasaya çıkmadan önce ilaçlar üreme üzerine olabilecek güçlü etkileri açısından genellikle geniş şekilde incelenmektedir. Bazı ilaçların gonadotoksik etkileri görülebilir. Bu ilaçların bir listesi **tablo 9** da verilmiştir.

Radyasyon da yapılan çalışmalar sonucu gonadotoksik etkisi kanıtlanmış bir ajandır. Buna göre ışınlanma miktarı ile sperm sayısı arasında belirgin olarak doza bağlı, ters ilişki vardır. Yoğun etkilenime rağmen iyileşme süresinde hastaların çoğunda sperm sayıları ışınlanma öncesi seviyeye geri dönmüştür (52).

5.3. POSTTESTİKÜLER NEDENLER

5.3.1. REPRODÜKTİF YOL OBSTRÜKSİYONU:

Bilateral seminal kanal tıkanıklığına bağlı olarak semende ve ejakülasyon sonrası idrarda, hem spermatozoa ve hem de spermatogenetik hücrelerin bulunmama durumudur (1).

A. İntra testiküler obstrüksiyon: İntratestiküler obstrüksiyon obstrüktif azoospermi vakalarının %15’de görülür (53). Konjenital formu (rete testis ve duktus efferentesin birleşme bozukluğu), akkiz formuna göre (örneğin enflamasyon veya travma sonrası obstrüksiyon) daha nadirdir. Akkiz formları sıklıkla epididim ve vas deferens tıkanıklığı ile birliktedir.

B. Epididimal Obstrüksiyon: Epididimal obstrüksiyon, serum FSH normal üst sınırının iki katından fazla olmayan azoospermik erkeklerin %30–67’de görülen, en sık obstrüktif azoospermi nedenidir (53-56). Konjenital epididimal obstrüksiyon, vakaların %82 de en az bir kistik fibrozis gen mutasyonunun eşlik ettiği, genellikle konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) şeklinde görülür (57). Kalıtsal formu proksimal epididim lümenin debritletler ile mekanik olarak tıkanıp obstrüksiyona yol açtığı, kronik sinopolmoner enfeksiyondur (Young sendromu) (58). Akut (gonokoksik) ve subklinik (örn: Kliamidyal) epididimite sekonder en sık görülen akkiz formlardır (59, 60). Akut ve kronik travmalar epididimal hasara yol açabilir (61). Cerrahi olarak epididim kist rezeksiyonu azoospermiye neden olabilir. Seminal kanal onarımlarında, uzun sürmüş olan distal obstrüksiyona sekonder epididimal tıkanıklık göz önünde tutulmalıdır.

C. Vas deferens obstrüksiyonu: Aile planlaması amaçlı vazektomi sonrası vas deferens obstrüksiyonu en sık görülen akkiz obstrüksiyondur. Vazektomi vakaların %2–6 kadarı daha sonra vazektomi reversal işlemini istemektedirler. Vazovastomi uygulananların %5–10’unda tubul yırtılması nedeniyle epididimal tıkanma saptanır, buda reversal işleminde epididimovastomiyi zorunlu kılar. Fitik ameliyatı sonrası da vasal obstrüksiyon olabilir (62). En sık konjenital vasal obstrüksiyon nedeni, sıklıkla kistik fibrozis hastalığının eşlik ettiği CBAVD dir. Vas deferensin unilateral agenezis veya kısmi defektinde %80 seminal kanal anomalisi ve %26 sıklıkla renal agenezis ile birlikte görülür (63). Distal vas deferens obstrüksiyonu CBAVD hastalarında ve fitik cerrahisi sırasında vas deferensin kazaen yaralanması sonucu görülür (64).

D. Ejakülatuar kanal obstrüksiyonu: Obstrüktif azoospermi vakalarının %1–3 kadarını ejakülatuar kanal obstrüksiyonu yapar. Bu tıkanıklık kistik veya post enflamatuar olarak iki grupta sınıflanabilir. Kistik obstrüksiyonlar genellikle konjenitaldir (örneğin: Müllerian kanal veya urogenital sinus/ejakülatuar kanal kisti) ve kist pros-

tat ve ejakulatuar kanal arasında medial kısımda yerleşmiştir. Urogenital sinus anomalilerinde ejakulatuar kanalın biri veya her ikisi kistin içine açılır (65), Müllerian kanal anomalilerinde ise ejakulatuar kanal kist tarafından itilmiş ve baskılanmıştır (66). Paramedian ya da lateral intraprostatik kistler Wolf kanalı orjinlidir ve klinik pratikte nadirdirler (67). Ejakulatuar kanal post enflamatuar obstrüksiyonu, sıklıkla akut, non-akut veya kronik üretraprostatite sekonderdir (68). Konjenital veya akkiz komplet ejakulatuar kanal tıkanıklığında sıklıkla semende düşük hacim; fruktoz eksikliği ya da yokluğu; asitik pH görülür. Semina vesikalisler sıklıkla dilatedir (anteriör-posterior çapı > 15 mm) (68, 69).

E. Distal seminal kanalların fonksiyonel (işlevsel) tıkanıklığı: Bu durum lokal nöropatiye bağlanabilir (70). Ampullosesiküler atoninin vasografik görüntüsü veya ejakulatuar kanal hipertoni nedeniyle, bu bozukluk sıklıkla urodinamik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili gibi görülür. Sıklıkla juvenil diyabetik ve polikistik böbrek hastalığı olanlar da görülebilir (71), birçok vakada ilişkili patoloji saptanmamıştır. Semen analiz sonuçları azoospermi kriptozoospermi ve ağır oligo-asteno-ozoospermi seçeneklerinde biri olabilir.

Tanısal yaklaşımı; en az iki semen analizi 2–3 ay ara ile WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kriterlerine göre yapılmalıdır. Semen hacminin 1,5 ml altında olması ve asidik pH ve düşük fruktoz düzeyi bulunması ejakulatuar kanal obstrüksiyonu veya CBAVD varlığını düşündürür. Eğer semen hacmi düşük ise, ejaklasyon sonrası idrarda spermatozoa aranmalıdır, sperm tespit edilirse ejaklasyon bozukluğunu tanıyabiliriz. Semen incelemesinde spermatozoa ve immatür germ hücresi yokluğu, proksimal veya distal seminal kanal tam tıkanıklığını düşündürür.

Klinik hikayede; infertil erkeklerin incelenmesi sırasında aşağıdaki durumların varlığı sorgulanmalıdır:

- Hematospermi
- Ejaklasyon sonrası ağrı
- Eski yada hale hazırdaki üretrit, prostatit
- Obstrüktif veya irritatif idrar semptomları

- Geçirilmiş skrotal şişme veya ağrı veya cerrahi
- Geçirilmiş inguinal herniorafi veya travma
- Kronik sinopulmoner enfeksiyon.

Fizik muayenede; aşağıdaki bulgular obstrüktif azoosperminin göstergesidir:

- Testislerden en azından birinin hacmi > 15 ml
- Genişlemiş ve sertleşmiş epididimit
- Vas deferensde veya epididimde nodül
- Vas deferensin yokluğu veya parsiyel atrezisi
- Üretrit bulgusu
- Anormal prostat bulguları

Hormonal değerlendirmede; serum FSH düzeyi normal olabilir fakat testiküler kaynaklı azoospermi göz ardı edilmemelidir (örneğin: Spermatogenik duraklama). Aslında primer spermatogenetik yetersizliği olan erkeklerin %40 da normal FSH değeri vardır. İnhibin B normal spermatogenezis varlığı için daha kuvvetli ön görüde bulunma şansı verdiği hakkında veriler vardır (56).

Tanıda transrektal ultrason ve testis biyopsisinin yeri vardır.

Tedavide ise; İntratestiküler obstrüksiyonu nedenli olgularda TESE endikasyonu vardır. Epididimal obstrüksiyonu olanlarda ise MESA (Mikro cerrahi yoluyla epididimden sperm aspirasyonu) bir tedavi seçeneğidir. Akkiz epididimal obstrüksiyonu olan azoospermik hastalarda end-to-end veya end-to-side mikro cerrahi tekniği ile epididimovastosotomi gerekir.

Vasektomi sonrası proksimal vas obstrüksiyonu, mikro cerrahi ile vasektomi reversal işlemi ile düzeltilebilir. Diğer tip tıkanıklıklarda MESA/TESE seçeneği akılda tutulmalıdır.

5.3.2. SPERM FONKSİYON VE HAREKETLİLİĞİ İLE İLGİLİ HASTALIKLAR:

Hareketsiz siliya sendromunun nedeni; sperm silyalı hücrelerin aksoneplerindeki anormalliklerdir. Bu olguların çoğu çocuklukta solunum sistemi veya sinüs sorunlarıyla ortaya çıkmaktadır. Bu erkeklerin semenlerinde normal sayıda ancak hareketsiz sperm bulunur.

İnfertil çiftlerin %10'unda otoimmün infertilite nedenleri suçlanmıştır. Testisler, sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağların oluşturduğu kan-testis bariyeri nedeniyle immünolojik açıdan ayrıcalıklı organlardır. Vazektomi, testis torsiyonu, testis biyopsisi sonucu oluşan patolojik immün mekanizma tetiklenmesi immünolojik infertiliteye yol açabilmektedir.

5.3.3. CİNSEL BİRLEŞME BOZUKLUKLARI: Empotans veya libido azlığından kaynaklanan cinsel işlev bozukluğu infertilitenin sık görülen nedenlerindedir. Erkeğe yapılan hormonal değerlendirme sorunun nedenini anlamada yardımcı olabilir. Herhangi bir organik neden saptanamayan olgularda cinsel danışmanlık hizmetlerinden ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi medikal ajanlardan yararlanmak gerekir.

Hipospadias gibi anatomik sorunlar semenin serviks içine atılamaması nedeniyle infertiliteye neden olabilirler.

Cinsel birleşmenin sıklığı ve zamanlaması da fertilizasyon açısından önem arz eder. Ovulasyon zamanı 2 günde bir cinsel ilişki uygun olur. Bu dönemde yumurtanın dölleme olasılığı yüksektir.

5.4. İDİOPATİK ERKEK İNFERTİLİTESİ

İnfertilitesi olan çoğu erkek hastada oligo-astenoteratozoospermi (OAT) sendromu bulunur. İnfertil erkeklerin %40-75'inde OAT dışında gösterilebilir bir neden bulunamamıştır. İdiopatik erkek infertilitesinde ilaç tedavisi tartışmalıdır (2). Her ne kadar ampirik yaklaşım için az miktarda bilimsel kanıt olsa da, geniş çeşitlilikte ampirik ilaçla tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır (2). Tüm terapötik yaklaşımların analizindeki kriter tekrar değerlendirilmiştir. Sadece sonuç parametresinin gebelik olduğu randomize-kontrollü çalışmaların yararlılık analizinde kabul edilmesine ait görüş birliği vardır. Gelecekte normal FSH ve inhibin B'ye sahip idiyopatik oligozoospermili hastalarda spermatogenezin düzenlenmesinde rekombinant insan FSH'sının kullanımı tartışılabilir bir seçenek oluşturabilir. Daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (72).

KAYNAKLAR

1. Spira A. "Epidemiology of human reproduction." Human Reproduction 1, 2; 1986: 111-115.
2. EAU, Erkek İnfertilitesi Kılavuzu, 2010
3. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
4. Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. Hum Reprod 1995;10(Suppl 1):165-173.
4. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guidelines Development, Methodological Perspectives. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington DC, 1992, pp. 115-127.
6. Agarwal A. et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007; 70: 532-538.
7. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 690-694.
8. Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. Human Reproduction Update, 2003, 9: 331-345.
9. Aitken RJ. et al. Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. American journal of obstetrics and gynecology, 1991, 164: 542-551.
10. Evenson DP. et al. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. Journal of andrology, 2002, 23: 25-43.
11. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). J Urol 1978;119:765-767.
12. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 699-704, Erkek İnfertilitesi Nedenleri
13. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol [Oxf] 1975;4:399-411.
14. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47, XXY Klinefelter patients. Hum Reprod 1996;11:1644-1649.
15. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, Sèle B. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet 1994;93:32-34.
16. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47, XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. Hum Genet 1997;99:474-477.
17. Estop AM, Munne S, Cieply KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter

- 47, XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod* 1998;13:124-127.
18. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:203-205.
19. Hennebicq S, Pelletier R, Rousseaux S, Sele B. Segregation of sex chromosomes in a Klinefelter patient [47, XXY]. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1999;14:66.
20. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *New Engl J Med* 1997;336:534-549.
21. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5:933-943.
22. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1996;156:1005-1007.
23. Colpi GM, Negri L, Scropo FI, Grugnetti C, Patrizio P. Seminal tract washout: a new diagnostic tool in complicated cases of male infertility. *J Androl* 1994;15(Suppl):175-225.
24. Goldstein M. Vasography. In: Goldstein MG ed. *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 26-31.
25. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1988;50:525-528.
26. Schroeder-Printzen I, Zumbé G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod* 2000;15:2531-2535.
27. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. *J Urol* 1995;154:2070-2073.
28. Jarow JP, Oates RD, Buch JP, Shaban SF, Sigman M. Effect of level of anastomosis and quality of intraepididymal sperm on the outcome of end-to-side epididymovasostomy. *Urology* 1997;49:590-595.
29. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993;16:1-13.
30. Diemer T, Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD eds. *Encyclopedia of Reproduction. Vol 4*. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 546-556.
31. (No authors listed.) National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999;75 (Suppl 1):S51-S53.
32. Vicari E, Mongioi A. Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis.
33. Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2, therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995;27:174-176.
34. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, Holmes KK. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;121:750-754.
35. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. eds. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.
36. (No authors listed.) National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999;75 (Suppl 1):S51-S53.
37. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34 (Suppl 1):111-117.
38. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol* 1990;66:642-645.
39. Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-978.
40. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964;39:605-609.
41. Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Strehler E, Piomboni P. Recent advances in human sperm pathology. *Contraception* 2002;65:283-287.
42. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:389-397.
43. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder HM 3rd, Carr MC, Bellah RD, Zderic SA, Canning DA. Testis histopathology in boys with cryptorchidism correlates with future fertility potential. *J Urol* 2003;169:659-662.

44. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism: Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Hum Res* 2001;55:249-253.
45. Carpi A, Fabris GFM, Chiechi A, Nardini V, Ramani R, Di Coscio G. Spermatogenesis in azoospermia, formerly cryptorchid men. Use of needle aspiration techniques. *Acta Cytol* 2002;46:848-854.
46. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1, 335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55:21-27.
47. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG, Varicocele. In: Lipshultz LI, Howard SS, eds. *Infertility in the male*, 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1997:336-359
48. Fretz PC, Sandlow JL, Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002;29:921-937
49. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicolectomy: a critical analysis. *Urol Clin North Am* 1994;21:517-529
50. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1849-1852
51. Glenn Ürolojik Cerrahi, 7. baskı, 2011; pp. 397-398.
52. Smith Genel Üroloji, 17. Baskı, 2009, pp. 699-704, Erkek İnfertilitesi Nedenleri.
53. Pryor JP. Indications for vasovesiculography and testicular biopsy. An update. In: Colpi GM, Pozza Deds. *Diagnosing Male Infertility: New Possibilities and Limits*. Basel:Karger, 1992, pp. 130-135.
54. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol*, 1983;55:785-791.
55. Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil* 1985;3:21-36.
56. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3110-3114.
57. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994;15:1-8.
58. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Young's syndrome: Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *New Engl J Med* 1984;310:3-9.
59. Silber SJ. Evolution of microsurgery of the epididymis. In: Bollack C, Clavert A eds. *Epididymis and Fertility: Biology and Pathology*. Vol. 8. Basel: Karger, 1981, pp. 114-122.
60. Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil* 1990;21:239-245.
61. Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy. *Urol Clin North Am* 1987;14:527-538.
62. Poore RE, Schneider A, DeFranzo AJ, Humphries ST, Woodruff RD, Jarow JP. Comparison of puncture versus vasotomy techniques for vasography in an animal model. *J Urol* 1997;158:464-466.
63. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996;155:1644-1648.
64. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M ed. *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
65. Elder JS, Mostwin JL. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol* 1984;132:768-771.
66. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). *J Urol* 1978;119:765-767.
67. Surya BV, Washecka R, Glasser J, Johanson KE. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol* 1988;62:491-493.
68. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000;15:1364-1368.
69. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992;185:353-360.
70. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, Ballerini G, Balerna M, Campana A, Lange A. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil* 1987;18:165-179.
71. Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, Baker LR. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1998;13:1567-1569.
72. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9:9-23.

Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi

19

Bilal GÜMÜŞ

Evli çiftlerin %85'i ilk bir yıllık sürede herhangi bir doğum kontrol yöntemi uygulamıyorlarsa genellikle çocuk sahibi olurlar. Geri kalan %15'lik kısımda infertil gruba girerler. Bunların da %50'ye yakın kısmından erkek faktör sorumludur (1). Erkekteki infertiliden sorumlu olan etiyolojik faktörlerin çeşitliliği tanısının konulmasını güçleştirmekte ve hala idiyopatik adı altında bulunan bir gruba hangi medikal tedavinin yapılacağı tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojik faktörün tespit edildiği vakalarda hedefe yönelik tedaviden sonuç alınabilmektedir.

Erkek üreme organı olan testisin iki ana fonksiyonel görevi vardır.

- Testosteron üretimi
- Spermiogenetik aktivite sonucu spermatozoo üretimi.

Tüm bu fonksiyonların yerine getirilebilmesi için anatomik ve endokrinolojik olarak sağlam bir fizyolojik yapıya sahip olunması gerekmektedir.

Erkek infertilitesinin medikal tedavisinde kullanılan araçları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz. (2,3,4)

- Gonadotropin salgılatan hormon
- Gonadotropin etkinliği gösteren ajanlar
 - Human koryonik gonadotropin (hCG)
 - Human menopozal gonadotropin (hMG)

- Pürifiye edilmiş rekombinant human folikül stimüle edici hormon (rhFSH).
- Dopamin Reseptör Agonistleri: Bromokriptin, kabergolin.
 - Östrojen reseptör modülatörleri (Anti östrojenler)
 - Klomifen sitrat
 - Tamoxifen
 - Raloxifen
 - Aromataz İnhibitörleri
 - Testolactone
 - Anastrozole
 - Antioksidan tedavi araçları.

GONADOTROPİNLERİ SALGILATICI HORMON: GNRH

Testiküler fonksiyonların olabilmesi için hipotalamo-hipofizer aksın sorunsuz olarak işlevi gerekmektedir.

Düşük gonadotropinler nedeniyle (FSH, LH), testisten testosteron salgılanımı ve spermatozoo üretimi olamamaktadır. Hipofiz önlobunun uyarılması hipotalamik bölgeden GnRH salgılanmasıyla gerçekleştirilmektedir. GnRH eksikliği ya konjenitaldir (Kalmanın Send.) ya da kazanılmış patolojilere bağlı olabilir (Sinir sistemi tm, hemokromatozis, sarkoidozis) (3). Gonadotropin salgılatıcı hormonun aralıklı olarak infertil hipogonadot-

ropik hipogonadizmlı (Kalmann Send, İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm) hastalarda uygulanması hem intratestiküler testosteron seviyelerini düzeltmekte hem de sertoli hücrelerinden FSH salgılatılmasıyla spermatogenezis olayını başlatmaktadır (5). Pulsatil GnRH en etkili dozu, 2 saatlik aralıklarla 5-20 mg veya 100-400 ng/kg'dır. (6,7). GnRH tedavisi spermatogenesis için etkilidir. Tedavi başladıktan yaklaşık 4 ay sonra spermatozoo üretimi başlar ve bu gonadotropin tedavisi ile elde edilen spermatozoo süresinden daha kısa bir süredir (2,7). Tedavi başlanan hastaların %85 inde sperm elde edilmiştir, tedavi başlangıcından sonraki 9-24 ay içinde infertil çiftlerin %60 sında gebelik gerçekleşmiştir (2).

GnRH tedavi sonucunda hipogonadotropik hastalarda sekonder seks karakterlerinde, testis volümlerinde olumlu yönde gelişmeler olduğunda kaydedilmiştir (8).

İdiopatik inferfilitedeki etkinliği ile ilgili veri eksikliği vardır (2). GnRH tedavisinin klinik sonuçları iyi olmasına karşılık, uygulama zorlukları ve maliyetinin yüksek olması rutin kullanımını sınırlamaktadır.

GONADOTROPİNLER

Hipofiz ön lobu yetersizliği sonucu lüteinizan hormon ve Folikül Stimülan Hormon seviyelerinin düşmesi bunlara bağlı olarak Testosteron ve sperm üretim bozuklukları klinik olarak sonuçlanmaktadır. Hipogonadotropik hipogonadizmlı erkeklerde gonadotropin tedavisi klinik tabloyu etkili olarak düzeltmesine karşılık bu tedavi yönteminin normal gonadotropin seviyelerine sahip oligoastenoterazoo spermli bireylerdeki faydası gösterilememiştir (2, 9).

Gonadotropinler önceleri idrar kaynaklı olarak elde edilmekteydi. Fakat son yıllarda laboratuvar şartlarının ve teknolojinin iyileşmesiyle birlikte rekombinant türleri kullanıma girmiştir.(rec hCG, rec-hFSH, rechLH) (10).

Tedavi şemasında;

İlk olarak hCG ile başlanılır.

3-6 ay sonra Testosteron seviyesinde yeterli düzeye ulaşıldığında FSH tedavisi eklenir.

hCG nin dozu: 1500-2500 IUX2-3/hafta.

Rec FSH veya Hmg'nin dozu: 75-150 IUX2-3/hafta.

Total tedavi süresi 1-2 yılda maksimum düzeye ulaşılır ve en yüksek sperm üretimi sağlanır. (2,3). Tedavi ile aynı zamanda testiküler volüm artışı sağlanır ve sperm konsantrasyonunda 5 mil/ml kadar çıkabilir (11).

Optimal dozda ve sürede gonadotropinler kullanılmasına rağmen hipogonadotropik hipogonadizmlı hastalarda ısrarlı azospermik tablo değiştirilemeyebilir. Bu kişilerde donör spermi ile gebelik önerilirken, son yıllarda bu hastalar için diğer bir seçenekte testisten sperm elde etme yöntemi (TESE) ile gebelik sağlanma işlemi olmuştur. Fahmy ve ark. tedavi uyguladıkları 15 hipohipo hastasının 11'inde TESE ile spermatozoo elde etmişlerdir. Yeterli spermatozoo elde edilerek dondurma işlemi gerçekleştirilip daha sonra ICSI işleminde kullanılabileceğini bildiren literatür bilgisi de vardır. (12,13). Gonadotropin tedavisinin her ne kadar testis hacimlerinde ve testosteron seviyesinde artışına neden olmasının yanısıra, gonadotropin tedavisini kötü etkileyen prognostik faktörler de söz konusudur. (2).

Bunlar; kriptoorşidizm, küçük volümlü testis, yüksek vücut kitle indeksi, çok belirgin düşük gonadotropin seviyeleri gibi sayılabilir.

ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

Günümüz erkek inferfilitte tedavisinde ampirik tedavi ajanı olarak da sıkça kullanılan medikal preparatlarıdır. Bu grubun içinde Klomifen sitrat, tamoxifene, toremifene ve raloxifene girmektedir. Erkek inferfilitte tedavisinde bu ilaçlar endikasyon dışı olarak kullanılmaktadırlar. Gerçek endikasyonları kadınlarda; osteoporoz ve meme kanseri tedavisinde kullanılmasıdır. Merkezi östrojen inhibisyonu yaparak LH ve FSH üretimini artırmaktadır. (14). Klomifen sitrat hipogonadal erkek hastalarda serum testosteron düzeylerini artırır ve spermatogenezis üzerinde pozitif etki gösterir. Klomifen sitratını faydalı olabileceği hasta grubu

düşük testosteron seviyeli fakat normal T/E oranı olan gruptur. Yüksek FSH seviyelerine sahip hastalarda etkili olması beklenmemelidir (15).

Ross ve ark. yaptıkları çalışmada; 53 infertil erkeğin 35'inde ilk 3 ay sonunda total motil sperm konsantrasyonunda ve gebelik oranlarında artış sağladıklarını rapor etmişlerdir. Her ne kadar sperm sayılarına bakarak infertilite oranları arasında sağlıklı bir ilişki kurulamasa da, klomifen sitratın sağladığı sperm artışına bağlı olarak infertil kişilerin yardımcı üreme tekniklerinden faydalanması için elde yüksek sayıda spermatozoo bulunması bir avantaj olarak görülebilir.

Klomifen sitratın kullanım dozu ile kesin bir optimal şema yoktur. Fakat önerilen doz şeması 12,5-400 mg günlük gibi geniş bir marja sahiptir. Tavsiye edilen 25 mg oral tablet ile haftada 3 gün (Pzt/Çar/Cuma) dozla başlamak ve günlük 50 mg doza ulaşmak. 3. ve 6. aylarda testosteron seviyesi ve sperm konsantrasyonlarına bakmak olmalıdır. (16,17).

Klomifen sitrat çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir. Gastrointestinal yakınmalarına, saç dökülmelerine, yorgunluğa, jinekomaşiye ve minimal kilo artışına neden olabilir. Az da olsa görme bozukluğuna neden olan yan etkiler rapor edilmiştir. İlacın kesilmesiyle bu etkiler ortadan kalkar. (17,18).

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Aromataz inhibitörleri; normal testosteron düzeylerine sahip fakat T/E oranı bozulmuş olan hasta gruplarında endikedir. Aromataz enzimi bilindiği gibi testosteronu ve androstenedionu, östradiol ve östrone dönüştürmektedir. Östradiolde negatif feed back yoluyla gonadotropinleri baskılamakta ve spermatogenetik aktiviteyi olumsuz olarak etkilemektedir. (15).

Aromataz inhibitörleri 2 farklı yapıya sahip olduğu için steroid ve nonsteroidal olarak sınıflandırılmaktadırlar. Steroidal Aromataz inhibitörleri androstenedione benzeri etki göstererek irreversible enzim inhibisyonu yaparlar. Nonsteroidal aromataz inhibitörleri endojen substratlarla yarışarak reversibl inhibisyon yaparlar (19). İnfertilite de

kullanılan aromataz inhibitörleri; letrozole, anastrozole, testolactondur.(2,19).

Fertil erkeklerde T/E oranları 14.5+/- 1.2 seviyelerindedir. Nonobstrüktif azospermler hastalarda T/E oranı 6.9+/- 0.6, Klinefelter sendromlu erkeklerde T/E oranı 4.4 +/- 0.5 seviyelerindedir.(3).

Aromataz inhibitörleri için önerilen optimal doz değişkendir. Letrozole için 2.5 mg/gün den 2.5mg/3 gün/hafta, anastrozole için 1mg/gün, testolactone için 100-200 mg/gün olarak önerilmektedir. (2,3,15)

Testosteron, T/E oranlarına ve sperm konsantrasyonlarına bakarak tedavi şeması şekillendirilmelidir.

Tedavi bırakıldıktan sonraki bir hafta içinde yine bazal testosteron ve T/E oranlarına dönmektedir. (15).

DOPAMİN AGONİSTLERİ

Bu grupta; infertilite nedeni prolaktin sekresyonu fazlalığına bağlı olmak üzere kullanılan iki ajan vardır. Bromokriptin ve Kabergolin.

Hipofiz adenomuna bağlı olarak yükselmiş olan prolaktin seviyeleri GnRH nun sekresyonunu baskılar bu da hipogonadizm ve infertilite, erektil disfonksiyon klinik tablosuna yol açar.

Kabergolin günümüzde bromokriptine göre daha fazla kullanılmaktadır. Etki olarak kabergolin daha güçlüdür ve bromokriptine dirençli hastalarda prolaktin seviyesini normalize ettiği gösterilmiştir. (20).

Kabergolin haftada bir veya iki kez olmak üzere 0,125-1.0 mg dozlarda kullanılabilir. Prolaktin seviyesini hızla normale getirdiği gibi mikro adenom hacminde küçülmeye de neden olur. İlacın etki etmediği ve tümör hacminin küçülmediği durumlarda endoskopik sinüs operasyonlarıyla hipofizdeki hormon salgılayan adenom çıkarılmaktadır (21).

ANTIOKSİDAN, ANTIİNFLAMATUVAR VE VİTAMİN TEDAVİLERİ

Kanıtı dayalı olmayan infertilite tedavisinde non hormonal tedavi yöntemleri arasında son yıllarda

antioksidanlar, anti-inflamatuvar ve vitaminlerde sıkça yer almaktadır.

İdiyopatik oligospermli ve normal sperm parametrelerine sahip infertil hastalarda ampirik tedavi yöntemi olarak başvurulmaktadır.

Oksidatif stres, spermatozoo için harap edici olan önemli bir mekanizmadır. Fertil erkeklerde reaktif oksijen türevlerinin üretimi antioksidan kapasitesiyle bir denge halindedir(22). Enfeksiyon, obezite, sigara kullanımı, stres, alkol alımı, otoimmün sistem hastalıkları gibi durumlar bu dengeyi reaktif oksijen türevleri lehine bozabilir. Bu bozulan denge sperm kromatin yoğunluğunda azalmaya ve spermatozoo gelişim basamaklarındaki herhangi bir evrede apoptozise neden olabilir (2,23). Koruyucu olan antioksidan ajanlarına bakacak olursak: Nonenzimatik olanlar; glutatyan, N-asetil sistem, Vit A, E, C, Coenzim10 karnitin, myoinositoldür. Eser elementler ise; selenyum, çinkodur.

Bu yapılar bileşik halinde bulunurlar. Herhangi birisinin eksikliği olduğunda antioksidan eleman olarak, aktiviteleri yetersiz olabilir. (24.)

Antioksidanlarla yapılmış olan çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu klinik subfertil hasta grubudur. Subfertil hasta gruplarında antioksidan tedavisinin faydalı olduğu ve doğum oranlarını arttırdığı rapor edilmektedir. Fakat infertil erkeklerde bu ajanlarla tedavinin süresi ve dozajı hakkında yeterli bilgi yoktur. (2,3,25).

Üniner sistemdeki enfeksiyona bağlı reaktif oksijen türevlerinin kaynağı olan lökosit ve bakterileri elimine etmek için kullanılan çeşitli antibiyotikler vardır. Bunlar öncelik sırasına göre, kinolonlar, trimetoprim, tetrasiklinler, makrolid grubu olanlar ve laktam antibiyotiklerdir. Bunlardan bazılarının direkt olarak sperm üzerine toksit etkilerinin olduğu hayvan kaynaklı çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle kinolon ve sefalosporin grupları ile ilgili literatür bilgisi mevcuttur. Fakat henüz insan spermatozoasına yönelik etkilerini içeren direkt ilgili çalışmalar yoktur. (25).

Antienflamatuvar ilaçlar ile yeterli veri olmamasına karşılık Nonstereoidel antiinflamatuvar ilaçlar erkek üreme organlarının akut inflamasyonunda

semptomları giderici olarak kullanılabilir. İnfertil erkeklerde kronik kullanımda yeri yoktur. (25).

Bunun yanı sıra çeşitli fitoterapötik ajanlarla ilgili çalışmalar literatürde yayınlanmaktadır. Yamamoto ve ark. çalışmasında 12 haftalık düzenli domates suyu alan infertil hastalarda sperm kalitesinde antioksidan alan hasta grubuna göre anlamlı olarak iyileşme bildirmektedir. (26).

Antioksidan tedavi ile birlikte yaşam stili değişikliklerinin temel sperm parametrelerinde olumlu yönde iyileşmelere neden olduğu da güncel bilgilerimiz içine girmiş bulunmaktadır. (27)

Kaynaklar:

1. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. Hum Reprod 1998; 13 Suppl1: 33.
2. Dabaja AA, Schlegel PN: Medical treatment of male infertility, Transl Androl Urol 2014; 3(1):9-16.
3. Ramasamy R, Stahl PJ, Schlegel PN: Medical therapy for spermatogenic failure. Asian J Androl, 2012; 14,57-60.
4. Kumar R.: Medical management of non-obstructive azoospermia. Clinics. 2013; 68(S1):75-79.
5. Zitzmann M, Nieschlag E.: Hormone substitution in male hypogonadism. Mol Cell Endocrinol 2000; 161:73-88
6. Happ J, Ditscheid W, Krause U: Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in male patients with Kallmann's Syndrome or constitutional delay of puberty. Fertil Steril 1985; 43:599-608.
7. Fraietta R, Suslik D, Esteves SC. Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited. Clinics.2013; 68(S1); 81-88.
8. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A et al: Predictor of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endoc Metab 2001;87:4128-36.
9. Foresta C, Bettella A, Garolla A, Ambrosini G, Ferlin A.: Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective controlled, randomized clinical study. Fertil Steril 2005;84 654-661.
10. Practice Committee of Amerikan Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama, Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives. Fertil Steril 2008; 90:13-20.
11. Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: From research bench to clinical practice. J Androl 2002; 23; 737-752
12. Fahmy I, Kamal A, Shamloul R, Mansour R, Serour G, Aboulghar M: ICSI using testicular sperm in male hypogonadotropic hypogonadism unresponsive to

- gonatotrophin therapy. *Hum Reprod.* 2004; 19(7): 1558-61.
13. Akarsu C, Çağlar G, Vicdan K, Işık AZ, Tuncay G: Pregnancies achieved by testicular sperm recovery in male hypogonadotropic hypogonadism with persistent azoospermia. *Reprod Biomed* 2009; 18(4):455-59.
 14. Finkelstein JS, Lee H, Burnetf-Bowie SA et al. Gonadal Steroids and body composition, strength and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013; 369; 1011-22.
 15. Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl* 2016; 18, 357-63.
 16. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On label and of label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril* 2015; 130.595-604
 17. Bridges N, Trofimenko V, Fields S, Carrell D, Aston K.: Male factor infertility and clomiphene citrate: a meta- analysis. The effect of clomiphene citrate on oligospermia. *Urol Pract* 2015; 2; 199-205.
 18. Roth LW, Ryan AR, Meacham RB.: Clomiphene citrate in the management of male infertility. *Semin Reprod Med* 2013; 31; 245-250.
 19. Stephens SM, Polotsky AJ. Big enough for an aromatase inhibitor? How adiposity affects male fertility. *Semin Reprod Med* 2013; 31; 251-257
 20. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al : Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: astud in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2518-2522.
 21. Melmed S, Casanueva FF, Hofman AR, et al.: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-288.
 22. Jung JH, Seo JT: Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: promise or panacea? *Clin Exper Repro Med* 2014 (41) 3, 108-114.
 23. Agarwal A, Virk G, Org C, Plessis SS: Effect of oxidative Stress on male reproduction *The World J Men's Healt* 2014(32), 1, 1-17.
 24. Walczah- Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska Hilczer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central Europ J Urol*, 2013(66) 1, 60-67.
 25. Calogero AE, Conderelli RA, Russo GI, Lavigrera S.: Conservative nonhormonal options for the treatment of male infertility: Antibiotics, anti-inflammatory Drugs, and antioxidants. *Hindawi Biomed Research int.* 2017 ID. 4650182.
 26. Yamamoto Y, Aizawa K, Mieno M, Karamatsu M et al. The effects of tomato juice on male infertility *Aisa Pac J Clin Nutr.* 2017 (26) 1, 65-71.
 27. Magdi Y, Darwish E, Elbasir S, Mayzoub A, Agarwal A, Effect of modifiable lifestyle factors and antioxidant treatment on semen parameters of men with severe oligo asthenoteratozoospermia. *Andrologia* 2016. ID No: 12694

Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedaviler ve Sperm Elde Etme Yöntemleri

20

Ateş KADIOĞLU, Bahadır ERMEÇ

Erkek infertilitesinde cerrahi uygulamaları:

Erkek infertilitesinde cerrahi uygulamaları iki kategoriye ayrılır:

- 1) Tedavi edilebilir patolojilerin cerrahisi
 - Varikozel (Varikoselektomi)
 - Proksimal obstrüksiyon (Vazovazostomi, epididimovazostomi)
 - Distal ejakülator kanal obstrüksiyonu (Transuretral ejakülator kanal rezeksiyonu)
- 2) Tedavi edilemeyen patolojilerin cerrahisi
 - Non-obstrüktif azospermi (mikro-TESE)

Varikoselektomi:

Varikozel erkek infertilitesinin en sık rastlanılan ve cerrahi ile düzeltilebilen patolojisidir. Genel popülasyonda erkeklerin %11.7'sinde, anormal sperm parametresine sahip olanların da %25.4'ünde varikozel bulunur. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında varikozelin ilerleyici testis hasarı ile seyrettiği, Leydig hücre fonksiyonunda azalma ve spermatogenezde bozulmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Erkek infertilitesi ve varikozel arasın-

daki kesin ilişki tartışmalı olmakla birlikte, güncel meta-analizlerde klinik varikozeli olan ve anormal semen değerlerine sahip hastaların, cerrahi sonrası semen değerlerinde düzelme gösterilmiştir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) varikozel tedavisini aşağıdaki faktörler birarada ise önermektedir. Bu faktörler:

- 1) Varikozelin palpabl olması,
- 2) Bir yılı geçmiş infertilite
- 3) Kadın partnerin fertilité açısından normal veya düzeltilebilir patolojiye sahip olması,
- 4) Erkek partnerin semen parametrelerinde veya sperm fonksiyon testlerinde bir ya da daha fazla anomali gözlenmesi.

Normal semen değerlerine sahip hastalar ve subklinik varikozeli olan hastalarda tedavi önerilmemektedir.

Tedavide iki yaklaşım bulunmaktadır:Cerrahi ve perkütan embolizasyon (Tablo-1).

Bugünkü kanıtlara göre mikroskopik varikoselektomi en etkili tekniktir ve daha az rekürrens ve komplikasyon oranlarına sahiptir. Varikoselektomi sonrası hastaların %60 ila %80'inde semen analizinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Gebelik oranları ise %20 ila %60 arasında değişmektedir.

TABLO 1. Varikozel tedavi yöntemleri

Tedavi	Arter koruma	Hidroset (%)	Rekürrens (%)
Antegrad skleroterapi	Evet	0	15-25
Retrograd skleroterapi	Evet	0	15-25
Retrograd embolizasyon	Evet	0	15-25
Cerrahi			
İnguinal yaklaşım	Hayır	3-30	5-15
Yüksek ligasyon	Hayır	7	15-25
Mikroskopik inguinal veya subinguinal yaklaşım	Evet	0	0.5-1.0
Laparoskopik	Evet	12	3-15

Klinik varikozeli bulunan non-obstrüktif azospermi (NOA) hastalarına varikozektomi yapıldığında cerrahi yöntemle sperm elde etme oranı tedavi olmayan gruba göre 2.6 kat artmıştır. Ayrıca yaklaşık %44 hastada ejakülatta sperm bulunmuştur. Varikozektomi sonrası NOA hastalarında ejakülattan sperm elde etme ya da mikro-TESE başarısını etkileyen en önemli parametre testis histolojisidir. Hipospermatogenez ve geç matürasyon arresti iyi, erken matürasyon arresti ve Sertoli-cell only sendrom (SCO) ise kötü prognostik faktörlerdir.

Vazovazostomi-epididimovazostomi:

Obstrüktif azospermi (OA), azospermik hastaların %15-20'sini oluşturmaktadır. Obstrüksiyon nedenleri konjenital ya da edinseldir. Obstrüksiyon en sık olarak epididimal (%30-67), daha az sıklıkla duktus deferens (%2-6) ve ejakülatar kanal (%1-3) seviyesindedir. Tedavi obstrüksiyonun lokalizasyonuna göre değişmektedir. Doğumsal olmayan epididimal obstrüksiyonda mikrocerrahi epididimovazostomi yapılabilir. üç çeşit teknik tanımlanmıştır.

- 1) Uç-yan epididimovazostomi
- 2) Uç-uca epididimovazostomi
- 3) İntususepsiyon yöntemi

Operasyon sonrası anatomik rekanalizasyon 3 ila 18 ay arasında sağlanabilmektedir. Açıklık oranı %60-87, gebelik oranları %10-43 arasında bildirilmiştir. Cerrahi öncesi tüm hastalardan sperm dondurma için epididimal spermatozoa aspirasyonu yapılmalıdır. İntususepsiyon yöntemi yüksek açıklık >%80 ve düşük kapanma <%10 oranları ile uç-uca epididimovazostomi (%43 ile %25) ve uç-yan epididimovazostomiden (%70 ile %25) daha etkili yöntemdir.

Duktus deferens obstrüksiyonunun en sık edinsel nedeni vazektomidir. Yaklaşık hastaların %2-6'sı vazektomi tersine çevirme istemektedir. Vazektomi sonrası mikrocerrahi vazovazostomi birinci basamak tedavidir. Tek tabaka, iki tabaka veya üç tabaka teknikleri vardır. Operasyon sırasında epididimal düzeyde obstrüksiyon olup olmadığı da değerlendirilmelidir. İntraoperatif vazal sıvıda spermatozoa olmaması, özellikle kalın dış macunu görünümü epididimal obstrüksiyonu düşündürür. Başarılı bir anastomoz için;

- 1) Mukoza – mukoza yaklaştırılması
- 2) Sızdırmaz anastomoz
- 3) Gergin olmayan anastomoz
- 4) İyi kanlanmanın sağlanması
- 5) Sağlıklı mukoza ve kas tabakası
- 6) Atravmatik anastomoz sağlanmalıdır.

Operasyon sonrası 1. 3. ve 6. aylarda semen analizi yapılmalıdır. 6. ayda hala azospermi devam ediyorsa tekrar operasyon düşünülmelidir.

Transuretral ejakülatör kanal rezeksiyonu (TUR-ED):

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonları doğumsal ve edinsel olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Doğumsal patolojiler, Müller kanal kisti, ürogenital sinüs/ejakülatör kanal kistleri; edinsel patolojiler, enfeksiyon sonrası taş ve kalsifikasyonların oluşumu, uretral girişimlere bağlı gelişen obstrüksiyonlardır. Obstrüksiyonlar, komplet ve inkomplet olmak üzere iki'ye ayrılır.

Tanıda en değerli parametre semen analizidir. Özellikle komplet obstrüksiyonlarda, düşük semen volümü, seminal fruktoz yokluğu ya da azalması ve asidik pH saptanır. TRUS, tanıda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Orta hat kisti, dilate seminal veziküller (transver çap >15 mm), dilate ejakülatör kanallar (çap >2.3 mm), ejakülatör kanal taş ve kalsifikasyonları saptanabilecek başlıca patolojilerdir.

Standart tedavi yöntemi TUR-ED'dir. Operasyonda verumontanum rezeksiyonu uygulanır. Rezeksiyon sonrasında, iyatrojenik obstrüksiyonu önlemek için koagülasyon yapılmaması ya da minimal uygulanması önerilmektedir. Başarılı işlem sonrası ejakülatör kanallardan semen geldiği gözlenir. Hastaya 24 saat uretral kateterizasyon gereklidir. Alternatif tedavi yöntemleri, endoskopik lazer yardımcı rezeksiyon, antegrad seminal vezikül lavajı, seminal veziküloskopi ya da balon kullanımıyla ejakülatör kanalların dilatasyonudur.

Çeşitli serilerde TUR-ED tedavisiyle, sperm parametrelerinde %60-70 düzelme ve %20-30 oranında da spontan gebelik olduğu bildirilmiştir. TUR-ED sonrası komplikasyon oranı %13-26 arasında gözlenmiştir. Bu komplikasyonlar, ejakülatör kanallara idrar reflüsü, epididimit ve retrograd ejakülasyondur.

Sperm elde etme yöntemleri:

Azospermi, infertil erkeklerin yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Azospermi saptanan hastaların %40'ında OA, %60'ında NOA saptanmaktadır.

Sperm elde etme yöntemleri azospermik (obstrüktif ve non-obstrüktif) olan infertil erkek-

lerde yardımcı üreme yöntemleri için testisten ya da epididimden sperm elde etmek için kullanılır.

Genel olarak sperm elde etme yöntemleri şunlardır;

- 1) Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)
- 2) Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)
- 3) Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)
- 4) Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)
- 5) Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE)

OA saptanan hastaların çoğunda düzeltilebilir patolojiler mevcut iken, NOA saptanan olgularda ise gebelik ancak yardımcı üreme yöntemleri ile mümkün olmaktadır. OA olan hastalarda, genellikle normal testis hacmi ile beraber normal hormon profili saptanır. Fizik muayenede, seminal vezikül ya da epididim genellikle dilate saptanırken, bazen vaz deferensin palpe edilemez. Semen analizinde düşük volum(<1.5 cc), asidik azospermik ejakulat (pH<7.0), düşük fruktoz saptanır. NOA olan olgularda ise genellikle artmış FSH ve normal/azalmış testosteron değerlerine düşük testis volümleri eşlik eder. Fizik muayenede, NOA yapan etyolojiye göre (Klinefelter sendromu) bulgular saptanabilir.

1) Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu

(PESA): Bu yöntemde teknik olarak önce testis hazırlanır ve lokal anestezi uygulanır. Dominant olmayan elle epididim lokalize edilerek 23 G ve 10 ml iğne epididim içine gelecek şekilde batırılır ve 5 ml negatif basınçla aspirasyon yapılır. Gelen materyal hızlı bir şekilde laboratuara gönderilmelidir. Vasküler yaralanma ve hematoma gelişme oranlarının diğer yöntemlere göre daha yüksek olması ve yeterli sperm elde edilememesi yöntemin dezavantajlarıdır.

2) Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu

(MESA): MESA için en uygun hasta grubu, rekontürksiyona uygun olmayan konjenital vaz deferens agenezisi saptanan hasta grubudur. Genel veya lokal anestezi ile uygulanabilirken, mikro-TESE'de olduğu gibi mikroskop ve mikrocerrahi deneyimi

gerektirir. Teknik olarak, 2-3 cm'lik skrotal transvers insizyonla testis doğurtulur. Tunika vajinalis açılarak epididime ulaşılır. Epididim, mikroskop altında 16x-25x büyütme ile incelenir ve epididimal tunika sedef renkli dilate tubüllerin üzerinden açılır. Motil sperm bulunduktan sonra epididimal sıvı mikropipet yardımı ile alınır. Testis ve epididim nazikçe komprese edilip gelen sıvı miktarı arttırılabilir. Bu yöntemle, 10-20 µl epididimal sıvı elde edilebilir. MESA ile genellikle hem sperm dondurma hemde IVF/ICSI için yeterli sperm alınabilmektedir (≈ 1 milyon sperm).

3) Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA): Lokal anestezi altında, spermatogenezin normal olduğu hastalarda uygulanır. Skrotal ciltten iğnenin testis içine batırılıp aspirasyonu yöntemine dayanır. Genellikle 23G iğne ile testisin üst polünün anteromedial ya da anterolateral kısmından aspirasyon yapılır. Yeterli sperm elde edebilmek için işlemi 10 ila 20 kez tekrarlamak gerekir.

4) Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE): NOA'de, testiste sperm üretiminin heterojen dağılımı nedeniyle farklı bölgelerinden örnek almak, bir testiste sperm bulunamadığında diğer testise geçmek gereklidir.

5) Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE): m-TESE konvansiyonel TESE'ye göre uzun öğrenme eğrisi, operasyon süresinin uzun olması ve mikroskop kullanma yeteneği gerektirmesi ile farklılık göstermektedir. m-TESE'de testis parankimi 15x veya 25x büyütme altında incelenir. Spermatogenez olan tubüller diğerlerine göre daha geniş, opak ve beyaz olarak görülür. Avantajları, yüksek sperm bulma oranları, gereksiz testis dokusu alınmaması ve düşük komplikasyon oranıdır.

TESE ile sperm bulma oranı %35 iken, m-TESE ile bu oran %52 olarak bulunmuştur.

NOA hastalarında artmış artmış kromozomal, genetik ve Y kromozom anomalileri riski nedeniyle genetik testler yapılmalı, uygun hastalarda ICSI öncesi genetik danışmanlık sağlanmalıdır. NOA'de sperm elde etmede prediktif faktörlere bakıldığında, testis hacmi, serum FSH düzeyi, serum in-

hibin B düzeyi ve hastanın yaşı ile sperm bulma oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. TESE işleminde sperm bulma oranlarını etkileyen faktörler şunlardır;

- Cerrahi öğrenme eğrisi:m-TESE sonuçları ilk 50 vakadan sonra istatistiksel olarak artmaktadır.
- TESE süresi:m-TESE için operasyon süresi en az 120 dk olmalıdır.
- Testis histopatolojisi: NOA'lı erkeklerde sperm elde etmede en önemli prediktif faktördür. Sertoli cell only sendromu (SCOS) saptanan hastalarda m-TESE ile ortalama %37, TESE ile %14, maturasyon arresti saptanan hastalarda m-TESE ile %49, TESE ile %27, hipospermatogenez saptanan hastalarda m-TESE ile %85, TESE ile %73 oranlarında sperm bulunmuştur.
- Y kromozom delesyonları:Y kromozomunun kısa kolunda spermatogenez ile ilgili olan AZFa, b ve c bölgeleri bulunmaktadır ve bu bölgelerde ortaya çıkan delesyonlar fertilitayı olumsuz yönde etkilemektedir. Azospermik hastalarda sıklığı %8-12'dir. AZFc delesyonu en sık görülen tip iken (%65-70) sırasıyla AZFb ve AZFb+c veya AZFa+b+c delesyonları görülmektedir. Histolojik olarak komplet AZFa delesyonunda, SCOS görülürken, komplet AZFb delesyonunda erken matürasyon arresti veya SCOS görülmektedir. AZFc delesyonu olan hastaların %70'inin ejakulatlarında sperm bulunmaktadır fakat tipik olarak ml'de 1milyonun altındadır. AZFc delesyonu olan azospermik hastalarda sperm bulma oranı ise %50-60 arasındadır. AZFc delesyonu sperm elde etmede iyi prognostik faktör, AZFa ve b delesyonları kötü prognostik faktörlerdir. Komplet AZFa ve b delesyonlarında sperm bulunamazken, parsiyel AZFa ve b delesyonlarında sperm bulunabilmektedir.

NOA'si olan hastalarda m-TESE öncesi medikal tedavi tartışmalıdır. Hipotalamik-pituiter aksın disfonksiyonuna bağlı azospermiyle başvuran erkeklerin çoğu, gonadotropin salınım hormonu (GnRH) veya gonadotropinler ile medikal tedavi-

den dramatik olarak fayda sağlayacaktır. Testiküler disfonksiyona bağlı azospermi hastalarında hedef, medikal tedavi ile hem testosteron hem de FSH düzeylerini arttırarak spermatogenezi uyarmaktır. Kullanılan ilaçlar; klomifen sitrat, gonadotropinler ve aromataz inhibitörleridir. Klomifen sitrat, selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir. Hipotalamusa etki ederek östrojenin bloke edici etkisini ortadan kaldırmakta ve böylelikle FSH ile LH salınımını stimüle etmektedir. Bu etki sonucunda testisküler testosteron üretimi artar. Önerilen tedavi dozu günde bir defa 25-50 mg'dır. hCG, LH analogudur ve Leydig hücrelerindeki LH reseptörlerine bağlanarak testosteron üretimini stimüle eder. Önerilen doz 1500 – 5000 IU/hafta'dır. Aromataz inhibitörleri, testosteronun östradiole (E) dönüşümünü bloke ederek testosteron düzeylerini arttırırlar. Bu amaçla kullanılan aromataz inhibitörleri anastrozol 1mg/gün ve testolakton 100-200 mg/gün şeklindedir. Medikal tedavinin potansiyel faydası ile ilgili altta yatan mekanizma kesin olmamakla birlikte, artmış intratestiküler testosteron seviyesinin (ITT) rezidüel spermatogonik aktivitedeki spermatogonya DNA sentezini ve spermiogenezi uyararak etki ettiği öne sürülmüştür. Günlük rutinde serum T ve E bakılması düşük T (<300 ng/dl) ve düşük T/E (<10) oranı varsa tedavi önerilmektedir. Tedavide minimum üç ay boyunca T'nun 800 ng/dl seviyelerinde ve T/E oranının >10 olarak kalması için dozları titre edilmelidir. Üç ay sonra da semen analizi yapılır.

TESE tekrar edilebilir bir yöntemdir. İlk TESE ile sperm bulunduğu takdirde tekrarlayan TESE'lerde de sperm bulma oranları yüksektir. Başarısız konvansiyonel TESE sonrası yapılan m-TESE'de %25-44 oranında sperm saptanabilirken, başarısız m-TESE sonrası yapılan ikinci m-TESE'de sperm bulma oranları oldukça düşüktür (%6-10). TESE'nin tekrarlanması planlandığında 6 ay beklenmelidir.

Kaynaklar:

1. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril*. 1992. 57: 1289.
2. Agarwal, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocele-tomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*, 2007. 70: 532.
3. 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.
4. EAU Guideline Male infertility 2016
5. 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.
6. Ding, H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocele-tomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*, 2012. 110: 1536.
7. Campbell-Walsh *Urology*, 11th Edition 2016.
8. 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.
9. Ishikawa T. Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14(1):109-15.
10. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. Ishikawa T, Nose R, Yamaguchi K, Chiba K, Fujisawa M. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):1008-11.
17. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*. 2014 Jan;2(1): 20-4.
18. Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2015 May-Jun;17(3):459-70.
19. Vernaeue 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):1551-4.
20. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 2002 Sep;17(9):2356-61.

Kadında Cinsel İşlev Bozuklukları

21

Eyyüp Sabri PELİT, Ercan YENİ

Giriş

Cinsel sağlık, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından insanın cinsellikle ilişkili olarak fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal açıdan kendini iyi hissetmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Cinsel sağlık kişinin yaşamının önemli bir parçasıdır ve bireyin genel sağlığı ve ruh sağlığı ile yakından ilgilidir (2). Cinsel işlev bozukluğu her iki cinsten yaygın bir sorundur. Aynı demografik özelliklerde erkek ve kadınların birlikte değerlendirildiği çalışmalarda, cinsel işlev bozuklukları kadınlarda genellikle daha yüksek olarak belirlenmektedir (3,4). Kadınlar arasında cinsel sorunların fazlalığına rağmen, hem kadınların kendiliklerinden hem de herhangi bir alanda kadın hasta takip eden hekimlerin hastaları arayış içinde olmadan, cinsel sağlık konusunu gündeme getirmeleri zor görünmektedir. Ürologlar, gerçekte günlük pratikleri gereği kadın cinsel fonksiyonları ile sadece son dönemlerde değil, baştan beri ilgilenmektedirler. Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri(PDE5i)'nin piyasaya sürülmesinden sonra erektil disfonksiyon (ED) başta olmak üzere erkek cinsel işlev bozuklukları üzerine odaklanılmış ve ciddi mesafeler alınmıştır. Buna karşılık kadın cinsel işlev bozukluğu (FSD)'nü tanımlamak, tanımak ve tedavi etmek erkek, cinsel fonksiyon bozukluklarına göre çok daha karmaşık olduğundan, kat edilen yol da daha sınırlı olmuştur (3-5).

Anatomi

Kadında cinsel fonksiyonları değerlendirebilmek için genital anatomiyi bilmek önemlidir. Kadın genital organları dış ve iç genital yapılar diye ikiye ayrılır. Dış genital yapılar vulva diye bilinen; önde simfiz pubis, arkada anal sfinkter ve yanlarda tüber iskiadiumlar tarafından sınırları çizilen anatomik bölgede yerleşmiştir. Dış genital organlar mons pubis, klitoris, üretral meatus, labia majör, labia minör, vestibül, Bartholin ve Skene bezleridir. İç genital organlar gerçek pelvis içinde yer alırlar. Bunlar vajen, uterus, serviks, tuba ve overler ile çevredeki destek yapılarıdır (5).

Labial yapılar üretra ve vajen girişini koruyacak şekilde şekillenmiş, bir çift simetrik deri kıvrımından oluşur, vajenin distal ucu olan vajinal vestibülüne açılır. Dıştaki kat, labia major, önde mons pubisten arkada posterior komissüre uzanır. Üstü pigmente kıllı deri ile kaplı, iç yüzey kıl folikülü içermeyen subkütan yağ doku ve fibröz elamanlardan oluşmuştur. Embriyolojik olarak skrotal kesenin karşılığıdır. İnce iç kat labia minora kılız deri ile kaplı zengin kan damarları arasında ter ve yağ bezlerinin yer aldığı yağsız spongioz dokudan oluşmuştur. Labia minörün pembe iç yapısı vajinal mukoza ile devam eder ve birçok duyuşal sinir uçları içerir. Bu yapılar önde klitoris ile arkada frenilum ile birleşme gösterir. Embriyolojik

olarak erkekteki penil üretranın karşılığıdır. Labia minörler, üretral orifis, vajen ve Bartholin bezlerin içine açıldığı vestibül olarak isimlendirilen bir boşluğu çevreler (5).

Bartholin bezleri, vajinal girişin arka yan yüzlerinde saat 4 ve 8 pozisyonlarında yerleşik bezlerdir. Erkekteki Cowper bezlerinin embriyolojik karşılığıdır. Skene bezleri tübüler yapıda olup üretraya paralel seyrederek ve distal üretraya açılır. Skene bezleri erkekteki prostatın karşılığıdır. Bu glandlar seksüel uyarıda kayganlaştırıcı sıvı salgırlar (5).

Kadın erektil organları klitoris ve vestibüler bulbustur. Klitoris, ortalama uzunluğu 1.5-2 cm. boyutlarında olan, üretranın önünde ön labial komissürün arkasında yerleşik, şişkin olmadığı labialardan ayrılamayan silindirik bir organdır. Üç kısımdan oluşur. Distalde glans, ortada korpus ve proksimalde kurura (korpora kavernoza). Klitoris, erkekte penil kavernözal cisimlerin karşılığıdır. Klitoris birçok sinir ucu içerir. Dokunma, basınç ve sıcaklık duyularına oldukça duyarlıdır. Cinsel uyarıda korporeal cisim kanla dolar ve erekte olur. Diğer erektil yapı vestibüler bulbus olup vajinal orifisin yanlarında, bulbokavernöz adalenin altında bulunan yaklaşık 3'er cm. lik yapılardır. Cinsel uyarılma sürecinde şişerek vajinal açıklığı daraltır. Erkekte penil spongios cismine karşılığıdır (5).

İç genital yapılar vajina, serviks, uterus, overler ve fallop tüpleridir. Vajina tübüler yapı olup distal kısmı oldukça hassastır. Vajina duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki tabakada, aglandüler epitele sahip bir mukoza vardır. Bu katmanın altındaki orta tabaka uyarılma sırasında dolgunluğu sağlayan geniş kan damar ağı ve düz kasları içermektedir. Yapısal destek en dış tabaka olan fibroza katmanı tarafından sağlanır. Vajina distal üçte birlik kısım boyunca yerleşmiş çok sayıda rugalar ilişki sırasında genişleme ve sürtünme gerilimini azaltmaya yardımcı olurlar. Bu rugaların fonksiyonları ve vajinanın düz kas tabakasının relaksasyonları ile ilişki sırasında vajinal kanalın çapı ve uzunluğu iki, üç kat artış sağlar (5).

G-noktasının varlığı halen tartışmalı bir konudur. Daha önceleri anatomik olarak varlığı tartışmalı olup sadece seksologların kullandığı bir

tanımlama iken 2012 yılında Ostrzenski yaptığı çalışma ile vagen ön duvarı ile üretra trasesi arasında lokalize bir erotojen yapı olarak varlığını göstermiştir. Gine aynı ekip 2014 yılında kadavra çalışması ile histolojik olarak G- noktasını tanımlamışlar, yoğun damar ve sinir ağı içerdiğini göstermişlerdir (6-7).

Merkezi ve periferik sinirlenme

Hipotalamus cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi en fazla bilinen bölgedir. Hipotalamus cinslerin birbirleriyle olan davranışını, seks hormonlarının salınımını gerçekleştiren limbik sistemin bir parçasıdır. Dopaminerjik uyarının bu sistemi aktive ettiği, serotonerjik uyarının ise bu sistemi inhibe ettiği bilinmektedir. Hipotalamusa iç ve dış uyarılar doğrudan yada dolaylı yolla ulaşabilirler. Uyarılmayı görsel, işitsel, koku, taktik öğeler ve düşünsel cinsel uyarılar tetiklemektedir. Hipotalamustaki paraventriküler nükleus, vazopressin ve oksitosin salgılayarak diğer sistemlerle bağlantı kurar ve limbik sistemi etkiler. Kadınlarda ventromedial nükleusun (VMN) daha etkin 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 lob da belirgin aktivite artışı belirlenmiştir (5,8).

Cinsel döngüde genital organlarda gözlenen değişiklikler parasempatik, sempatik ve somatik innervasyon ile sağlanmaktadır. Eretil cevabın oluşmasında asıl etkin sistem parasempatiklerdir. Somatik innervasyon buna katkı sağlar. Sempatik aktivasyon ise erektil cevabın sonlandırılmasında rol oynar. Parasempatikler, S2-4'den pelvik sinir aracılığıyla pelvik pleksusa ulaşır. Sempatikler, T11-L2'den sempatik zincirden çıkıp süperior ve inferior hipogastrik pleksusları oluşturup hipogastrik sinirle pelvik pleksusa katılır. Genital organların sinirlenmesinde otonomik sisteme ek olarak somatik innervasyon da bulunmaktadır. Pudendal sinir, S2-4'deki motor çekirdek (Onuf)'den çıkar ve genital organlar etrafındaki pleksusa katılır. Genital organlara giden son sinirler (kavernözal, labial

ve perineal sinirler) pelvik pleksustan mikst sinirler halinde çıkarlar ve hedef organlara ulaşırlar. Pudendal sinir, bulbokavernoz ve iskiyokavernoz kasları innerve eder. Genital organların duyuşal iletisi de aynı nöronal yapılarla olmaktadır. Vulvar bölge ilioinguinal ve genito femoral sinirden de ilave duyuşal lifler alır (5,8).

Vagus siniri, vajen 2/3 proksimal kısım ve özellikle servikal bölgeden aldığı duyuşal impulsları afferent yolak ile spinal kordu bypass edip doğrudan medulla oblongatadaki çekirdeğine iletir. Bu sayede medullaspinalis travması geçirmiş veya kliderekotomi uygulanmış bireylerde temel nöronal yollarda sorun olduğu halde cinsel uyarılma ve orgazmik cevaplar elde edilebilmektedir (9).

Cinsel cevapta düz kas hücresi ve vasküler yapılarıdaki değişiklikler

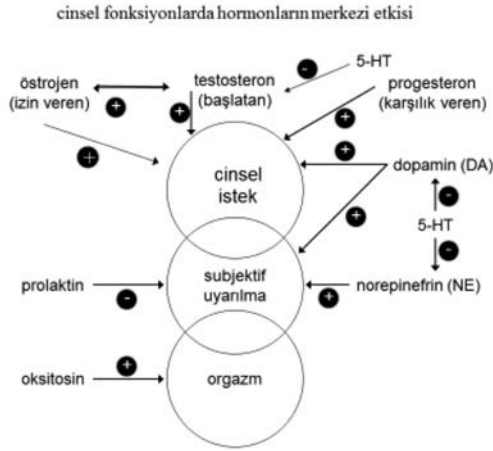
Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-non kolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınan, erektil cevapta rol oynayan en önemli nörotransmitterdir. İkinci önemli nörotransmitter ise vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)'tir. Cinsel uyarıda, bu nörotransmitterler aracılığıyla düz kas hücresinde (sırasıyla) cGMP ve cAMP üzerinden özgün protein kinazın fosforilasyonu ve hücre içi kalsiyum'un düşmesine, miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonuna, bu da miyozin ve aktinin çözülmesi ile düz kas gevşemesine neden olur. Genital organlardaki düz kas gevşemesi bölgedeki vasküler yapıların dilatasyonunu, klitoris ve diğer erektil yapıların genişlemesini, laküner alanlar içine olan kan akımı artışını ve kavernoöz dokularda basınç yükselmesini getirir. Artan basınç venöz geri dönüşü engelleyerek erektil cevabın devamlılığını sağlar. Sonuç olarak bölgede artan kan akımı cinsel uyarılma döneminde gördüğümüz vajinal kayganlaşma ve klitoral engorjman gibi fizyolojik değişikliklerin meydana gelmesine neden olur. Eretil cevabın sonlandırılması; sempatik aktivite ile hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun artması ve takiben düz kas hücresinin kasılması ile sağlanır (5,10).

Fizyoloji

Endokrin faktörler

Temelde östrojen, progesteron ve androjenler kadın cinsel işlevinde etkin hormonlardır. Premenopozal dönemde normal ovulatuvar döngü ile östrojen ve progesteron seviyeleri düzenli olarak sürdürülür. Bu dönemde böbreküstü bezi ve over kaynaklı androjen öncüllerinin katkısı sınırlıdır (5,11). Östrojen eksikliği doğrudan kadında cinsel istek ve uyarılmayı bozmayacak olsa da, dolaylı olarak vazokonjesyon ve kayganlaşmayı azaltarak ve vajinal epitelyal atrofiye neden olarak cinsel fonksiyonları bozabilir. Östrojen, vajinal nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Hem doğal hemde cerrahi nedenlerle oluşan menopoz sonrası östrojen düzeyi hızla düşer. Buna bağlı olarak NOS ekspresyonu azalır; vajinal duvar, düz kas ve epitelde apoptozis oluşur. Östrojen tedavisi NOS ekspresyonunu artırır, vajinal kayganlaşmayı düzeltir, 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 etkilerini inhibe edebilirler (5,11,12).

Testosteron premenopozal kadınlarda günde 0,3 mg olacak şekilde %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 oluşması ve devamlılığında sorumludur. Testosteron eksikliğinde (<10 ng/dL) 'androjen yetmezliği sendromu' olarak tanımlanan, libido eksikliği, seksüel ilişki sıklığında azalma, kemik kaybı, kas gücü, bellek, bilişsel yeteneklerde kayıp ve yaşamdan zevk almama gibi bileşenleri olan bir tablo gözlenmektedir (5,13,14). Clayton ve arkadaşları cinsel işlevde hormonların üst merkezlerdeki etkileşimini şematize ettiler (Şekil 1)(15).



Şekil 1. Cinsel işlevde hormonların üst merkezlerdeki etkileşimi (Clayton AH. Psychiatr Clin North Am. 2003'den yararlanılarak hazırlanmıştır)

Fizyolojik olarak prolaktin, dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin cinsel işlev üzerindeki etkilerini modüle ederek cinsel davranış ve aktivitenin merkezi kontrolünde etkili gibi gözükmektedir. Dolaşımdaki prolaktin seviyeleri orgazmdan sonra artar ve hem erkeklerde hem de kadınlarda



Şekil 2. Kadın Cinsel Cevap Döngüsü

orgazmı takiben bir sonraki cinsel uyarılmanın akut düzenlenmesinde potansiyel olarak bir rol oynayabilir (16).

Kadın cinsel cevap döngüsünün fizyolojisi

FSD alt birimlerini anlamak için ilk önce kadın cinsel cevap döngüsünü bilmek gerekir. Bu konuda onlarca farklı model tanımlanmıştır. Yaygın olarak

TABLO 1. Kadın cinsel cevap döngüsünde dönemlere göre karakteristik özellikler

Dönem	Karakteristik Özellikler
Cinsel istek	Temel olarak cinsel birleşmeyi arzulama, erotik duygu ve düşüncelerin belirmesi ile karakterizedir. Cinsellikle ilişkili üst merkezlere ulaşan herhangi bir düşünsel, görsel, koku ve/veya dokunma uyarısı sonucu gelişebilir. Cinsel isteği serotonin azaltır, dopamin artırır, başlama ve devamından testosteron sorumludur. Cinsel istek, dürtü, biliş ve motivasyon olarak isimlendirilen üç ayrı unsurdan oluşur. Dürtü, nöroendokrin fonksiyon temelinde isteğin biyolojik bileşenidir ve cinsel fanteziler, hayaller ve düşünceler gibi spontan cinsel ilgi ile kendini göstermektedir. Biliş, kadının cinsellikle ilgili beklentileri, inançları ve değerleridir. İsteğin üçüncü bileşeni motivasyon veya cinsel eyleme girişme isteği, sıklıkla psikososyal faktörlerle ilişkilidir.
Uyarılma	Vajinal konjesyon, boy ve çap artışı, lubrikasyon, labia minörlerin dışı eversiyonu, klitoral ereksiyon, glans protrüzyonu, memelerde büyüme ve meme başı ereksiyonu, yüz ve göğüs bölgesinde kızarıklıklar, solunum, nabız ve kan basıncı artışı görülür.
Orgazm	Uterus, serviks, vagina ve pelvik tabanda 5-20 sn sürenistemsiz ritmik kasılmalar, yüzde ve boyunda kızarıklık, kan basıncı, solunum ve nabız hızında iyice artma görülür. Ejakülasyon varlığı tartışmalıdır. Periferik cevapların yaşanması sırasında haz verici duyguların oluşması ve/veya kranial üst merkezlerin bu olayları algılaması ile ortaya çıkan durum. Kadında çoklu veya tekrarlayan orgazmların varlığı bilinmektedir.
Çözülme	Orgazmı takiben bir gevşeme ve kendini iyi hissetme duygusu. Uyarılma evresinde biriken tüm gerginlik kaybolur ve ortaya çıkan değişikliklerin tümü normale döner. Bu süreç erkekte kısa olup yaklaşık 5-10 dakika sürer.

TABLO 2. İkinci uluslararası cinsel tıp konsensus panelinden FSD için tanımlar

Hipoaktif cinsel istek bozukluğu	İleri yaş ve uzun ilişki süresi ile izah edilemeyecek düzeyde cinsel ilgi veya cinsel istek azlığı veya yokluğu; cinsel düşünce veya fantezilerin eksikliği; cinselliğe cevap verme isteği eksikliği
Öznel cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel uyarılma ile vajinal kayganlaşma gibi periferik uyarılma cevabının gözlenmesine rağmen zihinsel olarak cinsel uyarılmayı hissetmede belirgin azalma veya yokluk
Genital cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel uyarılar ile öznel cinsel uyarılma yanıtı oluşmasına rağmen vajinal kayganlaşma gibi periferik cevabın azalması veya yokluğu
Kombine genital ve öznel uyarılma bozukluğu	Her tür cinsel uyarana rağmen duygulanım olarak cinsel uyarılmanın yokluğu ve periferik uyarılma cevaplarının belirgin azalmış olması
Israrlı cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel istek yokluğunda istemsiz bir şekilde genital uyarılma cevabının saatler veya günler boyunca sürmesi, orgazma rağmen sonlanmaması
Kadın orgazm bozukluğu	Uyarıların herhangi bir türü ile yeterli cinsel uyarılma ya da heyecan duyulmasına karşın orgazm olamama,orgazm yoğunluğunun belirgin olarak azalması veya orgazmın gecikmesi
Disparoni	Vajinal ilişki sırasında ısrarlı veya tekrarlayan ağrı
Vajinismus	Kadının, vajinal ilişki istemine rağmen, ısrarlı veya tekrarlayıcı şekilde penis, veya başka bir nesnenin vajene girmesine izin vermemesi
Cinsellikten tiksinti duyma bozukluğu	Kadının, herhangi bir cinsel aktivite beklentisinden ya da girişiminden aşırı kaygı veya tiksinti duyması

kabul görenlerden biri cinsel fonksiyonlar üzerine çalışma yapan ilk araştırmacılardan olan Masters ve Johnson'un tanımladığı insan cinsel cevap döngüsü modelidir (17). Bu lineer modelde birbirini izleyen dört faz tanımlanmıştır: cinsel istek, cinsel uyarılma, orgazm ve çözülme (Şekil2).

Kadın cinsel cevap döngüsünde belirtilen ve/veya gözlenen fizyolojik değişiklikler Tablo 1'de özetlendi (5,11,18).

Tanımlama ve Sınıflama

1998 yılında Ürolojik Hastalıklar Amerikan Vakfı (AFUD),konsensus toplantısında Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu (FSD)'nu“cinsel yanıt döngüsünü belirleyen sürecin bozulması ve/veya cinsel ilişkide ağrı duyulması” olarak tanımladı ve dört kategoriye ayırdı: cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozuklukları, orgazm bozuklukları ve cinsel ağrı bozuklukları. 2000 yılında yeniden toplanan konsensus panelinde yeni bir tanı kriteriolarak “kişisel sıkıntıya neden olma” ifadesi eklendi ve sınıflandırma şeması değişti (19). 2004 yılında toplanan ‘İkinci Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli’ FSD ile ilgili tanımları revize etti (Tablo 2) (20).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV de aynı sınıflama kullanıldı. 2013'de DSM-V'de tanımlamada bazı değişiklikler yapıldı. Cinsel istek ve uyarılma bozuklukları tek bir başlık altında toplandı ve “cinsel istek/uyarılma bozukluğu” adı verildi. DSM-IV'deki vajinismus ve disparoni sınıfları ise DSM-V'de “genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu” olarak isimlendirildi (Tablo 3) (16).

TABLO 3. DSM - V'de FSD için tanımlar

Cinsel istek/ uyarılma bozukluğu	Hipoaktif cinsel istek bozukluğu öznel cinsel uyarılma bozukluğu genital cinsel uyarılma bozukluğu kombine genital ve öznel uyarılma bozukluğu ısrarlı cinsel uyarılma bozukluğu
Kadın orgazm bozukluğu	
Genitopelvik ağrı/ penetrasyon bozukluğu	Disparoni Vajinismus Cinsellikten tiksinti duyma bozukluğu

TABLO 4. ICD-10 göre Non-organik Nedenli Seksüel Disfonksiyon

Organik Hastalıktan veya Problemden Kaynaklanmayan Seksüel Disfonksiyon	
Cinsel istek azlığı veya yokluğu	Seksüel isteğin olmaması ana problemdir, disparoni erektil disfonksiyon gibi diğer seksüel sorunlara sekonder olarak gelişmez.
Cinsel tiksinti duyma bozukluğu	Partnerler cinsel ilişkide bulunma olasılığı karşısında güçlü negatif hislerle karşı karşıya kalır ve cinsel aktiviteden kaçınılmaktadır.
Cinsel zevk eksikliği	Cinsel tepkiler normal olarak gerçekleşir ve orgazm yaşanır, ancak uygun zevk eksikliği vardır.
Seksüel yanıt verememe	Kadınlarda asıl problem vajinal kuruluk veya lubrikasyon problemleridir. Sebep psikojenik veya patolojik olabilir (örn. Enfeksiyon) veya östrojen eksikliği (örneğin Menopoz sonrası).
Orgazmik disfonksiyon	Orgazm oluşmaz veya belirgin şekilde gecikir.
Non-orgazmik Vajinismus	Vajinismus, vajinayı çevreleyen kasların spazmıdır. Penis girişi imkansız ya da çok ağrılıdır. Bazı lokal ağrılara sekonder olarak vajinismus görülebilir, bu durumda bu kategori kullanılmalıdır.
Disparoni	Cinsel ilişki sırasında ağrı olmasıdır.
Aşırı seksüel istek	Dönemsel olarak özelliklegeç gençlik ve erken yetişkinlik dönemlerinde aşırı seksüel istek duyma durumudur.

2015 yılında toplanan 'Dördüncü Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli' FSD ile ilgili birçok sınıflama olmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü'nün International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10) ve Amerikan Psikiyatri Topluğunun DSM-IV ve DSM-5 sınıflamalarını kullanılması önermektedir. (Tablo 3) (20). ICD-10 sınıflaması medikal duruma odaklanırken, DSM-V kriterleri psikiyatrik durumu tanımlamaktadır. Fakat konsensüs bu iki sınıflamanın bazı tanımlamaları dışarda bıraktığını ve hibrid bir sınıflama oluşturulması gerekliliğini önermektedir. ICD-10 FSD organik ve non-organik olarak 2 ana sınıfa ayırmaktadır (Tablo 4) (22).

Bu sınıflamalar arasındaki farklılıkları özetlemek için Latif ve ark. 2013 yılındaki yaptıkları çalışmada bu sınıflamaları tek bir tabloda toplayarak birbirleri ile olan farklılıklarını ve kesişimlerini göstermişlerdir (Tablo 5) (23).

Epidemiyoloji

Cinsel işlev bozukluğu her iki cinsten de yaygın bir sorundur. Erkek ve kadınların birlikte değerlendirildiği çalışmalarda, cinsel işlev bozuklukları

kadınlarda genellikle daha yüksek olarak belirlenmektedir (3,4). Laumann ve arkadaşları 18-59 yaş arası 1.749 kadın ve 1.410 erkeği sorguladıkları bir çalışmada, kadınların % 43'ünde ve erkeklerin % 31'inde cinsel işlev bozukluğu tespit ettiler (3). 944 cinsel aktif çiftin incelendiği çalışmada Zhang ve arkadaşları kadınlarda herhangi bir alanda FSD varlığını %27, erkeklerde ED varlığını ise %5 olarak rapor ettiler (4). 2016 yılında seksüel medicine yayımlanan FSD prevalansını değerlendiren sistematik derlemede 135 çalışma değerlendirilmiştir. Bu derlemeye göre premenapozal dönemdeki kadınlarda FSD oranı %40,9 (%95 CI: 37.1 44.7, I2: %99.0) olarak rapor edilmiştir. 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 (24). Japonya'dan yapılan bir çalışmada ise 3. ve 6. dekattaki kadınlar orgazmik bozukluklar, seksüel istek bozuklukları, uyarılma bozuklukları ve lubrikasyon bozuklukları açısından karşılaştırılmış. Bu FSD 3. ve 6. dekattaki kadınlarda sırası ile %15,2-%32,2, %27,7-%57,9, %29,7-57,9 ve %12,5-51,2 oranında bulunmuştur (25). Ülkemizden yapılan

TABLO 5. Female seksüel disfonksiyon sınıflamaları

	Cinsel İstek ve Uyarılma Bozukluğu					Seksüel Ağrı Bozuklukları			
	Cinsel İsteksizlik/ uyarılma bozukluğu	Hipoaktif cinsel istek bozukluğu	Cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel istek/ uyarılma bozukluğu	Kadın orgazm bozukluğu	Disparoni	Vajinismus	Genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu	Non-koital ağrı
ICD-10 (1992)	X	X	X	X	X	X	X		
DSM-IV-tr (2000)	X	X	X	X	X	X	X		
ICSM (2010)	X	X	X	X	X	X	X		X
DSM-V (2013)				X	X			X	

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICSM: International Consensus of Sexual Medicine. Latif. Diagnosing female sexual dysfunction. Fertil Steril 2013.

çok merkezli çalışmada 1217 kadın incelenmiş. FSD ve üriner inkontinans prevalansı sırası ile %52,5 ve %14,6 oranında tespit edilmiştir. FSD'si olan ve olmayan kadınlar karşılaştırıldığında FSD'nu olanlar, daha yüksek vücut kitle indeksi, daha az fiziksel egzersiz, daha yaşlı eşler, daha düşük eğitim seviyesi ve düşük sigara içimi ve alkol tüketim oranlarına sahiptirler (26).

Menopozal durum, yaş, risk oluşturan komorbid durumların varlığı, FSD tanımlaması ve değerlendirme araçları vs sıklık verilerini oldukça değiştirmektedir. Örneğin idrar kaçırmayı olan kadınlarda cinsel sorunların var olma oranı % 55 iken idrar kaçırmayı olmayan kadınlarda, bu oranı % 42 olarak belirlendi (27).

Etyoloji

Kadın cinsel fonksiyon bozukluklarında etyolojik nedenler ve risk faktörleri aşağıdaki şekilde toplanabilir (5,28,29).

Vaskülojenik; klitoral ve vajinal vasküler yetmezlik sendromu: hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, kalp hastalıkları, sigara içimi, genital travma (operasyon-kırık-fazla bisiklet binme) gibi nedenlerle iliohipogastrik/pudental yatakta kan akımı azalması.

Nörojenik; santral ve/veya periferik sinir sistemini ilgilendiren tümör, travma, vasküler patolojiler, diyabetes mellitus, tabes dorsalis, multipl skleroz, alkolizm gibi patolojiler.

Hormonal/endokrin; hipotalamo-hipofizer hastalıklar, cerrahi veya medikal kastrasyon, menopoz, prematür over yetmezliği ve uzun süreli doğum kontrol hapı kullanılması. Özellikle östrojen ve testosteron düşüklükleri üzerinden etki eder (12). Hipoaktif cinsel istek bozukluğu olan hastaların %79,1' inde, orgazmik problemleri olanların %78,4' ünde, seksüel ağrı bozukluğu olanların %50 sinde total veya serbest testosteron seviyesinin düşük olduğu gözlemlenmiştir (30).

Müskülojenik; levator ani ve perineal membran (iskiokavernöz ve bulbokavernöz adale) ile ilgili patolojiler. Perineal adaleler orgazmik cevabın modülasyonuna katılırken, hipertonsitesinde vaginismus, hipotonsitesinde seksüel aktivitede üriner inkontinans ve pelvik organ sarkması gibi sorunlar ile karşılaşılabilir.

Psikojenik; organik bir neden olsun ya da olmasın kişinin duygulanım durumu, öz güveni, beden algısı, kişiler arası ilişkiler ve cinsel beklentilerine eş cevabı, depresyon, obsesif kompulsif bozukluklar, anksiyete vb. psikolojik rahatsızlıkları ve bunların tedavilerinde kullanılan bazı ilaçları cinsel fonksiyonlarını önemli oranda etkiler.

Literatürde, varlıkları ile kadında cinsel fonksiyon bozuklukları için risk oluşturan bazı faktörler tanımlanmıştır (Tablo 6).

TABLO 6. FSD için tanımlanmış risk faktörleri

Yaşlanma – menopoz			
Kronik hastalıklar			
Hipertansiyon	Metabolik sendrom	Böbrek yetmezliği karaciğer yetmezliği	
Kalp ve damar hastalıkları	Depresyon/şizofreni	KOA	
Diyabetes mellitus	Multipl skleroz		
İlaçlar			
Antidepresanlar (SSRI, SNRI)	Antihipertansifler	Narkotikler	
Hormonlar (OKS, östrojenler)	Kardiyovasküler ajanlar	Antipsikotikler	
Keyif veren ilaçlar (kokain, esrar)	Diüretikler	Benzodiazepinler	
Alkol	H2 reseptör blokerler	Antiepileptikler	
Amfetaminler	steroidler		
Yaşam stili			
Obezite sigara durağan bir yaşam			
Seksüel partner yokluğu			

Bu faktörler yaşlanma gibi bazen önüne geçilemeyecek yaşamsal değişimler olabilirken bazen de sigara ve alkol alımı gibi değiştirilebilir durumlar olmaktadır. Bu nedenle hekimlerin ve kadınların FSD için risk faktörlerinden haberdar olmaları, önlenebilir durumlar için zamanında ve uygun adımları atmaları gerekmektedir (5,28,29).

2015 yılında toplanan 'Dördüncü Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli' erkek ve kadınlarda seksüel bozuklukların risk faktörlerini belirlemiştir. Kadınlarda bu risk faktörlerini biyolojik, psikiyatrik/psikolojik ve sosyokültürel faktörler olmak üzere 3 ana başlık altında toplamıştır (31).

1. biyolojik faktörler

Diabet, hiper/hipotirodi, kardiovasküler hastalıklar, fibromiyalji, artrit, multiple sklerosis, sistemik sklerosis, metabolik sendrom, uyku apnesi, stres üriner inkontinans, histerektomi operasyonu olmak biyolojik faktörler arasında geçmektedir ve komorbidite artıca FSD oranının arttığı gösterilmiştir. Female genital mutilasyon (FGM) ise hem biyolojik hem de psikolojik faktörler arasında yer almaktadır.

2. psikiyatrik/psikolojik faktörler

Yüksek anksiyete, depresyon, piskotik rahatsızlıklar, şizofreni, antidepresanlar, antipiskotikler bu sınıflamada yer almaktadır. Antipsikotikler prolaktin seviyesini artırır ve dopaminerjik receptörleri bloke ederek seksüel isteği azaltırlar.

3. sosyokültürel faktörler

Seksüel, fiziksel, duygusal suistimaller, yalnız yaşayan kadınlar, evlilik problemi yaşayanlar, düşük eğitim seviyesi olanlar, iş stresi yoğun olanlar, alkol, sigara eroin gibi madde bağımlılığı olanlarda FSD oranı daha fazla görülmektedir.

Tanı

Medikal ve cinsel hikaye

Tanısal yaklaşımın ilk aşaması olarak tıbbi, cerrahi ve psikososyal hikayeyi içeren detaylı bir anamnez

alınır. Kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı, madde bağımlılığı, cinsel istismar hikayesi, genital - pelvik travma, kadın sünneti, cinsel partnerin varlığı ve cinsel sorunlarının olup olmadığını da içeren detaylı sorgulama yapılır. FSD tanısında ilk yapılacak şey bu problemin var olabileceğini düşünmek ve kadının bu sorununu gündeme getirmesine fırsat oluşturmaktır. Bu amaçla cinsel olarak aktif misiniz, cinsellikle ilgili herhangi bir sorunuz var mı ve cinsel ilişki sırasında ağrı duyuyor musunuz gibi sorular ile konu açılmalıdır (5,18,32). Sorgulama sonrasında sorunun i. devamlı mı yoksa tekrarlayıcı mı, ii. yaşam boyu mu yoksa kazanılmış mı, iii. yaygın mı yoksa durumsal mı (belirli bir partnere özel mi) olduğuna karar verilir ve bu durum rapor edilir (20).

Güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmış anketler de cinsel sorunun varlığını veya yokluğunu tanımlamak için değerli araçlardır. FSD'nin değerlendirilmesinde erektil işlevi değerlendirme formu (IIEF) kadar herkesin üzerinde anlaştığı bir form olmamakla beraber kadın cinsel işlevini değerlendirmek içinde onlarca sorgulama formu geliştirilmiştir. Bu sorgulama formalardan bazıları rutin uygulamada zorlukları nedeni ile kendilerine kullanım alanı bulamazken diğerleri rutin pratiğe girmiştir (tablo 7) (33).

TABLO 7. FSD için tarama ve tanı sorgulama formları ve soru sayıları

Sorgulama Formu İsmi	Soru Sayısı
Derogatis sexual function inventory	245
Derogatis interview for sexual function	25
Sexual function questionnaire	26
Brief sexual function index for women	22
Femal sexual function index (FSFI)	19
Female change in sexual function questionnaire	14
Female sexual distress scale	12
FSFI-6	6
Kriston Let al	1

Bunlardan bazı sık kullanılan formlar; Rosen'in "Female Sexual Function Index"i (34), Kaplan'ın "Index of Female Sexual Function"u (35), Rogers'in "Pelvic Organ Prolapse / Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ)"i (36) ve Taylor'un "Brief Index of Sexual Functioning for Women"i (37) formlarıdır. Bu formlar Türkçeye kazandırılmış, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. Bu sorgulama formları içinde "kadın cinsel işlev indeksi (Female Sexual Function Index - FSFI)" ülkemizde en sık kullanılan formlardan birisidir. FSFI'de, 19 soru ile cinsel işlevin farklı aşamaları değerlendirilmektedir: uyarılma (4 soru), kayganlaşma (4 soru), cinsel arzu (2 soru), ağrı (3 soru), orgazm (3 soru) ve genel tatmin (3 soru) (21).

Fizik muayene

Kadında cinsel işlevlerin değerlendirmesine yönelik fizik muayenenin özelliği dikkate alınarak işlem bir kadınrefakatçi (mümkünse kadın personel) varlığında yapılmalıdır. Pelvik muayene ağırlıklı olsa da kural olarak sistemik muayene uygulanmalıdır. Eksternal genital yapıların muayenesi (adale 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-adneks ve levator ani), vajinal derinlik ve hassasiyet, vajinal mukozal bütünlük ve sekresyonlar değerlendirilir (5).

Klitoris büyüklüğü, labial yapılar, vajinal derinlik ve çap ile klitero-üretal mea mesafesi gibi bir çok farklı ölçüm seksüel işlevle ilişkisi açısından değerlendirilmiş ancak klitero-üretal mea mesafesi dışında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Klitero-üretal meatus uzaklığının orgazm ile ters ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu mesafe azaldıkça orgazmın daha kolay olduğu belirtilmiştir. Yüksek prenatal androjen maruziyeti bu mesafeyi artırmaktadır. Prenatal dönemde androjen maruziyeti düşük olanların klitero-üretal mesafeleri daha kısa olacak ve orgazm sağlamaları daha kolay olacaktır (38).

Laboratuvar testler

Rutin Laboratuvar Testler

Laboratuvar çalışmalarında yarar ve maliyet hesabı yapılır ve gereksiz test isteminden kaçınılır. Her hastada istenmesi zorunlu testler: açlık kan şekeri (AKŞ) veglikolize hemoglobin(Hb-A1c), kan lipit profili, östrojen ve testosteron düzey ölçümüdür. İhtiyaç halinde opsiyonel testlere başvurulur: prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), tiroid -böbrek - karaciğer fonksiyontestleri ve tam idrar tetkikidir (5,12,39).

Özel Testler

Özel testler özellikle kadında normal cinsel aktivite ve cinsel işlev bozukluklarınınideğerlendirmek üzere geliştirilen ve kullanılan testlerdir.

Vajinal lubrikasyon ölçümü; platin veya cam elektrotlarla vajinal sekresyonlardan veya kağıt stikler ile vajinal yüzeyden pH ölçülür. Test kolay ve ucuzdur. Ancak enfeksiyon varlığı ve östrojenizasyon durumlarına göre değişiklik göstermesi gibi nedenlerden dolayı güvenilirliği zayıftır. Kadında normal vajinal pH 3.5-4.5 arasındadır. Asidik pH bakteriyel vajinit, 4.5 veya daha yüksek bir pH ise mantar enfeksiyonları veya atrofik vajinitte görülebilir(38,40).

Dupleks Doppler ultrasonografi; Cinsel uyarılma sırasında, iliohypogastric-pudental arteriyel yatakta kan akışı artışıının bir sonucu olarak klitoral, labial ve vajinal erektil dokular şişer. Klitoral ve labial vasküler yapıların (11 MHz bir proba) değerlendirilmesi, yeterli bir uyarılma cevabının olup olmadığının belirlenmesine imkan verir. %2 alprostadiil topikal kullanımı ile uyarılma cevapları daha iyi değerlendirilir. Test ucuz, hızlı, noninvaziv ve güvenilir olup vasküler cevabın yanısıra genital yapıların anatomi ve aralarındaki ilişkiler için de fikir vericidir. Artefakt minimaldir. Bakan kişiye bağımlı olması ve teknikteki standardizasyon sorunları önemli dezavantajlardır (38,40).

Vajinal / labial / kitoral fotopletismografi; FSD olan kadınlarda 1967'den beri kullanılan, zaman içinde daha da geliştirilen ve günümüzde oldukça sık kullanılan noninvazif vasküler bir testtir.

Vajinal / labial / klitoral kan akımı ve nabız genliğini ölçer ve böylece ilgili yapılardaki kanlanma hakkında niceliksel veri sağlar. Kolay uygulanabilmesi, yorumlanabilmesi, noninvazif ve düşük maliyetli olması avantajları, ancak hareket sırasında artefakt oluşturması handikapı olup taktik uyarılma veya orgazm sırasında kullanımını sınırlandırır (38,40).

Oksijen - ısı probu ile vajinal kan akımı ölçümü; doğrudan veya dolaylı olarak parsiyel oksijen basıncı veya cilt sıcaklığının ölçülmesi ile vajinal kan akımı değişikliklerinin dolaylı ölçümünü sağlar. Yöntemin, cinsel uyarılma ve orgazm ölçmek için etkin bir yöntem olduğu rapor edilmiştir (40).

Noninvaziv termografi; cinsel eylemin her aşamasında termografik fotoğraflar çekerek uyarılabilir yapılardaki kan akımı artışının getirdiği termal değişiklikler kaydedilir. Noninvaziv olarak uyarılma ve orgazmik cevap hakkında nicel veriler üzerinden yorumlama imkanı sunması avantajı, yorumlama için bir uzmana ihtiyaç olması dezavantajdır (40).

Genital somatosensorial testler; (EMG, SEP, QST, biyoteziometri); yüzeysel ve derin duyuşal iletiyi, ileti düzeyi ve bütünlüğünü ölçmeyi amaçlayan testlerdir. Özel donanım gerektirmesi, nöronal patolojilerde bulguların çakışması ve değerlendirme güçlükleri dezavantajlarıdır (38,40).

Pelvik taban kas elektromyografi; dispareni olan kadınlarda taktik veya penetran uyarıya karşı yüzeysel pelvik taban kasları normalden yüksek veya abartılı yanıtları mevcuttur (41).

Transperineal 3 boyutlu ultrasonografi ile levatör hiatus ölçümü; levatör hiatus açıklığı pelvik relaksasyonu gösteren bir parametredir. Pelvik taban laksitesi veya levator kas zayıflığı, zayıf olarak cinsel işlev bozuklukları ile özellikle uyarılma ve orgazm ili zayıf olarak ilişkili bulunmuştur (42). **vajinal manometri;** pelvik taban kas kuvveti ölçümü yapılmaktadır. Postmenapozal dönemde pelvik taban kas kuvveti düşüklüğü ile FSD zayıf olarak ilişkili bulunmuştur (43).

MR görüntüleme; kontrastlı veya kontrastsız pelvik ve/veya kraniyal MR çalışmaları yapılmaktadır. Genital anatomiyi son derece hassas görüntü-

lemesi en önemli avantajıdır. Pahalı olması, metal protez vb varlığında çekim yapılamaması ve değerlendirme süresinin uzunluğu önemli dezavantajlarıdır. Normal cinsel uyarılma cevabında MR görüntülerinde, klitoris kurura ve gövdesinde belirgin bir dolgunluk (engorjman) tespit edilir. Vajinal mukoza boyutu ve sinyal yoğunluğunda herhangi bir artış görünmez. Çiftlerin koitus sırasında MR çekimi yapılması ve genital yapılar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi de tanılmal araç olarak kullanılmıştır (40,44). Fonksiyonel veya dinamik fMRI kullanılarak, cinsel işlevin belirli dönemlerinde beyinde aktivasyon artışı gözlenen bölgeleri belirlenmeye çalışılmaktadır. Cinsel uyarılma ile aktive olan beyin bölgeleri, posterior temporo-okspital korteks, paralimbik bölgeler ve anterior singulat korteks gibi görme ile ilgili alanlarla ilişkili bulunmuştur (40,45).

Psikososyal/Psikoseksüel Değerlendirme; hasta gerek duyulan durumlarda seks terapisi ile uğraşan psikiyatrist veya uzman psikoloğa yönlendirilir.

Tedavi

Kadın cinsel işlev bozukluğunda tedavi, etyolojideki zenginlik, kişi ve/veya partner beklentisi, yaş grubu, risk faktörleri ve eşlik eden patolojilerin varlığı gibi durumlara bağlı olarak, oldukça karmaşık ve zordur. Bu nedenle tedavi mümkünse ürolog, jinekolog, seks terapisi konusunda deneyimli bir psikiyatrist, yine bu konuda uzmanlaşmış psikolog ve terapistlerden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından multimodal bir yaklaşımla uygulanmalıdır. Öncelikle bilinen organik (anatomik, metabolik ve enfeksiyöz) nedenler düzeltilmeli, takiben tedaviye hasta eğitimi ile başlanmalıdır. Kadınlarda, normal cinsel işlev ile ilgili fizyolojik değişiklikler ve sıklık gibi konularda bilgilendirilmelidirler(5,31,38). Halihazırda sayı ve çeşitlilik açısından çok sayıda FSD'li hasta varlığına karşın, halihazırda FDA tarafından bu grup hastalar için kullanımı onaylanmış az sayıda tedavi seçeneği vardır: i.cinsel uyarılma bozukluğu için Eros klitoral terapicihazı, ii. ciddi dispareni için konjuge östrojen kullanımı (46), iii. cinsel uyarılma bozukluğu

için flibanserin kullanımı(47) ve disparoni ve vulvovajinal atrofi tedavisinde intravajinal DHEA (48).

1. davranış tedavisi / psikoterapi (5,17,18)
 - 1.1. hasta eğitimi; ürolog veya özel eğitimli hemşire veya teknisyenler ile aşağıdaki konu başlıklarını içerecek şekilde eğitimler verilmelidir.
 - 1.1.1. konuş ve dinle
 - 1.1.2. cinsellikle ilgili normal anatomi
 - 1.1.3. normal cinsel fonksiyon
 - 1.1.4. sağlıklılık bireyler arasında ki doğal farklılıklar
 - 1.2. yaşam tarzı değişiklikleri ve alternatif tedaviler: öncelikli olarak cinsel sağlığı korumak ve ikincil olarak FSD'de düzelmeye elde etmek amacıyla temel tedavilere ek olarak uygulanmaktadır.
 - 1.2.1. sağlıklı diyet
 - 1.2.2. düzenli fiziksel aktivite
 - 1.2.3. risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (sigara, alkol, metabolik sendrom vs.)
 - 1.2.4. stres faktörlerinin azaltılması
 - 1.2.5. gevşeme egzersizleri (yoga)
 - 1.2.6. yoğunlaşma (dikkat toplama) egzersizleri
 - 1.2.7. akupunktur
 - 1.3. psikoterapi; cinsel işlev ve sorunları ile ilgilenen psikiyatrist ve ekiplerince uygulanmaktadır.
 - 1.3.1. psikoanalitik model (Sigmund Freud) özellikle seksüel travma öyküsü olanlarda
 - 1.3.2. davranışsal model (Bill Masters, Virginia Johnson)
 - partneri ile genital seksüel ilişkiye zaman zaman ara verme
 - genital olmayan seksüel ilişkiye odaklanma
 - erotik materyaller
2. medikal tedavi
 - 2.1. hormon yerine koyma tedavisi
 - 2.1.1. östrojen; yaş ve menopozla östradiol seviyesi düşer. Östrojen düzeyi <50 pg/ml olursa cinselsorunlar görülür. Östrojen tedavisini doğrudan cinsel istek, uyarılma ve orgazmik bozuklukta kanıta dayalı etkinliği gösterilememiştir (12,47). Genital duyarlılığı artırmak, vajinal kuruluk ve yanmayı gidermek, sıcak basmaları ve kemik erimesi gibi menopozal semptomları baskılamak ve

iritatif üriner şikayetleri ortadan kaldırmak için tek başına ya da progesteron ve testosteronla değişik kombinasyonlar oluşturacak şekilde östrojen replasmanı yapılır. Östrojen kullanımına bağlı olarak meme kanseri, endometrial kanser, safra kesesi hastalıkları, tromboflebit, hipertansiyon ve kilo alma sorunları ile karşılaşılabilmesi bilinmeli ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Bu amaçla oral veya topikal östrojen preparatları veya vajine yerleştirilen ve düşük doz lokal östrojen salan halkalar kullanılabilir (5,12,38). Ciddi disparoninin tedavisinde konjuge östrojen kullanımı FDA tarafından onaylanmış (seviye 1 derece A) etkin bir tedavi seçeneğidir (12,46). Östrojen yerine koyma tedavisinde, oral östrojen kullanımı dolaşımdaki SHBG'yi arttırıp serbest testosteronu düşüreceğinden, topikal östrojen kullanımı tercih edilmelidir (12).

2.1.2. androjen; androjen yerine koyma tedavisi (oral, transdermal yama, implant vs) cinsel istek başta olmak üzere seksüel fonksiyonları anlamlı bir şekilde artırır. Androjen replasmanında hangi androjenin, hangi yoldan (oral, IM enjeksiyon, bukkal, subkütan implant, transdermal patch, krem, jel), hangi dozda, ne kadar süre ile kullanılacağı ve etkinliğin nasıl değerlendirileceği hususunda tam bir fikir birliği yoktur. Transdermal kullanılan ürünler ile 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 (5,13,14,38,47,49). Kontrendikasyonlar: ciddi kardiyovasküler patolojilerin varlığı, meme ca. varlığı veya yüksek riskli durumlar, ağır polisitemi, hepatik hastalık veya yüksek riskli durumlar, ciddi akne ve kılınma varlığıdır. Yan etkiler; 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 (5,13,14). 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 (38,50,51). Androjen prekürsörü olan DHEA kullanımının perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda istek, uyarılma, orgazm ve cinsel memnuniyeti artırdığı gösterilmiştir (52).FDA, 2016 sonlarında dispareni ve vulvovajinal atrofi tedavisinde intravajinal DHEA kullanımına onay verdi (48).

2.1.3. tibolon: Sentetik bir steroid olan Tibolon östrojenik, progestojenik ve zayıf androjenik bir üründür. Tibolone, dolaşımında SHBG'yi düşürüp serbest testosteronu artırarak androjenik katkı sağlar (12).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 (5,52). Vulvovajinal atrofi ve dispareni tedavisinde etkin kullanımı rapor edilmiştir (seviye 1 derece A) (12).

2.1.4. oksitosin: doğal nanopeptid. İntranasal oksitosin kullanımı ile cinsel uyarılma, orgazmik yoğunluk ve seksten genel tatminde iyileşmeler bildirilse de çalışmaların kanıt düzeyi dolayısıyla rutin tedavide öneri düzeyi düşüktür (47,53,54,55).

2.2. vazoaaktif ajanlar

2.2.1. PDE-5 inhibitörleri; erkekteki 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 (56). Kadın cinsel uyarılma bozukluklarının tedavisinde, tek başına ya da diğer vazoaaktif ajanlarla birlikte kullanımları rapor edilmektedir. Ancak özel gruplar dışında etkinlik erektil disfonksiyondaki kadar başarılı değildir. Örneğin SSRI kullanımına sekonder cinsel iş-

lev 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 (34,47,56,57,58). 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'lerin kullanımı ile ilgili güncel literatürde daha uygun hasta seçimi, kombinör hormon replasmanları gibi faktörlerle eskiye nispetle çok daha başarılı sonuçlar bildirilmektedir (56). Yan etkiler doza bağımlı olarak artmakta olup baş ağrısı, bulantı, flaşing ve renkli görme %2 ile 6 arasında ilaç bırakma nedeni olarak rapor edilmiştir (56).

2.2.2. filibanserin (Addyi); nonhormonal bir ürün olan filibanserin 5-HT(1A) agonisti/5-HT2 antagonistidir. Pre ve postmenopozal kadınlarda 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 (47,59). Baş dönmesi, bulantı ve uykuya meyil gibi minör yan etkiler bildirilmiştir (47,59,60).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 (47).

2.2.3. bupropion; FDA'den depresyon için onaylı bir aminoketone antidepresandır. İngilterede sigara bırakma programlarında kullanılır

maktadır. 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 (61-64).

2.2.4. fentolamin, yohimbine; fentolamin ve yohimbin, α -androjenik antagonistler, düz kas gevşemesi yoluyla vazodilatasyona neden olurlar. Fentolamin'in, uyarılma bozukluğu olan menopozlu kadınlarda cinsel uyarılma ve lubrikasyonu iyileştirdiği gösterilmiş olmakla birlikte, yohimbin ile cinsel uyarılmada herhangi bir klinik iyileşme bildirilmemiştir (38,65).

2.2.5. apomorfin, üst merkezlerde cinsel istek ve uyarılmayı kontrol eden dopamini aktive ederek etki eder. FSD'de apomorfin kullanımı ile özellikle orgazmik bozukluğu olan kadınlarda daha belirgin olmak üzere cinsel uyarılma ve orgazm fazlarında objektif (uyarılabilir yapılarda engorjman ve vajinal lubrikasyon gibi) ve sübjektif cevaplarda iyileşme bildirilmiştir. Günlük apomorfin kullanımı ile orgazm, cinsel ilişki ve tatmin olma sıklığında artış rapor edilmiştir (64,66)

2.2.6. L-Arginin; nitrik oksit öncülü L-arginin içeren (Lady prelox gibi) mikst besin takviyelerinin kullanımı ile hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel işlevin hemen her alanında iyileşmeler rapor edilmiştir (67,68).

2.2.7. prostaglandin E1; pre 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 (69,70).

2.2.8. vajinal Diazepam: disporonide suppuzotuar formunda kullanılmış, 26 hastanın 25'inde ağrıda anlamlı azalma bildirilmiş ancak cinsel işlev puanlarında anlamlı değişiklik olmamıştır (47).

3. mekanik cihazlar ve fizyoterapi

3.1. klitoral vakum cihazı; EROS klitoral vakum terapi cihazı FDA tarafından uyarılma ve orgazm bozukluklarında kullanım için onaylı bir 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 (71,72).

3.2. sakral nöromodülasyon(Interstim®); ilgili sinirlerin iğne yardımı ile doğrudan veya deri üzerinden dolaylı olarak uyarılması sonucu bölgedeki damarsal yapılarda kanlanmada artış sağlar. Yüzeysel problemler hem noninvazivdir 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 (47,73,74).

3.3. 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 (47).

3.4. fizyoterapi; pelvik tabana manuel masaj, biyofidbek, elektiriksel uyarım gibi fizik tedavi uygulamaları ile pelvik taban bozukluğunun hazırlayıcı neden olduğu cinsel ağrı/penetrasyon bozukluğu başta olmak üzere cinsel işlev bozukluklarının hemen her alanında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu iyileşmeler öz değerlendirme formları gibi kalitatif yada elektromyografi vb cihazlarla kantitatif olarak ölçülmektedir (75,76,77).

3.5. Botulinum Toxin A (Botox®): vajinismus, vulvodinia veya diğer penetrasyon bozukluklarının tedavisinde 1990'lardan beri çok sayıda küçük çalışma yapılmıştır. Bulbospongioz 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 (47).

4. cerrahi tedavi

4.1. sirkümsizyon (klitoral fimozis cerrahisi); kadınların yüzde 33'ünde klitoral fimozis belirlenmiş, 3 dereceye ayrılmış, 2 ve 3. derecelerde cerrahi (sirkümsizyon) önerilmiştir. Klitoral prepsiumun kesilmesi, cinsel uyarılda klitoris kolayca dışarı çıkmasını ve uyarılmasını sağlar (78,79). Cerrahi terapötik sirkümsizyon, kadın genital mutilasyonu (FGM) ile karıştırılmamalıdır. FGM, uyarılabilir genital yapıların çıkarılıp perineinin 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 (80,81).

4.2. vestibülektomi; ilk defa 1981 yılında tanımlanmış, zaman içinde modifikasyonlara uğramıştır. Sınırlı sayıda prospektif randomize klinik çalışmanın sonuçlarından yola çıkılarak kronik vulvar ağrı ve dispareni ile karakterize olan kronik vulvar vestibülit sendromunun tedavisinde kolay, güvenli ve cerrahi dışı yöntemlerden daha etkin ve daha yüksek hasta memnuniyeti elde edilen bir tedavidir(5,82,83).

4.3. 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 (84,85).

4.4. enfekte kistlerinin drenajı; konservatif tedavi başarısız olursa insizyon, drenaj ve zaman zaman da kistin ağızlaştırılması gerekebilir (5).

5. sınıflandırılmayanlar: ısrarlı cinsel uyarılma bozukluğu başta olmak üzere özel hasta tiplerinde olgu sunumları şeklinde başarılı tedavi seçenekleri raporlandırılmıştır(86-88).

5.1. paliperidone (dopamin D2 reseptör antagonisti) parkinsonlu hastada gelişen

5.2. antiepileptikler

5.3. elektrokonvulsif terapi

5.4. hipnoterapi

Cinsel bozukluk alanlarına göre tedaviler Tablo 8, 9, 10 ve 11'da özetlendi

TABLO 8. Hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD)'nda tedavi

Bu grup hem en sık görülen hem de tedavide de en çok zorlanılan gruplardan birisidir. HSDD için tedavi planlamasında cinsel isteği oluşturan üç bileşenden (dürtü, biliş ve motivasyon) hangi yada hangilerinde bozulma olduğu hesaba katılmalıdır.		
• Yaşam tarzı değişiklikleri	• Düzenli egzersiz • Stres yönetimi	• İsrahat, gevşeme egzersizleri • Sigara ve alkol alımının kontrol edilmesi
• Çift terapisi • Partnerle ilişkide değişiklikler • Partner ile seks hakkında konuşma • Seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi		
• Farmakolojik tedavi	• Testosteron • Tibolon	• Bupropion • Filibanserin
• Psikoterapi		

TABLO 9. Cinsel uyarılma bozukluğunda tedavi

Öncelikle uyarılma bozukluğunun alt tipi belirlenmeli ve tedavi ona göre planlanmalıdır			
• Yaşam tarzı değişiklikleri	• Düzenli egzersiz	• İsrarhat, gevşeme egzersizleri	• Sigara ve alkol alımının kontrol edilmesi
	• Stres yönetimi		
• Çift terapisi	• Kendisi ve partnerine doğru cinsel bilgi		
	• Partnerle ilişkide değişiklikler		
	• Partner ile seks hakkında konuşma		
	• Seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi		
• Farmakolojik tedavi	• Östrojen	• Bupropion	• PDE-5 inhibitörleri
	• Testosteron	• Filibanserin	• L-arginin
	• Tibolon	• Prostaglandin E1	• Kayganlaştırıcı jeller
• EROS klitoral tedavi cihazı			
• Psikoterapi			
• Klitoral sirkümsizyon			
• İsrarlı cinsel uyarılma bozukluğu lokal anestetik / antiepileptik / elektrokonvulsif terapi			

TABLO 10. 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 antidepresan tedavinin yeniden düzenlenmesi ile tedavi edilebilir.
Bilişsel davranış tedavisi (seks terapisi)
• Eğitim (kadının bedeninin tanınması hedeflenir)
• Sensate fokus
• Direkt mastürbasyon
Seksüel uyarının artırılması (pozisyon değişikliği, vibratör vs)
Hormon yerine koyma tedavileri (östrojen, testosteron, tibolon)
Bupropion, filibanserin
Nitrik oksit salıveren sistemler (PDE-5 inhibitörleri, arginin, yohimbin)

TABLO 11. Genito-pelvik ağrı/penetrasyon bozukluklarında tedavi

Altta yatan bozuklukların düzeltilmesi
Seks teknikleri ve danışmanlık
• Pozisyon değiştirme (kontrolün kadında olacağı pozisyonlar)
• Geri bildirim (rahatsızlıklarını paylaşma)
• Koit için acele etmeme (yeterli cinsel uyarılma cevabını bekleme)
• Kayganlaştırıcı kullanımı
Östrojenizasyon
Sistemik duyarsızlaştırma, fizyoterapi, gevşeme egzersizleri
Ağrı yolağının değiştirilmesi (gabapentin)
Antidepresanlar (trisiklik, SSRI)
Pisikoterapi
Cerrahi tedavi (vulvar vestibulektomi, kist drenajı)

SONUÇ

Cinsel sağlık kadın sağlığının ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin önemli bir bileşenidir. Günümüzde bireylerin cinselliği geçmişten daha rahat konuşuyor olmasına rağmen hala kadın cinsel sorunlarının konuşulması hem hastalar hem de (hekim başta olmak üzere) sağlık hizmeti sunucuları için bir sorun olmaya devam etmektedir. Ürolog olarak bize düşen sorumluluk, kadında normal cinsel işlevleri iyi bilmek, cinsel işlev bozukluğunu, hazırlayıcı sebepleri ve risk faktörlerini iyi tanımak, tanı araçlarını kullanabilmek, güncel ve etkin tedavi yöntemlerini uygulayabilmek ve böylece multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bu sorunun çözümü için kurulacak ekibin lideri olmaktır.

Kaynaklar

1. Edwards WM, Coleman E. Defining sexual health: a descriptive overview. *Arch Sex Behav.* 2004;33(3): 189-95.
2. Shah MB. Obesity and sexuality in women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009; 36(2):347-60
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-44.
4. Zhang H, Fan S, Yip P. The Association Between Female Sexual Dysfunction and the Husband's Erectile Dysfunction: Evidence from Married Couples in Hong Kong. *J Sex Marital Ther.* 2014; 16:1-9.
5. Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Tenth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2012, Chap.30; p. 823-836.
6. Ostrzenski A1, Krajewski P, Ganjei-Azar P, Wasiutynski 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. Moreland RB, Goldstein I, Traish A. Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci.* 1998; 62(20):PL 309-18.
11. Giraldi A, Marson L, Nappi R, Pfau J, Traish AM, Vardi Y, Goldstein I. Physiology of female sexual function: animal models. *J Sex Med.* 2004;1(3):237-53.
12. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of Estrogens and Estrogen-Like Compounds in Female Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med* 2016;13:305-316.
13. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, 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.
14. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3489-510.
15. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatr Clin North Am.* 2003; 26(3):673-82.
16. Galdiero M, Pivonello R, Grasso LF, Cozzolino A, Colao A. Growth hormone, prolactin, and sexuality. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(8):782-94.
17. Masters WH, Johnson VE. *Human sexual response*. Boston: Little Brown & Company; 1966. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35:170.
18. Kingsberg S, Althof SE. Evaluation and treatment of female sexual disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20 Suppl 1:S33-43.
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. 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.
23. Latif EZ, Diamond MP. Arriving at the diagnosis of female sexual dysfunction. *Fertil Steril.* 2013; 100(4):898-904.
24. 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.
25. 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.

26. Çayan S, Yaman Ö, Orhan İ, Usta M, Başar M, Resim S, Aşçı 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.
27. Su CC, Sun BYC, Jiann BP. Association of urinary incontinence and sexual function in women. *Int J Urol.* 2015;22(1):109-13.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Kammerer-Doak D, Rogers RG. Female sexual function and dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(2):169-83
33. Sharma JB, Kalra B. Female sexual dysfunction: Assessment. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66(5):623-6.
34. 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.
35. Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, et al: Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology.* 1999; 53: 481-486.
36. 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.
37. 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.
38. Wallen K, Lloyd EA. Female sexual arousal: genital anatomy and orgasm in intercourse. *Horm Behav.* 2011;59(5):780-92.
39. Kingsberg SA, Janata JW. Female sexual disorders: assessment, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am.* 2007;34(4):497-506.
40. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic Measures of Sexual Function in Women: A Review. *Fertil Steril.* 2009; 92(1): 19-34
41. McLean L, Brooks K. What does electromyography tell us about dyspareunia? *Sex Med Rev.* 2017, Mar 18:1-13.
42. 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. (DOI: 10.1097/SPV.0000000000000407)
43. 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.
44. Leddy LS, Yang CC, Stuckey BG, Sudworth M, Haughe 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.
45. 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.
46. Mohapatra S, Rath N, Agrawal A, Verma J. Management of female sexual dysfunction. *Delhi Psychiatry Journal,* 2013; 17(2): 243-47.
47. Houman J, Feng T, Eilber KS, Anger JT. Female Sexual Dysfunction: Is It a Treatable Disease? *Curr Urol Rep.* 2016;17(4):28.
48. 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.
49. Wählin-Jacobsen S, Kristensen E, Pedersen AT, Laessøe NC, Cohen AS, Hougaard DM, Lundqvist M, Giraldi A. Androgens and Psychosocial Factors Related to Sexual Dysfunctions in Premenopausal Women. *J Sex Med.* 2017;14(3):366-379.
50. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause.* 2006;13(5):770-9.
51. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004509.
52. 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.
53. Worsley R, Santoro N, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Hormones and Female Sexual Dysfunction: Beyond Estrogens and Androgens—Findings from the Fo-

- urth International Consultation on Sexual Medicine. *J Sex Med.* 2016;13(3):283-90.
54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Katz M et al. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med.* 2013;10(7):1807-15.
 60. Reviriego C. Flibanserin for female sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc).* 2014;50(8): 549-556.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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):370-864. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. Peters KM. Pudendal neuromodulation for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10(4): 908-11.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. 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.
 78. Kroft J, Shier M. A novel approach to the surgical management of clitoral phimosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(5):465-71.

80. 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
81. 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.
82. Kliethermes CJ, Shah M, Hoffstetter S, Gavard JA, Steele A. Effect of Vestibulectomy for Intractable Vulvodynia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(7):1152-1157.
83. Swanson CL, Rueter JA, Olson JE, Weaver AL, Stanhope CR. Localized provoked vestibulodynia: outcomes after modified vestibulectomy. *J Reprod Med.* 2014;59:121-6.
84. 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.
85. 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 cuff closure techniques: a prospective randomised study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:1-5.
86. 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.
87. 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.
88. 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.

Hormonal Hastalıklar ve Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları

22

Erhan ATEŞ, Haluk EROL

1. GİRİŞ

Cinsel işlev bozukluğu dünya genelinde hızla artan ve yaşam kalitesini bozan önemli bir sağlık sorunudur. Erkekleri etkileyen cinsel işlev bozuklukları cinsel ilgi/istek bozuklukları, erektil disfonksiyon ile ejakülasyon ve orgazmik bozukluklar olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir. Endokrin ve hormonal bozukluklar cinsel işlev bozukluğuna neden olabilecek pek çok risk faktöründen biridir. Gonadal hormonlar, prolaktin (PRL), tiroid hormonları, adrenal hormonlar, büyüme hormonu (Growth hormon-GH), östrojen, oksitosin, leptin, seviyelerindeki artış ve azalışlar erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir.

2. ANDROJENLER

Androjenler, erkek üreme ve cinsel fonksiyonlarının gelişimi ve sürdürülmesinde çok önemli bir yer tutar. Ana fonksiyonları, gonadotropin salınımını düzenlemek, spermatogenez başlatmak ve devam ettirmek, seksüel farklılaşmada erkek fenotipini şekillendirmek, puberte döneminde seksüel matürasyonu uyarmak ve cinsel davranış ile potensi kontrol etmek şeklindedir.

Testis kaynaklı en önemli androjen 19 karbonlu bir steroid olan Testosteron (T) 'dur. Testosteronun %95'i testisteki Leydig hücrelerinde

pregnenolondan, kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden, beyinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Üretimi ön hipofizden salınan luteinizan hormon (LH) aracılığıyla düzenlenir. LH salınımı ise hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan gonadotropin saliverici hormon (GnRH) tarafından regüle edilir. LH, Leydig hücrelerini uyararak testislerden T üretimini sağlar. Sentezlenen T hedef hücrelerde 5-alfa redüktaz enzimi aracılığıyla aktif metaboliti olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Erkekte günlük T salınımı 5 mg'dır ve pulsatil tarzdadır. Salınım diüurnal patern göstermekte; sabah erken saatlerde pik yapmakta, akşam ve gece saatlerinde en düşük düzeye inmektedir. Total T'nin %2'si serbest halde iken, %30 'u yüksek bir affinite ile seks hormonu bağlayan globülin (SHBG)'e bağlıdır. Geri kalan kısmı ise daha düşük bir affinite ile albümin ve diğer proteinlere bağlanır. SHBG'e bağlı olmayan (serbest testosteron ve albümin'e bağlı testosteron) T *biyoaktif testosteron* olarak bilinir. Dolaşımdaki SHBG (dolayısıyla total T) androjenler ve glukokortikoidler ile azalırken, östrojen ve tiroksin ile artar. SHB'nin dolaşımdaki düzeyini etkileyen diğer önemli faktörler; up regülasyonun görüldüğü akut ve kronik karaciğer yetmezliği ile androjen eksikliği ile down regülasyonun görüldüğü obezite, insülin ve GH eksikliğidir.

Erkeklerde androjenler cinsel fonksiyonun uyarılması ve devam ettirilmesinde çok önemli rol oynamaktadır. İkibinli yıllara kadar T'nin erkek cinsel fonksiyonu ile olan ilişkisi yalnızca libido ile sınırlı tutulmakta idi. Ancak sonradan normal libido ile ejakülasyon ve spontan ereksiyonların sağlanabilmesi için de T'nin gerekli olduğu anlaşılmıştır. T yetersizliğinde başta erektil disfonksiyon (ED) olmak üzere, libido kaybı ve ejakülasyon bozuklukları tespit edilmiştir. Hipogonadal erkeklerdeki seksüel semptomların T replasmanı ile düzeldiği ortaya konulmuştur.

2. 1. Androjenler ve Eretil disfonksiyon

Androjenlerin erektil fizyoloji üzerine etkileri halen yeterince aydınlatılmamakta birlikte konuyu anlama yönünde önemli mesafeler katedilmiştir. Yapılan çalışmalar ile T ile ED arasında önemli ilişkiler olduğu kanıtlanarak gösterilmiştir. Androjenlerin korpus kavernoza da nitrik oksit sentaz (NOS) izoformlarının, fosfodiesteraz-5 (PDE-5) genlerinin ve iyon kanallarının ekspresyonunda ve/veya aktivitesinde önemli rolleri olduğu tespit edilmiştir. PDE-5 inhibitörlerinin etkilerini göstermelerinde normal androjen düzeylerine sahip olma gerekliliği, orşiektomize hayvan çalışmalarında PDE-5 aktivitesinin azaldığı ortaya konularak gösterilmiştir. Hatta PDE-5 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, yanıt alınmadığı durumlarda T replasmanı ile belli oranlarda yanıt alınmaktadır. Ayrıca androjen yetersizliğinde veya deprivasyonunda (cerrahi veya medikal) penil atrofi, dorsal sinir yapısında değişiklikler, kavernoza cisimlerde yapısal değişiklik (trabeküler düz kas içeriğinde %20 azalma) ve veno-oklüziv mekanizmada yetersizlik, intrakavernoza basınçta ise belirgin azalma, ekstrasellüler matriks depozisyonunda artış ve subtunikal bölgede yağ içeren hücrelerin birikimi olduğu ortaya konulmuştur. Buradan androjenlerin düz kas hücrelerinin diferansiyasyon durumu ve büyümesini, konnektif doku metabolizmasını ve myojenik-adipojenik hücrelerin diferansiyasyonunu regüle ettiği anlaşılmıştır.

Testosteron ve ED arasındaki nedensellik ilişkisi kesin olarak kanıtlanmamışsa da miyojenik ve nörojenik mekanizmalar üzerinden olduğu düşünülmektedir. Ultrastrüktürel ve nöroeffektör mekanizmalar üzerinden penil tümesans etkilenmektedir. Hayvan çalışmalarında kastrasyon sonucu kavernoza düz kaslarda apoptos ve artmış kollajen birikimi gösterilmiştir. İnsanlarda ise serbest T seviyesi ile sistolik tepe hızı (Peak Systolic Velocity – PSV) ve rezistiv indeks (RI) değerlerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biyoaktif T düşüklüğünün düz kaslarda apoptos yaparak gevşemeyi bozması bu ilişkiyi açıklayabilir.

Androjen yetmezliği korpus kavernoza da metabolik, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler yaparak veno-oklüziv disfonksiyona neden olmaktadır. Androjenlerin penil kavernoza dokunun kompozisyon, organizasyon ve fibroelastik özelliklerini regüle etmesi veno-oklüzyon ve erektil fonksiyon için kritik noktadır. Bütün bu kanıtlar, ED'de T'nin rolü olduğunu açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Testosteronun ED üzerine etkisi ile ilgili kesin kanıtların oluşmasının ardından bu etkinliğin oluşması için gereken sınır T düzeyi üzerinde durulmuştur. Ratlarda prostat ve seminal vezikülün büyümesi ve prostat kanseri gelişiminde T düzeyi ile doz-yanıt ilişkisinin değerlendirildiği çalışma ile farklı androjenik hedef organların fizyolojik yanıtları için farklı plazma androjen eşik değerine ihtiyaç duyduğu ortaya konulmuştur. Spermatojenesis ve fertilitenin sağlanması gibi cinsel olmayan fonksiyonların yanısıra cinsel aktivitelerin sürdürülmesi için farklı T dozları gerekliliği çalışmaları ile desteklenmekle birlikte ED için gereken sınır T düzeyi henüz net olarak saptanamamıştır. Eretil fonksiyonun normal fizyolojik plazma konsantrasyonunun %10 - %12 'si kadar düşük sistemik T düzeylerinde bile devam edebilirliği gösterilmiştir ve bu değerler erektil fonksiyon için eşik değer olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca hipogonadizm semptomları ile T düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir başka çalışmada da çeşitli cinsel fonksiyonlar için T ve serbest T eşik değerleri ortaya konulmuştur. Buna göre cinsel düşünce sıklığının azalması için eşik değer 8 nmol/L, ED için 8.5

nmol/L, sabah ereksiyonlarının sıklığının azalması için 11 nmol/L, azalmış enerji için 13 nmol/L T eşik değeri olarak tespit edilmiş iken serbest T için cinsel düşünce sıklığı, sabah sertliği ve ED'de sırasıyla 160, 280 ve 280 pmol/L, halsizlikte ise 160 pmol/L eşik değeri olarak ortaya konulmuştur. Ancak hala kesin kabul görmüş eşik değerler mevcut değildir.

2.2. Androjenler, Prematür ve Gecikmiş Ejakülasyon

Hormonlar ejakülasyonun kontrolünde rol oynamaktadır. Patolojik hormon seviyeleri direkt ya da indirekt olarak ejakülasyonu etkileyebilir. Testosteronun ejakulatı sürece etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Testosteronun NOS ve PDE-5 ekspresyonu ve aktivitesi üzerine etkisi bilinmektedir. Bu NOS-PDE-5 sistemi de erkek genital sisteminin kontraktilesini düzenleyerek ejakülasyon sürecine etki etmektedir. Sonuç olarak hipogonadal erkeklerde düşük T düzeyi; gecikmiş ejakülasyona yol açan ejakulat volümünde azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Hipotalamik seviyede yüksek T düzeyinin serotonin baskılayarak prematür ejakülasyon (PE) gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu bulgular henüz insanlarda doğrulanmamıştır. Klinik çalışmalarda hakim olan görüş; hipogonadal erkeklerin genellikle gecikmiş ejakülasyona yatkın olduğu, T düzeyi yüksek erkeklerin ise çoğu kez PE ile ilişkilendirildiği yönündedir. Ancak bunların aksine, düşük T seviyelerinin PE ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar da vardır. Konu hakkında hala kesin kanıtlarla bir yargıya varılamamıştır.

2.3. Yaşlanma, hipogonadizm ve cinsel fonksiyon bozuklukları

Biyokimyasal olarak 40 yaşından sonra erkeklerde yıllık olarak total T'nin %0, 8, biyoaktif T'nin ise %1, 6 oranında düştüğü gösterilmiştir. Biyokimyasal olarak serum T düzeyinde azalmayla kendini gösteren bu durum Uluslararası Androloji Derneği (ISA), Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Derneği (ISSAM) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından yaşlanmaya bağlı erkeklerde oluşan klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Fiziksel, sosyal, psikolojik ve kognitif fonksiyonları etkileyen bu sendrom için andropoz, erkek klimakteriyum, ADAM (yaşlanan erkekte androjen yetmezliği) ve PADAM (yaşlanan erkekte kısmi androjen yetmezliği) gibi adlar kullanılsa da günümüzde en yaygın kullanılan ve tavsiye edilen terminoloji "geç başlayan hipogonadizm (GBH)"dir.

Yaşlanmayla birlikte adrenal bez (özellikle androjenlerde) ve testislerdeki hormon üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yaşlanan erkekte T'nin diüurnal ritmik salınımı bozulmakta ve LH ve insan koryonik gonodotropinine (hCG) T'nin cevabı da genellikle azalmaktadır. Yaşlanmayla birlikte SHBG'de artış nedeniyle total T'deki düşüşün biyoaktif veya serbest T'ye oranla daha az olduğu düşünülmektedir.

Geç başlayan hipogonadizm tanısı için klinik semptomlar (Tablo 1) ve bunu destekleyen biyokimyasal veriler mutlaka olmalıdır. Bu semptomlardan en az birinin olması ve total T'de düşüklüğün saptanması GBH tanısı için yeterlidir.

Testosteron seviyesindeki azalma en sık libidoda azalmaya sebep olurken, aynı zamanda cinsel aktivite ve sabah sertliğinde azalmaya ve ED'ye de neden olmaktadır.

Geç başlayan hipogonadizm hastalarında biyokimyasal olarak T değerlerine serumda sabah 8:00-10:00 saatleri arasında ve en az iki defa alınan örneklerle bakılması konusunda görüş birliği vardır. Tüm kılavuzlar Total T seviyesi 8 nmol/L (231 ng/dL)'nin altında olan semptomatik kişilerde eksik T'nin yerine konulması önermektedir. Total T'nin 12 nmol/L (346 ng/dL) seviyesinin üzerinde olması ise yeterli düzeyde T varlığını gösterdiği genel kabul görmüş bir bilgidir. Total T değeri 8 ve

TABLO 1. GBH'de görülen en yaygın semptomlar

SEMPTOMLAR
Libido azalması
Kas kitle ve gücünde azalma
Kemik mineral dansitesinde azalma ve osteoporoz
Yaşama gücünde azalma
Depresif ruh hali
Vücut yağlanmasında artış

12 nmol/L arasında olan hastalarda ise tipik GBH semptomlarının varlığında tedavinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle semptomatik GBH hastalarında sadece total T bakılması tanıda yetersiz olabilmektedir. Yaşlanmayla SHBG artacağından, biyoaktif T düşse bile total T seviyesi normal olabilir. Dolayısıyla bu tür semptomatik ve total T seviyesi normal veya 8-10 nmol/L arasında olan hastalarda tanıyı desteklemesi için serbest T ve biyoaktif T bakılması önerilmektedir. Serbest T değerinin 225 pmol/L (6,5 ng/dL)'nin altında olması bu tür düşük-normal total T'li hastalar için hipogonadizm lehine güçlü bir göstergedir. Biyoaktif testosteron için ise bu eşik değer 281 pg/mL olarak verilmektedir.

2.4. Hipogonadizm tedavisi ve cinsel fonksiyonlara etkisi

Geç başlayan hipogonadizm tedavisindeki amaç eksik olan T'nin yerine konulmasıdır. Bu tedavi-

den öncelikli beklenti libido ve ED'de iyileşmenin sağlanmasıdır. Kullanacak ürünün doğal, endojen ve hormonun fizyolojik seviyesini sürdürebilen özellikte olması, ayrıca aktif metabolitinin önemli yan etkilerinin olmaması ve güvenli olarak kullanılabilmesi, tüm bunların yanı sıra semptomları da gidermesi beklenmektedir (Tablo 2). Eksojen verilen T'nin hipotalamo-hipofizer-testiküler aksa meydana getirdiği negatif feedback etki ve T formlarına bağlı oluşacak riskler ve yan etkilerden dolayı (Tablo 3) testosteron replasman tedavisine (TRT) alternatifler aranmaktadır. Bu tedavilerden güncel olanı Klomifen Sitrat gibi anti-östrojen tedavidir. Klomifen sitrat östradiyol reseptörlerine zayıf bağlanan dolayısıyla negatif feedback etkiyle hipotalamo-hipofizer aksı uyaran ve endojen T'nin salınımını artıran bir etken maddedir. Eskiden haftada 3 kez 50 mg kullanılırken, güncel bir çalışmada günlük 25 mg, 3 aylık tedavi şeklinde kullanılmıştır. Tedavi sonucunda ortalama T değerinin 310 ng/dL'den 669 ng/dL'ye yükseldiği

TABLO 2. Geç başlayan hipogonadizm için testosteron replasman tedavi rejimleri

Etken madde	Veriliş şekli	Formül	Doz	Avantajları	Dezavantajları
Testosteron undekanoat	Oral	Kapsül	40 mg 4/gün	Kullanım kolaylığı	Değişen serum seviyeleri, yüksek DHT/T oranı
-Testosteron -Testosterone önantat	Bukkal	Biyoadheziv tablet	30 mg 2/gün		Dişeti ile ilgili yan etki (%16) T seviyesinde değişiklikler
-Testosteron sipiyonat -Testosteron undekanoat	İntramusküler	Yağlı süspan-siyon	250 mg 1/2-3 hafta	Uygulama sıklığının az olması	Volüm fazlalığı (4ml)
Testosteron	Subkutnöz	Pellet/çubuk	3-6(herbirinde 200 mg)1/6 ay	Uygulama sıklığının az olması	Cerrahi işlem gereksinimi
		Skrotal yama	10-15 mg, 1/gün	Tedaviyi sonlandırma kolaylığı	Yüksek DHT/T
Testosteron	Transdermal	Non-skrotal yama	2. 5-5 mg, 1/gün	Tedaviyi sonlandırma ve kullanım	Doku iritasyonu
		Jel	1%, 10g/gün	Kullanım kolaylığı, iyi doku toleransı	İlişkide bulaşma potansiyeli

TABLO 3. Testosteron replasman tedavisinin olası riskleri

Meme ve prostat kanserinin ilerlemesini uyarmak
Benign prostat hiperplazisi semptomlarını kötüleştirmek
Karaciğer tümör ve toksisitesine neden olmak
Jinekomastiye neden olmak
Eritrositoza neden olmak
İnfertilite ve testiküler atrofiye neden olmak
Cilt hastalıklarına neden olmak
Uyku apnesini kötüleştirmek ya da neden olmak

gösterilmiştir. Çalışma sonuçları etkinlik (özellikle libidoda iyileşme) ve yan etki açısından olumlu bulunmuş, ancak ileri çalışmalar önerilmiştir.

Yaşlanmayla testosteronda meydana gelen düşüşün cinsel istekte azalmaya neden olduğu ve TRT ile anlamlı düzelme saptandığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Hipogonadal erkeklerde tedavi sonrası libidonun anlamlı şekilde iyileştiğini gösteren çok sayıda plasebo kontrollü çalışma vardır. Ancak, bu çalışmalarda oral ajanlarda tutarsız cevap alındığına da dikkat çekilmiştir. Bunun yanısıra; T seviyesi düşük-normal seviyede olan kişilerdeki tedaviye yanıtın anlamsız ve tutarsız olduğu da bir başka dikkat çekilen konudur. Düşük-normal total T seviyesi olan kişilerdeki biyoaktif T'nin değişik değerlerde olabileceği görüşü tutarsızlığın nedeni olarak düşünülmüştür.

Geç başlayan hipogonadizm hastalarında erektil fonksiyondaki bozukluğun tek sebebinin T'deki azalma olmadığı, yaşlanmanın ve ilave hastalıkların da ereksiyonu vasküler düzeyde etkilediği ve dolayısıyla tek başına T tedavisinin yetersiz kaldığı veya tutarsız sonuçlar elde edildiği yönünde çok sayıda görüş vardır. Tüm bu nedenlerden dolayı bu hasta grubunda ED tedavisinde TRT ile PDE5 inhibitörlerinin birlikte kullanımı gündeme gelmiştir. Hayvan çalışmaları ve insan hücre kültürü araştırmalarında; hipogonadizmde ED'nin patogenezinde periferik mekanizmada önemli bir bozukluğun nedeni olduğu gösterilmiştir. T'nin özellikle penisteki düz kas hücreleri üzerine olumlu etkisi olduğu, ayrıca kastrasyon sonrası meydana

gelen T yetmezliğinde düz kas yapısının azaldığı ve yerini konnektif matris dokuya bıraktığı, T'nin olumlu olarak NOS transkripsiyonunda artış sağladığı, fakat aynı zamanda PDE5 ekspresyonunu da artırdığı önceki bölümlerde ifade edilmişti. Sonuç olarak T'nin erektil fonksiyon üzerine etkisi çok karmaşık ve halen tartışmalı bir konudur. Zaten normal sağlıklı popülasyonda hipogonadizm ile ED arasında anlamlı bir bağlantı bulunamaması da bunu desteklemektedir.

Tüm bunlardan dolayı ED'si olan GBH hastalarında T ve PDE5 inhibitörlerinin birlikte kullanımını gündeme gelmiştir. Klinik çalışmalar özellikle PDE5 inhibitörlerine dirençli hipogonadizmli hastalarda kombinasyon tedavisini planlamışlardır. Ancak GBH hasta grubu yaşlı hastalardan ve ilave hastalıkları olan kişilerden oluştuğu için kombinasyon tedavisi için hedef kitleyi oluşturmada zorluklar yaşanmıştır. Uzun süreli ve homojen gruplarla yapılacak ileri çalışmalarda kombinasyon tedavisinin etkinliği ve endikasyon grubunun daha iyi belirlenebileceği ifade edilmektedir.

3. PROLAKTİN

Prolaktin (PRL) ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Prolaktin kadınlarda gestasyon süresince memeyi süt üretimine hazırlar ve lohusalık döneminde laktasyonu uyarır. Şimdiye kadar PRL'nin erkek üreme sağlığına fizyolojik etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte pek çok veri hiperprolaktineminin (HPRL) erkek cinsel davranışı üzerinde inhibitör etkisi olduğuna dikkat çekmiştir.

Fizyolojik durumların yanı sıra hipotalamik dopaminerjik inhibisyonun bozulması, veya portal dolaşımdaki düzensizlik, sellar veya parasellar tümörler HPRL'ye neden olabilir. HPRL hipofizden PRL salgılayan bir tümör nedeniyle de olabilir. Aynı durum primer hipotiroidi veya dopamini bloke (antipsikotik, antiemetik) eden veya serotoninerjik trasmisyonu arttıran (antidepresan) ilaç kullanımı ile de ilişkili olabilir (Tablo-4). Kan alma esnasında oluşacak stresin bile etkileyebileceği PRL seviyesi 20 dakikalık istirahatin ardından alınan örneklerde 20-35 ng/dl ise hafif HPRL, >35 ng/dl ise ciddi HPRL olarak tanımlanır. 200-300 ng/ml üzeri daima PRL

salgılayan neoplazi lehinedir. Hafif HPRL erkek cinsel davranışları üzerine ılımlı veya fark edilemez etkilere sahiptir ve çoğunlukla ilaç kullanımı veya kan alımı sırasında oluşan stres nedeniyle gelişir. Tedavi ihtiyacı yoktur. Oysa ciddi HPRL daima cinsel fonksiyon bozukluğu ile beraberdir ve T sekresyonunun indirekt inhibisyonuna bağlı öncelikle cinsel istekte azalma ve erektil fonksiyonlarda bozulma ile kendini gösterir. Ek olarak ciddi HPRL tanısı ve tedavisi gereken bir sağlık sorunudur. Birçok çalışma erkek orgazmını takiben PRL'de ılımlı bir yükselme olduğunu göstermiştir. Bu yükselişin postorgazmik refrakter periyod için cinsel motivasyonu sağlamada bir negatif feed-back mekanizma olduğu hipotezi ortaya atılmıştır.

3.1. Hiperprolaktinemi ve Hipoaktif Cinsel İstek

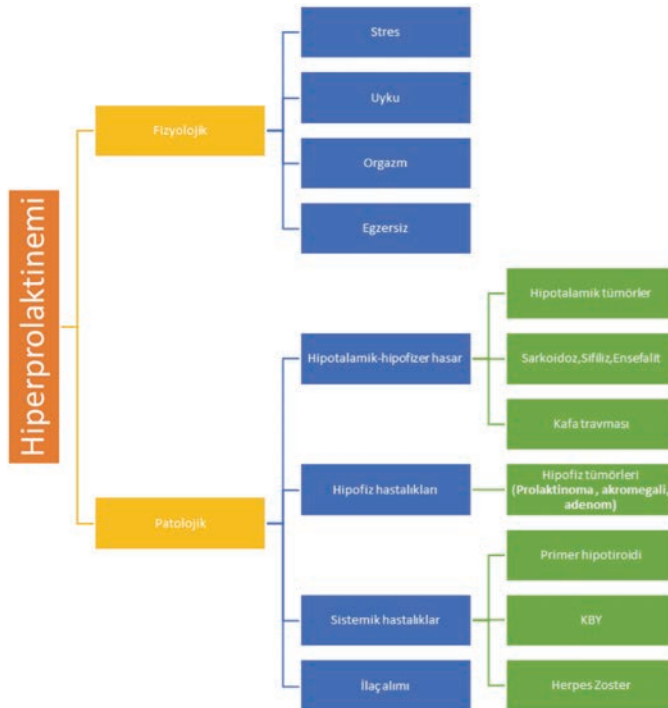
Hiperprolaktinemi çoğu zaman libidoda azalma ile ilişkilidir. PRL'den bağımsız olarak diğer endokrin

ve organik faktörler libido kaybına neden olabilir. Ancak ciddi HPRL genellikle düşük T ile ilişkilidir. Testosteron düşüklüğünün, lüteinizan hormon (LH)'un sekresyonunun PRL'ye bağlı azalmasına ve santral dopamin metabolizmasına bağlı olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Bu yüzden, HPRL'li erkeklerde T tedavisi libido da düzelmeye sağlayamazken PRL seviyesini düşürücü ilaçlar (dopaminerjik) hem T seviyesinin hem de cinsel isteğin artışında etkinlik sağlar. Dopaminerjik ilaçlar ile tedaviyi takiben hastaların %90'unda cinsel istek normalleşir.

3.2. Hiperprolaktinemi, Erektile Disfonksiyon ve Gecikmiş Ejakülasyon

Hiperprolaktinemi ve ED arasındaki ilişki hakkındaki tartışmalar hala sürmektedir. Bazı yazarlar ciddi HPRL ile ciddi ED arasındaki patogenetik bağlantıyı savunmaktadır. Ciddi HPRL'li hastalarda gece ereksiyonlarında azalma tespit edilen

TABLO 4. Başlıca hiperprolaktinemi nedenleri



çalışmalar sonrası gece ereksiyonlarının sayısının PRL seviyesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hastaların %60'ında kabergolin tedavisinin gece ereksiyonlarını normalize ettiği ifade edilmiştir. HPRL'nin ED ile birlikte olabileceğini düşündüren sağlam dayanaklardan biri de her iki durumun da düşük T ile ilişkili olmasıdır. HPRL çoğu kez ED ile birlikte bazen de izole olarak gelişen geçmişmiş ejakülasyon (GE) ile birlikte olur. Mikst cinsel disfonksiyonun değerlendirildiği bir seride GE'de HPRL tedavisi sonrasında düzelleme sağlandığı, hatta bir çalışmada retrograd ejakülasyonda dahi dopamin agonisti tedavi ile kür sağlandığı rapor edilmiştir.

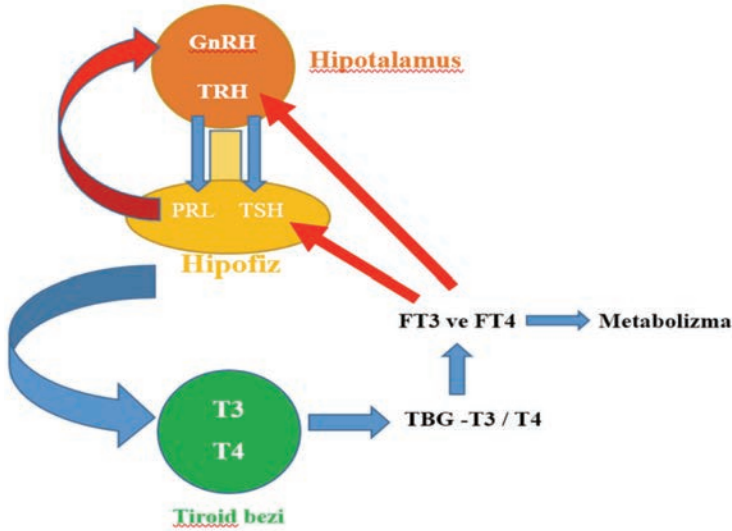
3.3. Hiperprolaktinemi erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluklarının tedavisi

Altta yatan spesifik bir neden tespiti halinde nedene yönelik tedavi planlanmalıdır. Sellar yada parasellar tümör nedeniyle hipofize olan bası cerrahi yoldan tedavi edilmelidir. Hipotiroidi varsa tiroid hormonları ile tedavi edilmelidir. Ciddi HPRL'de ilk seçenek tedavi bromokriptin (oral 2.5-15 mg/

gün) veya daha uygun olan kabergolin (0. 25-3 mg 1-2 doz/hafta) gibi dopamin agonistleridir. Bu PRL düşürücü ajanlar cinsel fonksiyonları normalize eder. Eğer T seviyesi dopaminerjik ajanlar ile normale dönmez ve PRL düzeyi normalleştiği halde hipogonadizm sürer ise TRT eklenebilir. Ancak T tek başına hipofiz tümörünün büyümesini uyurabilir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

4. TIROİD HORMONLARI

Hipotalamustan salgılanan peptid yapıdaki Tiroid Releasing (salgılatıcı) Hormon (TRH) hipofizde Tiroid stimulan Hormon (TSH) ve PRL üretimine pozitif etki ile dolaşıma salınımını kontrol eder (Şekil. 1). Tiroid bezi, pozitif TSH kontrolü altında olan ve Tiroksin Binding (bağlayıcı) Globülin (TBG) gibi taşıyıcı proteinlere sıkıca bağlı olarak dolaşımda bulunan Tiroksin (T4) ve Tri-iodotironin (T3) hormonlarını üretir. Tiroid hormonlarının biyolojik aktif formları serbest fraksiyonlardır (Free-T4 [FT4] ve free-T3 [FT3]) ve protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler. Serbest fraksiyonlar TRH ve TSH üzerine negatif feedback etkiye sa-



Şekil 1. Hipotalamus-hipofiz tiroid regülasyonu. Mavi oklar stimüasyon (Pozitif feed-back), kırmızı oklar inhibisyon (Negatif feed-back). GnRH= gonadotropin-releasing hormon; TRH: Tirotropin releasing hormon; TSH: tiroid stimulan hormon; PRL: Prolaktin; T3: triiodotironin; T4: tiroksin; FT3: serbest triiodotironin; FT4: serbest tiroksin; TBG: tiroid bağlayıcı globülin.

hiptir (Şekil 1). Tiroid hastalıkları birçok organ ve dokuyu etkilemektedir. Erkek cinsel fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili sistematik çalışmalar henüz yetersizdir.

4.1. Tiroid anormallikleri ve ED

Hem hipertiroidi hem de hipotiroidinin ED nedeni olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda ED görülme oranı hipertiroidizmde hipotirodiye göre daha yüksek saptanmıştır. Hipertiroidizm seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) artışını indükler. SHBG'ye androjenler östrojene göre daha yüksek affinite ile bağlanır. Bu da rölâtif bir hiperöstrojenizme neden olur. Hipertiroidide artan östrojen düzeyleri öncelikle libido azalmasına yol açarken daha az sıklıkla ED'ye yol açar. Hem alfa hem de beta tiroid hormon reseptörleri rat ve insan corpus kavernozum endotel ve düz kas hücrelerinde saptanmıştır. Hayvan çalışmaları hipertiroidizmde korpus kavernozumun nitrik oksit (NO) bağımlı relaksasyonunda bir bozulma olduğunu göstermiştir. Ratlarda bir NO donörü olan sodyum nitroprussid'in sensitivitesi değişmezken korpus kavernozumda hem asetilkolinin hemde elektriksel alan uyarısının indüklediği relaksasyonun bozulduğu gözlenmiştir. Bu veriler tiroid hormonlarının penil NO formasyonuna etkisini desteklemektedir. Bu nedenle tiroid hormonlarının reseptörlere direk etkisi ile hipertiroidi ilişkili ED mümkün olabilir.

Hipertiroidi halsizlik, myalji ve cinsel fonksiyon bozukluğu oluşumunda katkısı olan irritabilite ve depresyon gibi ruhsal durum bozuklukları ile de ilişkilidir.

Hipotiroidide düşük T düzeyi ve artan östrojen düzeyleri ED'ye yol açabilir. SHBG, Dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA-sülfat da hipotiroidizmde azalmıştır. Ayrıca hipotiroididen kaynaklanan hiperprolaktinemi de androjenik steroidlerin azalmasına neden olur.

4.2. Tiroid Anormallikleri, Cinsel İstek ve Ejakulatuvar Disfonksiyon

Hipotiroidizmin tiroid hormon tedavisi ile düzeltilen cinsel istekte azalmaya neden olduğunu

gösteren çalışmalar mevcuttur. Altta yatan patojenik mekanizma tam olarak ortaya konulmasa da hipotirodinin indüklediği PRL artışının neden olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte tiroid hormonlarının santral sinir sistemi üzerinde direkt rolü olabileceği hipotezi de ortaya atılmıştır. Ejakülasyon üzerine tiroid bozukluklarının etkisi halen tartışmalıdır. Aksi de iddia edilmekle birlikte hipertirodinin PE ile birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hatta düşük TSH'nin PE için bağımsız bir prediktif faktör olduğu öne sürülmüştür. Deneysel hipertiroidi oluşturulan erkek ratlarda bulbospongios kas aktivitesi ve seminal vezikül kontraksiyonunda artış saptanmıştır. Bu bulgular hipertiroidinin indüklediği anksiyete ve onun neden olduğu PE'den bağımsız olarak tiroid hormonlarının ejakülasyon süresinin kısalığında direk rolü olduğunu göstermektedir. Hipertiroidinin cerrahi ve medikal tedavisi ile PE prevalansında azalma olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte literatürde tek bir çalışmada hipotiroidi tedavisi ile tiroid hormon normalizasyonundan sonra hastaların yarısında gecikmiş ejakülasyonun çözüldüğü gösterilmiştir.

5. GROWTH HORMON (BÜYÜME HORMONU)

Growth hormon (GH) ön hipofizdeki somatotrop hücrelerden sentez ve sekrete edilen polipeptid yapıda bir hormondur. Sentez ve salınımında Growth-hormon releasing hormon (GHRH) pozitif, somatostatin negatif etkiye sahiptir. GH'nin primer rolü karaciğer ve diğer periferik dokudaki insülin benzeri growth hormon 1 (IGF-1) artışı yoluyla lineer kemik büyümesini düzenlemektir. GH pozitif protein dengesini sağlayan genel metabolik etkilere sahiptir. Adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımına neden olan lipolizi artırır. Neoglikogenezisi uyarak karbonhidrat metabolizmasında etkilidir. Klinikte GH, çocukların büyüme bozukluklarında ve erişkin GH eksikliklerinde kullanılır. Yaş, cinsiyet, diyet, egzesiz, stres, seks steroidleri gibi diğer hormonlar GH hormon sekresyonunu etkilemektedir. Özellikle, östrojen GH salınımını inhibe ederken, adrojen stimüle eder. Tıpkı T gibi GH düzeyi de yaşa bağlı olarak azalır.

5.1. GH – IGF-1 düzeyleri ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları

GH'nin penisin erektil fonksiyonunda rolü olabileceği düşünülmektedir. GH'nin endotelial nitrik oksit (NO) sentezini arttırarak, IGF -1 aktivitesi veya endotelial NOS'nin posttranslasyonel fosforilasyonu yoluyla periferel vazodilatasyona neden olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, tek taraflı kavernoöz sinir kesisi yapılan ratlara GH verilmesi ile hem intrakavernoöz hem de dorsal sinirde NOS içeren sinir liflerinin rejenerasyonuun arttığı gösterilmiştir. GH, siklik guanosin monofosfatdaki (cGMP) artışla birlikte doz bağımlı relaksasyona neden olabilir. Tüm bu etkiler GH'nin rölatif yüksek konsantrasyonlarında elde edilir.

5.1.1. GH fazlalığı (Akromegali)

Akromegali, hipofiz bezinin aşırı büyüme hormonu salgılaması sonucunda oluşan bir hastalıktır. Akromegali, prevalansı milyonda 20-60 olan nadir bir durumdur. Ön hipofizin somatotrop hücrelerinden kaynaklanan hipofiz tümörleri vakaların %98'inden sorumludur. Akromegaliye sebep olan tümör çok yavaş büyüdüğü için şikayetler uzun zaman içinde yavaş yavaş ortaya çıkar. Hastalığın belirtileri hem GH-IGF-1 ikilisinin dokular üzerindeki etkisine, hem de tümörün yer kaplayıcı etkisine bağlıdır.

Sekonder hipogonadizm akromegalinin rölatif olarak yaygın görülen bir özelliğidir. ED ve libidoda azalma akromegalinin semptomları arasında gösterilmektedir. Ancak bu semptomlar GH fazlalığından mı yoksa GH üreten tümörün gonadotropin salgılayan komşu hücrelere basısı nedeniyle mi olduğu hala net değildir. GH ve PRL'nin beraber fazla üretimi veya hipofiz sapına tümör basısı ile PRL seviyesindeki artış da akromegalide sık görülen bir özelliktir. GH ve PRL reseptörlerinin benzerliğinden dolayı GH fazlalığı PRL benzeri etkilere neden olur. Çalışmalarda akromegalik hastaların yeterli cerrahi ve medikal tedavisi sonrası hipogonadizm semptomlarında kısmi bir düzelme görülmüştür. Hatta büyük adenomlarda irreverzibl hipogonadizm tabloları rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu bulguların elde edildiği

çalışmaların hiçbirinde akromegali ilişkili cinsel fonksiyon bozuklukları araştırılmamıştır. Bu çalışmalarda prostatın GH ve IGF-1 için bir hedef organ olduğu, GH fazlalığında prostat hipertropisi, GH eksikliğinde prostat hacminde azalma olduğu ve IGF-1'in prostat kanseri için pozitif prediktör faktör olduğu da ortaya konulmuştur.

Sonuçta akromegalik hastalarda ED ve libido kaybı prevalansı artar. Bununla birlikte GH'nin bu bozukluklardaki etkisinin direkt mi yoksa T yetersizliği ve/veya PRL artışı ile birlikteliği yoluyla mı olduğu konusu hala netlik kazanmamıştır. Akromegalinin genel popülasyondaki düşük prevalansından dolayı cinsel fonksiyon bozukluğu olan erkek hastaların ilk değerlendirmesinde GH ve IGF-1 düzeylerinin araştırılması önerilmemektedir.

5.1.2. GH Eksikliği

GH eksikliğinin erişkinlerdeki sebepleri üç grup altında sınıflandırılabilir:

1. Çocuklukta başlayıp erişkin dönemde de devam eden GH eksikliği (konjenital-genetik)
2. Yapısal lezyonlar veya travmaya sekonder olarak gelişen erişkin GH eksikliği
3. İdiyopatik GH eksikliği

Yapısal lezyonlara veya travmaya bağlı GH eksikliği erişkinde en sık görülen sebeptir. Bunlar arasında en çok rastlanan hipofiz adenomları ve buna bağlı bir cerrahi müdahale ve radyoterapi sonucu ortaya çıkan GH eksikliğidir. Makroadenomlarda %30-60 oranında bir veya daha fazla hormon eksikliği ortaya çıkabilir. Bunların dışında postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan Sendromu) ve travmatik beyin hasarı da GH eksikliği sebeplerindedir.

Erişkin idiyopatik GH eksikliği nadir görülür. Kabul edilebilir, kesin bir kriteri olmamakla birlikte, GH'nin patolojik olaylardan ilk etkilenen hormon olması önemlidir. Klinik olarak izole idiyopatik GH eksikliğinden şüphelenmek ve GH stimülasyon testlerinde yetersiz cevap almak yardımcı olabilir.

Yaşlanan erkekte GH salınımı ve IGF-1 sentezinde progresif bir azalma olur. Çoğu GH yetmez-

likli hasta hipogonadizm için T replasman tedavisi alır. Çünkü GH eksikliği çoğu zaman diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile ilişkilidir. GH eksikliğinde libido kaybı görülebilmekte ve yaşlanma karşıtı tedavilerde T ile birlikte replasmanı önerilmektedir.

6. DEHİDROEPIANDROSTERON (DHEA)

Adrenal korteks değişik hormonların kaynağıdır. Bunlardan en iyi bilinenler 21 karbonlu steroidler: aldosteron gibi mineralokortikoidler ve kortizol gibi glukokortikoidlerdir. Adrenal bezin 19 karbonlu steroidi androjenlerdir ve bu sınıfın en potenti T'dir. Fakat T'nin sadece küçük bir kısmı adrenal bezden sentezlenir. Androstenedion, DHEA ve onun sülfat derivesi DHEA sülfat (DHEA-S) dolaşımdaki en yaygın görülen adrenal androjenlerdir. Fakat androjen reseptörlerine düşük affinite ile bağlanırlar. DHEA-S'nin DHEA'nın depo formu olduğu düşünülmektedir. Üretim yaşa bağımlıdır ve yaşla birlikte azalır. 80 yaşındaki konsantrasyon ancak 25 yaşındaki %20'si kadardır. DHEA'daki bu yaşa bağımlı azalma Diabetes Mellitus (DM), insülin direnci, Hipertansiyon (HT), ateroskleroz, koroner arter hastalığı, azalmış kemik mineral dansitesi, kanser ve demans gibi birçok yaş bağımlı fenomen ile ilişkilidir. DHEA-S konsantrasyonunu gün boyunca değişmezken, DHEA sekresyonu kortizol gibi diurnal patern gösterir. DHEA periferde diğer seks steroidlerine (özellikle T ve östradiol) dönüşen bir prohormondur. Steroid üretimi 17-hidroksilaz enzimine bağımlıdır. Lokal üretilen seks steroidleri androjenik ve östrojenik etkilerini aynı kökten reseptörleri ile gerçekleştirir. Adrenal bezden üretilen DHEA ve DHEA-S kadınlardaki tüm androjen üretiminde önemli bir yere sahip iken erkeklerde bu hormonların tüm androjenler içindeki yeri çok küçüktür.

Kadınlarda primer adrenal yetmezliğinde DHEA'nın yokluğu yolu ile androjen yetersizlik semptomları görülür. Bir metaanalizde adrenal yetmezlikli kadınlarda depresyon, anksiyete ve cinsel fonksiyonların, DHEA ile düzelebileceği ifade edilirken; Addison hastalığı olan erkeklerde cinsel fonksiyonlar, ED, halsizlik, veya kognitif

fonksiyonların plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, DHEA replasman tedavisi ile bu fonksiyonlarda düzelme görülmediği bildirilmiştir. Massachusetts erkek yaşlanma çalışmasında, DHEA-S, aralarında T ve östrodiolün de olduğu 17 hormon arasında ED prevalansı ile kuvvetli korelasyon (negatif) gösteren tek hormon olarak ortaya konmuştur. DHEA'nın yaşlı kadınlardaki etkisi gösterilmesine rağmen yaşlı erkeklerdeki cinsel fonksiyonları düzeltici etkisi çelişkilidir. Altı ay 50 mg DHEA tedavisi ile ED, seksüel doyum, cinsel istek ve orgazmik fonksiyonlarda iyileşme olduğunu gösteren çalışmaların yanında, aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur.

Adrenal yetmezliği olan erkeklerdeki veriler hala yetersiz olup, cinsel fonksiyon bozukluğu şikayeti ile başvuran erkeklerde serum DHEA ve DHEA-S düzeyinin rutin ölçümü ve replasmanı önerilmez.

7. ÖSTROJENLER

7.1. Östrojenler ve libido

Östrojenlerin libido üzerine etkisi, direkt etkisi beyinde başlamak üzere regülasyonun değişik düzeylerinde görülmektedir. Beyinde preoptik alanda ve ön hipotalamusta yüksek düzeyde T'yi östrojene dönüştüren aromataz enzimi ve östrojen reseptörü bulunmaktadır.

Östrojenlerin libido üzerine etkisini kavramak için östradiolü, dolaşımdaki T hem düşük hem de normal düzeylerdeyken değerlendirmek önemlidir. Erkeklerde düşük T net bir şekilde azalmış libido ile ilişkilidir. Düşük T'li erkeklerde eksojen östrojen verilmesi ile libido da artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu hayvan çalışmalarıyla da desteklenmiştir. Ayrıca östrojenin libido üzerine etkisini anlamada prostat kanseri tedavisinde androjen deprivasyon tedavisi uygulanan hastalar iyi bir model oluşturmaktadır. Androjenler kastre seviyeye geldiğinde (T< 50 nd/dl) ateş basması, ED, libido kaybı olduğu bilinmektedir. Androjen reseptör blokerleri kastrasyon ile karşılaştırıldığında ilki cinsel aktivitenin sürdürülmesinde daha iyi sonuçlara sahiptir. Bu durumun aromatazasyonun

artması ile T'nin östradiole artmış dönüşümü neticesinde olduğu düşünülmektedir. Bu kanıtlar düşük T'li veya T yoksunluğu olan erkeklerde yükseltilmiş östrojen seviyesinin libidonun devamlılığını sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Düşük T'li erkeklerde hal böyle iken ögonadal erkeklerde östradiol takviyesinin etkisi ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Normal T düzeyine sahip erkeklerde östradiol takviyesi ile cinsel ilgi, fantezi, mastürbasyon, ereksiyonda azalma raporlanmıştır.

7.2. Östrojenler ve ED

Östrojenler hayvan modellerinde korpus kavernozumdaki boşluğu ve bulbospongios kasın büyümesini azaltarak normal penis gelişimine olumsuz etkide bulunduğu gösterilmiştir. Östrojenin penil damar yayılımı üzerine de etkisi vardır. Östradiolün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yoluyla venöz vasküler permeabiliteyi artırdığı ve bunun da venöz kaçağa ve ED'ye neden olduğu düşünülmektedir.

Östrojenlerin beyindeki düzeyleri yoluyla da ED üzerinde etkileri vardır. Östrojenler hipotalamo-hipofizer aksı inhibe ederek, folikül stimülan hormon (FSH) ve LH sonrasında dolaşımdaki T seviyelerinin azalmasına neden olur. Düşük T seviyesi ED ile ilişkilidir. Hayvan deneylerinde estradiolün ED'de bağımsız bir rolü olduğu da gösterilmiştir. Östrojen reseptörlerinin uyarılması ile endotel üzerinde antiapoptotik etki oluştuğu ve bu fonksiyonun krustaki kaybı ile de ED'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir.

7.3. Östrojenler ve Ejakülasyon Bozuklukları

Hayvan çalışmalarında epididimde de östrojen reseptörlerine rastlanması ile bazı yazarlar östrojenin epididim kontraksiyonu yoluyla erkek fertilitésinin sağlanmasında ve ejakülasyon sürecinde PE'de rolü olabileceği tezini ortaya atmışlardır. Ancak bu konuda yeterli güncel çalışma henüz yoktur.

8. OKSİTOSİN

Laktasyonu uyarıcı rolü iyi bilinen oksitosinin erkeklerdeki rolü ile ilgili yeterince araştırma bulunmamaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalarda penis ereksiyonu için kuvvetli bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca insan plazmasında oksitosin düzeyi orgazm sırasında arttığı gösterilmiştir. Yine ratlarda oksitosin ejakulatuvar latans süresini ve postkoital refrakter süreyi azaltarak ejakülasyona etkisi olmaktadır. Ancak sağlıklı erkeklerden oluşan küçük bir grupta yapılan bir çalışmada intranasal oksitosin uygulaması ile cinsel davranışlarda bir etki gözlenmemiştir. Yüksek selektif antagonistler yoluyla oksitosin reseptör blokajı PE tedavisinde ümit verici etki göstermiştir.

9. LEPTİN

Leptin 1994 tanımlanan ve geleneksel olarak doygunluk ve enerji tüketimi ile ilgili bir hormondur. Leptin hipotalamo-hipofizer- gonadal aksın farklı elemanlarının regülasyonunda görev alır. Ayrıca insan spermatozoasında üretilir ve sekrete edilir. Yüksek serum leptin düzeyi ile PE arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. PE tanısında bir belirteç olabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, erektil işlev bozukluğunun etyopatolojisinde, hormonal eksiklik ya da denge-sizliklerin rolü arka planda kalsa da erektil fizyolojinin hatta anatominin oluşması ve işleyişinde endokrin sistemin vazgeçilmez bir belirleyiciliği söz konusudur. Dolayısı ile hem endokrin hastalıkların yönetiminde cinsel işlevin değerlendirilmesi, hem de cinsel işlev bozukluğu durumunda endokrin sistemin, kılavuzların işaret ettiği adım yaklaşım çerçevesinde ele alınması yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Heidelberg: Springer, 2010.
2. Braunstein GD: Testes. In: *Basic & Clinical Endocrinology*, 5th ed. Edited by FS Greenspan and GJ Stewler. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange 1997; pp 422–452.

3. Schnorr JA, BrayMJ, Veldhuis JD. Aromatization mediates testosterone's short-term feedback restraint of 24-hour endogenously driven and acute exogenous gonadotropin-releasing hormonestimulated luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in youngmen. *J Clin EndocrinolMetab.* 2001;86: 2600–2606.
4. Hayes FJ, DeCruz S, Seminara SB et al. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 53–58.
5. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Kim YC, Tan HM, Torres LO. Endocrine aspects of men sexual dysfunction. In *Sexual Medicine*, 2003, pp:345–381.
6. Ozbey I. The Role of Androgen Replacement Therapy in Erectile Dysfunction. *Turk Urol Sem* 2010; 1: 112–118.
7. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med* 2011;8:639–654.
8. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17:239–259.
9. Carani C, Bancroft J, Granata A, Del Rio G, Marrama P. Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. *Psychoneuroendocrinology.* 1992;17:647–654.
10. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123–135.
11. Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2014;11: 1577–1592.
12. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology.* 1999;140:1861–1868.
13. Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod* 1996;55:567–574.
14. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod.* 1999;61:1012–1016.
15. Gore JL, Swerdloff RS, Rajfer J: Androgen deficiency in the etiology and treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin N Am*, 32 (2005): 457–468.
16. Trachtenberg J. Optimal testosterone concentration for the treatment of prostatic cancer. *J Urol.* 1985;133:888–890.
17. Armagan A, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Dose-response relationship between testosterone and erectile function: evidence for the existence of a critical threshold. *J Androl.* 2006 Jul-Aug;27(4):517–526.
18. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123–135.
19. Vignozzi, L., Filippi, S., Morelli, A., Luconi, M., Jannini, E., Forti, G., & Maggi, M. Regulation of epididymal contractility during semen emission, the first part of the ejaculatory process: A role for estrogen. *The Journal of Sexual Medicine*, 2008;5, 2010–2016.
20. Balercia, G., Boscaro, M., Lombardo, F., Carosa, E., Lenzi, A., & Jannini, E. A. Sexual symptoms in endocrine diseases: Psychosomatic perspectives. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2007;76, 134–140.
21. Corona G., Maggi M., The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2010; 7, 46–56.
22. Morelli A., Filippi S., Mancina R., Luconi M., Vignozzi L., Marini M et al., Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology* 2004;145, 2253–2263.
23. Corona G., Boddi V., Gacci M., Sforza A., Forti G., Mannucci E., Maggi M., Perceived ejaculate volume reduction in patients with erectile dysfunction: psychobiologic correlates. *J. Androl.* 2011;32, 333–339.
24. Waldinger M. D., The neurobiological approach to premature ejaculation. *J. Urol.* 2002;168, 2359–2367.
25. Cohen P. G., The association of premature ejaculation and hypogonadotropic hypogonadism. *J. Sex. Marital Ther.* 1997; 23, 208–211.
26. Feldman HA, Longcope C, Derby C, Johannes C, Araujo AB, Coviello A, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589–598.
27. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27:135–137.
28. Ucer O, Gumus B, Okur M, Karatas TC, Buyuksu C. Does Late- Onset Hypogonadism Occur by Aging? The Evaluation of IIEF, Ams-Q and Biochemical Parameters. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30:73–78.
29. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASArecommendations. *Eur Urol* 2009;55:121–130.

30. Kim JW, Moon DG. Diagnosis and treatment of sexual dysfunctions in late-onset hypogonadism. *Korean J Urol* 2011;52:725-735.
31. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009;30:1-9.
32. Iwamoto T, Yanase T, Horie H, Namiki M, Okuyama A. Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan. *Int J Urol* 2009;16:168-174.
33. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:427-448.
34. Da Ros CT, Averbeck MA. Twenty-five milligrams of clomiphene citrate presents positive effect on treatment of male testosterone deficiency - a prospective study. *Int Braz J Urol* 2012;38:512-518.
35. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:549-555.
36. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol* 2002;167:1745-1748.
37. Bolo-a ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clinic Proc* 2007;82:20-28.
38. Reyes Vallejo L, Lazarou S, Morgentaler A. Subjective sexual response to testosterone replacement therapy based on initial serum levels of total testosterone. *J Sex Med* 2007;4:1757-1762.
39. Morelli A, Corona G, Filippi S, Ambrosini S, Forti G, Vignozzi L, et al. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest* 2007;30:880-888.
40. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol* 2002;167:1745-1748.
41. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, Schulman C, Tan HM, Torres LO, Yassin A, Zitzmann M. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010;7(Pt 2):1627-1656.
42. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol* 2005;186:411-427.
43. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: A short review. *Int J Impot Res* 2003;15:373-377.
44. Drago F, Pellegrini-Quarantotti B, Scapagnini U, Gessa GL. Short-term endogenous hyperprolactinemia and sexual behavior of male rats. *Physiol Behav* 1981;26:277-279.
45. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-screening tumours and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 1978;299:847-852.
46. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G, Colao A. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary* 2005;8:39-42.
47. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, Petrone L, Forti G, Maggi M. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:1485-1493.
48. Prescott RW, Johnston DG, Kendall-Taylor P, Crombie A, Hall K, McGregor A, Hall R. Hyperprolactinemia in men-response to bromocriptine therapy. *Lancet* 1982;1:245-248.
49. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of prolactin. *Reproduction* 2007;133:361-369.
50. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, Di Somma C, Orio F, Tauchmanova L, Lombardi G, Colao A. Six months of treatment with Cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: An open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:621-625.
51. Nair S, Milsom S. Anejaculation as the presenting feature of pituitary microadenoma. *Fertil Steril* 2008;90:2012. e21-23.
52. Corona J, Mannucci E, Petrone L, Fischer AD, Balercia G, de Scisciolo G, Pizzocaro A, Giommi R, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Psychobiological correlates of delayed ejaculation in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl* 2006;27: 453-458.
53. Ishikawa H, Kaneko S, Ohashi M, Nakagawa K, Hata M. Retrograde ejaculation accompanying hyperprolactinemia. *Arch Androl* 1993;30:153-155.
54. Buvat J, Shabsigh R, Guay A, Gooren L, Torres LO, Meuleman E. Hormones, metabolism, aging, and men's health. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I, eds. *Standard practice in Sexual Medicine*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006:225-286.
55. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-6479.
56. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid* 2004;14(suppl 1):S17-25.
57. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: How common and should we treat? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1815-1819.

58. Veronelli A, Masu A, Ranieri R, Rognoni C, Laneri M, Pontiroli AE. Prevalence of erectile dysfunction in thyroid disorders: Comparison with control subjects and with obese and diabetic patients. *Int J Impot Res* 2006;18:111–114.
59. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1982;95:105–115.
60. Owen PJ, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid disease and vascular function. *Thyroid* 2007;17:519–524.
61. Carosa E, Di Sante S, Rossi S, Castri A, D'Adamo F, Gravina GL, Ronchi P, Kostrouch Z, Dolci S, Lenzi A, Jannini EA. Ontogenetic profile of the expression of thyroid hormone receptors in rat and human corpora cavernosa of the penis. *J Sex Med* 2010;7:1381–1390.
62. Ozdemirci S, Yildiz F, Utkan T, Ulak G, Cetinaslan B, Erden F, Gacar N. Impaired neurogenic and endotheliumdependent relaxant responses of corpus cavernosum smooth muscle from hyperthyroid rabbits. *Eur J Pharmacol* 2001;428:105–111.
63. Hu CL, Wu YD, Liu HT, Qin WB, Wang GZ. Effect of thyroid hormone on the contents of NOS and CO in the penile corpus cavernosum of rats. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;15:37–40.
64. Wortsman J, Rosner W & Dufau ML. Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism. *American Journal of Medicine* 1987;82: 207–212.
65. Corrales Hernandez JJ & Miralles Garcia JM. Primary hypothyroidism and human spermatogenesis. *Archives of Andrology* 1990; 25: 21–27.
66. Notsu K, Ito Y, Furuya H, et al. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Journal* 1997; 44: 89–94.
67. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004;46:615–622.
68. Cihan A, Murat N, Demir O, Aslan G, Demir T, Gidener S, Esen AA. An experimental approach to the interrelationship between hyperthyroidism and ejaculation latency time in male rats. *J Urol* 2009;181:907–912.
69. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *J Urol* 2009;181:1273–1280.
70. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 11th edition. Philadelphia: Saunders; 2008:155–261.
71. Böger RH. Nitric oxide and the mediation of the hemodynamic effects of growth hormone in humans. *J Endocrinol Invest* 1999;22(suppl 5):75–81.
72. Elsasser TH, Kahl S, MacLeod C, Nicholson B, Sartin JL, Li C. Mechanisms underlying growth hormone effects in augmenting nitric oxide production and protein tyrosine nitration during endotoxin challenge. *Endocrinology* 2004;145:3413–3423.
73. Jung GW, Spencer EM, Lue TF. Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerves after cavernous nerve neurotomy in rats. *J Urol* 1998;160:1899–1904.
74. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Machtens S, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Jonas U. Possible role of human growth hormone in penile erection. *J Urol* 2000;164:2138–2142.
75. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, Ferone D, Giaccio A, Cerbone G, Pivonello R, Di Somma C, Lombardi G. Effect of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I on prostate diseases: An ultrasonographic and endocrine study in acromegaly, GH deficiency, and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1986–1991.
76. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, Giaccio A, Ferone D, Cerbone G, Di Sarno A, Lombardi G. Effect of two years of growth hormone and insulin-like growth factor-I suppression on prostate diseases in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3754–3761.
77. Colao A, De Rosa M, Pivonello R, Balestrieri A, Cap-pabianca P, Di Sarno A, Rochira V, Carani C, Lombardi G. Shortterm suppression of GH and IGF-I levels improves gonadal function and sperm parameters in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4193–4197.
78. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M 1998 Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 279:563–566.
79. Sherlock M, Toogood AA. Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-I axis. *Pituitary* 2007;10:189–203.
80. Toogood A, Beardwell CG, Shalet SM The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 ;41:511–516.
81. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676–3681.
81. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J, Chatterjee VK. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650–4656.
82. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pallenayegum EM, Huppert FA, Compston JE, Herbert J,

- Chatterjee VK. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:400–409.
83. 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.
 84. Baulieu E, Thomas G, Legrain S, Lahou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy M, Latour F, Leaud M, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, deLacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle J, Raison J, LeBouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHE Age study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:4279–4284.
 85. Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Pokorny A, Gruber DM, Huber JC, Marberger M. Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Urology* 1999;53:590–594.
 86. Wibowo E, Schellhammer P, Wassersug RJ. Role of estrogen in normal male function: clinical implications for patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2011; 185: 17–23.
 87. Davidson JM, Allinson PA. Effects of estrogen on the sexual behavior of male rats. *Endocrinology* 1969; 84: 1365–1372.
 88. Perlmutter MA, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol* 2007; 9 Suppl 1: S3–8.
 89. Penson DF. Quality of life following prostate cancer treatments. *Curr Urol Rep* 2000; 1: 71–77.
 89. Mancini A, Milardi D, Bianchi A, Summaria V, De Marinis L. Increased estradiol levels in venous occlusive disorder: a possible functional mechanism of venous leakage. *Int J Impot Res* 2005; 17: 239–242.
 90. Santen RJ. Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men? *J Clin Invest* 1975; 56: 1555–1563.
 91. Bagatell CJ, Dahl KD, Bremner WJ. The direct pituitary effect of testosterone to inhibit gonadotropin secretion in men is partially mediated by aromatization to estradiol. *J Androl* 1994; 15: 15–21.
 92. Shirai M, Yamanaka M, Shiina H, Igawa M, Ogishima T, et al. Androgen, estrogen, and progesterone receptor gene regulation during diabetic erectile dysfunction and insulin treatment. *Urology* 2004; 64: 1244–1249.
 93. Hess R. A. , Estrogen in the adult male reproductive tract: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 1 (2003), 52.
 94. Argiolas A. , Melis M. R. , Gessa G. L. , Oxytocin: an extremely potent inducer of penile erection and yawning in male rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1986;130, 265–272.
 95. Kruger T. H. C. , Haake P. , Chereath D. , Knapp W. , Janssen O. E. , Exton M. S. , Schedlowski M. , Hartmann U. , Specificity of the neuroendocrine response to orgasm during sexual arousal in men. *J. Endocrinol.* 2003;177, 57–64.
 96. Arletti R. , Bazzani C. , Castelli M. , Bertolini A. , Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Horm. Behav.* 1985;19, 14–20.
 97. Hughes A. M. , Everitt B. J. , Lightman S. L. , Todd K. , Oxytocin in the central nervous system and sexual behaviour in male rats. *Brain Res* 1987; 414, 133–137.
 98. Burri A. , Heinrichs M. , Schedlowski M. , Kruger T. H. C. , The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33, 591–600.
 99. Clement P. , Bernabe J. , Compagnie S. , Alexandre L. , McCallum S. , Giuliano F. , Inhibition of ejaculation by the nonpeptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. *Br. J. Pharmacol.* 2013;169, 1477–1485.
 100. Va'zquez M. J. , Romero-Ruiz A. , Tena-Sempere M. , Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments. *Metab. Clin. Exp.* (2014).
 101. Aquila S. , Gentile M. , Middea E. , Catalano S. , Morelli C. , Pezzi V. , Ando S. , Leptin secretion by human ejaculated spermatozoa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90, 4753–4761.
 102. Nikoobakht M. R. , Tajik P. , Karami A. A. , Moradi K. , Mortazavi A. , Kosari F. , premature ejaculation and serum leptin level: a diagnostic case-control study. *J. Sex. Med.* 2008;5, 2942–2946.
 103. Wang B. , Yang C. , Tang K. , Serum leptin and 5-hydroxytryptamine measurements for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *Urology* 82, 2013;1336–1340.

Penil Deformiteler

23

Ahmet KARAKEÇİ, İrfan ORHAN

Peyronie hastalığı (PH), penisin eğrilik veya diğer deformasyonlarına neden olan tunica albuginea'nın ilerleyici fibrozisi sonucu meydana gelir. PH'nın prevalansı %0. 4-9 arasında olup özellikle erektil disfonksiyonlu ve diyabetik hastalarda bu oranın daha da yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastaların yaşı tipik olarak 55-60 yaş arasındadır. PH etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda en çok kabul edilen hipotez, tunica albuginea'nın tekrarlayan mikrovasküler yaralanması ya da travmasıdır. Travmayı takiben, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta) aracılı fibrin birikiminin, PH'nın gelişimi için önemli bir medyatör olduğu düşünülmektedir. İnflamatuar cevabın uzaması, bağdokusunun fibrotik plağa dönüşmesiyle sonuçlanır. Hastada eğer şiddetli bir plak oluşumu var ise bu durum koitusu engelleyebilecek deformitelere neden olabilir. PH ile ilişkili komorbiditeler ve risk faktörleri, yaş, diyabet, hipertansiyon, obezite, lipid anomalileri, Dupuytren kontraktürü, iskemik kardiyopati, Erektıl Disfonksiyon (ED), sigara, düşük testosteron ve pelvik cerrahidir. İntrakavernozal enjeksiyon kullanımını ve PH gelişimi arasındaki ilişkiyi destekleyecek çok az veri vardır.

PH'nın patofizyolojisinde iki dönemden bahsedilebilir. İlk dönem olan akut inflamatuvar evrede, flask durumda ağır, ağırlı ereksiyon ve tuni-

kada palpabl nodül yada plak gözlenmektedir. Penil kurvatur gelişimi bu dönemde görülmeye başlanır. Bu dönemdeki ağrının en önemli nedeni, oluşan inflamasyon ve ödemin sinir uçlarını irrite etmesidir. İnflamasyon uzadıkça, sıkışan sinir lifleri iskemik ve nekrotik hale gelebilir. PH'nın yaklaşık %35-45'inde hastalığın erken döneminde ağrıya rastlanırken, hastalığın başlangıcından sonraki 12 ay için da hastaların %90'ında ağrı kaybolmaktadır.

PH'nın ikinci dönemi olan fibrotik ya da kronik evre, hastalığın stabilize olduğu, sert palpabl, kalsifiye plakların oluştuğu dönemdir. Zaman için hastaların %50'sinde kliniğin daha da kötüleştiği veya stabil döneme geçtiği bildirilirken hastaların sadece %3-13'ünde spontan düzelme olduğu bildirilmiştir.

Başlangıç değerlendirilmesinde, semptomlar, süreleri (ereksiyonda ağrı, palpabl nodül, kurvatur, uzunluk, rijidite ve çevresi)ve erektil fonksiyon durumu hakkında bilgi edinilir. Hastalığa spesifik ve 15 sorudan oluşan sorgu formu oluşturulmuş (The Peyronie's Disease Questionnaire) ve klinik pratikte kullanımı için doğrulanmış olup 2013 yılından itibaren kullanılmaktadır.

Medikal tedavi ya da cerrahi zamanlaması açısından en önemli parametre hastalığın aktif evrede olup olmadığının tespit edilmesidir. Akut inf-

lamatuar evre, kısa hastalık süresi, ağırlı ereksiyon ya da penil kurvatürde yakın zamanda değışiklik ile birlikte iken, ağrının düzelmesi ve en az 3 aylık kurvatürün sebat etmesi hastalığın kronik evresi ile uyumludur ve cerrahi endikasyonu olan hastalara cerrahi seçenekler sunulmalıdır.

Muayene işlemi: Rutin genitoüriner sistem muayenesi ile başlar. Penil muayene palpe edilebilir bir nodül veya plak varlığını değerlendirmek için yapılır. Plak boyutu ile kurvatür derecesi arasında bir ilişki yoktur. Ereksiyon sırasında kurvatür değerlendirilmesi zorunludur. Penil kurvatürün derecesi ve ereksiyon kapasitesinin durumu aynı zamanda tedavi açısından da önemlidir. Penil deformitenin tipi ve şiddeti, doğal ereksiyon sırasında alınmış bir fotoğraf, vakum yardımcı ereksiyon veya intrakavernozal enjeksiyon yöntemleri ile saptanabilir. Plak boyutlarının ultrason ile ölçümü günlük klinik uygulamalarda önerilmemektedir. Doppler ultrason, erektil disfonksiyona bağlı vasküler parametreleri saptamak amacıyla PH'lı hastalarda önerilmektedir. PH'da tanı amaçlı metabolik değerlendirilme yapılması ise günlük rutinde önerilmemektedir.

PH TEDAVİSİ

1- KONSERVATİF TEDAVİ

PH'nın akut dönemindeki hastalara önerilmedi. Oral farmakoterapi, intralezyonel enjeksiyon tedavisi ve topikal tedavi konservatif tedavi seçenekleri arasındadır.

PH tedavisinde oral tedavi seçenekleri

Vitamin E: PH'da etkin olduğuna dair bilimsel kanıt olmamakla beraber yüksek dozlarda E vitamini kullanımının uzun vadeli kardiyovasküler etkileri ile ilgili çelişkili kanıtlar vardır. Güncel kılavuzlarda PH'da kullanımı önerilmemektedir.

Potasyum para-aminobenzoat (Potaba): Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte 2017 EUA kılavuzunda penil plak boyutunda, penil ağrılarda ve penil kurvatür

stabilizasyonunda belirgin bir azalmaya neden olabileceği belirtilmektedir (Kanıt düzeyi 1b).

Tamoksifen: Non steroidal östrojen reseptörü olan Tamoksifen, PH'nın fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülen TGF-beta salınımını düzenlemektedir. Plasebo kontrollü randomize çalışmalarda PH'nın tedavisinde etkin olmadığı gösterilmiştir.

Kolşisin: Anti inflamatuvar etkisi nedeni ile PH'nın tedavisinde kullanımı uzun yıllara dayanmasına rağmen günümüzde kullanımı önerilmemektedir.

Karnitin asetil esterleri: Asetil koenzim-A'yi inhibe ederek endotel hücrelerde fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini baskılayarak entiproliferatif etki göstermektedir. PH'da kullanımı önerilmemektedir.

Pentoksifilin: TGF-β oluşumunu azaltıp fibrinolitik aktiviteyi artıran spesifik olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. PH'da kullanımı önerilmemektedir.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri: Hayvan çalışmalarında kollajen seviyesini azalttıkları ve PH'daki plakta apoptotik indeksi artırabileceği gösterilmesine rağmen PH'da kullanımı için öneri yoktur.

PH tedavisinde intralezyonel tedavi seçenekleri:

Verapamil: Bir kalsiyum kanal blokörü olan Verapamil ile ilgili yapılan çalışmalar genelde in vitro temelli çalışmalardır. AUA Verapamil'in uygun hastalarda kullanılabileceğini önermektedir (Öneri derecesi C). Yine benzer şekilde EUA kılavuzu da uygun hastalarda penil kurvatür derecesinde ve plak hacminde anlamlı azalmalar yapabileceğini bildirmişlerdir (öneri derecesi 1b).

İnterferon: İn vitro çalışmalarda interferon α-2b'nin fibroblast proliferasyonunu, ekstraselüler matrisi üretimini ve kollajen üretimini inhibe ederek yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. AUA interferon'un uygun hastalarda kullanılabileceğini önerirken (Öneri derecesi C), benzer

şekilde EUA kılavuzu da uygun hastalarda penil kurvatür derecesinde ve plak hacminde anlamlı azalmalar yapabileceğini bildirmişlerdir (öneri derecesi 1b).

Klostridyum kollejenaz: Kollajeni hedef alan pürifiye bakteriyel bir enzim olup Peyronie hastalığında FDA onayı almış tek intralezyonel ilaçtır. Kurvatürü 30°-90° arasında ve ereksiyon kapasitesi yeterli olan hastalarda endikedir. Klostridyum kollejenaz kullanacak hastalar penil ekimoz, ödem, ağrı ve korporal rüptür açısından bilgilendirilmelidir.

PH tedavisinde topikal tedavi seçenekleri:

Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT): Kılavuzlar (ESWT)'nin penil kurvatür ya da plağın boyutunu azaltmaktan çok penil ağrılarını azaltılmasında kullanılmasını önermektedir. ESWT'nin olası iki mekanizma ile etkinlik gösterdiği iddia edilmektedir. Bunlardan birincisi penil plakta oluşturulan hasar ve buna bağlı oluşan remodeling iken ikinci mekanizma ise anjiogenez sonucu artan makrofajların plakta lizis ve rezorbsiyon meydana getirmesidir.

İyontofrez, Traksiyon cihazı ve Vakum cihazı: Güncel kılavuzlar PH tedavisinin topikal seçeneklerinden olan iyontofrez, traksiyon cihazı ve vakum cihazı kullanımını önermemektedir.

2- CERRAHİ TEDAVİ:

PH'da cerrahi kararı veren başlıca endikasyonlar: Tatmin edici bir ilişkiye izin vermeyen ve rahatsız edici koitusu neden olan penil kurvatür varlığı ve en az 3 ay süre ile penil deformitenin stabil kalmasıdır. Dolayısı ile cerrahide amaçlanan hedef kurvatürü düzeltmek ve tatmin edici cinsel ilişki sağlamaktır. Penil kısalma, ED, penil uyuşma, yineleyen kurvatür riski, cildin altındaki sütürlerin palpe edilmesi cerrahi sırasında karşılaşılabilecek riskler olup hastalar bu konuda detaylı bir şekilde bilgilendirilmelidir.

Cerrah tedavi alternatifleri; rekonstrüktif cerrahi ve penil protez implantasyonu ve/veya re-

modeling olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Burada tercih edilecek cerrahi şeklini etkileyen parametreler kurvatürün şiddeti, penis uzunluğu ve erektil kapasitedir. Buna göre, iyi erektil kapasitesi olan, 60°'nin altında basit kurvatüre sahip ve kum saati gibi kompleks deformitesi olmayan ve yeterli penil uzunluğa sahip hastalar için tunikanın kısaltıldığı prosedürler tercih edilebilir. Diğer taraftan, yeterli erektil kapasiteye sahip, kum saati veya 60°'nin üzerinde kurvatürü bulunan ve yeterli penil uzunluğa sahip olmayan hastalarda tunikanın uzatıldığı prosedürlerin uygulanması önerilmektedir. Eretil kapasitesi yetersiz olan Peyronie hastalarına ise penil protez implantasyonu önerilmektedir.

Rekonstrüktif cerrahi

Kısaltma operasyonları (Nesbit prosedürü, Yachia prosedürü, Penil plikasyon):

Nesbit prosedürü: Bu prosedür, Tunika albuginea'nın 5-10 mm transvers elips şeklinde eksizyonunu veya kurvatüdeki her 10° eğrilik için yaklaşık 1 mm lik eksizyonu içermektedir. Hastaların %80'inde komplet düzelme elde edilir. Cerrahi sonrası nüks, penil his kaybı ve ED minimaldir. Penil kısalma bu yöntemde karşılaşılan en sık durum olmasına rağmen hastaların yaklaşık%85'inde nadiren post-operatif cinsel işlev bozukluğuna yol açan kısaltmalar (1-1.5 cm'lik) bildirilmiştir.

Yachia prosedürü: Heineke-Mikulicz prensibine dayanır. Tunika albuginea (TA) da longitudinal tek uzun ya da küçük multipl insizyonlar horizontal kapatılır. Hasta memnuniyeti %73-100 arasındadır.

Penil plikasyon: Prensip olarak Nesbit prosedürüne benzemekle beraber uygulanması daha kolaydır. En az invaziv olduğu için en sık tercih kullanılan yöntemdir. TA eksizyonu ya da nörovasküler demet (NVD) mobilizasyonuna ihtiyaç olmadan TA konveks tarafına non absorbable sütürler konulur. Diğer prosedürlerde olduğu gibi penil kısalma ile sonuçlanır. Komplet düzelme oranları %58-100, postop ED oranları ortalama %10 civarında bildirilmiştir. Penil plikasyon cerrahisine bağlı

olarak görülen yaygın komplikasyonlar: ağrı, penil hematoma veya ödemdir.

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

Uzatma operasyonları: Tunikal uzatma prosedürleri konkav tarafta bulunan plağın insizyonu sonucu oluşan tunikal defektin graft materyalleri kullanılarak kapatılması esasına dayanmaktadır. Tunikal uzatma prosedürlerinde plağın insizyonu venöz kaçağa bağlı olarak erektil disfonksiyona neden olabilir. Benzer şekilde vakaların yaklaşık %17'sinde greft kontraktürüne ve uzun dönem başarısızlıklara bağlı olarak reoperasyon ihtiyacı gerekmektedir.

Tunikal uzatma prosedürlerinde graft materyali seçimi en az cerrahi kadar önemlidir. Henüz ideal greft materyali tanımlanmamış olmasına rağmen, ideal bir greft çabuk elde edilebilmeli, kolay suture edilebilir, esnek ve ucuz olmalı, anti-jenitesi ve enfeksiyon riski düşük olmalı, ereksiyon kapasitesini korumalı, hemostazı teşvik etmeli, iyi tolere edilebilmeli, morbiditesi düşük olmalı, operasyon süresini uzatmamalı ve minimal doku reaksiyonu oluşturmamalıdır. Tunikal uzatma prosedürlerinde kullanılan greftler; otolog, allogreft, xenogreft ve sentetik olmak üzere sınıflandırılabilir. Sentetik materyaller (Gore-tex ve Dacron) günümüzde enfeksiyon, inflamatuvar cevaba neden olması, fibroze yol açması, kontraktür ve alerjik reaksiyon riski nedeniyle önerilmemektedir.

Otolog greftler: Bu amaçla en sık kullanılan materyaller ven greftleridir. Kavernoza dokuya implante edildiğinde endotel-endotel temasının sağlanması en önemli avantajıdır. Bu sayede greftin beslenmesi sağlanırken kontraktürü de önlenmiş olur. Bunun dışında esnek olması, ucuz olması ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaması ven greftlerinin diğer üstünlükleridir. Safen veni en çok tercih edilen ven greft materyalidir. Ven grefti kullanılan uzatma prosedürlerinden sonra hastaların %75-96'sında başarılı penis düzelmesi görülmesine rağmen %20'sinde penil kurvatur, %17'sinde penil kısalma ve %5 greft herniasyonu bildirilmiştir. Bu prosedürün diğer bir önemli bir

dezavantajı da ven elde edilirken ikinci bir insizyon gerektirmesidir.

Tunika vajinalis nispeten daha az vasküler bir yapıdadır. Düşük metabolik döngüsünden dolayı daha az kontrakte olur. Dermal greftler ise sıklıkla kontraktürle ilişkili olup tekrarlayan penil kurvatur (%35), progresif kısalma (%40) ve on yıl içinde %17 reoperasyon gibi en önemli dezavantajlarıdır. Son dönemde PH cerrahisinde ve özellikle uzatma prosedürlerinde bukkal mukozanın kullanımı gelecek vaad etmektedir. Kısa dönem sonuçları oldukça yüz güldürücü olup greft rejeksiyonunun en önemli nedeni olan greft büzülmesinin olmaması ve spontan ereksiyonlarının kısa sürede elde edilmesi en önemli avantajıdır.

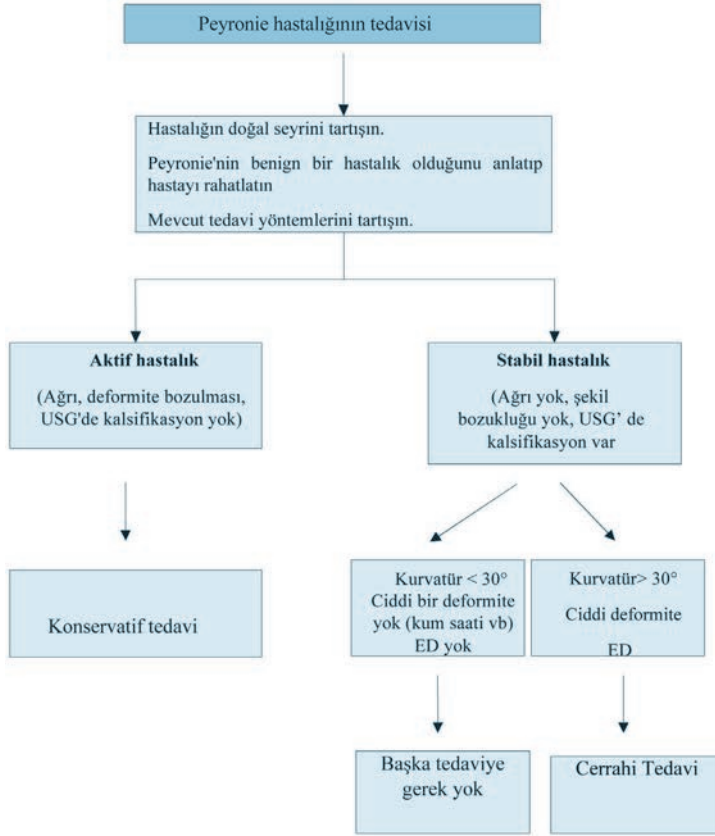
Allogreftler ve xenogreftler: Allogreft materyalleri arasında, kadavra perikardi ve kadavra dermisi sıklıkla kullanılırken Xenogreft materyalleri olarak ise siğir perikardiyum veya domuz ince barsak mukozası (SIS) gibi hayvan dokuları kullanılmıştır. Kısa operasyon süresi ve doku çıkarılmasına bağlı komplikasyonların olmaması en önemli avantajlarıdır. Kadavra perikardinin en büyük üstünlüğü minimal inflamatuvar cevap oluşturan asellüler matriksten oluşması ve içerisinde tunikal dokunun gelişmesine izin vermesidir. Kadavra perikardiyumu ile yapılan çalışmalarda penil düzelme oranları %55-98, genel memnuniyet oranları %73-98 kurvatur nüksü %44; SIS ile yapılan çalışmalarda ise penil düzelme oranları %63-91, genel memnuniyet oranları %35-85, greft kontraksiyonu %25 ve kurvatur nüksü %37-75 arasında bulunmuştur.

Penil protez implantasyonu (PPI)

PH ile beraber ereksiyon kalitesi zayıf olan ve özellikle (fosfodiesteraz tip 5) PDE5 inhibitörlerinden istenen yanıtı alamayan hastalarda endikedir. Tüm protez tipleri kullanılabilmesine rağmen en efektif olanları şişirilebilir penil protezlerdir.

PPI'da algoritim:

- Protez'in yerleştirilmesi
- Rezidüel kurvatur < 30° ise manuel modeling (silindirler tamamen şişirilmiş halde iken penis, kurvaturün kontraterale



Şekil 1. Peyronie hastalığı için tedavi algoritması (EUA 2017)

bükülerek 60-90 sn kadar bu pozisyonda tutulur. Yaralanma riskini azaltmak için basınç kademeli olarak uygulanmalıdır. Silindirler daha da şişirilir ve eğrilik yeniden değerlendirilir ve gerekirse istenilen sonucu elde etmek için işlem tekrarlanabilir) işlemi gerçekleştirilmeli. Hastaların yarısından fazlasında penil düzelme sağlar.

- Modeling işlemi sonrası rezidüel kurvatur hala > 30° ise veya kurvatur vakadan önce şiddetli olarak hissedilirse, Nesbit veya 16 noktalı plikasyon prosedürü ile penil plikasyon gerçekleştirilebilir.
- Tunika defekti > 2.0 cm ise defekt greft ile kapatılmalı. Bu sayede implant herniasyonu ya da skatris, kontraktürü önlenmiş

olur. Otolog rektus fasyası ve hazır greftler en sık kullanılan ve önerilen greftlerdir. Enfeksiyon, malformasyon gibi komplikasyonlar genel popülasyon ortalamasındadır.

Kaynaklar

1. AUA Guideline: Peyronie's disease 2016
2. EAU Guideline: Penile curvature 2017
3. Chung E, Ralph D, Kadioglu A, Garaffa G, Shamsodini A, Bivalacqua T, Gline S, Hakim L, Sadeghi Nejad H, Broderick G. Evidence- Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. J Sex Med. 2016;13(6):905-23.
4. Ostrowski KA, Gannon JR, Walsh TJ. A review of the epidemiology and treatment of Peyronie's disease. Res Rep Urol. 2016;8:61-70.

KISIM 4

KADIN VE ERKEK İNKONTİNANSI

İzzet KOÇAK

Alt üriner sistemin işlevi, idrarı mesanede normal basınçla depolamak ve geride idrar kalmaksızın düzenli olarak boşaltılmasını sağlamaktır. İşemde rol oynayan temel anatomik yapılar mesane ve üretra olup, yapısal farklılıklara karşın kadın ve erkekte alt üriner sistemin ve işeme fizyolojisinin işleyişi benzerdir. İdrarın mesanede depolanması; artan idrar volümüne karşın düşük basıncın sağlanması (kompliyans), istemsiz detrüsör kası kontraksiyonlarının olmaması ve mesane çıkımının (istirahatta ve karın içi basınç artımı ile) kapalı olması ile sağlanır. Pelvik anatomik destek, alt üriner sistemin biyomekanik özellikleri, santral ve periferik sinir sisteminin nöral kontrolü, mesanenin dolma ve boşaltma işlevinde etkin rol alırlar (1).

NÖRAL YOLLAR VE İŞEME REFLEKSİ

Altüriner sistemin innervasyonunun, mesane-üretal sfinkter koordinasyonu ve entegrasyonunun sakral parasempatik (pelvik), torakolomber sempatik (hipogastrik) ve sakral somatik (pudendal) sinir sistemlerinin kompleks bir ilişkisi ile sağlandığı bilinmektedir (2). Bu nöronal sistemler serebral korteks, orta beyin, beyin sapı ve spinal işeme merkezinin kontrolü altındadır. Çocukluk çağının ilk altı aylık döneminde işemenin inhibe edilemeyen detrüsör refleksleriyle sağlandığı (20-30 kez/gün) ve bu dönemde alt üriner sistemin serebral korteksten bağımsız olarak hareket ettiği anlaşılmaktadır (3). Büyüme ve gelişmeye bağlı olarak 6 ile 12. ay arasındaki zaman diliminde ise

santral sinir sisteminin etkisinin görülmeye başladığı ve işeme sıklığının azalması ile idrar hacminin arttığı görülmektedir. Çocukta 1-2 yaş arasında mesane dolum fazının artık hissedilmeye başlandığı ve işeme sıklığının daha da azalarak santral kontrolün (inhibisyon) belirginleştiği görülecektir (4). Bu gelişmelere bağlı olarak işeme kısa bir süre de olsa ertelenebilmektedir. Çocukluk döneminin 3-5 yaş arasında ise mesane dolumu normal olarak hissedilip bilinçli ya da bilinçsizce işeme ertelenebilmektedir. Yenidoğan döneminden yaklaşık 12 yaşına kadar mesane kapasitesinde her yıl belirgin olarak artış olmakta ve 3 yaşına kadar istemli olarak çalışan periüretal sfinkter kontrolü oluşmaktadır. Buna ilave olarak spinal refleks üzerinde kontrol mekanizması gelişmekte ve 4 yaşına geldiğinde gece ve gündüz idrarını tutma yeteneğini genellikle kazanmaktadırlar (5). Beş yaşından 15 yaşına kadar çocuklarda her yıl %15 oranında azalma ile beraber idrar kaçırma oranlarında düşüş olmakta ancak 15 yaş civarında çocukların %1'ine yakınında hala idrar kaçırma devam etmektedir (6).

İşeme İşlevi

Normal işeme serebralkorteks kontrolü altında bulbospinal ve sakral işeme reflekslerinin karmaşık etkileşimi sonucu gerçekleşir. İşeme hipotalamus ve prefrontal korteks tarafından santral inhibisyonun kalkması ile başlatılır, perioduktal gray (PAG) ve pontin işeme merkezi kontrolünde beyin

TABLO 1. Mesanedeki reseptörlerin yerleşim bölgesi ve etkisi

Reseptör	Yerleşim	Düz kastaki etki	Sonuç
Alfa adrenerjik	Mesane tabanı, boynu, iç sfinkter	Kasılır	Depolama
Beta adrenerjik	Mesane superioru	Gevşer	Depolama
Kolinerjik	Mesanenin tümü	Kasılır	Boşaltma

sapı ve spinal kord arasındaki refleks ark yoluyla gerçekleşir. Pontin işeme merkezi dorsolateral ponsun medial alanında olup (M bölge-Barrigton nükleus) olarak adlandırılır. Dorsolateral ponsun lateral (L bölge) bölümü ise depolama merkezi olarak anılır ve sakral kordaki Onuf nükleusla bağlantılıdır. Sakral spinal kordun parasempatik ve somatik komponentleri ile torakolomber sempatik komponentlerin uyumlu çalışması gerekir. Mesanenin parasempatik innervasyonu sakral 2-4 segmentlerinin, intermediolateral gri maddesinde yerleşik detrusör çekirdeğinden başlar. Preganglionik lifler pelvik sinirler içinde uzanır ve detrusör kas liflerinin hemen yakınında ya da içinde yer alan ganglionlarda sinaps yapar. Kısa postganglionik lifler düz kas kolinerjik reseptörlerine ulaşır ve detrusörü kasar. Sempatik lifler ise torakal 10 ile lomber 2 segmentleri arasında, intermediolateral gri maddede yerleşik otonom çekirdekten başlar. Kısa preganglionik lifler lomber paravertebral ganglionlarda sonlanır. Uzun postganglionik lifler hipogastrik plexus içinde uzanarak mesane ve üretradaki alfa ve beta adrenerjik reseptörlere ulaşır (Tablo 1). Sonuç olarak detrusörü gevşetir, mesane boynu ve iç sfinkteri kasarak idrarın depolanmasını sağlar. İşemenin başlangıcında ise hassas mesane afferentleri spinal koruma reflekslerini inhibe eden pontin işeme merkezini aktive eder (7). Mesane çıkımında sfinkterik emg'de elektriksel sessizlik olarak saptanabilen çizgili sfinkterik kasın ani ve tam relaksasyonu gerçekleşir. Hemen ardından mesane ve proksimal üretrada basınç eşitlenmesi sonrası, detrusor basınç artışı ve eşlik eden üretral basınç düşüşü gerçekleşir. Mesane boynu ve üretra açılarak işeme gerçekleşir. Akımın istemli durdurulması, refleks mekanizmayla detrusor kontraksiyonunu inhibe eden ani çizgili periüretral kas kontraksiyonu ile gerçekleşir (8).

Depolama işlevi

İdrarın normal depolanması mesane çıkımının sempatik ve somatik yollarını aktive eden spinal refleks mekanizmaya ve mesanenin parasempatik eksitator uyarısını baskılayan beyindeki tonik inhibitör sistemine bağlıdır. Dolum esnasında mesane duvarının gerilmesi mesane çıkımı düz kasının sempatik stimülasyonuna ve eksternal üretral sfinkterin pudendal uyarımına neden olur. Sempatik stimülasyon ayrıca mesane kasılmasını ve mesane parasempatik ganglionlarındaki iletimi inhibe eder. Bu yanıtlar spinal refleks yolla gerçekleşir ve kontinans sağlamaya için gereken koruyucu reflekslerdir. Merkezi inhibitör yolların hasarlanması veya periferik afferent terminallerin sensitizasyonu, ilkel işeme refleksini maskeleyebilir ve mesane aşırı aktivitesini tetikleyebilir (9).

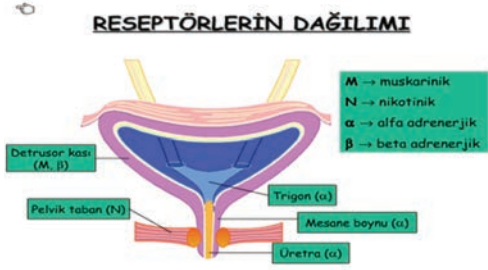
Serebral korteksin işleme üzerinde net etkisi inhibisyon biçimindedir. Cingulat gyrus ve prefrontal korteksten inen yollar işeme eşliğini yükseltir. Üretral sfinkter tonusu giderek arttırılarak istemli idrar tutma kontrolü sağlanır. Santral sinir sisteminde işemeyi GABA ve Glisin gibi engelleyici, Glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterler kontrol eder (Tablo 2). Serebellumun ise pelvik taban kas tonusunun korunması, periüretral çizgili kasların gevşemesi ile mesanenin boşaltılmasının koordinasyonuna etkili olduğu bilinmektedir

TABLO 2. Santral Sinir Sisteminde işeme fizyolojisindeki nörotransmitterler

Engelleyici	Uyarıcı
GABA	Glutamik Asit
Glisin	Serotonin
Enkafalinler	Noradrenalin
Asetil Kolin	Asetil Kolin
Dopamin (D1 -)	Dopamin (D 2+)

İŞEME FİZYOLOJİSİNDE ETKİN RESEPTÖR VE NÖROTRANSMİTTERLER

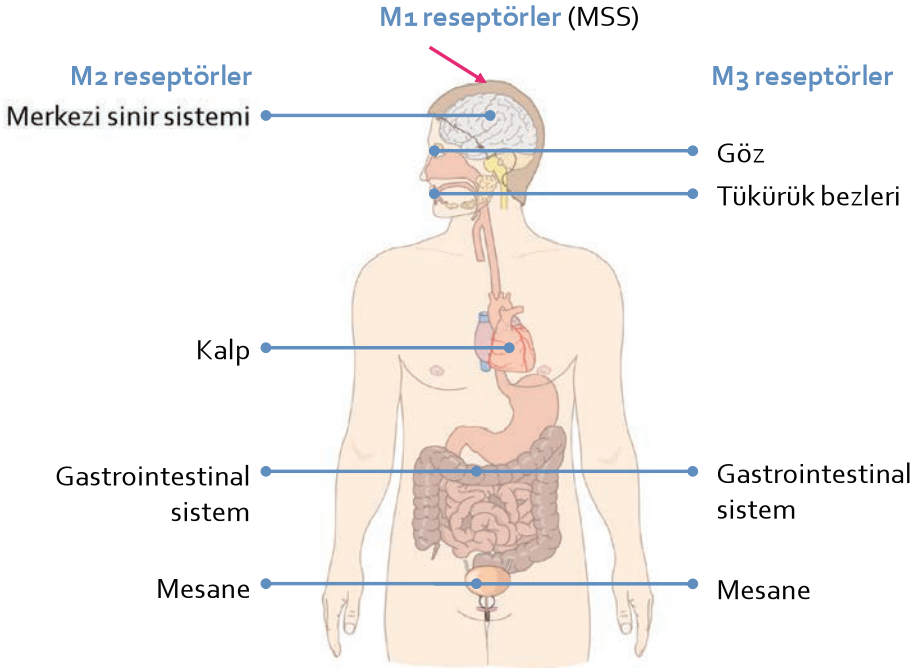
Alt üriner sistemin işleminde rol oynayan otonom ve somatik sinir sistemi, etkilerini reseptörler ve nörotransmitterler yoluyla sağlamaktadırlar. Mesane, mesane boynu ve proksimal üretrada kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerin dağılımı farklılıklar göstermektedir (Şekil 1). Parasempatik sistemde pregangliyonik nikotinik ve postgangliyonik muskarinik reseptörleri etkileyen nörotransmitter asetil kolindir. Sempatik sistemin pregangliyonik nikotinik reseptörlerinin nörotransmitteri de asetil kolindir. Postgangliyonik sempatik nörotransmitterler ise adrenalın ve noradrenalindir. Bunlar adrenerjik (alfa ve beta) reseptör üzerinden etkilerini gösterirler. Öte yandan işeme döngüsünde rol oynayan Nitrik Oksit, ATP, Serotonin, Glutamat, GABA, ve Dopamin diğer bilinen nörotransmitterlerdir (10).



Şekil 1. Mesane reseptörlerinin dağılımı

Kolinerjik reseptörler

Mesanenin boşalmasında detrüör adelesinin esas olarak kasılması parasempatik sistemin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisi ile sağlanır. Üretelyumda da muskarinik reseptörler bulunmaktadır. Muskarinik reseptörler 5 tanedir ve vücutta pek çok organda mevcuttur (Şekil 2). Mesanede muskarinik reseptörlerden başlıca M2 olmak üzere, M3 reseptörler de bulunmaktadır Yaklaşık



Şekil 2. Muskarinik reseptörlerin başlıcalarının vücutta dağılımı

¼ oranında daha az olmasına rağmen M3 reseptörler primer olarak kasılma fonksiyonundan, ayrıca fazla olan M2 reseptörler ise daha çok kasılma regülasyonundan sorumlu tutulmaktadır (11).

Adrenerjik reseptörler

Alfa ve Beta reseptörlerden oluşmaktadır. Mesane bütünü ve tabanı ile proksimal üretra düz kasında yoğunlaşmıştır. α 1a ve α 1d adrenoseptörlerin uyarılması ile mesane detrusör adelesinde kasılmalar oluşmaktadır (10). Beta reseptörler ise 3 tane olup, mesanede gevşemeyi sağlamada etkin β 3 reseptörün olduğu bildirilmiştir. Noradrenalin salınımı ile CAMP yolu aktiflenmekte, protein kinaz A artışı ile detrusör adalede gevşeme ortaya çıkmaktadır (12). Son zamanlarda kolinerjik ve adrenerjik sistemin yanı sıra nöromodülatör ve nörotransmitter rolü gören ATP, VIP, GABA, Glutamin ve prostoglandinlerin alt üriner sistemin nörofizyolojisinde etkin rol aldıkları gösterilmiştir. Pürinerjik sistem ise P1 ve P2 reseptörler yolu ve ATP üzerinden detrusör adelesinin kasılması ve işemenin başlatılmasında ilave katkı sağlamaktadır (13). Son yıllarda üretelyumun da mesane gerilmesinden etkilenen nörotransmitterler salgıladığı ortaya konmuştur (14, 15). Serotonin kendi reseptörleri aracılığı ile mesanenin kasılmasında indirekt etki gösterirken, GABA ise GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığı ile supraspinal ve spinal düzeyde işeme üzerine inhibitör etki göstermektedir. Santral Dopaminerjik yollar reseptörleri yoluyla işeme üzerinde hem engelleyici (D1) hem de uyarıcı (D2) etki gösterir. Bazal ganglion işlev bozukluklarında (örneğin, Parkinson hastalığı) üst merkezlerin inhibisyon görevi etkilendiğinden, nörojenik detrusör aşırı aktivitesi görülür.

Normal işeme, duyuşsal bilgi mesanenin dolduğunu iletildiğinde, fiziksel ve sosyal olarak uygun bir zamanda istemli olarak gerçekleşir. İşeme depolama evresi ve boşaltma evresi olmak üzere iki evrede incelenebilir (16).

- Dolma / Depolama (Yaşamın %99'unda aktif, rezervuar)
 - Sempatik sistem devrede, parasempatik sistem baskılanmıştır

- Boşaltma (3-4 saatte 1 kez, 2 dakikadan az, pompa işlevi)
 - Parasempatik sistem devrede, sempatik sistem baskılanmıştır

Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük tutulur. Üretral sfinkter EMG aktivitesi giderek artar. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0-6 cmH₂O olup, 15 ml/ cmH₂O'yu aşmamalıdır. Mesane duvarının kompliyansı (Volüm/basınç) 10 ml/ cmH₂O'ya dek dolum için yeterli olur. Sıkışma hissi ile birlikte (200- 300 ml) detrusörü gevşeten, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi 400-750ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 150-200 ml, doluluk hissi 300-400 ml, acilen boşaltma gereksinimi ve ağırlı sıkışma hissi olarak tanımlanabilen "urgency" ise 400-500 ml'de hissedilir. Depolama evresinde düşük mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudendal (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cmH₂O) pelvik-pudendal sinirler aracılığı ile detrusörün refleks inhibisyonu sağlanır. Sakral segment arka boynuzuna gelen afferent aktivite ara nöronlar tarafından baskılanabilir. Kapı-kontrol teorisi olarak açıklanan, kalın somatikduyuşsal lifler ile ince mesane afferentleri (A δ ve C lifleri) arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur. Mezansefalondaki PAG alanı sakral korddan pelviksinirler yoluyla gelen impulsları düzenleyen bir kontrol merkezidir. Mesane dolumunda PAG aktivitesi artmıştır (1, 13).

İşeme hipotalamus ve prefrontal korteks tarafından başlatılır. PAG nöronları dorsolateral ponsM-bölgedeki işemeyi başlatacak premotor internöronları aktifler. Üretral sfinkter EMG aktivitesi kesilir ve sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik aktivite inhibe parasempatik yollar aktive olur ve sonuçta detrusör kasılırken mesane boynu açılır. Normal detrusör basınçları kadında 30 cm H₂O'nun altında, erkekte 30-50 cm H₂O arasındadır. İşeme sırasında karın içi basınçta artış olmamalıdır. Normal maksimum akım hızı 15-25 ml/sn olup hiçbir

yaş grubunda 10ml/sn altında olmamalıdır. Normalde işeme sonrası rezidüel idrar (PVR) kalmamalıdır. PVR intravezikal kateter ya da ultrason yardımı ile ölçülebilir. Normal genç erişkinde işeme sonrası rezidüel idrar kalmaz. Ancak hiçbir yakınması olmayan yaşlılarda 100 ml 'ye kadar rezidü idrar olabilir. İşeme sırasında karın içi basınç arttırılırsa rezidüel idrar miktarı yanlış olarak normal bulunabilir. İşeme sonrası hemen ölçüm yapılmazsa, hasta yöntemi çok iyi anlamazsa ve uygun olmayan bir koşulda ölçüm yapılır ise de rezidüel idrar miktarı yanlış olarak fazla bulunabilir (1, 17, 18).

Kaynaklar

1. Campbell-Walsh Urology. Wein JA. Elsevier inc. 10th eds. Section XIV. Chapter 60. Yoshimura N, Chancellor MB (eds). 2014: 1786-1833
2. deGroat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. Urol Clin North Am. 1993; Aug 20(3): 383-423
3. Yeung CK, Godley ML, Ho CK, Ransley PG, Duffy PG, Chen CN, Li AK. Some new insights into bladder function in infancy. Br J Urol. 1995 Aug; 76(2): 235-40
4. Goellner MH, Ziegler EE, Famaon SJ. Urination during the first three years of life. Nephron 1981; 28(4): 174-178
5. Neveus T, Sillen U. Lower urinary tract function in childhood; normal development and common functional disturbances. Acta Physiol (Oxf) 2013; 207(1): 85-92
6. Campbell-Walsh Urology. Wein JA. Elsevier inc. 10th eds. Section XVII. Chapter 127. Jeung CK, Jennifer DY, Sihoe MD (eds). 2014: 3411-3430
7. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 2008; 9: 453-66
8. Kekul E. Alt üriner sistem ve pelvik taban fonksiyonel anatomisi ve nörojenik innervasyonu. Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi 2005 Vol 1. No 5
9. Vaughan CW, Satchell PM. Urine storage mechanism. 1995 Jun; 46(2-3): 215-237
10. Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tracts smooth muscles and penile erectile tissues. Pharmacol Rev 1993; 45: 253-308
11. Eglon RM, Hedge SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol Rev 1996; 15: 114-119
12. Restorick JM and Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. Br J Urol 1989; 63: 32-35
13. Anderson KE, Wein EJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev. 2004; 56: 581-631
14. Hawthorn MH, Chapple CR, Cock M, Chess-Williams R. Urethelium-derived inhibitory factor(s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. Br J Pharmacol 2000; 129: 416-419.
15. de Groat WC. The urethelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? Urology 2004; 64: 7-11
16. Taşdemir C. İşeme Nörofizyolojisi (Bölüm 2), Ed: Onur R, Bayrak Ö, Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi. TÜD/Türk Üroloji Akademisi Yayını No. 2, 1. baskı 2015: 33-40.
17. Emrullah H, Sevil D. Mesane anatomisi ve Nörofizyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal PM&R. Special Topics 2013; 6 (21); 1-7
18. Coşkun A. Alt Üriner Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi Kontinans Mekanizması. Ed: Kızılkaya BN, Kadınlar da Üriner İnkontinans ve Hemşirelik Yaklaşımı. 1. Baskı, İstanbul 2002: 1-17.

Üriner Kontinans Mekanizmaları

25

Abdülkadir ZENGİN, Murat DİNÇER

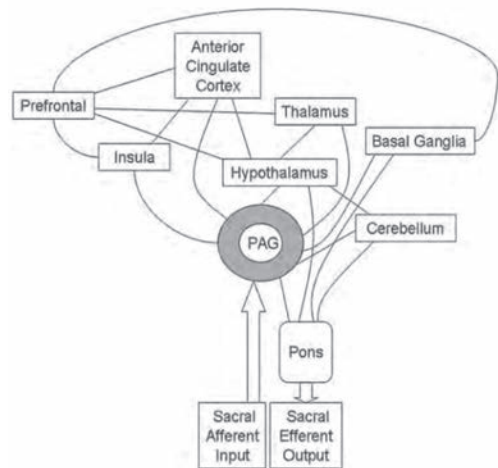
Üriner kontinans mekanizmaları, bütün olarak incelendiğinde birden fazla sistemin birlikte, sistematik ve fonksiyonel çalışmasını gerektirir. Bu bütünde herhangi bir aksama üriner inkontinans ile sonuçlanır. Üriner kontinans üzerine etki eden faktörler; Santral ve periferik sinir sistemi, mesanenin yapısal ve dinamik özellikleri, üretra, mesane çıkımı, sfinkter, periüretral doku ve pelvik taban kaslarıdır (1). Kontinans sistemi basit olarak miksiyon nörofizyolojisi ve destek sistemler incelenerek ele alınabilir.

Alt Üriner Nörofizyoloji ve Kontinans;

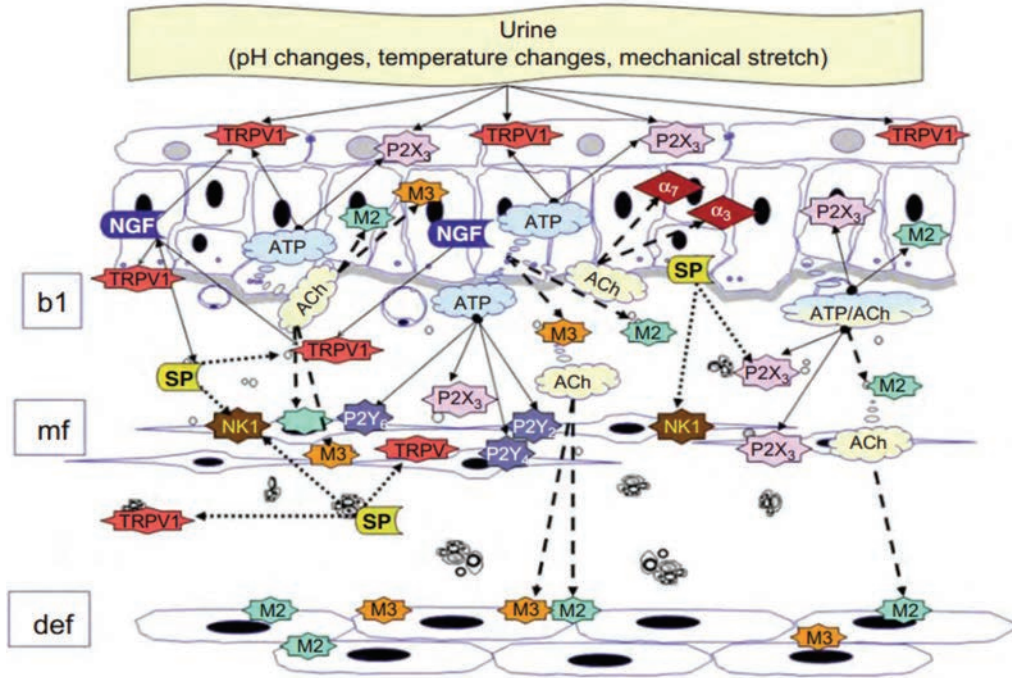
Santral sinir sistemi canlılarda bütün yönetimi sağlayan primer merkez olduğu gibi aynı görevi işleme fizyolojisinde de üstlenmektedir. Santral sinir sistemi ile periferik sistemler birbirini dengeleyen bir terazi gibi basitçe düşünülse de bu denge aslında birçok santral yapının katıldığı kompleks bir olaydır (2) (Şekil-1).

Mesane içi boş, musküler bir organdır. İç yüzeyi üroepitel, dış yüzeyi ise seroza ile kaplıdır. Seroza ile epitel arasında detrüsör kas bulunmaktadır. Detrüsör kas vücudumuzdaki diğer kasların aksine rastgele yönlerde dağılmış, dü-

zenli grup oluşturmamayan miyofibrillerden oluşmaktadır. Bu yapısı sayesinde mesane, idrarı düşük basınçlarda depolayabilmekte ve miksiyon fazında sürekli kontraksiyonla boşaltabilmektedir. Mesane, dolun ve boşaltım fazındaki bu sensitivitesini yapısındaki birçok reseptöre borçludur. Gün geçtikçe bu kompleks reseptörler ve etkileri daha detaylı incelenebilmekte ve anlaşılabilir (Şekil 2) (3, 4).



Şekil 1.



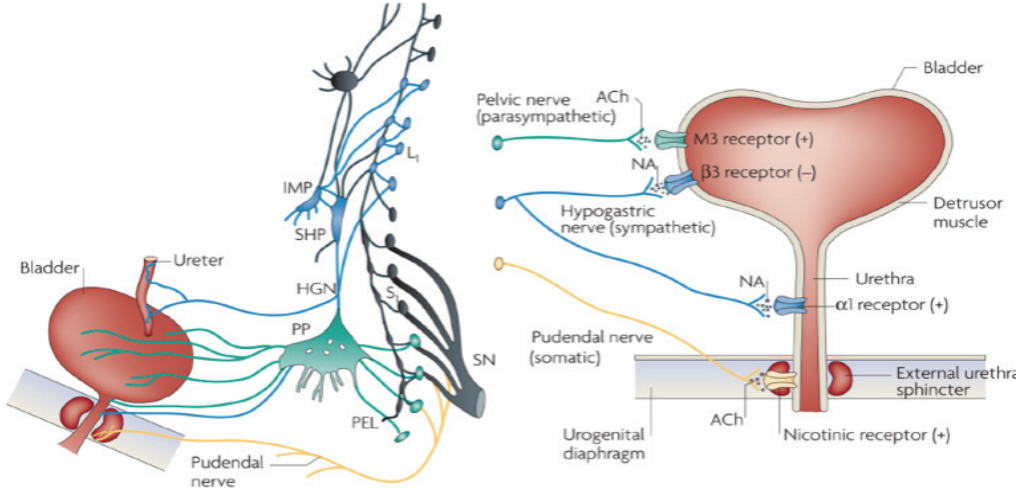
Şekil 2.

Alt Üriner Sistem İnervasyonu ve Miksiyon

İdrar depolanması, mesanenin esneme yetisi kadar mesane çıkımının etkili kontrolüne de bağlıdır. Mesane çıkımının dolum sırasında kapalı, boşaltımda ise açık olması yani koordinasyon gerekmektedir. Mesane çıkımının kapalılığı çizgili kas ve noradrenerjik düz kas lifleri ile sağlanmaktadır. İnternal sfinkter otonom, eksternal sfinkter ise somatik inervasyon içerir. Eksternal sfinkterde somatik inervasyon dışında otonom inervasyon da gözlenmiştir. Bu karmaşık yapı detrusör kontraksiyonu ile sfinkterin açılması arasındaki koordinasyonu sağlamaktadır. Ayrıca sfinkterleri destekleyen pelvik taban kasları çizgili kas lifleri ile inerve olur. Bu kasların kontrolü ise pudendal sinir ile istemli olarak sağlanmaktadır.

Mesanenin otonom inervasyonu pelvik ve hipogastrik sinirlerle sağlanmaktadır. Bu nöronlar ayrıca motor ve duyu inervasyonu da içermektedir. Parasempatik inervasyon sakral (S2, S3, S4) nö-

ronlardan meydana gelen pelvik sinirler, sempatik inervasyon ise torakal (T10) ve lomber (L2) arasındaki spinal segmentten çıkan sinirler ile sağlanır. Mesanenin dolumu ve boşalması esasen otonom inervasyonla gerçekleşmektedir. Mesanenin dolması ile bir süre sonra mesane duvarı gerilmeye başlamakta, gerilme sonucunda duyu parasempatik afferent lifler yoluyla spinal korda iletilmektedir. Spinal korddan ise parasempatik efferent yol ile detrusör kas uyarılmakta ve miksiyon başlanmaktadır. Sempatik sistem, mesanenin dolumu sırasında üretral basıncın artmasını ve mesanenin idrar dolu olduğu halde basıncı koruyacak şekilde detrusör relaksasyonunu sağlamaktadır. Yani mesane dolum fonksiyonu sempatik inervasyonla, boşaltım fonksiyonu ise parasempatik inervasyonla kontrol edilmektedir. Santral sinir sistemi başlıca S2, S3, S4, pons, serebellum, talamus ve korteks bütünlüğünde fonksiyon göstermektedir (Şekil-3) (5). Santral sinir sistemi, yukarıda anlatılan refleks arkını inhibisyon ve fasilitasyon yoluyla kontrol etmeye çalışır. En çok da inhibisyon yoluyla etki eder. Kişi için



Şekil 3.

şartlar uygun olduğunda inhibisyon ortadan kalkar. İstimli şekilde pelvik kas relaksasyonunun da gerçekleşmesi ile miksiyon meydana gelir. İşeme refleksinin organizasyon merkezi beyin sapındadır ve koordine mesane boşalımı için asendan ve desendan nöral yolların intakt olması gerekir (6).

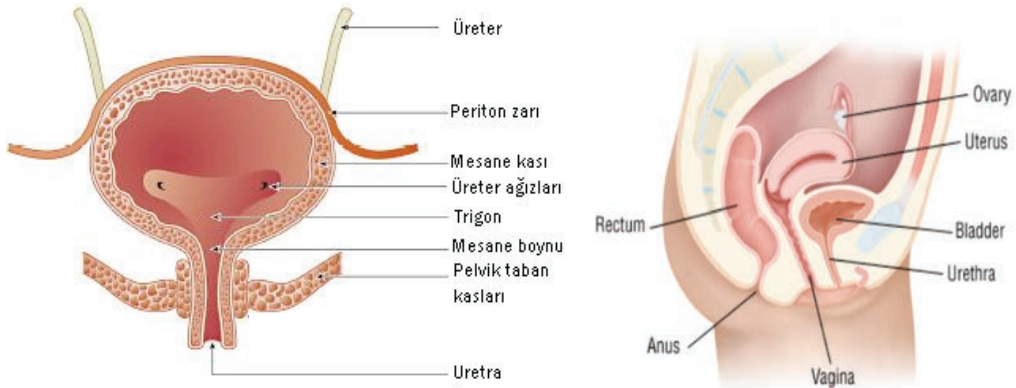
Kontinanstaki Fonksiyonel Destek Yapılar;

Kadın alt üriner sistem anatomisi ve kontinans mekanizmaları;

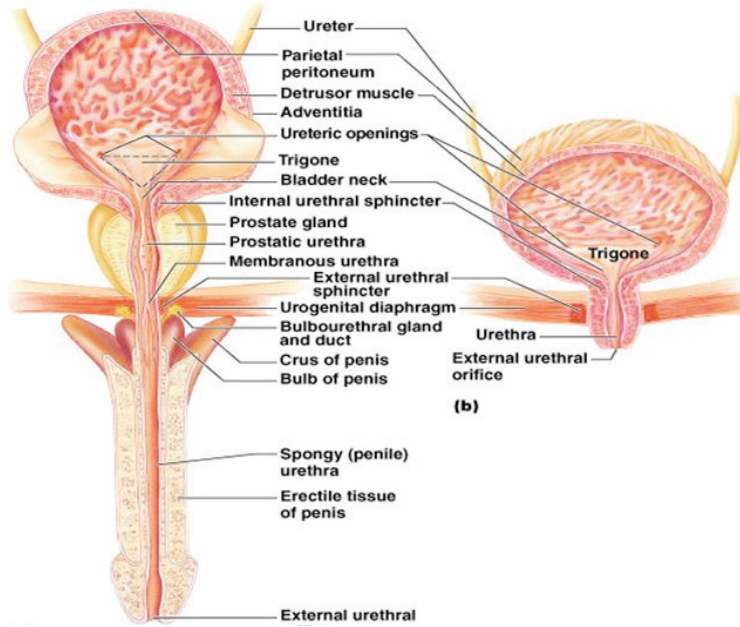
Mesane pelvis içinde yer alan etrafı yağ dokusu ile çevrili bir organdır. Devamındaki üretra ise me-

sane boynundan eksternal meaya kadar 4-5 cm uzunluğunda devam eder. Mesanenin önünde simfizis pubis, arkasında uterovezikal periton katlantısı, yanlarda ise rektovezikal fasya yer alır (Şekil-4). Erişkinde mesane kapasitesi yaklaşık olarak 500 cc'dir. Mesane tabanında trigon yer alır ve üst iki köşesine her iki üreter açılır. Miksiyon sırasında trigon, mesane boynu ve üretranın açılmasını sağlarken üreterleri uzatarak vezikoüreteral reflüyü engeller.

Mesane boynu simfizis pubisin alt sınırının üstünde yer alır ve endopelvik fasya üzerinde uzanır. Endopelvik fasya, üretranın her iki tarafındaki levator ani kasına bağlıdır. Levator ani kasının



Şekil 4.



Şekil 5.

kasılmasıyla mesane boynu aynı anda yükselir (7). Üretra, ön vajinal duvarın eksenine neredeyse paralel olarak uzanır ve çevresindeki vajinal dokuya yakından bağlıdır.

Üretra posteriorda puboüretal ligaman aracılığıyla simfizise bağlıdır ve kas hücresi toplulukları üretranın çevresinde bulunur.

Mesane boynu, omuriliğin T11-L2 seviyesinden gelen sempatik sinir lifleri tarafından inerve edilen düz kas hücreleri ile çevrilidir (8-9). Proksimal üretranın distal kısmı ve midüretra, çizgili kas lifleri içermektedir. Eksternal üretral sfinkter S2-S4 seviyesinden çıkan pudental sinir ile inerve olmaktadır.

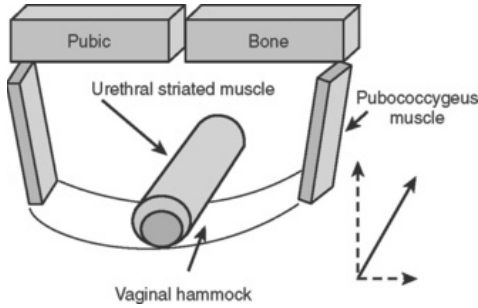
Kadınlarda üriner kontinans üzerine destek sistemler7;

- Üretra etrafında bulunan düz ve çizgili kas liflerinin üretrayı kapatması (aktif üretral sfinkter)
- Üretra uzunluğu ve üretra duvar gerginliği

(10) (pasif üretral sfinkter-üretral duvar faktörü)

- o Gerginliği sağlayan üretra duvar içi yapılar: mukoza, submukoza, elastik ve kollajen lifler, damarlar
- Karın boşluğundan proksimal üretraya basınç iletimi (pasif basınç iletimi) (11)
 - o Aktif basınç iletimi: öksürük refleksi ile pudental sinirin aktive olarak abdominal basınç artışı öncesinde pelvik kaslar ve sfinkterin kontraksiyonunu sağlaması.
- Ön vajinal duvarın fibromusküler dokusu ve pelvik fasyanın tendinöz bandı ile posterior üretral duvar desteği. (Hamak teorisi)
- Levator ani kasının kontraksiyonu sırasında üretranın kinkleşmesi, anüsün longitudinal kaslarının kasılması; mesane tabanı ve vajeni aşağı geriye doğru çekerek üretrayı pubik kemiğe bastırır. (12) (Integral teorisi)

Hamak teorisi ve integral teorisi fizyoloji olarak birbirine benzer hipotezlerdir.



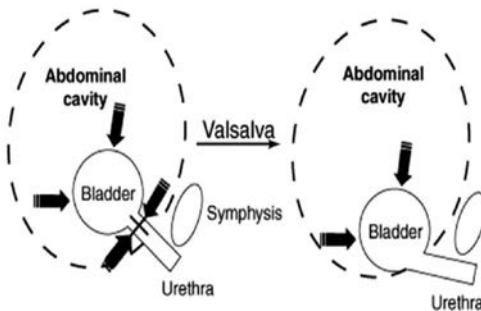
Şekil 6. Periüretral destek yapıları (13).

Abdominal direncin üretraya orantılı yansımaları için;

- i. Puboüretral ligamanlar anterior vajinal duvarı kaldırmalı ve üretraya bası yapmalıdır.
- ii. Tendinöz ark ve puboüretral kas tarafından desteklenen subüretral vajinal hamak posteroinferiora çekilerek mesane boynunu kapatmalıdır.
- iii. Pubokoksigeus kası hamağı yukarı doğru kaldırarak mesane boynunu kapatmalıdır.

Hamak hipotezinde pelvik taban kası, integral hipotezinde ise puboüretral kasın oluşturduğu destek ön plandadır.

Anterior vajinal duvarda instabilite, basıncın üretra boyunca yansımaları önlemektedir. Kontinans için üretra pozisyonundan ziyade üretranın destek yapısı önem teşkil eder.



Şekil 7. Abdominal basınç-mesane boynu ilişkisi. (14)

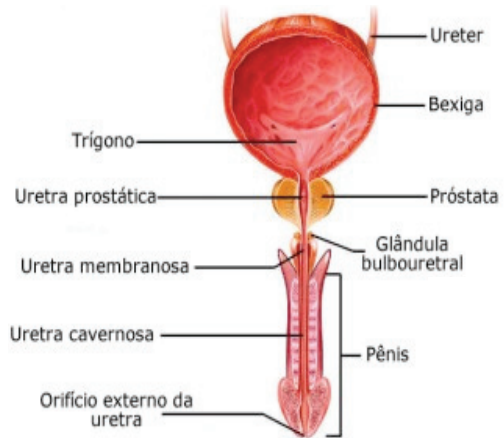
Kontinansın korunması için mesane, mesane boynu ve proksimal üretranın intrapelvik yerleşimli olması gerekmektedir; üretra ve mesane boyununun distal ve mobilize olması durumunda basınç üretraya eşit yansımaması sebebiyle kontinans sağlanamamaktadır. Üretra, abdominal basınç artışı gibi durumlarda sfinkter sistemi ile mesane basıncından daha yüksek basınç sağlayarak idrar geçişini engeller. Sfinkter fonksiyon bozukluğunda net bir ayrım olmamakla birlikte anatomik ve fonksiyonel sfinkter yetmezlik olarak iki grup altında incelenebilmekte, suspansiyon operasyonlarından fayda görmeyen bazı vakalar bu görüşle açıklanabilmektedir.

i. Anatomik Stres Üriner İnkontinans(SUI)

a. Anatomik SUI'de üretra dinlenme halinde fonksiyonunu koruyabilmekte fakat stres halinde sfinkter yetmezliği meydana gelebilmektedir. Üretra hipermobilizedir(vezikoüretral açı > 30). İntravezikal basıncın >90 cm-su olması durumunda anatomik SUI'den bahsedilir. (60-90 cm-su arası gri zon olarak kabul edilmektedir).

ii. İntrensek Sfinkter Yetmezliği (İSY)

a. İSY'de üretral sfinkter, üretrayı çok zayıf şekilde kapatabilmekte ve yeterli kapanma basıncı oluşturamamaktadır. Bunun sonucunda hafif intravezikal basınç artışı veya bazen yerçekimi etkisiyle dahi inkontinans meydana gelebilmektedir. İnkontinans olduğunda intravezikal basınç <60cm-su ise bu durumda İSY'den söz edilir.



Şekil 8. Erkek üretra yapısı

Erkekte üretral yapılanma ve kontinans ;

Erkek üretrası yaklaşık olarak 16 cm uzunluğunda olup mesane boynundan başlayarak penis ucuna kadar devamlılık gösterir. Prostatik, membranöz ve spongiöz (penil) üretra olmak üzere 3 kısma incelenir.

- Prostatik üretra: Üretranın prostat içinden geçen yaklaşık 3-4 cm'lik parçasıdır. Ejekulatuar kanallar ve prostat salgıları bu kısma açılır.
- Membranöz üretra: Ürogenital diyaframı geçen üretranın en dar segmentidir. Eksternal sfinkter üretra kas yapısı ile kontinans sağlanmasında görev alır.
- Spongiöz üretra: Corpus spongiosum ve penisi içine alan, üretranın en uzun kısmıdır.

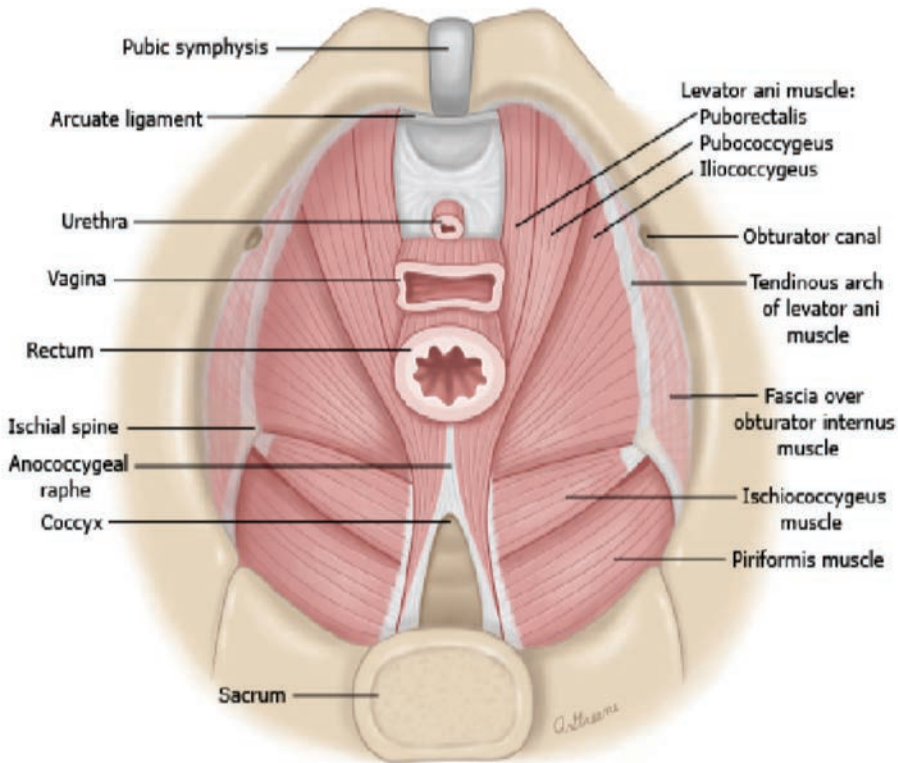
Üriner sfinkter mekanizması erkeklerde 2 şekilde oluşmaktadır.

Proksimal üretral sfinkter: Mesane boynu, prostat ve prostatik üretradan oluşur, verumontanuma kadar uzanır ve otonom sinir sistemiyle inerve olur.

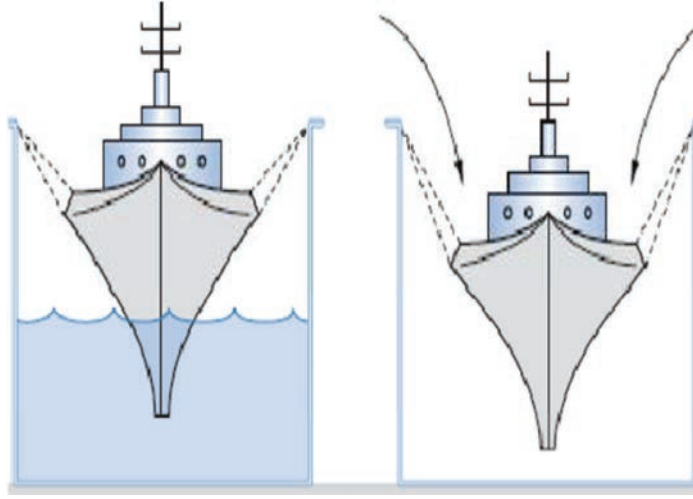
Distal üretral sfinkter: Verumontanumdan proksimal bulber üretraya kadar uzanır. Ürogenital diyafram içinde başlıca yer alan sfinkter olup otonom ve somatik yolla inerve olur.

Pelvik taban kasları; Pelvis kemik çatısının altında bulunan yapıları hamak gibi destekleyen; kas dokusu, bağ dokusu ve fasya içeren yapılar pelvik tabanı oluşturur. Kontinansın sağlanmasında pelvik taban kasları aktif olarak rol almaktadır.

Pelvik taban desteğinin sağlanmasında en önemli rolü levator ani kası üstlenmiştir. Levator ani kompleksi lateralde iliokoksigeus, medialde pubokoksigeus ve puborektal kas gruplarını içerir (Şekil-9).



Şekil 9. Kadın Pelvik Taban Kasları



Şekil 10. Boat in dry dock teorisi (gemi: pelvik organlar, su: pelvik kaslar, halatlar: ligaman yapılar)

Levator ani kompleksi, koksigeus, eksternal anal sfinkter, derin ve yüzeysel perineal kaslar pelvik tabanı oluşturan kas yapılarıdır. Bu yapılar;

- Pelvik organlara destek sağlamak
- Abdominal basınç artışında kontinansı korumak
- Üretral ve anal sfinkterde kontraksiyon
- Ürogenital sinüsü daraltmak gibi fonksiyonlarda görev almaktadır.

Pelvik suspansasyon mekanizmasında pelvik taban kaslarının haricinde ligamentler ve fasyalar da yer almaktadır. Puboüretral ligaman, üretero-pelvik ligaman, puboservikal fasya, kardinal sakrouterin bağ kompleksi, rektovajinal septum gibi bu yapılar pasif pelvik taban destek yapıları olarak da adlandırılmaktadır. Pelvik taban kasları (aktif pelvik taban destek yapıları) fonksiyone ise pelvis taban desteklenir. Fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda ise sadece pelvik ligaman ve fasyalar (pasif pelvik taban destek yapıları) pelvik organlara destek olur ve zamanla bu dokularda hasar meydana gelir (15)(Şekil-10).

Referanslar

1. de Groat WC, Griffiths 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 Shlmo Raz* (ed), Philadelphia, WB Saunders, 1996.
7. DeLancey JO, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. *Gastroenterology* 2004 ; 126 (Suppl 1) : S23 – S32.
8. DeLancey JO. Stress urinary incontinence: Where are we now, where should we go? *Am J ObstetGynecol* 1996 ; 175 : 311319
9. DeLancey JO, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. *Gastroenterology* 2004 ; 126 (Suppl 1) : S23 – S32

10. Zinner NR, Sterling AM, Ritter RC. Role of inner urethral softness and urinary continence. *Urology* 1980; 16: 115 – 117.
11. Enhörning G. Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. *Acta Chir Scand* 1961; 276 (Suppl): 168
12. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and 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. 2013 jun

İdrar Kaçırmada Sınıflandırma ve Değerlendirme

26

Ömer BAYRAK, Rahmi ONUR

GİRİŞ

Üriner inkontinans (Üİ), Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society- ICS) tarafından; sosyal ve hijyenik sorunlara yol açan, ve hastanın hayat kalitesini etkileyen, istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanmıştır. Her iki cinsiyette yaşla birlikte artma eğiliminde olan idrar kaçırma oranları 20-49 yaş arasındaki kadınlarda %6-%20, 50 yaş üzerinde ise %20-%40 oranlarında bildirilmektedir. Erkeklerdeki Üİ prevalansı ise ortalama %17 olarak saptanmıştır. Kadınlarda ileri yaş, obezite, vajinal doğum, multiparite, genetik yatkınlık, östrojen eksikliği, pelvik taban kas gücünde azalma, ekzojen hormon kullanımı, radyoterapi ve sigara risk faktörü olarak sayılabilir. Erkeklerde ise yaş, komorbid hastalıklar, üriner sistem enfeksiyonları, fonksiyonel ve kognitif bozukluk, nörolojik bozukluklar, diyabet, radyasyon, prostat hastalıkları ve geçirilmiş prostat cerrahisi, Üİ için risk faktörü olabilmektedir.

İDRAR KAÇIRMADA SINIFLANDIRMA

A) Üriner İnkontinansın Düzeltilebilir Nedenleri

Üriner inkontinansın düzeltilebilir nedenleridir; inkontinans genellikle ani başlangıçlı olup,

değerlendirilen an itibarıyla en az altı hafta boyunca devam etmektedir. Altta yatan problem çözüldükten sonra çoğunlukla Üİ'de spontan düzelme görülmektedir. En yaygın nedenleri, İngilizce baş harfleriyle tarif edilen 'DIAPPERS' kısaltmasıyla özetlenebilir (deliryum, enfeksiyon, atrofik vajinit veya üretrit, farmakolojik ajanlar, psikolojik sorunlar, aşırı idrar çıkarma, kısıtlı mobilite ve kabızlık). Farmakolojik ajanlara bağlı meydana gelen inkontinans, ilaç kesildikten sonra şikayetler sonlanmaktadır. Diüretikler ve alkol; farmakolojik etkilerinden çok, idrar çıkışını arttırarak veya santal sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyerek inkontinansa yol açabilmektedir. Akut dönemde gelişen inkontinans şikayetleri, sebep olacak nedenin ortadan kaldırılmasına rağmen devam ediyorsa, ileri inceleme gerekmektedir.

B) Üriner İnkontinansın Diğer Nedenleri

1) *Stres tip üriner inkontinans (SUI)*; efor, egzersiz veya karın içi basıncını arttıran öksürme, gülme, hapşırma vb. aktiviteler esnasında, istemsiz olarak idrar kaçırma. SUI'da idrar kaçırma birkaç damla olabileceği gibi, bir pedi ıslatabilecek boyutta olabilir. Ancak genelde her inkontinans atağıyla beraber idrar kaçırma miktarı genelde

az miktardadır. SUI'da sıkışma semptomları gözlenmemekte, sıkışma ve eşlik eden idrar yapma sıklığında artış nadiren ortaya çıkmaktadır. Yine enürezis noktürna ve noktüri nadiren belirtilmektedir. SUI, üretral hipermobilité veya üretral sfinkter yetmezliğinden kaynaklanmakta olup, genç bayanlarda en sık Üİ nedenidir.

2) Sıkışma tipi üriner inkontinans (UUI): tuvalete gitme ihtiyacı hissedildiği anda tuvalete ulaşmadan idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır. Hasta idrar kaçırmaya başladıktan sonra, idrarın çoğunu boşaltana kadar kontrol sağlayamamaktadır. Detrusor aşırı aktivitesinin sonucunda ortaya çıkmakta olup, 2 alt tipe ayrılmaktadır:

a) duyuşal: Mesanenin inflamasyon, lokal irritasyon ve infeksiyonu sonucu gelişmektedir.

b) nörolojik: En sık nedeni detrusor kontraksiyonlarında serebral inhibisyonun kaybıdır.

3) Karışık tip üriner inkontinans: Yaşlanmayla SUI' la beraber, UUI' ın birlikte bulunma insidansı artmakta ve karışık tip Üİ meydana gelebilmektedir. Detrusor aşırı aktivitesi ve üretral sfinkter mobilitesi/yetmezliği birlikte gözlenir. Hastalarda acil işeme hissini takiben tuvalete yetişmeden idrar kaçırmaya; efor, egzersiz, öksürük veya hapşırma esnasında idrar kaçırma eşlik etmektedir. Yetişkin hastaların üçte birinde karışık tip Üİ saptanmaktadır.

Her 3 inkontinans tipi (SUI, UUI, karışık tip Üİ) de mesanenin depolama fazında meydana gelen şikayetlerdir. Üriner inkontinans şikayetleri olan kadınlarda; SUI, UUI ve karışık tip Üİ oranları sırasıyla %49.8, %15.9, ve %34.3 olarak rapor edilmektedir. Erkeklerde ise ağırlıklı olarak UUI (%40-%80) gözlenmekte olup, takiben karışık tip Üİ (%10-%30) ve SUI (<%10) bildirilmektedir (**Tablo 1**).

4) Taşma tipi inkontinans: detrusor kontraktilesinin bozulması, mesane çıkım obstruksiyonu veya her iki nedenden dolayı ortaya çıkmakta, ve mesane aşırı distansiyonuna yol açabilmektedir. Kadınlarda yaygın olarak görülmez.

Tablo 1. İdrar kaçırma sınıflandırma

İdrar Kaçırma Sınıflandırma

A) Üriner İnkontinansın Düzeltilebilir Nedenleri

- D Deliryum/konfüzyonel durum
- I Enfeksiyon (septomatik)
- A Atrofik üretrit/vajinit
- P Farmasötikler
- P Psikiyatrik nedenler (özellikle depresyon)
- E Aşırı üriner output (hiperglisemi, hiperkalsemi, konjestif kalp yetmezliği)
- R Mobilite kısıtlılığı
- S Fekal impact

B) Üriner İnkontinansın Diğer Nedenleri

1. Mesanenin depolama fazında meydana gelen patolojiler kaynaklı
 - Stres tip üriner inkontinans
 - Sıkışma tipi üriner inkontinans
 - Karışık tip üriner inkontinans
2. Mesanenin boşaltım fazında meydana gelen patolojiler kaynaklı
 - Taşma tipi inkontinans
 - Fonksiyonel tip inkontinans

5) Fonksiyonel tip inkontinans: hastaların mesane fonksiyonları veya nörolojik idrar kontrolü normal olmasına rağmen; bilişsel, fonksiyonel bozukluk veya hareket kısıtlılığı nedeniyle tuvalete gitme yetisini kaybetmesinden kaynaklanmaktadır.

Taşma ve fonksiyonel tip üriner inkontinansa mesanenin boşaltım fazında meydana gelen patolojiler neden olmaktadır (**Tablo 1**).

İNKONTİNANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

1) ÖYKÜ

Üriner inkontinans, inkontinansın tipi ve şiddetinin ortaya konması açısından eksiksiz bir anamnez önemlidir. Hastadan alınan anamnez yardımıyla farklı tipteki Üİ varlığı açıkça ortaya konmalıdır. Tedaviden önce inkontinans derecesi hakkında bilgi sahibi olmak, medikal veya cerrahi tedavi sonrası değerlendirme açısından yararlı olacaktır. Hastanın şikayetlerini en iyi şekilde tanımlaması için kontinans ve alt üriner sistem

semptomlarına yönelik bazı sorular yöneltilmelidir:

- *Semptomlar ne zaman başladı?*
- *Ne sıklıkta idrar kaçırıyor?*
- *İdrar kaçağının miktarı ne kadar?*
- *Günde kaç ped değiştiriliyor?*
- *Egzersiz, öksürüp hapşurma, ağır kaldırma ile idrar kaçırma oluyor mu?*
- *Ani idrara çıkma hissi oluyor mu?*
- *Acil sıkışma hissi ile tuvalete yetişmeden idrar kaçırıyor mu?*
- *İdrarının geldiğini ve kaçırdığını hissediyor mu?*

Bunların yanısıra işeme şekli, eşlik edebilen semptomlar ve patolojilere yönelik;

- *Gündüz-gece idrar yapma sıklığı nedir?*
- *İdrar yaparken zorlanma oluyor mu?*
- *İdrarı tam olarak boşaltabiliyor mu?*
- *İdrar akış gücü nasıl?*
- *İşeme sırasında damlama var mı?*
- *Günlük sıvı alımı ne kadar?*
- *Mesaneyi boşaltmak için postür değişikliği, ıkınma- zorlanma oluyor mu?*
- *Şikayetler, gebelik veya vajinal doğum sonrası mı başladı?*
- *İdrar kaçırma, düşme veya travma sonrası mı başladı?*
- *Pelvis ya da omurgasından cerrahi operasyon geçirdi mi?*
- *Eşlik eden ek bir nörolojik hasar var mı?*
- *Hangi ilaçları kullanıyor?* gibi sorularla anamnez aydınlatılmalıdır.

Kadınlarda kilo, doğum sayısı, hormonal durumu içeren jinekolojik ve obstetrik öykü önemlidir. Hastanın premenopozal, perimenopozal veya postmenopozal dönemde olup olmadığı sorgulanmalı, lokal veya sistemik hormon replasman tedavisi gibi bir medikasyon kullanıp kullanmadığı belirlenmelidir. Nitekim östrojen yetersizliğine bağlı ortaya çıkan atrofik vajinit/atrofik üretrit; inkontinansın düzeltilebilir potansiyel nedenlerinden birisidir. Pelvik organ prolapsusu (POP) 'yla ilgili olarak, hastanın genital bölgesinde herhangi bir ele gelen yapının var olup

olmadığı, ve hangi semptomların buna eşlik ettiği değerlendirilmelidir.

Özgeçmişte, karın içi basınç artışına yol açıp SUI' a yol açan; kronik obstruktif akciğer hastalığı ve kronik konstipasyon, idrar çıkışını arttırıp aşırı diürezle inkontinansa yol açabilecek; diabetes insipitus, kalp yetmezliği ve diüretik tedavi sorgulanmalıdır. Yine sinir sistemi fonksiyon bozukluğu ile seyreden; serebrovasküler hastalık, parkinson, disk hernisi, multipl skleroz gibi inkontinansa sebep olabilecek diğer hastalıklar değerlendirilmelidir. Ayrıca alt üriner sistem anatomisini ve innervasyonunu etkileyip Üİ' a yol açabilecek; bağırsak, jinekolojik ve mesane cerrahi öyküsü de anamnezde irdelenmelidir.

İşeme Günlüğü

Çalışmalarda, hasta değerlendirilmesinin başlangıç aşamasında, 3-7 günlük işeme günlüğünün doldurtulması önerilmektedir. Hastalardan gündüz ve gece idrara çıkma sıklıklarını, idrar volümünü, inkontinans epizotlarının sıklığını, ped kullanım sayısını, sıvı alım miktarını, sıkışma derecesini, üriner inkontinansın derecesini ve hangi durumlarda idrar kaçırdıklarını kaydetmeleri istenir (**Resim 1**). SUI' lı hastalarda enürezis noktürna ve noktüri nadiren bildirilmekte olup, UUI' lı olan hastalar gece ikiden fazla yada her saat idrara kalkabilmektedir. SUI olan hastalarda efor esnasında küçük hacimde (5-10 mL) idrar kaçırma, UUI' lı olan hastalarda değişik hacimlerde idrar kaçırma ve sık idrara çıkma not edilmektedir.

Aynı zamanda işeme günlükleri, tedavi sonrasında inkontinansın şiddetindeki azalmayı ve tedavinin etkinliği görmek için güvenilir bir yöntemdir. Hastaların işeme alışkanlıkları konusunda bilinçlenmesini, mesane eğitimi ve tedavinin sonuçlarını daha objektif değerlendirmesini sağlar. Özenli doldurulan bir işeme günlüğü bir çok ileri tetkikin yapılmasını engelleyecek, tanı için geçen süreyi kısaltacak ve maliyet açısından avantaj sağlayacaktır. Üç günlük işeme günlüğü, uzun süreli işeme günlükleri kadar bilgi verici olup, onlara göre daha kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Çalışmalarda, işeme zaman çizelgesi ve sıklık hacim çizelgesinin; işeme günlüklerinde kullanılabileceği belirtilmektedir. İşeme zaman çizelgesinde; en az 24 saat boyunca herhangi bir hacim ölçümü yapılmaksızın işeme sıklığı kaydedilmektedir. Sıklık hacim çizelgesinde ise en az 24 saat boyunca; işeme sıklığı ve her tualete gittiğinde işediği idrar volümü (mL) not edilmektedir. Sık idrara çıkıp yüksek volümde idrar yapma ve aşırı sıvı alımı, diabetes mellitusta tipik olarak görülebilmektedir.

Hasta Sorgulama Formları ve Semptom Skorlamaları

Hasta Sorgulama Formları; hastaların öyküsüne faydalı ve tamamlayıcı bilgiler sağlayabilmektedir. Güncel klavuzlarda üriner inkontinansın sınıflandırmasında ve standart değerlendirilmesinde onaylanmış semptom skorlamalarının kullanılabileceği belirtilmektedir. "International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), Urogenital Distress Inventory (UDI-6), Patient Perception

İŞEME GÜNLÜĞÜ										
Tarih: / / GÜN
SAAT	İçilen Sıvı Miktarı (mL)		İdrar Miktarı (mL)		İdrar Kaçırma			İdrar Kaçırma Öncesi Sıkıma Hissi		İdrar kaçırdığınız anda ne yapıyordunuz? (gülme, koşma, hıçırma, vb)
	Ne tür?	Ne kadar?	Kaç kez?	Ne kadar? (az, orta, çok)	1 - 2 Damla	Az	Çok	Evet	Hayır	
	Kahve Su	1 Bardak 1 Kupa								
06:00 - 07:00										
07:00 - 08:00										
08:00 - 09:00										
09:00 - 10:00										
10:00 - 11:00										
11:00 - 12:00										
12:00 - 13:00										
13:00 - 14:00										
14:00 - 15:00										
15:00 - 16:00										
16:00 - 17:00										
17:00 - 18:00										
18:00 - 19:00										
19:00 - 20:00										
20:00 - 21:00										
21:00 - 22:00										
22:00 - 23:00										
23:00 - 24:00										
24:00 - 01:00										
01:00 - 02:00										
02:00 - 03:00										
03:00 - 04:00										
04:00 - 05:00										
05:00 - 06:00										

Resim 1. İşeme günlüğü.

of Bladder Condition (PPBC), Patient-Reported Outcome Measures (PROMS), Health-Related Quality Of Life (HRQoL) Measures, Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q)" bunlardan birkaçıdır.

2) FİZİK MUAYENE

İnkontinansa özel kanıtlanmış fizik muayene bulgusu olmamakla birlikte, değerlendirmede önemli bir yeri olduğu bilinmektedir:

Genel değerlendirme: Yaş, yürüyüş şekli, ayakta duruş ve şişmanlık gibi faktörleri içeren hastanın genel performans ve nörolojik durumu; ilk bakışta hasta ile ilgili önemli bilgiler sağlayabilmektedir.

Abdomen muayenesi: İleri derecede hacmi artmış mesane veya pelvik kitle fizik muayenede palpe edilebilir. Aynı zamanda perküsyonla dolu mesanede matite alınabilir.

Genital ve perineal muayene: Uterin prolapsus, sistosel, rektosel, anatomik anormallikler, vajinal atrofi veya varsa kitle görülebilir. Aynı zamanda inceleme esnasında üriner inkontinans gözlemlenebilir, üretral veya ekstraüretral olup olmadığı değerlendirilebilir.

Rektal muayene: Fekal impakt, kitle, prostat boyutu, sfinkter tonusu ve perineal duyu değerlendirilebilir. Fekal impakt, mesane boşaltımına engel olarak, üriner retansiyon sonucu taşma inkontinansını tetikleyebilir.

Nörolojik muayene: Mental durum, pelvik taban kas gücü değerlendirmesi, perineal duyu ve motor fonksiyonlar, bulbokavernöz ve anal reflekslerle S2-S4 muayenesi, anal sfinkter tonusu ile pelvik pleksus, kontraksiyon gücü ile pudendal sinir değerlendirilebilir.

Özel Testler

a) Stres testi: Valsalva manevrası veya öksürük ile idrar kaçırmanın görülmesini içerir, ve SUI lehine bir bulgudur. Bu prosedür hastanın mesanesi dolu iken; litotomi pozisyo- nunda veya tercihen

ayakta iken yapılmalıdır. Hastanın mesanesinin boş olması, güçlü öksürmemesi, pelvik taban kas kontraksiyonunun üretral sfinkter yetmezliğine baskın çıkması, ve şiddetli prolapsus durumunda test yanlış negatif sonuç verebilir. Öksürük sonrası oluşabilecek bir mesane spazmı nedeniyle, gecikmiş bir idrar kaçırma gerçekleşebilmektedir. Bu üretral sfinkter yetmezliğinden değil, muhtemel UUI' dan kaynaklanmaktadır.

b) Ped testi: Üriner inkontinansın varlığını ve derecesini gösteren, ve hastanın semptomları ile paralel sonuçlar veren en objektif testlerden birisidir. Tedavi sonrası objektif sonuçların ortaya konması gerektiğinde de, oldukça etkin bir yöntem olarak uygulanabilmektedir. Tekrarlanabilir bir test olup, ICS' nin standardize ettiği bir saatlik ped testi sıklıkla uygulanmaktadır. 1 saatlik ped testi ölçümü,

- ağırlığı bilinen/ölçülmüş pet konularak 1 saatlik süre başlatılır.
- 500 mL su, tuzlu olmayan sıvı kısa sürede içirilir, beklenir.
- yarım saat boyunca hasta yürür, sıçrar, merdiven çıkar.
- geri kalan zamanda hasta, 10 kez oturup kaldırılır, 10 kez arka arkaya kuvvetli öksürtülür, 1 dk koşturulur, 5 kez yerden bir şey alması için eğilir-kalkar. Hastadan bir dakika boyunca hızlı akan suyun altında ellerini yıkaması istenir.
- bir saat sonunda ped alınır ve ağırlığı ölçülür.

Süre sonunda pedde ölçülen ağırlık farkının, kaçan idrar miktarını gösterdiği kabul edilir. Bu miktar; 2 gramdan az ise normal, 2-10 gram arasında ise hafif, 10-50 gram arasında ise orta, 50 gram üzerinde ise şiddetli üriner inkontinans lehine değerlendirilir. Yirmi dört saatlik uygulamalarda ise; pedde 1.4 gramlık ağırlık artışı testin pozitif olduğunu göstermektedir.

Güncel kılavuzlara göre, ped testi üriner inkontinans nedenlerini ayırt edememektedir. Ev ortamında yapılan uygulamalarda hasta uyumunun kötü olduğu ve ev ortamında 24 saatten uzun yapılan ped testinin ek katkısının olmadığı belirtilmektedir.

c) Q-Tip testi: Q tip testi, üretrovezikal bileşkenin mobilizasyonunu analiz etmek için kullanılan bir testtir. Bayan hasta litotomi pozisyonunda iken, steril pamuklu çubuk üretradan mesane içerisine itilir. İstirahat ve ıkınma sırasında çubuğun dıştaki ucu ile horizontal düzlem arasındaki açı ölçülür. Horizontal düzlemde 30 dereceden büyük açılma mevcutsa hipermobiliteden şüphelenilir ve SUI lehine değerlendirilir.

3) LABORATUAR VE GÖRÜNTÜLEME

a) Tam idrar tetkiki: Üriner inkontinansın düzeltililebilir nedenlerinden akut İYE'nu dışlamak ve hematüri, proteinüri, glukozüri varlığını değerlendirmek için tam idrar tetkiki mutlaka yapılmalıdır. Proteinüri; enfeksiyon veya böbrek hastalığını gösterebilmekte, hematüri; tümör veya enfeksiyona işaret edebilmekte, glukozüri ise diabetes mellitusun belirteci olabilmektedir.

Akut İYE ile ilişkili üriner inkontinans bayanlarda daha sık saptanmakta olup, akut enfeksiyonu takiben 1-2 gün içerisinde başlamaktadır. Aynı zamanda semptomatik bir İYE, mevcut Üİ' a ait semptomları şiddetlendirebilmektedir. Semptomatik İYE'nun aksine, asemptomatik İYE nadiren üriner inkontinansa yol açmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalarda üriner inkontinansın düzelmesi için asemptomatik İYE'nu tedavi etmeye gerek bulunmamaktadır.

b) Biyokimyasal analizler: Serum üre-kreatinin ve glukoz değerleri hastalardan istenebilecek tetkiklerdir. Mesane çıkım obstruksiyonu ve detrusor denerasyonu olan hastalarda işeme sonrası rezidü artışı ve üriner retansiyon gelişmesi nedeniyle üre-kreatinin değerleri, diabetes mellitusu olan hastalarda ise serum glukoz değerleri yüksek çıkabilmektedir.

c) İşeme sonrası rezidü (PVR) ölçümü: Mesane çıkım obstruksiyonları ve detrusor yetmezliği, PVR gelişmesine neden olmaktadır. PVR, alt üriner sistem semptomlarını kötüleştirilmekte, üst üriner sistem dilatasyonuna ve renal yetersizliğe yol açabilmektedir. Güncel kılavuzlarda işeme disfonksiyonu olan üriner inkontinanslı hastalarda ve komplike üriner inkontinansı olan hastalarda PVR ölçümü önerilmektedir. Aynı zamanda PVR ölçümü, işeme disfonksiyonu olan hastalarda takip ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine de katkıda bulunmaktadır.

PVR ölçümü, hasta idrarını boşalttıktan hemen sonraki birkaç dakika içinde yapılmalıdır. Klasik olarak üriner kateterle yapılsa da, günümüzde ultrasonografi (USG) eşliğinde gerçekleştirilmektedir. USG eşliğinde işlemin uygulanması katetere bağlı İYE' nı ve üretral travma riskini önlemektedir.

d) Görüntüleme: Güncel kılavuzlarda Üİ' in değerlendirilmesinde üst ve alt üriner sistemin rutin görüntülenmesine gerek olmadığı bildirilmekte olup, bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Genel kanı olarak manyetik rezonans (MR) görüntüleme; POP' nu da içerecek şekilde pelvik tabanı, defekasyon fonksiyonlarını, ve pelvik taban destek bütünlüğünü gösterebilecek bir yöntemdir. Ancak araştırmacılar, üriner inkontinans MR' ın klinik kullanımı için yeterli kanıt olmadığını belirtmektedirler.

Aşırı aktif mesane hastalarında, detrusor aktivitesindeki artışa bağlı detrusor ve mesane duvar kalınlığı artabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, AAM' si olan bayan hastalarda, mesane duvar kalınlığının USG ile ölçümlerde 5 mm'den fazla olduğu ve antikolinerjik aktiviteyle bunun azaldığı belirtilmektedir. Bir diğer çalışma da ise, detrusor aşırı aktivitesi ve mesane çıkım obstruksiyonu olan hastalarda USG ile ölçülen mesane duvar kalınlığının, SUI' ı olan hastalardan anlamlı olarak fazla olduğu saptanmıştır.

4) ÜRODİNAMI

Güncel kılavuzlarda rutin ürodinamik inceleme her inkontinans vakasında önerilmemektedir. Özellikle konservatif tedavi planan üriner inkontinanslı hastalarda uygulanması gerekmemektedir. Ancak

- *şikayetleri ile semptomları arasında uyumsuzluk olan,*
 - *cerrahi tedavi planlanan,*
 - *dirençli aşırı aktif mesanesi olan,*
 - *başarısız inkontinans cerrahisi öyküsü olan,*
 - *obstrüktif işeme semptomları tarifleyen,*
 - *nörolojik hastalık hikayesi olan,*
 - *artmış PVR' ye sahip*
- hastalarda başvurulması gereken bir işlemdir.

TABLO 2. Üriner inkontinansın değerlendirilmesi

1) Öykü: Detaylı sorgulama İşeme günlüğü Hasta sorgulama formları ve semptom skorlamaları
2) Fizik muayene: Genel değerlendirme, abomen, genital-perineal, rektal, ve nörolojik muayene. Özel testler; stres testi, ped testi, Q tip testi
3) Laboratuvar ve Görüntüleme: Tam idrar tetkiki Kan biyokimyası İşeme sonrası rezidü ölçümü (Üriner kateter veya tercihen USG ile) USG veya MR: Üst ve alt üriner sistemin görüntülenmesi rutin değerlendirmede önerilmemektedir.
4) Ürodinami: Rutin değerlendirmede önerilmemektedir.
5) Üretrosistoskopi: Rutin değerlendirmede önerilmemektedir.

5) ÜRETROSİSTOSKOPI

Mesanenin endoskopik incelemesi, hastanın semptomlarına neden olan intravezikal veya intra-üretral bir patolojiyi değerlendirmek amacıyla kullanılan önemli bir tanı metodudur. İnkontinansa uygulanması her ne kadar tartışmalı olsa da, bazı durumlarda kaçınılmaz olabilmektedir. Daha önce inkontinans cerrahisi ve POP onarım öyküsü olan, pelvik bölgeye radyoterapi uygulanan, obstruktif işeme semptomları olan ve hematüri saptanan hastalarda üretrosistoskopi yapılabilmektedir.

Üriner inkontinansın değerlendirilmesine ait algoritma tablo 2' de görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Onur R, Kaya C. Erkek inkontinansında tanı değerlendirme. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi. Editör: Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2015; 153-61.
3. Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. N Engl J Med. 1985; 313: 800-5.
4. Andersen JT, Blaivas JG, Cardozo L, et al. ICS 7th report on the standardisation of terminology of lower urinary tract function—Lower urinary tract reha-

5. bilitation techniques. NeuroUrol Urodyn. 1992; 11: 593-603.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. NeuroUrol Urodyn. 2002; 21: 167-78.
6. 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.
7. Mc Kertich K. Urinary incontinence-assessment in women: Stress, urge or both? Aust Fam Physician. 2008; 37: 112-7.
8. Dowling-Castronovo A, Specht JK. How to try this: Assessment of transient urinary incontinence in older adults. Am J Nurs. 2009; 109: 62-71.
9. Cefalu CA. Urinary incontinence. Primary Care Geriatrics: A Case-Based Approach, 5th Edition. Editör: Ham RJ. Philadelphia, Pa, Mosby Elsevier, 2007; 306-23.
10. Weiss BD. Diagnostic evaluation of urinary incontinence in geriatric patients. Am Fam Physician. 1998; 57: 2675-84, 2688-90.
11. Dowling-Castronovo A, Bradway C. Urinary incontinence. Geriatric Nursing Protocols For Best Practice, 4th Edition. Editör: Boltz M, Capezuti E, Fulmer T, et al. (Managing Editor: O'Meara A). New York, Springer Publishing Company, LLC, 2012; 387-93.
12. Khandelwal C, Kistler C. Diagnosis of urinary incontinence. Am Fam Physician. 2013; 87: 543-50.
13. Holroyd-Leduc JM, Tannenbaum C, Thorpe KE, et al. What type of urinary incontinence does this woman have? JAMA. 2008; 299: 1446-56.
14. Frank C, Szlanta A. Office management of urinary incontinence among older patients. Can Fam Physician. 2010; 56: 1115-20.
15. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. Urology. 2002; 60: 7-12.
16. Rovner ES, Walls M. Aşırı aktif mesanenin tanısı. Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme ve Tedavi. Editör: Kreder K, Dmochowski RR (Çeviri Editörü: Ergen A). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2010; 27-36.
17. Kobashi KC. Evaluation of patients with urinary incontinence and pelvic prolapse. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition. Editör: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 1896-1908.
18. DuBeau CE. Clinical presentation and diagnosis of urinary incontinence. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-urinary-incontinence>. Accessed January 31, 2012.
19. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol. 2003; 20: 327-36.
20. Ouslander JG. Management of overactive bladder. N Engl J Med. 2004; 350: 786-99.
21. Sandvik H, Hunskaar S, Vanvik A, et al. Diagnostic classification of female urinary incontinence: An epidemiological survey corrected for validity. J Clin Epidemiol. 1995; 48: 339-43.

22. Seçkiner İ. İdrar kaçırma değerlendirme ve sınıflandırma. Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları, 8. Üroloji Yeterlilik Sınavına Hazırlık Kursu, Ders Notları Kitabı. Ankara, Kızılcahamam, 2012; 167-70.
23. Yap P, Tan D. Urinary incontinence in dementia-a practical approach. *Aust Fam Physician*. 2006; 35: 237-41.
24. Yalçın ÖT. Üriner inkontinans-genel değerlendirme, öykü ve muayene. Temel Ürojinekoloji. Editör: Önay Yalçın. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009; 163-76.
25. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An international urogynecological association (IUGA)/International continence society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29: 4-20.
26. Lucas MG, Bedretdinova D, Bosch JLHR, et al. Guidelines on Urinary Incontinence. © European Association of Urology (EAU). Urinary Incontinence- 2014.
27. Yap TL, Cromwell DC, Emberton M. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU Int*. 2007; 99: 9-16.
28. Moore KN, Saltmarche B, Query A. Urinary incontinence. Non-surgical management by family physicians. *Can Fam Physician*. 2003; 49: 602-10.
29. Wyman JF, Choi SC, Harkins SW, et al. The urinary diary in evaluation of incontinent women: A test-retest analysis. *Obstet Gynecol*. 1988; 71: 812-17.
30. Bryan NP, Chapple CR. Frequency volume charts in the assessment and evaluation of treatment: How should we use them? *Eur Urol*. 2004; 46: 636-40.
31. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: An indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1996; 179: 47-53.
32. Homma Y, Ando T, Yoshida M, et al. Voiding and incontinence frequencies: Variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21: 204-9.
33. Nygaard I, Holcomb R. Reproducibility of the seven-day voiding diary in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2000; 11: 15-7.
34. Lucas MG, Bedretdinova D, Bosch JLHR, et al. Guidelines on Urinary Incontinence. © European Association of Urology (EAU). Urinary Incontinence-Update 2013.
35. Lucas MG, Bedretdinova D, Bosch JLHR, et al. Guidelines on Urinary Incontinence. © European Association of Urology (EAU). Urinary Incontinence-Update 2012.
36. Culligan PJ, Heit M. Urinary incontinence in women: Evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2000; 62: 2433-44.
37. Fink D, Perucchini D, Schaer GN, et al. The role of the frequency-volume chart in the differential diagnostic of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999; 78: 254-7.
38. Brown JS, McNaughton KS, Wyman JF, et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology*. 2003; 61: 802-9.
39. Gibbs CF, Johnson TM II, Ouslander JG. Office management of geriatric urinary incontinence. *Am J Med*. 2007; 120: 211-20.
40. Pierson CA. Pad testing, nursing interventions and urine loss appliances. *Urogynecology and Urodynamics—Theory and Practice*, 3rd Edition. Editör: Ostergard DR, Bent AE. Philadelphia, Williams and Wilkins, 1985; 243-62.
41. Ghoniem G, Stanford E, Kenton K, 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: 5-33.
42. Weidner AC, Myers ER, Visco AG, et al. Which women with stress incontinence require urodynamic evaluation? *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 20-7.
43. Orgensen L, Lose G, Anders J. One-hour pad weighing test for objective assessment of female incontinence. *Obstet Gynecol*. 1987; 69: 39-43.
44. Crystle CD, Charme LS, Copeland WE. Q-tip test in stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1971; 38: 313-5.
45. McKertich K. Urinary incontinence: Assessment in women: Stress, urge or both? *Aust Fam Physician*. 2008; 37: 112-7.
46. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, et al. Urinary incontinence and urinary tract infection: Temporal relationships in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 317-23.
47. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? *Ann Intern Med*. 1995; 122: 749-54.
48. Woodfield CA, Krishnamoorthy S, Hampton BS, et al. Imaging pelvic floor disorders: Trend toward comprehensive MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194: 1640-9.
49. Lockhart ME, Fielding JR, Richter HE, et al. Reproducibility of dynamic MR imaging pelvic measurements: A multi-institutional study. *Radiology*. 2008; 249: 534-40.
50. Panayi DC, Tekkis P, Fernando R, et al. Ultrasound measurement of bladder wall thickness is associated with the overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29: 1295-8.
51. Kuhn A, Genoud S, Robinson D, et al. Sonographic transvaginal bladder wall thickness: Does the measurement discriminate between urodynamic diagnoses? *Neurourol Urodyn*. 2011; 30: 325-8.
52. Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, et al. Overactive bladder symptoms: Do we need urodynamics? *Neurourol Urodyn*. 2003; 22: 105-8.
53. Radley SC, RosarioDJ, Chapple CR, et al. Conventional and ambulatory urodynamic findings in women with symptoms suggestive of bladder overactivity. *J Urol*. 2001; 166: 2253-8.
54. Guralnick ML, Grimsby G, Liss M, et al. Objective differences between overactive bladder patients with and without urodynamically proven detrusor overactivity. *Int Urogynecol J*. 2010; 21: 325-9.
55. Imam KA. The role of the primary care physician in the management of bladder dysfunction. *Rev Urol*. 2004; 6: S38-S44.
56. 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.

İyi Ürodinami Prensipleri

27

Cenk GÜRBÜZ, Rasim GÜZEL

Ürodinami, alt üriner sistemin depolama ve boşaltma fonksiyonlarını değerlendirme çalışmalarını tanımlayan genel bir terimdir. Ürodinamik incelemeler kapsamında üroflowmetri gibi basit bir testten, elektrofizyolojik çalışmalar ve videoürodinami gibi komplike incelemelere kadar giden birçok çalışma vardır. Herhangibir hastaya ürodinamik inceleme planlanırken sorulması gereken temel sorular vardır. Bunlardan birincisi; 'bu hastayla ilgili olarak ne öğrenmek istiyorum' olmalıdır.¹

İnvaziv (Girişimsel) Ürodinami; Herhangi bir uygun yöntemle AÜS (alt üriner sistem) 'nin fonk-

siyon ve disfonksiyonunu değerlendiren ölçümlerin tümünü tanımlayan genel bir terimdir. Ürodinami, ilişkin fizyolojik parametreleri ölçerek AÜS fonksiyonunun doğrudan değerlendirilmesine olanak tanır.

Noninvaziv (Girişimsel olmayan) Ürodinami: Kateterler yerleştirilmeden yapılan tüm ürodinamik işlemler. Örn: üroflowmetri, PVR, penis sıkma-gevşetme testi, penis manşonu, kondom kateter veya sonografiyi içerir.

Girişimsel ürodinami için hasta bilgileri ve hastanın girişimsel ürodinami için hazırlanması

Hastanın anlayabileceği şekilde Ürodinami için ICS Standart Bilgiler Broşürünün kullanılmasını önermektedir. (Ek kaynak. www.ics.com)

Ürodinami için **ICS Standart Bilgiler Broşürü içeriğine** genel bir bakış

- Ürodinami testi nedir?
- Bu testler mesane ve rektum içine kateterlerin yerleştirilmesi ve ilişkin teknik konuları içerir
- Ürodinaminin yararı nedir? Bu testler niçin yapılır?

TABLO 1. Girişimsel ve girişimsel olmayan ürodinami

Kategori	Test
Temel ölçümler*	Üroflow
İleri ölçümler (basit)**	CMG UPP
İleri ölçümler (karmaşık)**	Basınç akım videoürodinamik incelemeler

*İnvaziv olmayan

**İnvaziv olan

CMG ; Sistometri, UPP; Uretral basınç profi lometri.

- Üroodinami testinin farklı aşamaları nelerdir venasil uygulanır? (örn: üroflometri, sistometri, üretra basınç ölçümü ve basınç-akım çalışması)
- İnceleme sırasında hastanın benlik saygısı, iletişim ve konforu nasıl en üst düzeye çıkartılır? (Bu açıdan ne yaparsınız ve sunarsınız?)
- İnceleme sonrasında oluşabilen semptomlar ne anlama geliyor, nasıl üstesinden gelinebilir veya önlenbilir? Örn. hafif bir rahatsızlık hissi, sık işeme, dizüri ve hematüri oluşabilir ve ara sıra idrar yolu enfeksiyonu gelişebilir.*
- İncelemenin süresi, donanımın ilgili kısımlarının sterilizasyonu, "enfeksiyonların" olmaması
- Test hastayla etkileşim içinde yapılır. Hastayla iletişim testin gerekli bir bileşenidir.
- Hasta testten önce ne yapmalı? (örn: üroflow için mümkünse mesanesi dolu, ancak bağırsakları boş halde gelmelidir)
- Testten önce hastanın ilaca devam edip etmeyeceği veya testten önce belirli bir önem bellli bir takım ilaçları kullanıp kullanmayacağı belirtilmelidir.
Not: Bu husus örn: ilaç kullanımını işaretleyerek veya istek yapan kişinin yazılı direktifleri ile bireyselleştirilmelidir.
- Hasta testten sonra ne yapmalı?
 - Örn: hastanın üretra iritasyonunu hızla gidermesi için ilaveten hemen 1/2-1 litre sıvı alarak hemen işemesi sağlanmalı.

- Testten sonra olağan aktivitelerin yapılmasına izin verilir.
- İdrar yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları nelerdir ve ortaya çıkarsa hangi önlemler alınacak?

ÜRODİNAMİK DEĞERLENDİRME

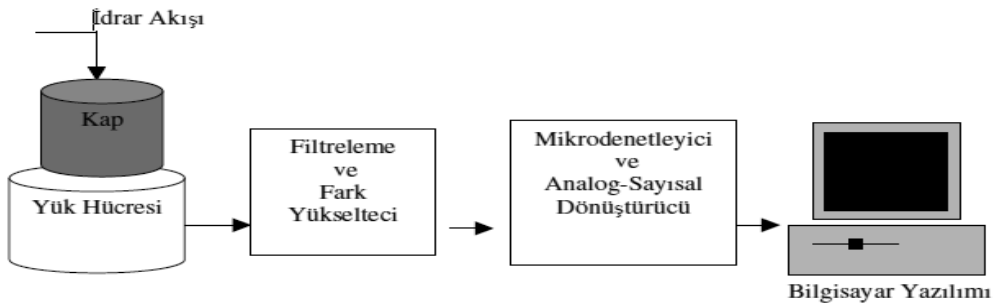
İnvazif olmayan testler

Postvoiding Rezidüel İdrar Tayini (PVR)

PVR günümüzde üriner kataterizasyondaki potansiyel enfeksiyon ve üriner travma komplikasyonları nedeniyle ultrasonografi ile ucuz ve non-invaziv bir yöntem olarak uygulanabilmektedir. PVR'nin 50 ml. ve üzerinde olduğu hastalarda MÇO tanısı için sensitivitesi %69-72, spesifitesi %42-48 olarak bildirilmektedir.^{2,3,4}

Üroflowmetri

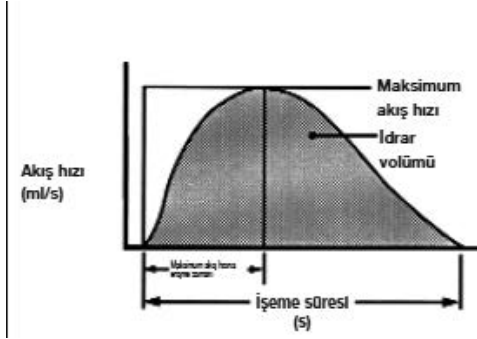
Üroflowmetri ile ml/s cinsinden zamana karşı idrar akım ölçümü yapılmaktadır. İdrar akış hızının ölçülmesi için kullanılan iki temel yöntem ağırlık ölçümü ve doğrudan akış hızı ölçümüdür. Ağırlık ölçümüne dayalı üroflowmetri, yük hücreleri kullanılarak uygulanmaktadır. Ağırlık bilgisi, sinyal kosullandırıcı devreler ile yeterince hassas elde edilmekte ve sayısallaştırılarak bilgisayar ortamına aktarılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Ağırlık ölçümüne dayalı üroflowmetri.

* Yerel durumlar ve yönetmeliklere bağlı olarak makul bir hastanın bilgilendirilmesi beklenebilen yan etkileri ve görüme sıklıklarını da standart bir yaklaşım olarak listeleyin.

TABLO 2. Üroflowmetri parametreleri ve normal akım hızları



Cinsiyet	Yaş	Q maks
Erkek	<40	>22 cc/sn
	40-60	>18cc/sn
	>60	>13 cc/sn
Kadın	<50	>25 cc/sn
	>50	>18 cc/sn

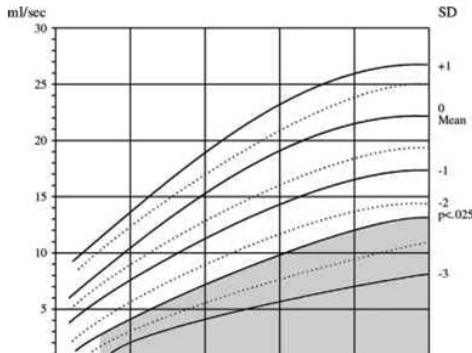
İkinci yöntem, idrar akısı ile bir pervanenin dönüşünü sağlamak ve pervane dönüş hızını ölçmektir. Daha çok su sayaçlarında kullanılan yöntemin benzeri olan bu yöntemde, idrar akış hızı bilgisi, pervanenin birim zamandaki tur sayısı bulunarak elde edilmektedir. Sistemin bilgisayar kısmı birinci yöntemle benzer biçimdedir.

Üroflowmetrik çalışmalarda incelenen temel parametreler maksimum akım hızı, ortalama akım hızı ve işenen idrar hacmi ile eş zamanlı post-miksiyonel residüel idrar ölçümüdür.

İşlem odasının kişinin rahat edeceği ve anksiyete hissetmeyeceği bir şekilde düzenlenmiş olmalıdır. Üroflowmetrik incelemenin anlamlı kabul edilebilmesi için minimum 150cc lik bir işeme volümünün olması genel kabul görmüş bir bilgidir. Aşırı sıkıştırılmış mesanede sonuçların yorumlanması güçleşebilir. Ölçülen parametreler Tablo 2 de özetlenmiştir ve yaşa göre beklenen maksimum akım hızları belirtilmiştir.

En yüksek akış hızı veya ortalama akış hızı değerleri ve hastaların yaşları kullanılarak istatistiksel çalışmalar yapılmış ve nomogramlar geliştirilmiştir. Akış hızının yaş grupları için kabul edilebilir değer aralıklarını veren nomogramlardan en sık kullanılanları Bristol ve Siroky nomogramlarıdır. (Şekil 2)

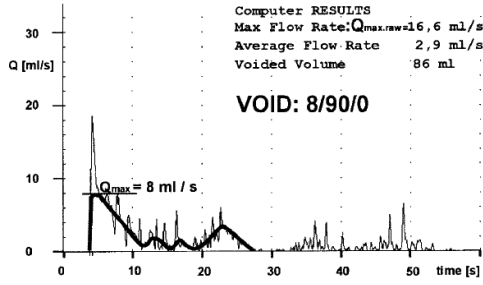
İdrar akımı işeme eyleminin son evresi olup, detrüsrör fonksiyonu, mesane boynu açılması ve üretral iletim hakkında toplam bir bilgi vermektedir. Üroflow grafiğinde, düşük akış hızı tespit edildiğinde, nedeninin birden fazla olması mümkündür. Akım düşüklüğü hem Mesane Çıkım tıkanıklığında hem de ve detrüsrör yetersizliğinde azalmakta ve ayırıcı tanıda kullanılamamaktadır. Üroflowmetrideki bir başka problem ise maksimum akım hızı için ideal bir referans değer bulunmamasıdır.⁵



Şekil 2. Siroky Nomogram ; X eksenı akım hızı, Y eksenı Miksiyon hacmi ve artık idrarı temsil eder. Gölgele alanda kalan kısımdaki değerler normal erkek popülasyondaki erkeklerin % 2.5 ünden azını temsil eder.

Raporlar standart formatta dökümanite edilmelidir

- İŞEME: Qmaks/ işenen hacim/ Artık İdrar (Şekil 3)



Şekil 3. Düzeltilmiş Maksimum İdrar akım Hızı. Otomatik ya da elle ani, tek seferlik yükselti saptanan Q maks değeri artefakt olarak kabul edilir. (q maks/raw olarak raporlanıp düzeltilmiş Q maks raporda belirtilir.

İnvaziv (Girişimsel) Ürodinami

İşlemden önce sıvı kısıtlaması, İşlemin yapılacağı sıvının oda sıcaklığı veya vücut sıcaklığında olması, Mahremiyete önem verilen ve rahat, doğala yakın bir ortamda işlemin yapılması tavsiye edilmektedir.

Hasta Hazırlığı

İşeme günlük; 1-3-7 günlük mesane günlüklerinin olması tavsiye edilmektedir.

Çizelge içeriği; İdrar sıklık- sıklık ve hacim- idrar günlüğü

İdrar yolu enfeksiyonu ekarte et (edilemezse baskıla)

Antibiyotik profilaksi (Kardiak protez, Ortopedik protez, Genitoüriner protez, Pace maker kullanımında endike olup diğer durumlarda kişiye özeldir).

İşlem sırasında

Pozisyon; Supin- Oturma – Ayakta olabilir.

Kullanılacak Malzemeler

Tek lümen ve ya Çift lümen uretral kateter (6fr- 8 Fr) kullanılabilir.

Rektal kateter balonlu (delikli veya deliksiz), balansuz olabilir.

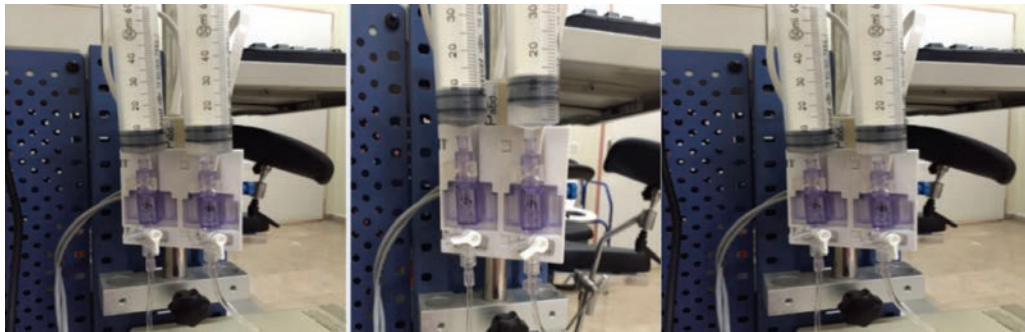
İnfüzyon Sıvısı; Serum fizyolojik ile yapılabilir İnfüzyon sıvısı Oda ısısı veya Vucut ısısında tercih edilir. Dolum Hızı – 10-100 cc /dk / Vucut ağırlığının ¼ ü tavsiye edilir

EMG probları eklenebilir. Videoürodinami yapılacaksa serum fizyolojik içerisinde radyoopak madde ilave edilir.

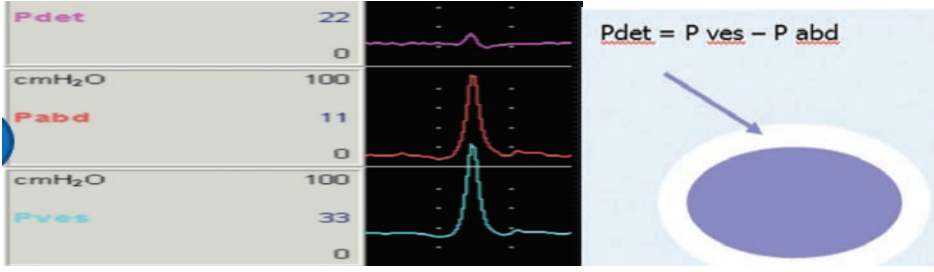
İşleme başlamadan önce Basınçların sıfırlanması

Kateterler yerleştirildikten sonra havalı kateter kullanımında içeride hava olmama dikkat edilmelidir.

Transdusere bağlantı yapıldığında öncelikle YIKAMA (Flushing) yapılmalı. Simpsis pubis hizasında olan transducer musluk yönü kapalı pozis-



Şekil 4. Sıfırlama İşleminin (SET ZERO) yapılması. Hastanın değil atmosferik basıncın sıfırlanması önemlidir. Bu şekilde verilen değerlerde standard oluşturulabilir.



Şekil 5. Öksürtme manevrasıyla abdominal ve vesikal kateterde eşit yükselme. Burada beklenen Pdet basınçta etkilenmeme ya da minimal değişiklik.

yonu getirilerek ATMOSFERİK basıncın sıfırlanması sağlanmalıdır. Ardından musluk yönü açılarak mesane ve rektum basınçları ölçülür. Her hastanın kendine ait bir değeri mevcuttur (Şekil 4).

Ürodinamik incelemeler sırasında basıncın doğru ve yüksek kaliteli bir şekilde iletilmesi önemlidir. Ürodinamik incelemelerin kaliteli olmasını sağlamak amacıyla Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından karşılanması gereken üç tane kalite kontrol önerisi yayınlanmıştır. Bu öneriler⁶:

- Dinlenme sırasındaki abdominal (Pabd), vezikal (Pves) ve detrüsr (Pdet) basınçlarının normal aralıkta olması

Supin pozisyondayken 5-20 cmH₂O

Hasta otururken 15-40 cmH₂O

Hasta ayaktaiken 30-50 cmH₂O olarak kabul

- Abdominal ve vezikal basınçlarında konuşma ya da nefes almayla oluşan minör varyasyonların benzer olması ve bu varyasyonların detrüsr basıncına yansımaması (Şekil 5)

- Abdominal ve vezikal basınçların eşit olarak etkilendiğini göstermek için her 1 dakikada ya da 50 ml dolumda hastanın öksürtülmesi ve öksürtme işleminin işleme öncesi ve sonrasında tekrarlanması, şeklindedir.

ICS önerilerinin uygulanmadığı durumlarda çeşitli artefaktlar oluşabilmektedir. Oluşan bu artefaktlar sonucunda değerlendirme yapmak zorlaşabilmekte ve klinisyenin incelemeyi hatalı değerlendirme olasılığı artmaktadır. Ekipmanlara bağlı olan ve olmayan artefaktları en aza indirmek ve basınç iletiminin kaliteli şekilde olmasını sağlamak; traselerin doğru yorumlanma oranlarını

arttırır ve olası patofizyolojik durumların net tanınmasını sağlar.⁷

Ekipmana Bağlı Artefakt tespiti

Zayıf Basınç İletimi ve Canlı Sinyalin Kaybı

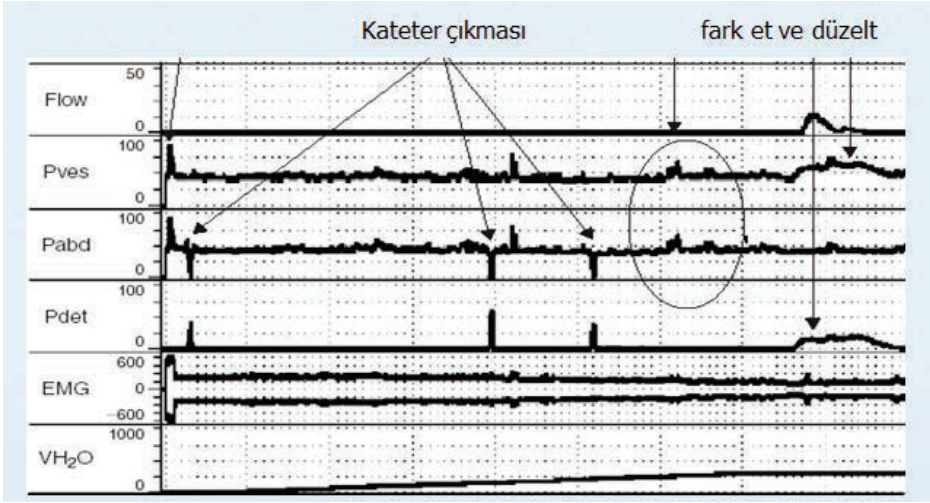
Su ile çalışan sistemlerde sıklıkla enjektördeki ile basınç transdüserindeki arasındaki tıpa açılır veya basınç transdüseri ile kateter ucu arasında hava kabarcığı kalmıştır. Kateterin bükülmesi ya da tıkanması, vezikal kateterin mesane duvarına dayanması ve vesikal kateterin üretraya kayması gibi durumlar da tüm ürodinami sistemlerinde görülebilecek nedenlerdendir⁸

Çözüm; Etkilenen kateter yeniden yıkanarak olası hava kabarcıkları ortadan kaldırılmalı ve kateterde herhangi bir sıvı kaçığı olup olmadığı kontrol edilmelidir.

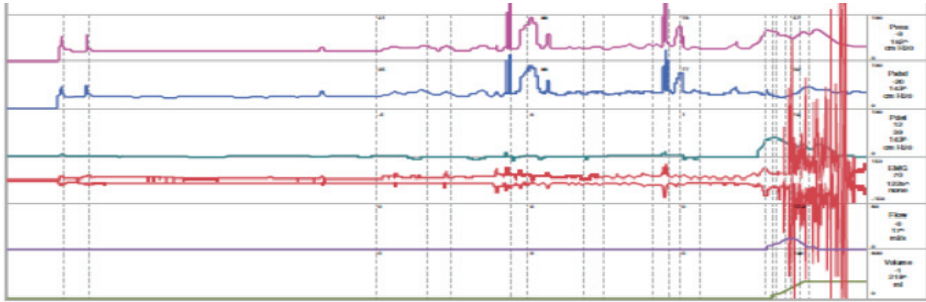
Kateterin Çıkması

Sıklıkla işleme fazında görülen bir sorundur. Hastaların yaklaşık %10'unda vezikal kateter çıkabilir. Rektal kateter çıkması daha nadir olup farkedilip düzeltilmesi gereklidir. Kateterin çıkmasını takiben Pves trasesindeki canlı sinyal kaybolur ve Pdet ani ve dramatik olarak düşer (Şekil 6).

Çözüm; Kateterin çıktığı durumlarda önemli olan testin tamamlanıp tamamlanmadığıdır. Eğer test tamamlanamadıysa kateter yeniden takılarak işlemin tekrarlanması gerekir. Kateter tespitleri tekrar gözden geçirilmelidir.



Şekil 6. Kateter çıkması



Şekil 7. Emg Prob ıslanmasına bağlı okumama.

EMG Prob çıkması yada ıslanması

Perine bölgesine doğru yerleştirilen ve topraklaması yapılmış olan probun ıslanma yada çıkması durumunda işleme fazında EMG aktivasyonu olabilir. (Şekil 7).

Ekipmana Bağlı olmayan Artefakt tespiti

Test Sırasında Pabd'de Düşüş

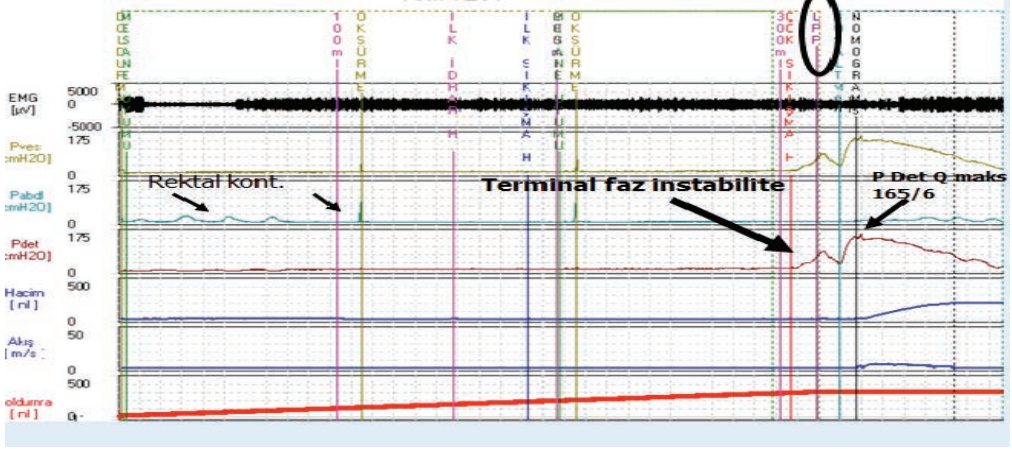
Testin başlangıcında kalibrasyonun düzgün bir şekilde yapılmasına rağmen inceleme sırasında abdominal basıncın negatife düşmesi sık gözlenen bir durumdur. Hastanın test başladıktan

sonra gevşemesi, abdominal basıncın azalması, abdominal kateterin yerinden oynaması, yerinden çıkması veya tıkanması, kateter içerisinde hava kalması ya da kateterin aşırı şişirilmesi gibi nedenlere bağlı olarak Pabd negatifleşebilir.

Rektal Kontraksiyonlar

Hastanın rektumunu sıkması sonucu oluşurlar (Şekil 7A). Pabd trasesinde bir basınç yükselmesi gözlenirken Pves'de herhangi bir değişiklik gözlenmez (Şekil 8).

Artefaktların oluşum mekanizmalarını ve bu artefaktlara bağlı olarak traselere yansıyan dalga-



Şekil 8. Rektal kontraksiyonlara bağlı P detrusor basınç azalması.

ları bilmek testin doğru yorumlanmasının önemli bir basamağını oluşturmaktadır.

İyi kalitede ürodinami grafiğinin okunmasında dikkat edilecek konular

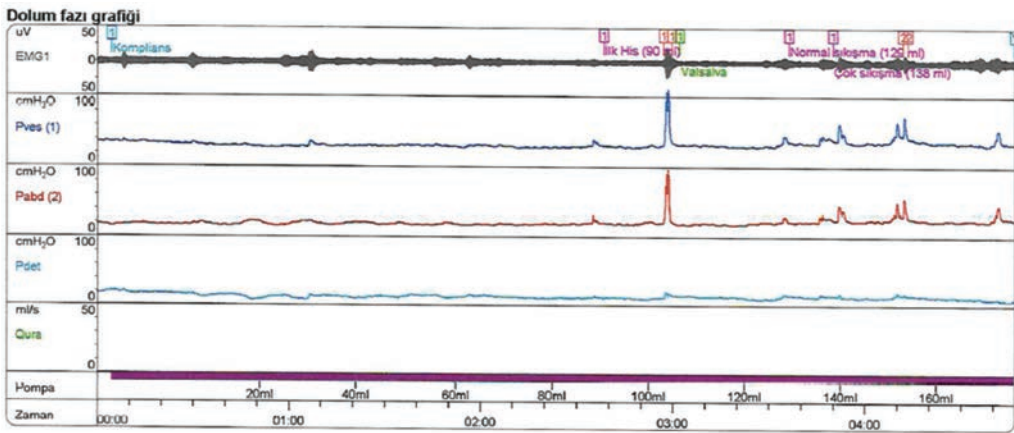
İşlem başlangıcında başlangıç basınçlarının fizyolojik değerde olması

Sinyal canlılıklarının ve basınç iletimlerinin doğruluğunun kontrol edilmesi

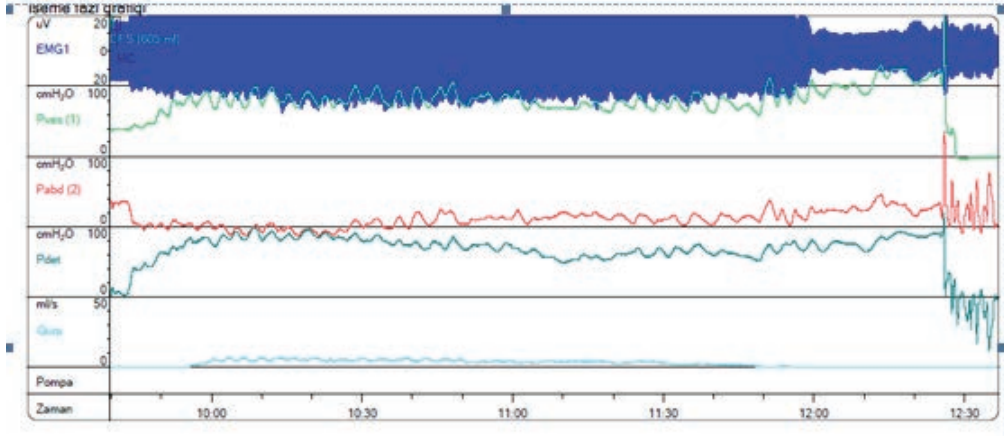
Artefaktların etiketlenmesi

Dolum fazında raporda olması beklenen değerler;

5 C (Contractions, Compliance, Coarse sensation, Continence, Cystometric capacity) olarak özetlenebilir. Bu değerler; Detrusor aşırı aktivitesi varlığı ya da yokluğu, idrar hislerinin özellikle ilk idrar hissini kaç cc de olduğu, valsalva veya diğer manevralarla kaçırma basınçları tayini indirekt olarak sfinkter yeterliliği ilgili bilgi verecektir. Sistometrik kapasite boşaltım komutu verilmeden önceki hacim olarak belirtilir. (Şekil 9)



Şekil 9. İlk idrar his 90 cc (hipersensitif lehine), sistometrik kapasite 138 cc (fonksiyonel hacim azalmış lehine), detrusor aşırı aktivite saptanmadı, valsalva ile manevra yaptırılmış ve kaçırma basıncı rapor edilmemiş (sfinkter kompetansı normal), komplians normal (her 40cc artışta detrusor basıncın 1-2 cm h20 artması normal kabul edilebilir bu grafikte detrusor basınç değişimleri normal izleniyor).



Şekil 10. 605 cc de işeme komutu verilmiş. P abd beklendiği üzere düşmüş ancak Emg de beklenen düşme olmamış (detrusor sfinkter koordinasyonu bozuk). Detrusor basınç 100 cm H₂O ya ulaşmasına rağmen düşük akımda bir işeme oluşmuş. Pdet Q maks 100/5 ve PMR 120 olarak tespit edilen hastada Detrusor sfinkter koordinasyon bozukluk ve obstrüksiyon lehine bulgular raporlandı.

Boşaltım fazında raporda olması beklenen değerler; 4C (Contractility, Coordination, Complete emptying, Clinical obstruction) olarak özetlenebilir. Bu değerler; Detrusor kasılma yeterliliği, detrusor sfinkter koordinasyonu, tam boşaltım, mesane çıkım obstrüksiyon varlığı ya da yokluğu ile ilgili sayısal değerler olacaktır. (Şekil 10)

Sonuç

Ürodinamik incelemeler, üroloji pratiğinde sıklıkla kullanılan ve alt üriner sistem patolojilerinin tanısını koymada klinisyene oldukça yardımcı olan tetkiklerden biridir. Bu nedenle ürodinamik incelemeler sırasında oluşan fizyolojik ya da patolojik dalgalara kadar oluşan artefaktları da bilmek önemlidir. İşlemin esas amacı hastanın şikayetlerini taklit edebilme ve bunları grafiksel / sayısal dökümanete etmektir. Semptomlarla uyumlu olmayan çalışmalarda işlemin ardışık tekrarı gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB. Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol 2012;188:2464-72

2. Oelke M, Kirschner-Hermanns R, Thiruchelvam N, Heesakkers J. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. NeuroUrol Urodyn. 2012; 31(3):322-6.
3. Oelke M, Höfner K, Jonas U, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, post-void residual urine, and prostate volume. Eur Urol 2007; 52(3): 827-34.
4. Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. Br JUrol 1979; 51(2):129-34.
5. Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB, et al; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. J Urol. 2012;188(6 Suppl):2464-72.
6. Schafer W, Abrams P, Liao L, et al. Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure flow studies. NeuroUrol Urodyn 2002; 21:261-74.
7. Abrams P; Urodynamics. London: Springer Verlag; 2006.
8. Hogan S, Gammie A, Abrams P; Urodynamic Features and Artefacts. NeuroUrology and Urodynamics 2012;31:1104-17.

Ömer GÜLPINAR

GİRİŞ VE TANIM

Aşırı aktif mesane (AAM) Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society – ICS) tanımlamasına göre; kanıtlanmış bir enfeksiyon veya metabolik etioloji olmaksızın kişide idrar kaçırma (İK) ile birlikte olan ya da olmayan sıkışma hissi bulunması ve bu duruma genellikle sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik etmesidir. AAM’de temel semptom olan ani sıkışma hissi (urgency), ICS tarafından güçlükle ertelenebilen ani idrar yapma isteği olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda idrar kaçırma korkusu da dikkate alınması gerekir. Bu korku bir çok AAM hastasında mevcuttur. AAM aslında bir hastalık olmaktan ziyade, semptomların bir araya gelmesi ile oluşan bir “sendrom” dur. Bu nedenle, tanısında da, ileride daha ayrıntılı olarak değinileceği üzere bazı kriterlerin dahil edilmesinden ziyade, “dışlanması” önem arz eder. Bunun nedeni ise ana semptom olan sıkışma ve diğer semptomlar olan sık idrara çıkma ve noktürinin alt üriner sistemle ilgili olanlar başta olmak üzere diğer sistemlerle ilgili sorunlarda da görülebmesidir. “İdiyopatik” AAM teriminin zaman zaman yanlış olarak tıbbi bir terim olarak kullanıldığını görmekteyiz. Bunun nedeni, birçok hastalığı dışlayarak ortaya koyduğumuz AAM’nin zaten idiyopatik bir durum olmasıdır.

Yapılan çalışmalarda AAM prevalansı %7 ile %26 arasında değişmekte olup yaklaşık %17 ola-

rak kabul edilebilir. Prevalansın cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; farklı çalışmalarda erkeklerde %7-%27, kadınlarda %9-%43 arasında değişen oranların bildirildiği görülmektedir. Ülkemizde bu konuda topluma dayalı olarak yapılmış olan en kapsamlı çalışmada Zümrütbaş ve ark. tarafından bu oran toplamda %29.3 (erkeklerde %20, kadınlarda %35.7) olarak bildirilmiştir. Ana semptom olan “sıkışma”, bu grubun %62’sinde haftada bir ya da daha sık olarak görülmektedir. AAM saptanan erkeklerin üçte biri, kadınların ise üçte ikisinde sıkışma tipi idrar kaçırma görülmektedir. AAM semptomlarının her iki cinsten de yaşla birlikte arttığı bilinmektedir.

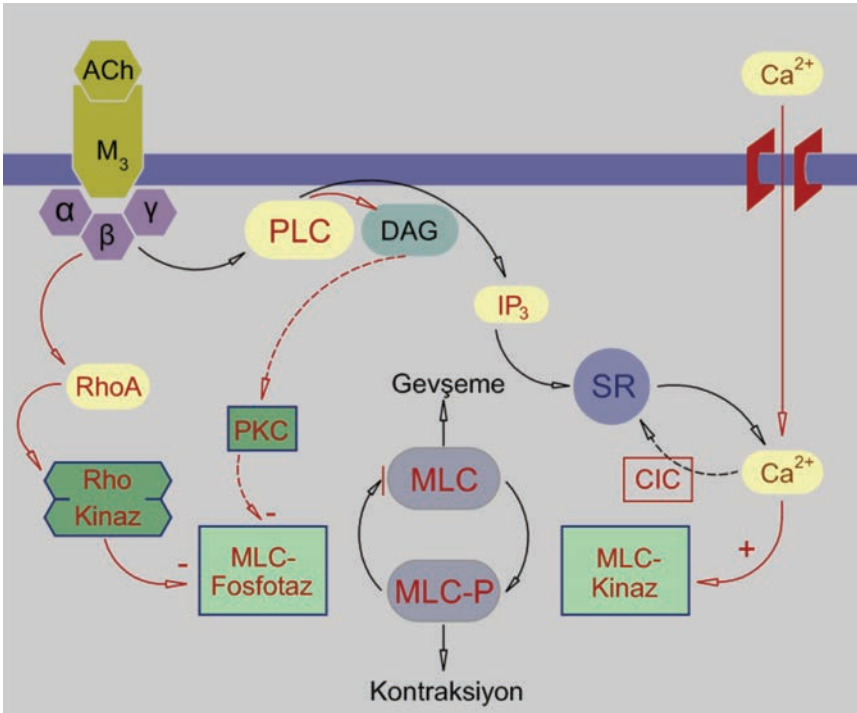
AAM’nin kişi ve toplum sağlığı açısından bir de maliyeti söz konusudur. Beş Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada AAM’nin sağlık sistemine 2000 yılındaki maliyetinin 4.2 milyar € olduğu ve 2020 yılında bu rakamın 5.2 milyar € olmasının beklendiği belirtilmiştir. AAM’nin maliyetini yalnızca parasal olarak ifade etmek doğru değildir. Hastalığın tanı ve tedavisi gibi doğrudan maliyetleri dışında, neden olduğu idrar kaçırmaya bağlı cilt iritasyonu, üriner enfeksiyon, tuvalete yetişmeye çalışırken özellikle geceleri düşme ve buna bağlı kırıklar, hemşirelik bakımı, hastane maliyetleri de buna eklenebilir. Bunun dışında manevi maliyet olarak da nitelendirilebilecek ve kişiyi olumsuz olarak etkileyen birçok soruna neden olmaktadır. Örneğin; genel toplumda depresyon oranı yaklaşık %8,6

iken AAM'li idrar kaçırma yakınması olanlarda bu oran %30'dur. Hastalar AAM tedavi edilmediğinde antidepresan ilaç dozunu artırmaktadırlar. Bu hastalar ayrıntılı olarak sorgulandığında; %74.3'ü tüm olumsuzluklara rağmen bu hastalıkla birlikte yaşamayı öğrendiklerini, %67.7'si yaşlanmanın doğal bir süreci olduğunu, %20-30'u günlük sosyal aktivitelerinin bozulduğunu, %21'i toplantılara katılmadıklarını, %3'ü işini değiştirdiğini veya işlerinden kovulduklarını, daha erken emeklilik kararı aldıklarını ifade ediyorlar.

MESANE FİZYOLOJİSİ

İnsanlarda normal mesane kontraksiyonu genel olarak detrusor kasının muskarinik reseptörlerinin stimülasyonu ile olur. (Şekil 1) Ancak atropine dirençli (non-adrenerjik, non-kolinerjik-NANC) kontraksiyonlar insan detrusorunda da gösterilmiştir ve ATP'ye bağımlı gerçekleştiği düşünül-

müştür ATP, 2 purinerjik reseptör ailesi üzerinden etki eder; bir iyon kanal ailesi(P2X) ve bir G protein bağlı reseptör ailesi (P2Y). 7 P2X ve 8 P2Y alt tipi gösterilmiştir. Çalışmalar çeşitli türlerde (tavşan, kedi, fare ve insan) birden çok purinerjik aktivite edici reseptörü göstermiştir. İmmunohistokimyasal çalışmalar fare detrusor kas hücre zarında ve mesane vasküler düz kasında P2X1 reseptörlerinin dominant olduğunu göstermiştir. ATP için aktive edici reseptörler parasempatik ganglionlarda, afferen sinir uçlarında ve ürotel hücrelerinde bulunmaktadır. P2X3 immunohistokimyasal çalışmalarda mesane duvarında ve üreter subepitel afferen sinir pleksusunda gösterilmiştir. P2X3 "knockout" farelerde mesane dolumuna bağlı afferen aktivite belirgin azalmış bulunmuştur. Bu veri primat olmayan memeli mesanesinde purinerjik reseptörlerin mekanosensör sinyal mekanizmasında görev aldığını göstermektedir.

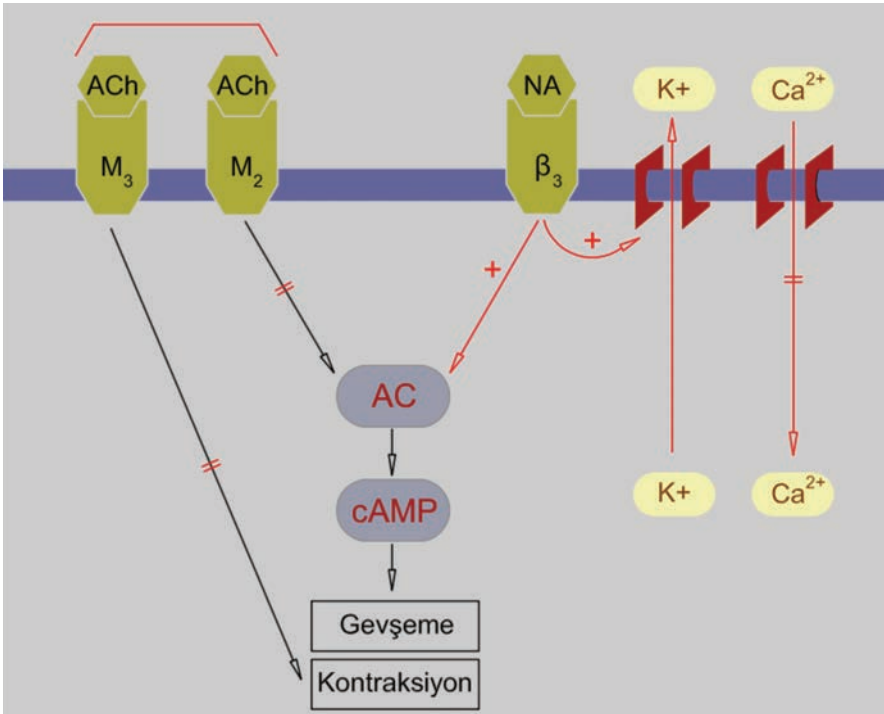


Şekil 1. M3 aracılı detrusör kontraksiyon yolları. M3 reseptörleri aracılığıyla PLC stimüle olarak intraselüler Ca++ konsantrasyonunun artması ve Rho kinaz aktivasyonu, detrusor kontraksiyonundaki temel yollardır.

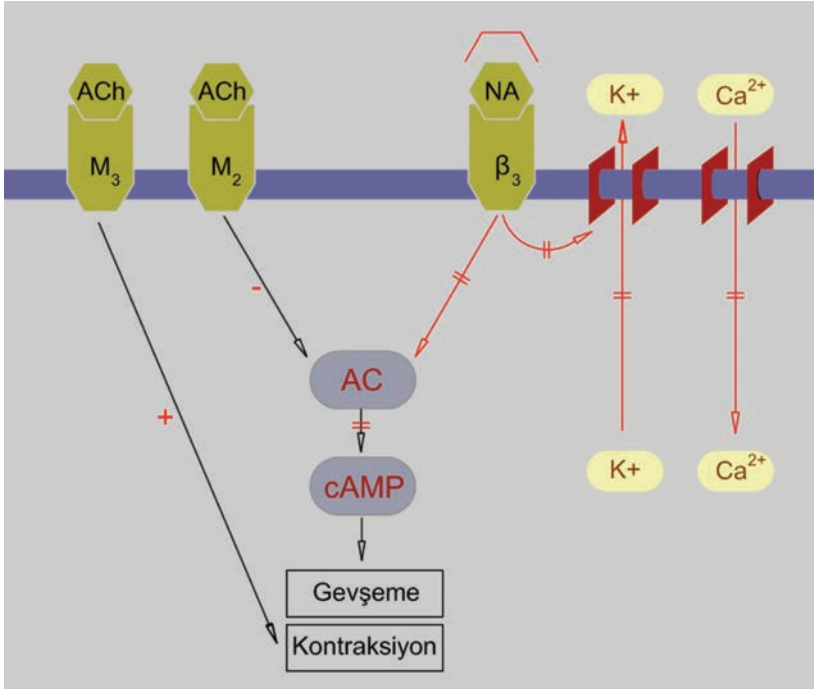
Ach 2 çeşit reseptör üzerinden etki eder; nikotinik ve muskarinik reseptörler. Nikotinik reseptörler nöronlar arası ve nöron-iskelet kası arası sinyal iletimini sağlarken, muskarinik reseptörler, parasempatik sinirler ile detrusor kası arası sinyal iletimini sağlar. Mesanede Ach endojen salınımı yalnızca parasempatik sinirlerden kaynaklanmakla beraber aynı zamanda ürotelyumdan da salınır. İnsanlarda ve diğer memelilerde 5 adet muskarinik reseptör subtipi gösterilmiştir ve M1-5 olarak adlandırılmıştır. Yapısal özellikleri ve sinyal iletim yolları göz önüne alındığında muskarinik reseptör subtipleri 2 gruba ayrılabilir; M1-3-5 ve M2-4. M1-3-5, pertussis toksin insensitif Gq protein üzerinden fosfolipaz C(PLC)'yi stimüle eder ve intraselüler Ca düzeyi artar. Bunun üzerine protein kinaz C(PKC) aktive olur. M2-4 ise pertussis toksin sensitif Gi proteinler üzerinden adenil siklaz inhi-

be eder ve çeşitli iyon kanallarını modifiye ederek etki eder. Her ne kadar revers transkriptaz PCR gibi sensitif teknikler her 5 reseptörün mRNA'larını tespit etse de, protein düzeyinde çalışmalar, örn radioligand bağlanma gibi, mesanede (M2 baskın olmak üzere) yalnızca M2 ve M3 reseptörlerini saptamıştır. Kronik spinal kord transeksiyonu olan AAM farelerde muskarinik mekanizma(M3 reseptör) upregüle olmuş görülmektedir.

Mesane muskarinik reseptörlerin çoğunluğu detrusor düz kasındadır. Her ne kadar M2 reseptör çok daha fazla olsa da, fizyoloji koşullar altında kasılma fonksiyonu gelen olarak M3 aktivitesi ile olur. Knock-out farelerdeki çalışmalar bu sonuçları desteklemektedir. Fizyolojik koşullar altında M2 aracılı kontraksiyon zayıftır ve genel olarak β -adrenoreseptör aracılı gevşemeyi inhibe ederek etki eder (Şekil 2-3).



Şekil 2. Depolama fazında parasempatik sistem inaktif, sempatik sistem ise aktiftir. Sempatik sistem aktivasyonu ile deşarj olan NA, B3 reseptörleri aktifler; adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP seviyesi yükselir ve detrösör kasılması inhibe olur, ayrıca B3 aktivasyonu K kanallarını açarak hiperpolarizasyona neden olur.



Şekil 3. İşeme fazı esnasında parasempatik sistem aktivasyonu ile Ach salınır; M2 reseptör aktivasyonu ile adenilat siklaz inhibe edilir, cAMP seviyesi düşer ve gevşeme inhibe edilir; M3 reseptör aktivasyonu ile direkt olarak detrusör kontraksiyonu sağlanır.

PATOFİZYOLOJİ

Ani sıkışma hissi gibi subjektif semptomların değerlendirilmesinde hayvan modelleri oluşturmak zordur. Bu bakımdan AAM patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda farklı hipotezler bulunmaktadır.

Detrüsör Aşırı Aktivitesi Hipotezi: Daha çok kabul gören hipotez afferent sinirlerin sensitize olarak inhibitör mekanizmaların devre dışı kalması ve primitif işeme reflekslerine benzer kasılmalarla ortaya çıkan detrüsör aşırı aktivitesidir (DAA) Patofizyolojiyi nörojenik olarak açıklayan bir hipotezdir. Bu duruma neden olabilecek birkaç mekanizma bulunmaktadır. Birincisi, beyin hasarında suprapontin inhibisyon ortadan kalkarak DAA ortaya çıkabilir. İkincisi, spinal korda aksonal yollardaki hasarlanmalar ilkel mesane reflekslerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Üçüncüsü sinaptik

plastisite; sakral aktivitenin yeniden düzenlenmesiyle mesane afferent C-lifleri ile tetiklenebilen yeni refleksler ortaya çıkarır. Son olarak, mesane-deki periferik afferent sinir uçlarında duyarılılaşma DAA'yı ortaya çıkarabilir.

Myojenik Hipotez: Mesane duvarında spontan uyarılabilirliğin ortaya çıkması ve aktivitenin hücreler arası bağlantılar vasıtasıyla mesaneye yayılarak eş zamanlı kontraksiyonların gelişmesi miyojenik hipotezin temelini oluşturur.

Aşırı Aktif Mesane ve Detrüsör Aşırı Aktivitesinde Afferent Sinirsel Mekanizmalar: Afferent sinir uçları mesane duvarında yaygın halde ve özellikle epitelyum altındaki destek dokusunda yoğun olarak bulunmaktadır. Afferent sinir uçları mesane mesanein gerilmesine fizyolojik olarak duyarlıdır. Ancak bazı kişilerde bu fizyolojik duyarlılık impulslara karşı aşırı hasssiyet kazanarak

afferent aşırı duyarlılık haline dönüşebilir. Böylece yüksek mesane hacimlerinde görülen işeme impulsları düşük mesane hacimlerinde ortaya çıkmaya başlar. Benzer şekilde yine mesane duvarında hücreler arasındaki ilişkide rol oynayan ve detrüsör kasılmasında aracılık eden nörotransmitter salınımı da düşük hacimlerde artış gösterir ve patolojik tablonun oluşmasında katkı sağlar.

Aşırı Aktif Mesane Patofizyolojisinde Tamamlayıcı Hipotez: AAM ve DAA'de işeme sikluslarına katkıda bulunan faktörleri daha iyi anlamayı amaçlar. Üç farklı hipotez vardır

1. Mesane içi basınç değişikliği olmaksızın normal veya artmış dolum duygusu oluşması, detrüsör basıncında bir değişiklik olmaksızın normal veya aşırı işeme isteğinin oluşmasıdır. Bu durum lokalize kasılmalar sonucunda ortaya çıkabilir. Lokalize kasılmalar mesane duvarının sadece bir kısmında ortaya çıkmakta ve mesane basıncında herhangi bir artışa neden olmamaktadır. Mesane dolumunda afferent sinirler tarafından algılanan küçük değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu kasılmalar 'micromotions' olarak adlandırılır.

2. İkinci hipotez, miyojenik hipotezi açıklamaya çalışmaktadır. Lokalize kasılmaların kas hücreleri arasındaki bağlantılar arıcılığı ile yayılması senkronize kasılmalara neden olmaktadır. Tamamlayıcı hipotez yayılım yollarını interstisyel hücre ağıları, sinirsel uyarılma ve ürotelyum olarak genişletmektedir. Lokal değişikliklerin düzeyi ve yaygınlığının boyutları etkilenen hastalarda AAM, DAA veya her ikisinin gelişip gelişmeyeceğini belirirler.

3. Tam mesane boşaltımı; mesanenin tam boşaltılması detrüsör kasının yeterli düzeyde kasılmasına bağlıdır. Bu kasılma miyovezikal pleksusun detrüsör kasılmalarını düzenlemesiyle oluşur. Mesane afferent sinirlerinden myovezikal pleksusa olduğu varsayılan geribildirim mekanizması kasılmanın yeterli düzeyde devam etmesini sağlarken, bu geribildirim mekanizmasını bozan bir etken artmış postmiksiyonel rezidüye nerden olabilir

Tamamlayıcı hipotezde en önemli faktörler uyarılma seviyesi ve bu uyarının miyovezikal pleksustaki yayılma düzeyidir. Mesane dolumu esna-

sında her iki faktörde minimal düzeydedir. Yayılma düzeyinin tek başına artması asemptomatik DAA'ya neden olurken, her iki faktörün birlikte artması semptomatik DAA' neden olur.

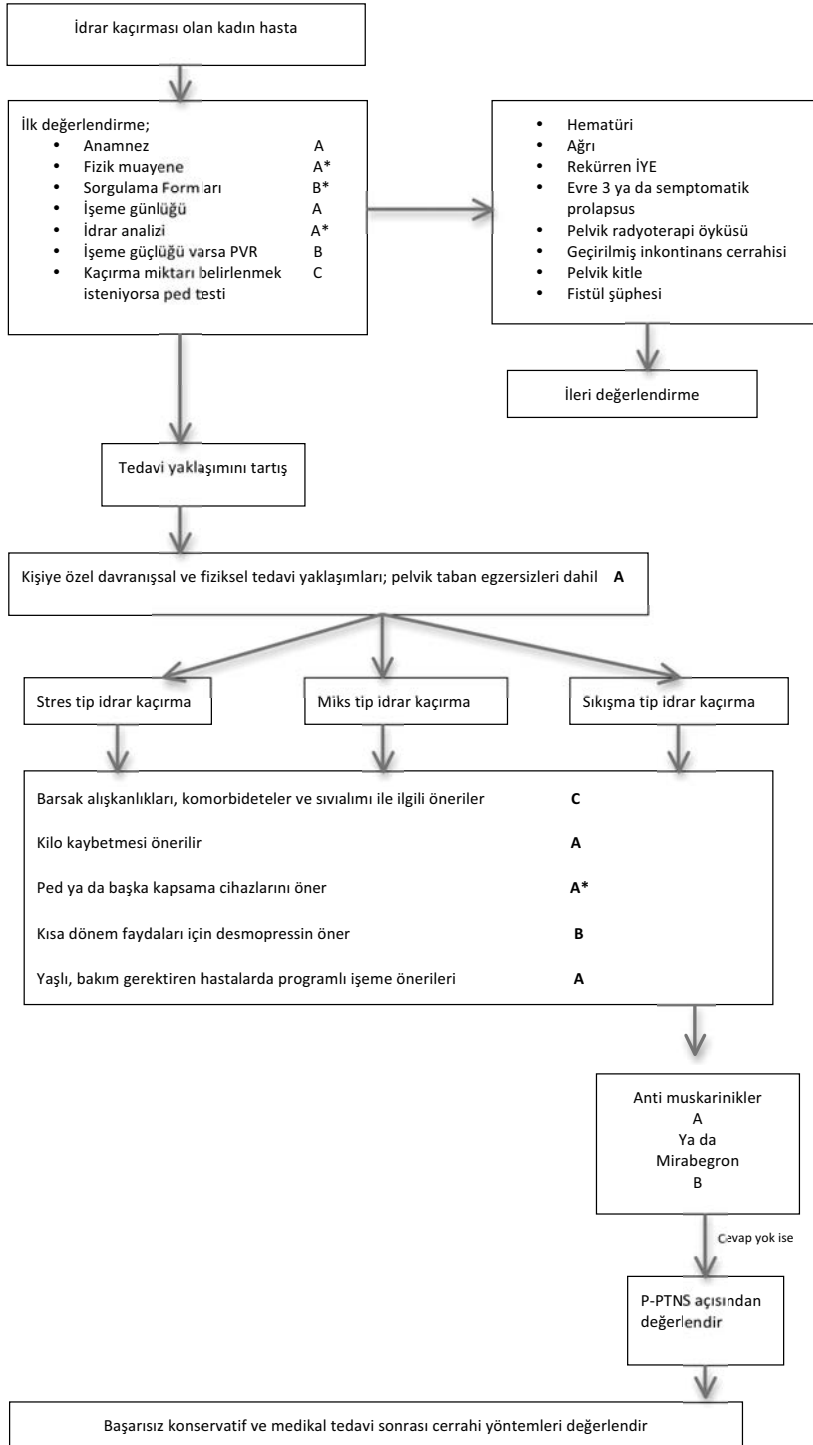
Hastanın Değerlendirilmesi

AAM tanısı koymak için tama tam bir öykü, fizik muayene ve tam idrar analizi genellikle yeterli olabilir. Ancak bazı olgularda daha ileri tanı teknikleri uygulamak gerekebilir. Avrupa Üroloji Derneği(AÜD) idrar kaçırma kılavuzunda kılavuzunda kadın ve erkeklerdeki idrar kaçırma ile ilgili tanı ve tedavi algoritmi şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.

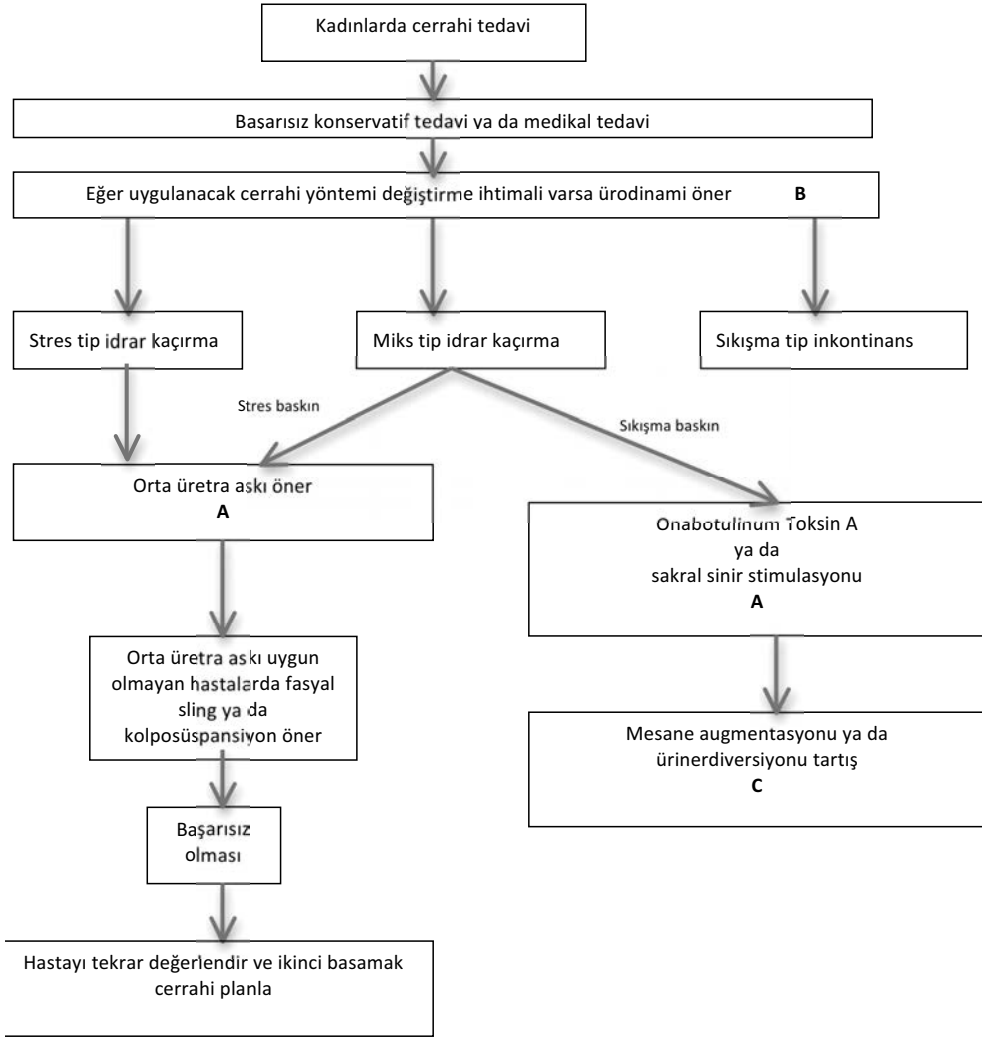
Hikaye

AAM semptomatik bir tanıdır ve en önemli semptomu karşı konulması zor işeme isteğidir. Bununla beraber sık idrara gitme ve noktüri eşlik eden diğer semptomlardır. Bir kısım hastalarda beraberinde olan idrar kaçırma da bu semptomlara eşlik eder. AAM semptomları, jinekolojik ve nörolojik öykü, sıvı alım ve bağırsak alışkanlıkları, dizüri, diğer tıbbi problemler ve detaylı cerrahi öykü sorgulanmalıdır. Hastayı objektif olarak değerlendirmek için sorgulama formları da kullanılabilir, burada Türkçe valide edilen sorgulama formlarını kullanmak daha faydalı olacaktır. Incontinence Impact Questionnaire- Short Form IIQ-7 ve Urogenital Distress Inventory (UDI-6) Türkçeye valide edilmiş kullanabilecek formlardandır.

İdrar kaçırma ile gelen hastanın hikayesi alınırken ayrıntılı bir özgeçmiş sorgulaması önemlidir. İdrar yakınmaları ile ilişkili olabilecek diyabet başta olmak üzere dahili hastalıklar sorgulanmalıdır. Konjestif kalp yetmezliği, böbrek anomalileri, demans, Parkinson hastalığı, spinal kord yaralanmaları, multipl skleroz ve inme gibi nörolojik hastalıklar AAM ile ilişkili olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda, hastanın bilişsel işlevlerinin sorgulanması, daha sonra verilecek medikal tedavilere karar vermek ve takip etmek açısından önem arz eder. Hastanın geçirdiği cerrahiler, özellikle üriner sistemi ilgilendiren; erkeklerde prostat, mesane ve üretral cerrahileri, kadınlarda ise histerektomi, idrar

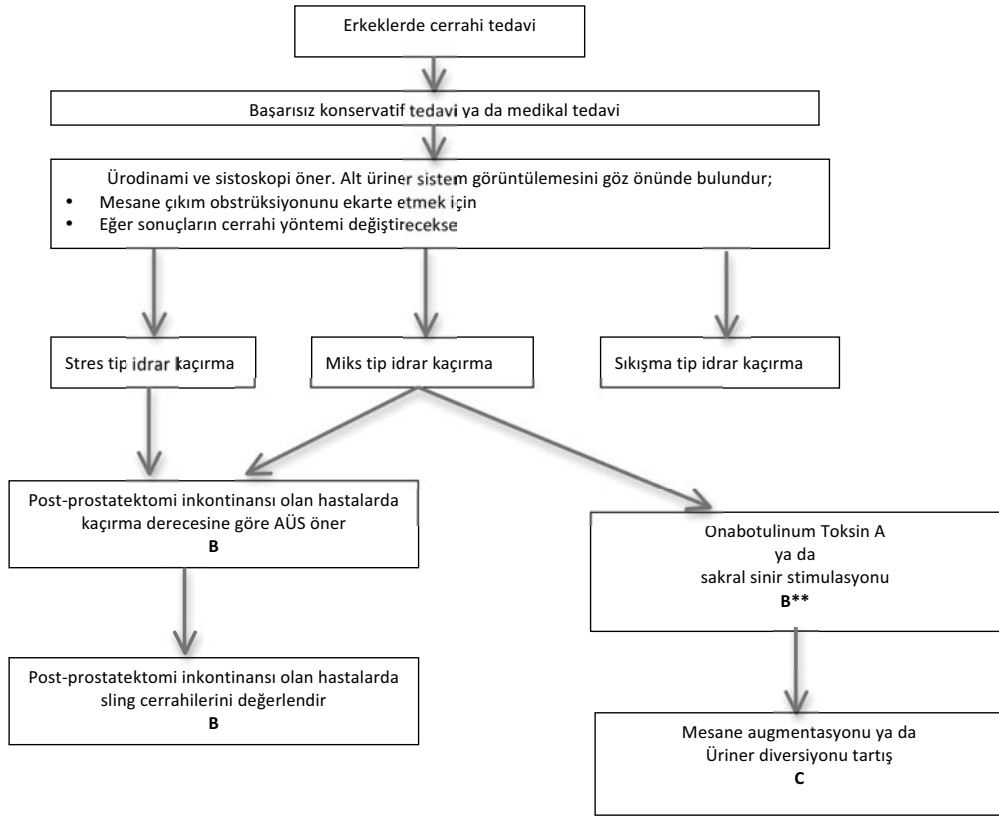


Şekil 4. İdrar kaçırmaması olan kadınlarda yaklaşım ve tedavi



*Uzman görüşü temel alınarak

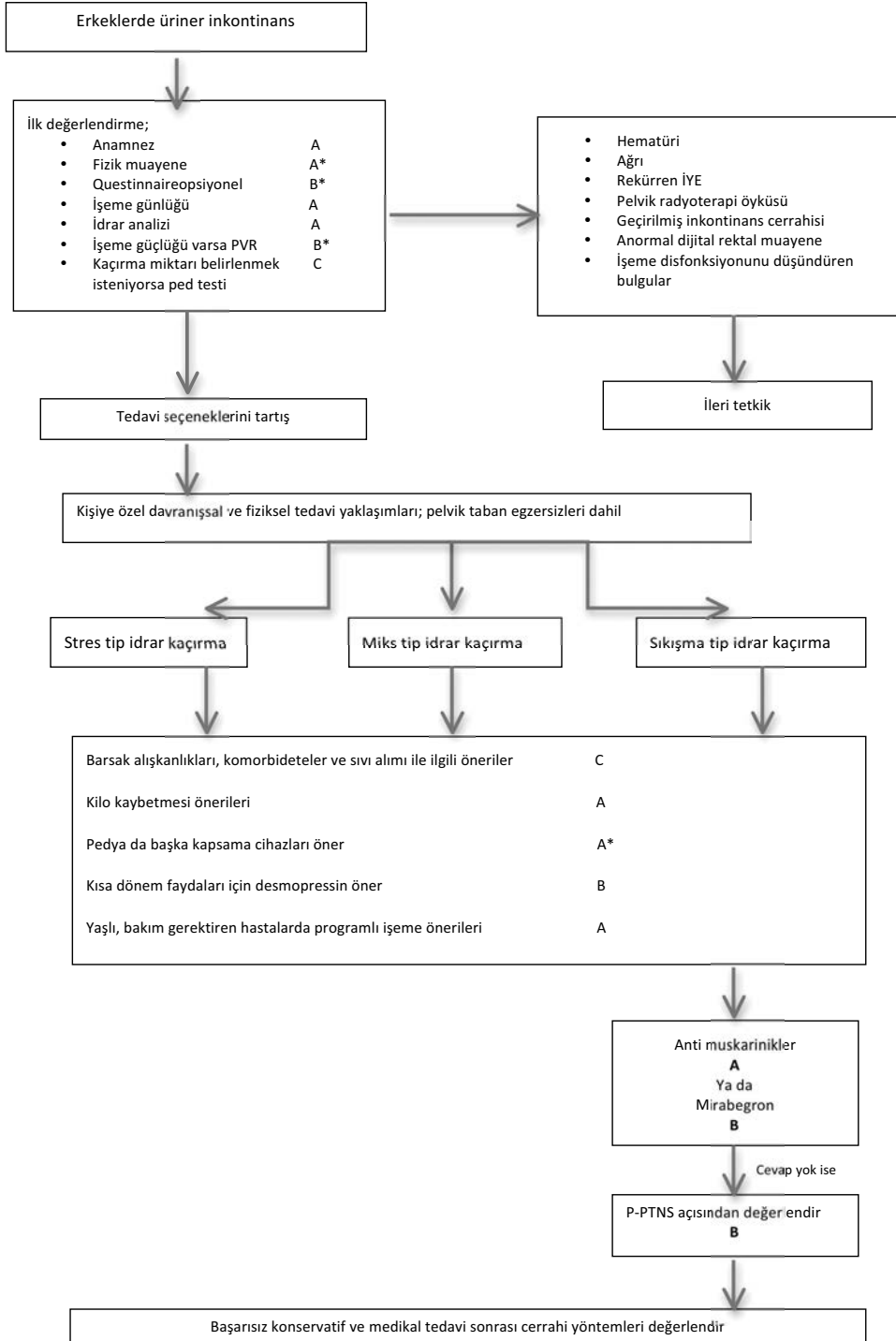
Şekil 5. Cerrahi tedavi



*Uzman görüşü temel alınarak

**Onabotulinum toksin A ve sakral sinir stimülasyonu ile ilgili veriler kadınlarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir

Şekil 5 devamı. Cerrahi tedavi



Şekil 5 devamı. Cerrahi tedavi

kaçırma ve pelvik organ prolapsusuna yönelik cerrahiler hastanın durumu ile ilişkili olabilir. Bunların dışında hastanın sürekli kullandığı ilaçların sorgulanması da son derece önemlidir. Örneğin; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (captopril, enalapril, vb) öksürük yan etkisi nedeni ile stres tip idrar kaçırmaı artırabilir. Özellikle gribal enfeksiyonlarda semptomatik tedavide sık kullanılan alfa reseptör agonistler (efedrin, psödoefedrin) özellikle erkeklerde üretral direnci artırarak idrar retansiyonuna neden olabilir. Tersine, özellikle hipertansiyonu olanlarda kullanılan alfa blokerler (doksazosin, terazosin, vb) kadınlarda üretral direnci azaltarak stres tip İK yakınmalarının artmasına neden olabilir. Antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, bazı sedatif ve antipsikotikler, nöroleptikler, antikolinergik etkileri nedeni ile idrar retansiyonuna neden olabilir ve AAM tedavisinde antikolinergik tedavi verilmeden önce, bu ilaçların kullanılıp kullanılmadığı özellikle sorgulanmalıdır. Diüretikler ise idrar üretimini artırdığı için, sık idrara çıkma, sıkışma ve noktüri gibi yakınmaların şiddetlenmesine neden olabilir.

Fizik Muayene

AAM tanısında hiakyeden sonra, dikkatli bir fizik muayene ile bazı ipuçları yakalamak mümkündür. Bununla birlikte AMM'ye özgü tipik bir muayene bulgusu yoktur. Hasta odaya girdiği anda, yürüyüşü, duruşu, konuşması kabaca nörolojik açıdan bir sorunu olup olmadığını hakkında fikir verebilir. Hastanın kooperasyon ve oryantasyonu, anamnez alırken ifadeleri mental durumuna yönelik ipuçları taşır.

Beden kitle indeksi (BKİ) nin kadınlarda idrar kaçırma ve her iki cinste alt üriner sistem semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hastanın kilo ve boyunun tayini ile BKİ hesaplanarak özellikle 30'un üzerinde olanlara kilo verme ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir.

Kadınlarda jinekolojik muayene çok önemlidir. Pelvik organ prolapsusu ve özellikle dolu mesane ile yapılan öksürtme ve ıkınma ile stres testinde idrar kaçırmanın görülmesi stres tip İK tanısı açısından önemlidir. Özellikle yaşlı hastalarda vajinal atrofi beraberinde idrar yakınmalarını da artırabilir.

mektedir. Fizik muayenede böyle bir bulgu elde edilmesi durumunda lokal östrojen desteği ile hastanın semptomlarının azaltılması sağlanabilir.

İdrar Analizi

AAM tanısında en önemli ve ilk yapılması gereken tetkik idrar tetkikidir.. İdrar tetkiki ile AAM ayırıcı tanısında bazı hastalıklar ekarte edilebilir. Her ne kadar tamamen ekarte edilemese de, normal bir idrar tetkiki, üriner sistem taş hastalığı ve enfeksiyonlar ve mesane tümörü gibi durumların dışlanmasını sağlayabilir. İdrar tetkikinde lökosit ve nitrit görülmesi enfeksiyona işaret eder ve AAM tedavisi verilmeden önce enfeksiyonun tedavi edilmesi ve şikâyetlerin düzeliş düzelmediğinin teyit edilmesi gerekir. İdrar tetkikinde tekrarlayan hematüri ileri inceleme gerektirir.

Serum glukoz düzeyi 180 mg/dL'den fazla olduğu zaman glukoz idrara geçer. Bu durumda idrar tetkikinde glukoz saptanabilir. Daha önce diyabet tanısı almamış birçok hasta başka nedenlerden dolayı yapılan idrar tetkikinde glukoz saptanması sonrasında tanı almaktadır. Bu hastalarda diyabetin kontrol altına alınması başta poliüri ve polidipsiye bağlı pollaküri ve sıkışma olmak üzere, AAM semptomlarını da azaltacaktır.

Artık İdrar Ölçümü

Hem erkek hem de kadında artık (rezidü) idrar tayini yapılmalıdır. Artık idrarın fazla olması ileri derecede obstrüksiyon, nörojen mesane ve kadınlarda ileri derece sistosel gibi durumlarda görülebilir. Artık idrar miktarı 200 ml'nin üzerinde olanlarda idrar retansiyonu riski artmaktadır ve bu hastalara AAM tedavisi için antikolinergik tedavi verilmemesi önerilir. Aynı zamanda bu hastalarda fonksiyonel mesane kapasitesi azalmakta, enfeksiyonlara yatkınlık ise artmaktadır.

Mesane Günlüğü

Hastaların sık idrara gitme ile ilgili geri bildirimleri subjektif olduğu için çok güvenilir değildir. İşem günlüğü ve sıklık hacim çizelgeleri ile bu değerlendirme objektif olarak yapılabilir. Mesa-

ne günlüğü (işeme günlüğü), oldukça basit ve yararlı bir tetkiktir. Mesane kapasitesi ve fonksiyonu hakkında temel bilgiler verdiği için “en basit ürodinami” yöntemi olarak da kabul edilmektedir. Mesane günlüğünde hasta aldığı sıvı ve çıkardığı idrar miktarlarını, varsa idrar kaçırma durumunu ve hangi durumlarda idrar kaçırdığını saatleri ile birlikte not eder. İdeal olanı kaydın 3 gün boyunca tutulmasıdır. Günlük doldurulup getirildikten sonra, kişinin ne kadar sıvı aldığı, sıvı alımının günün hangi saatlerinde olduğu, 24 saatte, gündüz ve gece kaç kez idrara çıktığı (pollaküri, noktüri), her idrara çıktığında ne kadar idrar yaptığı (mesane kapasitesi), idrar kaçırma varlığı ve tipi gibi oldukça değerli veriler elde edilebilir. Ayrıca, başta sıvı alımının düzenlenmesi olmak üzere bazı yaşam tarzı değişiklikleri (örneğin akşam saatlerinde çok sıvı alan ve noktüri yakınması olan bir hastada sıvı alımının gündüz saatlerine kaydırılması) mesane günlüğünden yola çıkılarak önerilebilir.

TEDAVİ

AAM öncelikle yaşam kalitesini bozan bir hastalık olup, genellikle ölümcül sonuçları olmadığı için tedaviye başlarken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın gerçekten tedaviye ihtiyacı olup olmadığı ve tedaviyi isteyip istemediği, eğer istiyorsa ne tür bir tedavi istediği değerlendirilme-

lidir. AAM hastalarının %76’sı tanı almasına rağmen uzun dönemde tedavisiz kalmaktadır. Hastanın doğru değerlendirilmesi ve hastaya zaman ayırarak hastanın bilgilendirilmesi hastanın tedavi yöntemlerine olan uyumunu artıracaktır. AAM’de tedavi seçenekleri Tablo-1’de belirtilmiştir.

Davranış tedavileri

AAM’de tedavi denilince her ne kadar akla ilk önce antikolinergikler başta olmak üzere ilaç tedavisi gelmekte ise de konservatif tedavilerin en az ilaç tedavisi kadar etkin olduğu unutulmamalıdır. Tablo-1’de belirtildiği gibi, konservatif tedaviler; yaşam tarzı değişiklikleri, davranış tedavileri ve idrar kaçırma önlemleri olarak sınıflandırılabilir.

Davranış ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

A. Diyet Alışkanlıkları

Günlük diyet alışkanlıklarının düzenlenmesi AAM semptomları azaltılabilir.

I. Sıvı Alımının Düzenlemesi

Yetersiz sıvı alımı veya sıvı kısıtlaması, idrar konsantrasyonunun artmasına ve mesane mukozasını uyarak sıkışma, sık idrara çıkmaya neden olabilir. Günlük sıvı alımı en az 1500 ml olarak tavsiye edilmektedir. AAM hastalar uygun, yeterli ve düzenli sıvı almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

TABLO 1. AAM’de tedavi seçenekleri

Konservatif tedaviler	İlaç tedavisi	Cerrahi tedaviler
<p><i>Yaşam tarzı değişiklikleri</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sıvı alımının kısıtlanması / düzenlenmesi Kafein alımının azaltılması Sigaranın bırakılması Kilo verilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> Antikolinergikler Beta-3 adrenoseptör agonisti (Mirabegron) İmipramin Östrojenler 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentasyon (clam) sistoplasti Onabotulinumtoksin A Sakral sinir stimülasyonu Üriner diversiyon
<p><i>Davranış tedavileri ve fiziksel tedaviler</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Mesane egzersizleri Pelvik taban egzersizleri Posterior tibial sinir stimülasyonu Zamanlı işeme 		
<p><i>İdrar kaçırma ile ilgili önlemler</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Temiz aralıklı kateterizasyon Ped kullanımı 		

II. Mesane İrritanlarının Etkisi

Yiyecek, içecek ve bazı ilaçların içerisinde bulunan kafein, detrüsr üzerine uyarıcı etkisi ile detrüsr basıncını arttırarak AÜSS'ni etkilediği bilinmektedir. EAU kılavuzlarında kafein tüketiminin azaltılmasının sıkışma ve sık idrara çıkma gibi semptomları azaltacağından önerilmektedir.

Alkolün sahip olduğu diüretik etki sık idrara çıkma ve noktüriye neden olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, yapay tatlandırıcıların (aspartam vs.) ve bazı yiyeceklerin (aşırı baharatlı gıdalar, turunçgiller, domates vs.) diyetten çıkarılmasının AAM semptomlarının düzelmesinde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir.

B. Obezite

Obezitenin idrar kaçırma bir risk faktörü olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Kilo verme, AAM'li ve idrar kaçırması olan obez kadınlar için kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir. %5'in üzerinde bir kilo kaybının üriner inkontinansı düzelttiği bildirilmiştir.

C. Sigara

Sigaranın bırakılması genel sağlık açısından çok önemli olmasıyla birlikte şiddetli üriner inkontinansla faydalı olabileceğine ait bazı çalışmalar bulunmasına rağmen hafif orta şiddetli inkontinansda yeterli bulgular mevcut değildir.

D. Bağırsak Düzeni

Kabızlığı olan ve defekasyon esnasında zorlanma ile kadınlarda AÜSS arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur. Bu ilişki, pelvik tabanda konstipasyonla indüklenen progresif nöropatiye bağlanmıştır. Bu veriler ışığında konstipasyonun AAM konservatif tedavisinin bir parçası olması gerektiği ve multimodal tedavilere gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

İşeme Programları

Programlanmış işeme ve alışkanlık eğitimini içeren işeme programları için sistematik bildiriler

yayınlanmıştır. Bu işeme programlarının her biri, işeme sırasında aile fertlerine veya profesyonel bakım hizmeti verenlere ihtiyaç duyma olarak tanımlanan, bakım hizmeti bağımlı programlardır.

A. Bağımlı Programlanmış İşeme Programları

Bu program programlanmış zamanlarda tuvalete gidilmesini sağlayan, basit bir başlangıç yaklaşımıdır. Hasta önceden planlanmış bir programa göre tuvalete giderse, idrar kaçırma görüleceği anda mesane boş olacaktır.

B. Alışkanlık Eğitimi

Alışkanlık eğitimi, kişinin kesin bir programa göre işemeyi gerçekleştirmesidir. Uyanık olunan saatlerde işeme isteği olsun veya olmasın belirlenen kesin zamanlarda (örneğin kesin şekilde her iki saatte bir) tuvalete gidilir.

C. Bağımsız Mesane Eğitimi

Mesane eğitimi, hasta tarafından işeme eyleminin öğrenilmesini içeren bir eğitim programıdır. Mesane eğitimi hastaların sıkışma hissine karşı direnmelerini, idrar yapmayı ertelemelerini ve bir sıkışma hissine karşı cevap olarak değil de saatlere göre idrar yapmalarını gerektirir. Bu programının amacı; sıkışmayı kontrol ederek ve işeme sıklığını azaltarak AAM'i azaltmak, mesane kapasitesini arttırmak, kaçırma engellemektir. Mesane eğitim programında hastalara yapması gereken eylemler öğretilir. Bu eylemler şöyle özetlenebilir; tuvalete gitme ihtiyacı hissettiğinizde saatinize bakınız. Eğer son tuvalete gidişinizin üzerinden 2 saatten fazla bir süre geçmişse idrarınızı yapınız. Ancak bu süre 2 saatten daha az ise şu üç şeyi yapınız: A. Oturun. Çünkü ayakta olduğunuzda mesanedeki ağırlıkla ilgili sınırlar idrar yapma isteğini arttırmaktadır. B. Pelvik taban kaslarınızı kasın. Çünkü mesaneden kaçacak bir damla idrar bile otomatik refleks olarak idrar yapma işlemini başlatacaktır. Dolayısıyla bu kaçığı olduğu yerde kıstırmalısınız. C. 2 dakikalık bir süre için tuvalete gitmeyeceğinize dair beyninize mesaj yollayın. Odaklanmış bir

konsantrasyon ile bu mesajın gücünü arttırabilirsiniz. 2 dakika boyunca pelvik taban kaslarınızı kasarak sessizce oturun ve 2 dakikanın sonunda yine kaslarınızı kasarak ayağa kalkın. Ardından acele etmeden tuvalete gidin. Muhtemelen artık tuvalete gitme ihtiyacınız ortadan kalkmış olacaktır. Çünkü mesane istemsiz kasılmaları kas spazmı gibidir ve 1-2 dakika içerisinde kaybolur. İdrar kaçırmaya neden olan bu spazmlardır.

Pelvik Taban Kas Eğitimi ve Rehabilitasyonu

A. Pelvik Kas Egzersizleri

Arnold Kegel levator ani kası ile ilgili bir kasılma programı uygulayarak ilk kez pelvik kas egzersizlerini tanımlamıştır. Bu egzersizlerin amacı üretral sfinkter ve detrüsr kasının desteğini arttırarak idrar kaçırmayı engellemektir. Bu kasın devamlı, düşük yoğunluktaki kasılmaları genel bir destek ve üretral kapanma basıncının devam ettirilmesi için önemlidir.

B. Elektiriksel Stimülasyon (Yüzeyel Elektrot)

Yüzeyel elektrotlarla elektiriksel stimülasyon vaginal, anal, perine ya da suprapubik bölge derisi üzerinden uygulanabilir. Stimülasyonun süreleri ve uygulanış şekilleri çalışmalarda farklılıklar gösterse üriner inkontinansın düzeltilmesinde antimuskarinik ilaçlardan daha etkili olmadıkları bildirilmektedir.

Posterior (percutaneous) tibial sinir stimülasyonu

Posterior tibial sinirin elektiriksel stimülasyonu sakral işeme merkezi S2-S4 sakral sinir pleksusu yoluyla uyarılır. Posterior tibial sinir stimülasyonu medial malleola yerleştirilen 34-G iğne ile sinirin uyarılmasıdır. Genellikle 30 dakika 12 hafta boyunca uygulanır. Üriner inkontinans antimuskarinik tedavilerden yarar görmeyen hastalarda etkin olduğu ancak tolterodin den daha etkili olmadığı bildirilmektedir.

1) ORAL MEDİKAL TEDAVİLER

ALT ÜRİNER SİSTEMİN FARMAKOLOJİSİ

Mesane adrenerjik, kolinerjik ve nonadrenerjik ve non-kolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından yönetilir. Mesane boşaltımında parasempatik sistem esas sorumlu sistem, asetilkolin ana nörotransmitterdir. Adenozin trifosfat (ATP) sinirsel uyarıyla asetilkolinle birlikte salınır, purinerjik reseptörler aracılığı ile kontraksiyonu indükler.

1- Adrenerjik Yollar

α 1-adrenoreseptörlerin (α 1A ve α 1D) uyarılmasıyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmalar ve detrüsr aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde α -adrenoreseptör yoğunluğunda bir artış olduğu gösterilmesine rağmen bazı araştırmacılar bu artışın olmadığını bildirmişlerdir. İnsan detrüsr kasında β 1, β 2 ve β 3 olmak üzere 3 tip β adrenoreseptör gösterilmiştir. Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme β 3 adrenoreseptör agonistleri sayesinde gerçekleşir. β 3 adrenoreseptörlerin, insan mesanesindeki gevşemeden esas sorumlu reseptörler olduğu düşünülmektedir. Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında β adrenoreseptörler adenil siklazı aktive ederek cAMP arttırırlar. cAMP protein kinaz A'yı aktive ederek detrüsr kasında gevşeme yol açar.

2- Kolinerjik Yollar

Mesane kasılması esas olarak muskarinik reseptörler yoluyla parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. Muskarinik reseptörlerin M1, M2, M3, M4, M5 olmak üzere beş alt tipi bulunmaktadır. En fazla M2 reseptör, daha sonra M3 reseptör sık görülür. M2 reseptör sayısı M3 reseptör sayısından fazla olsa da, M3 reseptörleri mesanenin kasılmasında daha önemlidir. Muskarinik reseptör yoğunluğu mesane kubbesinde en fazla, mesane boynunda en azdır, böylece muskarinik uyarı ile mesane kubbesi güçlüce kasılır.

3- Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Yollar

Detrüsör aşırı aktiviteli hastalarda atropin direnci görülmesi ile birlikte aşırı aktif mesane patofizyolojisindeki diğer mekanizmaların rolü tartışılmaya başlanmıştır. Bilindiği gibi atropin elektriksel kasılmaların %95'ten fazlasını inhibe eder, bu da %5 civarında başka mekanizmaların rolü olduğunu göstermektedir.

4-Nitrik Oksit (NO)

Mesanenin gevşemesinde doğrudan bir etkisi olmamasına rağmen parasempatik aktivasyonu inhibe ederek sempatik aktivitedeki uyarıya ikincil olarak protein kinaz G yoluyla detrüsör kasında kalsiyum duyarlı kontraktıl elementlerin desentilyasyonu ile mesane gevşemesine neden olur.

5-Purinerjik sistem ve ATP

ATP salınımı detrüsör kasının mekanik olarak gerilmesi ve elektriksel uyarıyla uyarılması ile salınarak işemenin başlatılmasında rol alır. ATP purinerjik reseptörler (P2X ve P2Y) üzerinden etki eder. Anormal purinerjik ileti aşırı aktif mesanenin oluşmasında rol oynayabilir.

6-Histamin ve Serotonin

Histamin detrüsör kasındaki H-1 reseptörleri, serotonin ise 5-HT2 reseptörleri aracılığıyla mesanenin kasılmasında etkilidir. 5-HT2 reseptörlerinin uyarılması ise ya direkt olarak mesane düz kasına etki ile ya da mesanedeki otonomik innervasyon yoluyla indirekt etki göstererek kontraksiyona neden olur.

Antimuskarinik (antikolinerjik) İlaçlar

Antimuskarinik ilaçlar AAM tedavisinde en sık kullanılan medikal tedavi seçeneğidir. İlk kullanılmaya başlayan antimuskarinikler propantelin, flavoksat, methanthelin, emepromium, dicyclomin, terodilin, atropin/hiyosiyamin ve oksibutinindir. Hiyosiyamin sık idrara gitme ve sıkışma hissini azaltır ancak sistemik yan etkileri nedeniyle kulla-

nımı sınırlıdır. Propantelinin etkisi için yüksek ilaç dozu gerektirmesi, yarı ömrünün kısa olması olması nedeniyle az kullanım alanı bulmuştur. Yeni kuşak antimuskarinik ilaçlar her geçen gün geliştirilmekle birlikte Oksibutin, Tolterodin, Trospium, Propiverin, Darifenasin, Solifenasin ve Fesoterodin günümüzde kullanılmaktadır. Genel olarak antimuskarinikler tersiyer ve kuarterner aminler olmak üzere 2'ye ayrılır. Tersiyer aminler, lipofiliktir, iyi emilirler ve santral sinir sistemi (SSS)'ne geçebilirler. Kuarterner aminler (Trospium) iyi emilmezler, SSS'ne geçmeleri sınırlıdır, SSS yan etkileri daha az rapor edilmiştir. Çoğu karaciğerde P450 enzim sistemiyle elimine edilirler. Ancak Trospium renal tubullerden sekresyona uğrar. Genel olarak organ selektivitesi yetersizdir. Mesanenin dolum fazında parasempatik aktivite olmamasına rağmen, antikolinerjikler temel olarak mesanenin dolum fazında etkilidirler. İlk idrar hissini geciktirir istenmeyen mesane kasılmalarının sıklığını ve sıkışma hissini azaltıp fonksiyonel kapasiteyi artırır. Kompetitif antagonist oldukları için işleme anında meydana gelen aşırı asetilkolin salınımı nedeniyle bu anda etkileri zayıflar ve işemeyi etkilemezler. Dar açılı glokomu, idrar retansiyonu ya da detrüsör yetmezliği, intestinal obstruksiyonu, Myastenia gravis ve aritmileri olan hastalarda kontrendikedir. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, kaşıntı, konstipasyon, baş ağrısı, bulanık görmedir. Bu yan etkiler antikolinerjiklerin tüm vücutta dağılım gösteren muskarinik reseptörlere olan affinitelerinden kaynaklanmaktadır. Ağız kuruluğu % 4-70 gibi geniş bir oranda görülür ve parotis bezindeki M3 reseptörlerin etkilemesi nedeniyle ortaya çıkar. Darifenasin, fesoterodin, solifenasin ve tolterodinin artan dozları ile ağız kuruluğu artarken oksibutin ve propiverinin artan dozları ile artmaz. Antikolinerjiklerin kür ve yan etki oranları ve bunlara bağlı tedaviyi bırakma oranları tablo 2'de verilmiştir (EAU Kılavuzu). Günümüzde kullanılan ve Avrupa ve Amerika kılavuzlarında kanıt düzeyi 1 ve öneri derecesi A olan antimuskarinikler; oksibutin, tolterodin, trospium, fesoterodin, darifenasin ve solifenasindir. Günümüzde antikolinerjiklerin etkinlik açısından birbirlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Bu

TABLO 2. Antimuskarinik ilaçların kür ve ilacı bırakma oranlarının randomize kontrollü çalışmalardaki sonuçlarının özeti

İlaç	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Üİ kür rölatif oranları (95% CI)	1 kür sağlamak için tedavi edilmesi gereken hasta (95% CI)
İnkontinansın kür ile tedavisi				
Fesoterodin	2	2465	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	6304	1.5 (1.4-1.6)	9 (6-17)
Tolterodin (IR formları dahil)	4	3404	1.2 (1.1-1.4)	12 (8-25)
Trospium (IR formları dahil)	4	2677	1.7 (1.5-2.0)	9 (7-12)
Yan etkilerden dolayı ilacı bırakma			İlacı bırakma rölatif risk oranları (95% CI)	1 hasta ilaç bırakması için tedavi edilen hasta sayısı (95% CI)
Darifenasin	7	3138	1.2 (0.8-1.8)	
Fesoterodin	4	4433	2.0 (1.3-3.1)	33 (18-102)
Oksibutin (IR formları dahil)	5	1483	1.7 (1.1-2.5)	16 (8-86)
Propiverin (IR formları dahil)	2	1401	2.6 (1.4-5)	29 (16-27)
Solifenasin	7	9080	1.3 (1.1-1.7)	78 (39-823)
Tolterodin (IR formları dahil)	10	4466	1.0 (0.6-1.7)	
Trospium (IR formları dahil)	6	3936	1.5 (1.1-1.9)	56 (30-228)

TABLO 3. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda antikolinerjikler için bildirilen kanıt düzeyi

Kanıtların özeti	KD
Fesoterodin, oksibutin, propiverine, solifenasin, tolterodine, darifenasin ve Trospiumun tüm preparatları sıkışma tip idrar kaçırma tedavisinde plasebodan daha iyi kür oranlarına sahiptir	1a
Fesoterodin, oksibutin, propiverine, solifenasin, tolterodine, darifenasin ve trospiumun tüm preparatları plasebodan daha yüksek yan etki oranlarına sahiptir	1b

TABLO 4. 2012 AHRQ derlemesinde antimuskarinik ilaçların karşılaştırılması

Deneysel ilaç / standart ilaç	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Üİ kür rölatif oranları (95% CI)
<i>Etkinlik</i>			
Fesoterodin / tolterodin ER (kontinans)	2	3312	1.1 (1.04-1.16)
Oksibutin ER / tolterodin ER (semptomlarda iyileşme)	3	947	1.11 (0.94-1.31)
Solifenasin / tolterodin ER	1	1177	1.2 (1.08-1.34)
Trospium / oksibutin	1	357	1.1 (1.04-1.16)
Yan etkilerden dolayı ilacı bırakma			İlacı bırakma rölatif risk oranları (95% CI)
Solifenasin / tolterodin ER	3	2755	1.28 (0.86-1.91)
Trospium / oksibutin	2	2015	0.75 (0.52 -1.1)
Fesoterodin / tolterodin	4	4440	1.54 (1.21-1.97)

TABLO 5. Farklı antikolinergikler ve formları için Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda belirtilen kanıt düzeyleri

Kanıtların özeti	KD
Sıkışma tip idrar kaçırma tedavisinde antikolinergiklerin birbirine üstünlüğünü gösteren tutarlı kanıt yoktur.	1a
Sıkışma tip idrar kaçırma tedavisinde Oksibutin ER formu tolterodin ER ve IR formlarından üstündür.	1b
Solifenasin, tolterodine IR'den sıkışma tip inkontinans şikayetlerinde düzelme sağlamada daha etkindir	1b
Fesoterodin günlük 8 mg dozu, tolterodine ER, günlük 4 mg'dan kür ve şikayetlerde düzelme açısından daha etkindir ancak yan etki profili de daha yüksektir.	1b
ER formlar ve antimuskarinik ilaçların günde 1 kez kullanılan formları IR formlarından daha düşük ağız kuruluğu oranlarına sahiptir ancak ilacın bırakılma oranları birbirine benzerdir.	1b
Transdermal oksibutin (yama) daha düşük ağız kuruluğu oranlarına sahiptir ancak cilt reaksiyonları nedeniyle tedaviyi bırakma oranları oral tedavilerden daha yüksektir.	1b
Oksibutin ER ve IR, tolterodinin denk formlarından daha yüksek ağız kuruluğu oranlarına sahiptir.	1a
Antimuskarinik ilaçların hastaların hayat kalitesini yükseltmede birbirlerine olan üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur	1a

konudaki AÜD kılavuzundaki veriler ve kanıt düzeyleri tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Antikolinergiklerin kalp hızı ve QT üzerine etkileri nedeniyle yaşlı popülasyonda kullanımında dikkat edilmelidir. Muskarinik reseptörlerin tüm alt grupları beyinde mevcuttur. M1 reseptörleri özellikle hafıza ve öğrenmede önemlidirler. Yaşlanma ile santral sinir sisteminin kolinerjik aktivitesi azalır. Bu nedenle antimuskarinik ilaçlar genç hastalardan farklı santral sinir sistemi etkilerine neden olabilir. Oksibutin kan beyin bariyerini

TABLO 6. Antimuskarinik ajanlar; Yaşlılarda kullanımı ve kognitif durum üzerine etkisi

Kanıtların özeti	KD
Tüm antimuskarinik ilaçlar yaşlı hastalarda etkindir.	1b
Yaşlılarda antikolinergik ilaçların bilinç üzerine etkisi kümülatiftir ve kullanılan zaman uzadıkça bu etki artar.	3
Oksibutin yaşlı hastalarda kognitif durumu bozabilir.	2
Solifenasin, darifenasin and fesoterodinin yaşlı popülasyonda kognitif disfonksiyon yaratmadığı gösterilmiştir.	1b
Tolterodine and trospium kloridin kognitif fonksiyonlara etkisi üzerine kanıt yoktur.	3

TABLO 7. Yaşlılarda antikolinergik ilaçların kullanımı üzerine ek öneriler

Öneriler
Yaşlılarda idrar kaçırma tedavisinde, farmakolojik tedaviden kaçınmak için her türlü çaba gösterilmelidir.
Yaşlılarda kognitif disfonksiyonu olan ya da disfonksiyon riski olan hastalarda antimuskarinik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.
Kognitif disfonksiyon riski olan yaşlı hastalarda oksibutin kullanılmamalıdır.
Yaşlılarda idrar kaçırma tedavisinde antikolinergik ilaçların kullanılması gereken durumlarda antikolinergik yükün azaltılması için diğer tedavilerinde modifikasyonlar değerlendirilmelidir.

*Öneri uzman görüşüne göre yapılmıştır.

en fazla geçen moleküldür ve M1 ve M3 reseptörlerine selektivitesi vardır. Oksibutininden sonra en fazla kan beyin bariyerini geçen tolterodindir. Darifenasin ve trospium ise kan beyin bariyerini geçmediği rapor edilmiştir. Bu konudaki AÜD kılavuzundaki veriler ve kanıt düzeyleri tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

AÜD kılavuzunda AAM tedavisi için kullanılan antikolinergik tedaviler için yapılan öneriler tablo 8'de özetlenmiştir

TABLO 8. Antikolinerjik ilaçlar için öneriler

Öneriler	ÖD
Yetişkinlerde sıkışma tip idrar kaçırma tedavisinde antimuskarinik ilaçların IR ve ER formlarını kullan.	A
Eğer antimuskarinik ilaçların IR formları sıkışma tip idrar kaçırma tedavisinde başarısız olursa bu ilaçların ER formlarını ya da uzun etkili antikuskarinik ajanları kullan.	A
Ağız kuruluğu nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen hastalar transdermal oksibutin yamalar kullanılabilir değerlendir.	B
Sıkışma tip idrar kaçırma tedavisinde antikolinerjik ilaçları kullanan hastalarda erken dönemde tedaviye yanıtın(etkinlik ve yan etkiler) değerlendirilmesini öner. (< 30 gün)	A

IR = Hızlı salınım; ER = uzamış salınım.

Takip

Antikolinerjik tedavi başlandıktan sonra tedavinin yararı ve olası yan etkilerin izlenmesi bakımından belli bir süre sonra hasta kontrole çağrılmalıdır. Antikolinerjik tedavi için bu süre, literatürde tam bir fikir birliği olmasa da, genellikle 2 ila 4 hafta arasındadır. Hasta kontrole geldiğinde, ilacın etkinliği sorgulanmalıdır. Yeterli ise ilaca devam edilebilir ya da tam etki görülmedi ise doz artırılabilir. Yapılan çalışmalarda antikolinerjik tedavi başlandıktan sonra 6. ayda tedaviye devam etme oranlarının %60 civarında olup, hastaların ortalama 4.7 ayda tedaviyi bıraktıkları gözlenmiştir. Bunun en önemli nedeni ilaç yan etkileridir. İlaça başlarken yan etkilerin hastaya anlatılması ve yan etkilerle başa çıkma yöntemlerinin belirtilmesi (örneğin ağız kuruluğu için sakız çiğnemek ya da kabızlık için diyetle lifli gıdaların artırılması gibi) hastanın bu yan etkilerle karşılaştığında tedaviyi kendi kendine bırakmasını engelleyebilir. Takiplerde yalnızca ilaç sorgulanmamalı, aynı zamanda davranış tedavileri de tekrar hatırlatılmalıdır.

AAM'de ilaç tedavisi küratif değil, semptomatik olduğu için en çok merak edilen konulardan biri tedaviye ne kadar devam edileceğidir. Bu ko-

nuda literatürde bir fikir birliği olmasa da, hasta fayda gördüğü sürece tedaviye devam edilmesi önerilebilir. Bir diğer uygulama ise 3 ila 6 ay sonra hasta tekrar değerlendirilerek bir süre ilacın kesilip davranış tedavisi ile devam edilmesidir. Sonuç alınırsa aynı şekilde devam edilir. Şikayetler tekrarlırsa ilaç tedavisine tekrar başlanabilir. Antikolinerjiklerden fayda görmeyen hastalarda öncelikle hastanın ilacı etkin dozda kullanıp kullanmadığı kontrol edilmelidir. Bazı hastalarda farklı bir antikolinerjik verilmesi yarar sağlayabilmektedir.

Diğer Ajanlar

Mirabegron

Mirabegron 2013 yılında klinik olarak ilk defa elde edilen beta 3 agonisttir. Beta 3 adenoreseptörler detrusör düz kas hücrelerinden baskın olarak ifade edilirler ve uyarılmalarıyla detrusörün gevşemesini sağlarlar. Yapılan çalışmalarda sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma etkinliğinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. En sık görülen yan etkileri HT (%7.3), nazofarınjit (%3.4) ve üriner sistem enfeksiyonudur (%3). Tolterodine ile yapılan randomize kontrollü çalışmada 12 aylık tedavi sonunda kuruluk oranları mirabegron 50 mg da %43, 100 mg da %45 ve tolterodine 4 mg da %45 olarak bildirilmiştir. QT uzaması ve

TABLO 9. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda Mirabegron için verilen kanıt düzeyleri

Kanıtların özeti	KD
Sıkışma tip idrar kaçırma şikayetlerinde gerileme açısından mirabegron plasebodan daha etkindir	1a
İnkontinansa kür sağlama açısından mirabegronun plaseboya üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur.	1b
Mirabegron tolterodinden daha etkin değildir.	1b
Bir çalışmada mirabegronun adrenerjik etkinliğe bağlı yan etkileri hafif olarak ve klinik olarak anlamsız bulunmuştur.	1a
Bir çalışmada mirabegron tolterodinin ilacı bırakma oranları birbirine benzer bulunmuştur.	1b

intraoküler basınçta herhangi bir artış saptanmamıştır. Tablo 9'da AÜD kılavuzundaki kanıt düzeyleri verilmiştir.

Desmopressin

Desmopressin hipotalamustan salgılanır ve gece idrar sıklığı için kullanıldığında idrar üretimi azaltarak semptomatik tedavide etkin rol oynar. Nokturnal poliüri ile beraber AAM tedavisinde kullanılabilir ama özellikle yaşlılarda gelişebilecek hiponatremiye dikkat edilmelidir.

Membran kanallarına etkili ajanlar

AAM'de kalsiyum antagonistleri kullanılmakla birlikte etkin olduğu kanıtlanmış değildir. Deneysel olarak potasyum kanal açıcılarının klinik uygulamaları için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antidepresanlar

İmipraminin mesanedeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte trisiklik antidepresanlar santral sinir sisteminde muskarinik alfa adrenerjik ve histamin-1 reseptörlerine inhibitör etkilidir. İmipramin ADH salınımını artırır, nonselektif şekilde noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe eder.

2) İkinci basamak tedavi seçenekleri

A) İntravezikal Vanilloid tedavisi

Miyelinsiz C tip afferent sinir liflerini vanilloid reseptöre bağlanarak önce aktive sonra inaktive ederler. Kapsaisin ve Resiniferatoksin deneysel amaçla kullanılan tedavi yöntemleridir.

B) İntravezikal Botulinum toksini enjeksiyonu

Botulinum toksin (BTX) Clostridium Botulinum'un ürettiği bir proteindir. BTX'in lokal enjeksiyonu sinir hücrelerinin aktivitesinde geçici kimyasal denerjasyona ve aktivasyonunda azalma veya kayıba neden olur. Ürolojik uygulamalarda BTX tip A kullanılmaktadır. BTX'in AAM'deki etki mekanizması

mesanedeki düz kasların gevsemesine neden olacak nöromusküler sinir sinyallerinin geçici olarak inhibe edilmesidir. BTX enjeksiyonunu nöromusküler bileşkede asetilkolin azalmasına yol açacak olan presinaptik vezikülleri inhibe etmesinin yanı sıra nöropeptid substance P gibi nörotransmitterlerin de azalmasına neden olduğu; pürinerjik reseptörlerde ve ürotelyum ile subürotelyumun sinir uçlarında afferent desensitizasyona katılan kapsaisin reseptörlerinde down regülasyona neden olduğunu bilinmektedir. BTX 100-300 U mesane duvarının 10-30 farklı bölgesine enjekte edilmektedir. BTX enjeksiyonlarında bilinen major bir komplikasyon bildirilmemiştir. En sık görülen yan etki olarak kendi kendine kateterizasyon yapmayı gerektiren ve zaman zaman idrar yolu enfeksiyonuna yol açan yüksek iseme sonrası rezidü idrar miktarlarıdır. Günümüzde AAM tedavisinde önerilen doz 100 ünitedir.

C) Sakral Nöromodülasyon

Sakral nöromodülasyon (SNM) temel olarak mesaneyi, üretral sfinkteri ve pelvik taban kaslarını innerve eden sakral sinirleri stimüle ederek AAM'de semptomları düzeltmeye çalışan bir tedavi metodudur. Bu işlem sakrumdan içeriye S3 sinirini uyacak seviyede stimülasyon elektrotlarının yerleştirilmesi ve buna bağlı olan stimülatörün yerleştirilmesini içerir. SNM'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte periferik ve santral sinir sisteminde, mesanedeki sinir iletimlerinde bazı seviyelerde nöroaksi etkileyerek eksitör ve inhibitör etkilemeye yol açtığı ayrıca beyin kökünde işeme merkezinde mesane somatosensörlerini aktive ederek ve hipogastrik sempatik sinirleri aktive ederek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir.

CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

AAM tedavisinde minimal invaziv ve morbiditesi düşük uygulamalarının da geliştirilmesi ve yaygınlaşmasıyla, cerrahi tedavilerin uygulanma sıklığı giderek azalmaktadır. AAM'nin cerrahi tedavisinde tarihsel gelişim içerisinde çeşitli uygulamalar mevcuttur.

Sistolizis: Mesane çevresine fenol enjeksiyonu ile yapılan sistolizis artık tarihsel yeri olan bir tedavi metodudur. Bu tedaviden kalıcı etkinlik elde edilemediği ve komplikasyonlarının sık olması nedeniyle vazgeçilmiştir.

Denervasyon cerrahileri: Ingelman-Sundberg tekniğinde ilk olarak vajenden mesane tabanına doğru ilk olarak %0.25'lik bupivakain solüsyonu uygulanır hastanın 24 saatlik süre içerisinde şikayetlerinin düzelmesine bakılır. Eğer hastanın şikayetleri düzelmişse hastaya vajinal girişimle inferior hipogastrik sinire denervasyon yapılır. Uzun dönemde kalıcılığı düşük olduğu için artık uygulanmamaktadır.

Mesane büyütmesi cerrahileri: Bu tip cerrahilerdeki amaç kontinansın devamlılığının sağlanarak mesanenin aktivitesini azaltmak, kasılmaları önlemek, mesane içi basıncı düşürmek, mesane kapasitesini arttırmak ve bunların sonucunda da üst üriner sistemi korunmasıdır.

Üriner diversiyon cerrahileri: Bu cerrahi yöntemle AAM tedavisi en son düşünülecek tedavi seçeneğidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, AAM yakınmaları ile gelen bir hastada temel değerlendirmede yapılması gerekenler, iyi bir anamnez, fizik muayene ve idrar tetkiki-dir. İhtiyaç halinde, sorgulama formları ve işeme günlüğünden de faydalanılabilir. Ürodinami ve

diğer ileri incelemeler komplike olmayan ve ilk basamakta değerlendirilen hastada gereksizdir. Komplike olmayan AAM hastasında tanı kolaylıkla konulup tedavi başlanabilir ve hasta takip edilebilir. Tanıdan emin olunamaması, verilen tedaviye yanıt alınamaması, hastanın daha önce pelvik cerrahi ya da idrar kaçırma cerrahisi geçirmiş olması, hematüri, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, mesane boşaltımında sorun olması, semptomatik pelvik organ prolapsusu, ileri derecede prostat büyümesi ve fizik muayenede prostatta sertlik ve nodül palpe edilmesi, eğer bakılmış ise yaşa göre yüksek PSA değerleri bulunması, yüksek artık idrar miktarı, hastada spinal kord yaralanması ve inme gibi nörolojik hastalık öyküsü bulunması ileri değerlendirme gerektirir.

Tedaviye başlarken birinci basamak tedaviler atlanıp hemen medikal tedaviye başlanmamalıdır. Medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda sırasıyla botox enjeksiyonu ve nöromodülasyon önerilen tedavi yöntemleridir.

OKUNMASI ÖNERİLEN KAYNAKLAR

1. Arıkan N. Aşırı aktif mesane. Temel Üroloji 4. Baskı (Editörler: K. Anafarta, N. Arıkan, Y. Bedük), Güneş Kitabevi, Ankara, 2011, Sf. 533-538
2. Drake m, Abrams P. Overactive bladder. Campbell-Walsh Urology. 10th Edition (Editors: Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Andrew C. Novick, MD, Alan W. Partin, MD, PhD, Craig A. Peters, MD, FACS, FAAP), 2012;1947-57.
3. 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

Kadında Stres Tip İdrar Kaçırmaya Yaklaşım

29

Abdullah DEMİRTAŞ

Giriş

Üriner inkontinans (Üİ) yani idrar kaçırma, her yaşta kadını etkileyen yaygın bir durumdur. Her ne kadar sıklıkla yaşamı tehdit eden bir durum olarak görülmesede, bireyi fiziksel, psikolojik ve sosyal yönden son derecede olumsuz etkilemektedir. Uluslararası Kontinans Topluluğu (ICS) Üİ'yi istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlamaktadır (2). Üİ, alt üriner sistemin birçok işlevsel bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkabildiği gibi, idrar kaçırmaya eğilimi arttıran farklı hastalıkların sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Genel olarak **stres, sıkışma, karışık tip, taşma ve devamlı idrar kaçırma** olarak beş ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmaya bazı kılavuzlar aşırı aktif mesanedeki idrar kaçırma da (**ıslak tip**) dâhil etmektedir (3). Aşırı aktif mesane, idrar kaçırmanın eşlik ettiği veya etmediği ertelenemeyen idrar hissi ile **sık tuvalete gitmek ve gece uykudan uyanıp idrara gitmek** olarak tanımlanmaktadır. Eğer bu tabloya idrar kaçırma da eşlik ediyorsa buna **ıslak tip aşırı aktif mesane**, eşlik etmiyorsa, **kuru tip aşırı aktif mesane** olarak tanımlanmaktadır. Fakat bu başlıklardan biri altında sınıflandırılmayan, farklı tipte idrar kaçırma formları da mevcuttur. **Uykuda idrar kaçırma** (enürezis nokturna), **durumsal idrar kaçırma**

(gülme-kıkırdama sırasında veya cinsel ilişki sırasında) bunlardan bir kaçıdır (4).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketinin (NHANES) 2001-2004 yılları arasındaki sonuçlarına bakıldığında, 20 yaş üzerindeki 4229 kadında inkontinans prevalansı, %49,6 olarak bulunmuş ve bu kadınların %49,8'inin sadece stres tip Üİ, %15,9'unun sadece sıkışma tip Üİ, %34,3'ünün ise karışık tip inkontinansı oldukları belirtilmiştir (5). En güncel epidemiyolojik veriler, genel Üİ prevalansının 20 yaşından büyük kadınlarda %17 iken, 60 yaşından büyük kadınlarda %38 olduğunu bildirmektedir (6). **Son yıllardaki veriler 30-50 yaş arasındaki kadınların %37,8 oranında stres Üİ'si olduğunu bildirmektedir** (7). Görülme sıklığının bu kadar yüksek olmasına rağmen maalesef Üİ şikâyeti olan kadınların sadece %25'i tedavi için başvurmakta ve bunların neredeyse yarısından azının tedavi aldığı bildirilmektedir (8). **Ülkemizde 20 yaş üstü kadınlarda Üİ prevalansı %25,8 olarak bulunmuştur ve stres Üİ oranının görülme sıklığının %15-32,3 arasında değiştiği bildirilmiştir** (9).

Stres üriner inkontinans hapsiz, öksürme, efor veya egzersiz gibi karın içi basıncı arttıran durumlarla eşzamanlı istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır. "Stress" kelimesi İngilizce de de metal bir durumla ilişkilendirildiği için, bu te-

rim bu tip idrar kaçırma tipini yeterince açıklayıcı görünmese de, terminolojiye sokulmaya çalışılan, “eforla ya da zorlanma ile idrar kaçırma” olarak tanımlanır. Fakat gülmek ve öksürmek ile idrar kaçırma bu terim izah edemese de halen kullanılmaya devam etmektedir.

Bu bölümde, klinisyenlere aşamalı bir yaklaşımla, kanıta dayalı **European Association of Urology (EAU)**, **International Continence Society (ICS)**, **The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** gibi kılavuzların güncel bilgileri eşliğinde, stres üriner inkontinanslı kadın hastalara yaklaşımı, tanısı ve tedavisi hakkında özetlenmiş bilgiler sunulmuştur.

1. Öykü ve fizik muayene

İdrar kaçırması olan herhangi bir kadının değerlendirilmesinde, dikkatli ve kapsamlı bir **anamnez her zaman ilk basamak** olmalıdır. Hikâyede hastaya sorulan sorularla idrar kaçırma tipi, ne zaman olduğu, sıklığı ve ciddiyeti hakkında önemli bilgiler elde edilir. Stres tip idrar kaçırmanın bu sorgulamalarla ortaya çıkarılması zor değildir, fakat sıkışma tipi bir idrar kaçırmanın da tabloya eşlik edip etmediği, yani karışık tipte bir inkontinans olup olmadığı, dikkatle araştırılmalıdır. İdrar kaçırma eşlik eden ağrı, kanama gibi durumlar, daha önce geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonları, pelvik cerrahi ve ışın tedavisi sorgulanmalıdır (10). Obstetrik ve jinekolojik geçmiş, detaylı irdelenmelidir. Eğer gebelik hikâyesi varsa doğumun nasıl, ne şartlarda gerçekleştiği, zor olup olmadığı, epizyotomi durumu mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın menopoz durumu, lokal veya sistemik hormon tedavisi alıp almadığı bilinmeli, ayrıca pelvik organ prolapsunu ortaya koymada idrar yaparken ele gelen bir kitle olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bazen stres tip idrar kaçırma başka bir hastalığın sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Karın içi basıncını arttıran kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kabızlık, kronik öksürük bunlardan birkaçıdır. Bazı durumlarda da santral sinir sisteminin mesane üzerindeki inhibisyonunu ortadan kaldıran, depolama semptomları ile karşımıza çıkan Alzheimer, Demans, Parkinson, Serebrovasküler hastalık, Multipl skleroz gibi hastalıklar tabloya eşlik edebi-

li bu nedenle bu tip hastalıklar hikâyede mutlaka sorgulanmalıdır (11). Ayrıca diyabet, kalp hastalığı diyabetus insipitus gibi hastalıklar, kullanılan diüretik ilaçlar idrar miktarında değişiklik yapacağından dolayı dikkatli sorgulanmalıdır.

Fizik muayene genel değerlendirme, batın muayenesi, genital ve perineal muayene, rektal muayene ve nörolojik muayeneyi içermelidir. Genel değerlendirme, hasta muayene odasına girerken başlar. Hastanın postürü, kilosu, yürüyüşü, genel performansı ve nörolojik durumu hakkında ilk planda bilgi sahibi olunabilir. Batın muayenesinde glob bir mesanenin olup olmaması, batında ele gelen herhangi bir kitle durumu fark edilebilir. Litotomi pozisyonunda yapılan bir genital ve perineal muayene ile pelvik organ prolapsusu (sistosel, rektosel, uterin prolapsus vb) durumu görülebildiği gibi, genital organların östrojenizasyonu (vajinal atrofi) hakkında da bilgi edinilir. Rektal muayene bize rektumda lokalize kitle, anal tonus, perineal duyu, fekalit varlığı hakkında faydalı bilgiler verir. Nörolojik değerlendirmede pelvik taban kas gücü, bulbökavernöz refleks, anal refleks ve anal sfinkter tonusu değerlendirilir (12).

1.1 Hasta sorgulama formları ve semptom skorlamaları

Ül'nin değerlendirilebilmesinde standardize edilmiş geçerli ve uygun bir sorgulama formunun kullanımı birçok kılavuzda önerilmektedir (3, 10). Bu sorgulama formları Üİ tipini daha rahat ve objektif olarak ortaya koymak ve hayat kalitesini ne oranda bozduğunu bize objektif olarak bildirmeyi amaçlamaktadır. Bunun yanı sıra, tedavi sonrası etkinliğinin değerlendirilmesinde de ayrı bir önemi vardır. Kılavuzlarda birçok sorgulama formu bulunmaktadır. Bunlardan **3IQ** (Three Incontinence Questions Questionnaire) ve **QUID** (Questionnaire for Urinary Incontinence Diagnosis) kadınlardaki idrar kaçırma tipinin belirlenmesinde öne çıkanlardandır (2).

1.2 İşeme günlüğü

İşeme zaman çizelgeleri, sıklık hacim çizelgeleri ve işeme günlükleri bu başlık altındadır. İşeme

zaman çizelgeleri işeme sıklığı hakkında bilgi verirken, sıklık hacim çizelgeleri buna ek olarak işenen hacim hakkında da bilgi vermektedir. **Fakat bunlardan en kapsamlısı işeme günlükleridir. En az 24 saatlik bir işeme günlüğü tutulması bütün kılavuzlar tarafından kuvvetle önerilmektedir** (3, 10, 13). Fakat uygulayabilen hastalar için, **3-7 günlük bir işeme günlüğü de** EAU 2017 kılavuzunda öneri derecesi B olarak vurgulanmıştır. İşeme günlüğünde işeme sıklığı (gündüz-gece), yapılan idrar miktarları (gündüz-gece), günlük alınan sıvı miktarı, ped kullanımı, inkontinans sıklığı ve inkontinans şiddeti gibi kıymetli bilgileri klinisyenin görmesini sağlar. Hastadaki poliüri, noktürnal poliüri, aşırı aktif mesane gibi durumları daha açık bir şekilde fark etmemizi sağlar.

1.3 İnkontinans için yapılan özel testler

1.3.1 Ped testi

Ağırlığı bilinen bir ped kullanılarak idrar kaçığının ölçümü, ped testi olarak tanımlanır. Belirli bir zaman periyodunda yapılması istenen egzersiz protokolünden sonra, ıslak ped ağırlığının tartılması ile Üİ varlığı ve şiddeti daha etkin olarak ortaya konmaktadır. Ayrıca Üİ tedavisi sonrası tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler verir. Yapılan çalışmalarda Üİ şiddetini gösteren ped ağırlığı ölçümlerinde farklı eşik değerleri bulunmakla birlikte, hangi ped ağırlığının Üİ şiddetini daha iyi ortaya koyduğu konusunda henüz bir fikir birliği yoktur (10). Kısa (12-15 dk), standardize/modifiye (1 saat), 24 saatlik, 24-48 saatlik ve 72 saatlik gibi zaman periyodlarında bakılmış birçok ped testi çalışmalarda kullanılmıştır. Bunlardan 24-48 saat süre ile yapılan ped testinin inkontinans belirlenmesinde 1 saatlik testlere göre daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (3). ICS 24 saatte **1.3 gramdan fazla olan idrar kaçığını pozitif Üİ olarak kabul edilir** (13). Sık kullanılan sınıflandırmada Üİ şiddeti hafif (1.3-20 gram), orta (21-74 gram), ağır (75 ve üstü) olarak sınıflandırılmıştır (14). **Ped testi üriner inkontinans tipini belirlemede faydalı olmasa da Üİ'nin ortaya konmasında ve şiddetinin belirlenmesinde**

önemlidir. Rutin kullanımı genellikle önerilmektedir (3).

1.3.2 Stres testi

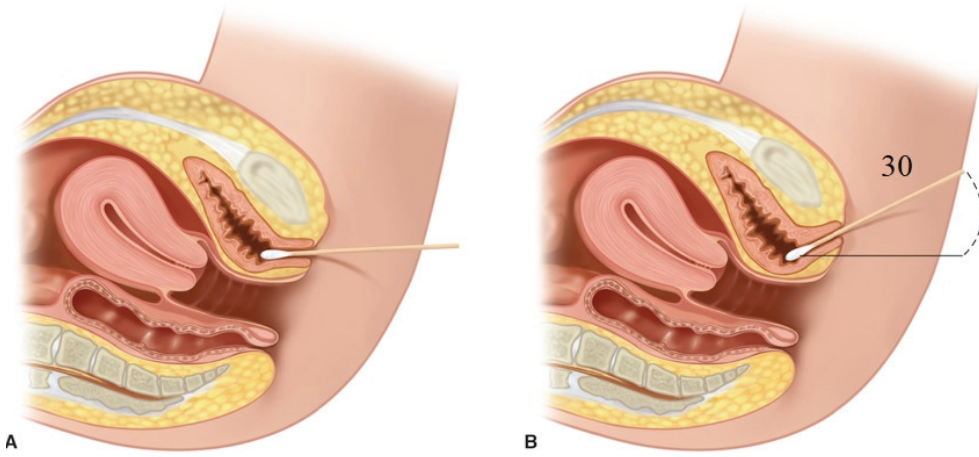
Stres Üİ şüphesi bulunan hastalarda valsalva manevraları (öksürük, ıkınma vb) kullanılarak Üİ'nin provoke edilmesi işlemidir. Bu test litotomi pozisyonunda veya ayakta yapılabilir. Mesanenin bir miktar dolu olması gerekmektedir. **Öksürme sonrası oluşabilecek detrüsör kontraksiyonu ile gecikmiş bir sıkışma tipi idrar kaçırma, stres tip idrar kaçırma ile karışabilir (15).**

1.3.3 Q-tip testi

Üretral hipermobilitayı değerlendirmek için Crystle ve ark tarafından 1971 yılında tarif edilen basit bir testtir (16). Üretradan mesaneye doğru yerleştirilen Q-tip pamuk uçlu plastik çubuk test için kullanılır. Bu çubuğun ucu üreterovezikal bileşkede kalacak şekilde ayarlanır. Yapılan valsalva manevraları ile çubuğun horizontal düzlemde değiştirdiği açı gözlemlenir. Bu açı 30 dereceden fazla ise anormal (üretral hipermobilitate) kabul edilir (Şekil 1). Q-tip testinde mesanenin dolu olup olmamasının sonuçları değiştirmedeği görülmüştür. Q-tip testi pelvik taban gevşemesinin önemli bir göstertesidir. **Akılda bulunulması gereken nokta üretral hipermobilitate her zaman stres üriner inkontinans tanısını doğrulamaz çünkü birçok hiper mobil olgu kontin olabilir veya sıkışma tip Üİ ile karışmaya çıkabilir (17).**

1.3.4 Boya testi

Boyama testi üriner fistülleri tespit etmekte kullanılan bir testtir. Vajene 3 gazlı bez yerleştirilir. Mesane metilen mavisi ile renklendirilmiş 400 ml serum fizyolojik ile doldurulur. Hastanın 30 dakika boyunca gezmesi istenir. En dış kısımdaki gazlı bezlerin boyalı olmayıp içerideki gazlı bezlerin boyanması, **vezikovajinal fistül** açısından değerlidir. Mesanenin metilen mavili serum fizyolojik ile doldurulduktan sonra oral 200 mg fenozopridin (pridium) verilerek üreterovajinal ile vezikovajinal



Şekil 1. Q tip testi; üretraya yerleştirilen pamuk uçlu plastik çubuğun öksürme veya ıkınma ile horizontal düzlemde yaptığı açının 30 dereceden fazla olması üretral hipermobilitenin lehinidir (1).

fistül ayrımı yapılabilir. Ped'in mavi boyanması daha önce bahsedildiği gibi vezikovajinal fistül lehine değerlendirilirken, turuncu boyanması ureterovajinal fistül bulgusu olarak değerlendirilebilir (10). **Stres üriner inkontinans şikâyeti olan hastalarda tanıdan fistül lehine bir şüphe duyulması durumunda ve ya eşlik eden bir fistül varlığı araştırılmak istenirse bu testin kullanımı faydalı olacaktır.**

1.3.5 Bonney ve Marshall testleri

Stres Üİ olan hastalarda olası cerrahi bir müdahaleden hastanın fayda görüp göremeyeceğini test etmek için bu testler sıklıkla kullanılmaktadır. Mesane dolu iken vajen ön duvarına ve üretraya baskı yapmayacak şekilde bastırılır ve hastadan öksürmesi veya ıkınması istenir. Vajen ön duvarına yapılan baskı, işaret ve orta parmak yardımı ile yapılıyorsa, **Bonney** testi, bir forceps kullanılıyorsa **Marshall** testi olarak nitelenir. Eğer stres Üİ düzeyiyorsa test pozitif olarak yorumlanır ve yapılacak cerrahi müdahaleden hastanın fayda görebileceğini işaret etmektedir (3).

NICE kılavuzunda Q-tip testi, Bonney/ Marshall testleri ve burada tanımlamadığımız Akimköprü (Fluid-Bridge) gibi mesane boynu yeterli-

liği ve üretral hipermobilitenin değerlendirildiği testlerin yeterli kanıt düzeyine ulaşmadığından Üİ değerlendirilmesinde kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (3).

1.4 İdrar analizi

Kılavuzlarda üriner inkontinans şikâyeti ile gelen bütün hastalarda idrar analizi yapılması kuvvetle önerilmektedir (3, 12, 13). İdrar yolu enfeksiyonu bulunan bir hasta enfeksiyonun tedavi edilmeden Üİ tedavisi başlanmamalıdır. Enfeksiyon tedavisi sonrası hasta tekrar değerlendirilmelidir (10). İdrarda nitrit ve lökosit esteraz negatifliği idrar yolu enfeksiyonu tanısını dışlamada yeterlidir. İdrarda eritrosit bulunması olası malignite yönünden önemli olup, glikoz bulunması diyabet tanısı için önemlidir. İdrarda protein atılımı olası böbrek patolojisini göstermesi yanında, idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda da görülebilir. **Semptomatik**, idrar tetkikinde **enfeksiyon ile uyumlu bulguları olan** hastalarda, olası üremesi beklenen patojenin antibiyotik duyarlılığını görmek için **idrara kültürü** gönderilmelidir. Kültür sonucu çıkana kadar uygun bir antibiyotik reçete edilmelidir. **Semptomu olmayan ve idrar tetkikinde enfeksiyon**

bulgusu olmayan hastalarda idrar kültürü gönderilmemelidir. Semptomatik hastalarda idrar tetkikinde enfeksiyon bulgusu saptanmasa bile idrar kültürü gönderilip kültür sonucu çıkana kadar uygun bir antibiyotik reçete edilmelidir. Semptomu olmayan hastalarda idrar tetkikinde enfeksiyon ile uyumlu bulgular olsa bile, idrar kültürü sonucunu görmeden antibiyotik reçete edilmemelidir (3). Yaşlı hastalarda asemptomatik bakteriüri, üriner inkontinansı iyileştirmek amacı ile rutin olarak tedavi edilmemelidir (10).

1.5 İşeme sonrası rezidü ölçümü

Tüm Üİ hastalarında işeme sonrası rezidü idrar ölçümü (PVR) mutlaka değerlendirilmelidir. Bu değerlerin ultrason ile ölçümü, kateterizasyona göre daha kabul edilebilir olduğu için, PVR ölçümünde ultrason tercih edilir. İşeme sonrası yüksek rezidü değerleri, mesane çıkım obstrüksiyonunu, detrüsrö akontraktilitesini veya nörolojik bir hastalığı akla getirmelidir. Üİ'li kadınlarda hangi PVR değerinin yüksek veya anlamlı olduğu konusunda bir uzlaşma henüz yoktur (3). Bu nedenle işeme sonrası rezidü değerleri değişebilir ve tekrar eden ölçümlerin yapılması önerilmektedir. **Cerrahi düşünülen stres inkontinanslı hastalarda ve işeme problemi yaratabilecek tedavi alan hastalarda PVR takibi kuvvetle önerilmektedir (18).**

1.6 Ürodinami

Saf stres Üİ düşünülen hastalarda ürodinaminin rutin kullanımında yeri yoktur. Cerrahi planlanan hastaların detaylı bir anamnezi alındıktan ve muayenesi yapıldıktan sonra;

1. Stres Üİ'ye eşlik eden detrüsrö aşırı aktivitesi (sıkışma inkontinansı) veya aşırı aktif mesaneden şüphelenilen bir durum varsa,
2. Hastada işeme disfonksiyonu veya ön kompartman prolapsusu (sistosel, üreterosel) varsa,
3. Stres Üİ nedeni ile daha önce bir cerrahi geçirmiş ise

Ürodinami yapılması önerilmektedir (3, 10). Stres Üİ'li bir hastanın ürodinamik değerlendirilmesinde önemli birkaç noktadan bahsetmekte fayda vardır. Güncel olarak ICS, stres tipi idrar kaçırmanın **intrinsic üretral sfinkter yetersizliği ya da üretral hipermobilité şeklinde kategorize edilmemesini önermektedir.** Üretral sfinkter işlevini saptamak için yaygın olarak abdominal kaçırma anı basıncı (ALPP) ve üretral basınç profili (UPP) kullanılmaktadır. ALPP stres tipi idrar kaçırma oluşturmak için abdominal basıncın kullanılmasıdır. Ürodinamide valsalva manevrası ile idrarın kaçmaya başladığı andaki vezikal basıncı ifade eder. Kaçırmanın olmaması üretral sfinkter mekanizmanın yeterli olduğu şeklinde yorumlanır. **Herhangi bir ölçülebilen ALPP varlığı, ürodinamik olarak stres Üİ'yi gösterir. İkiyüz ml mesane dolumunda, valsalva ile ALPP < 60 cm H₂O ise intrinsic üretral sfinkter mekanizma yetersizliğine işaret eder.** ALPP 60- 90 cm H₂O (200 ml) ise stres Üİ hem intrinsic üretral sfinkter mekanizma yetersizliği, hem de üretral hipermobilité nedeni ile oluşabilir. ALPP > 90 cm H₂O ise stres Üİ, üretral hipermobilitéye bağlıdır denilebilir. Pelvik organ prolapsusu olan hastaların %40'ı stres Üİ semptomları göstermektedir. Ürodinamik olarak stres Üİ bu hastaların %75'inde gösterilmiştir (19). Prolapsusun azalması ile ortaya çıkan gizli stres Üİ, %36 ile %80 arasındadır. Ayrıca yüksek dereceli prolapsus tamirini takiben %11 ile %50 arasında kliniğe bağlı olarak yeniden stres Üİ gelişebilmektedir (20).

Düşük ALPP varlığında (<60 cmH₂O) intrinsic üretral sfinkter mekanizma yetersizliğinden şüphelenilir. Fakat eşik değer tam net değildir. Çünkü yüksek mesane hacimlerinde, düşük ALPP, intrinsic üretral sfinkter mekanizma yetersizliğini göstermez. Güncel teknoloji intrinsic sfinkter yetersizliği ile üretral hipermobilité arasında ayırımı henüz mümkün kılmamaktadır. Stres Üİ, ALPP dikkate alınmadan üretral hipermobilité yoksa intrinsic sfinkter yetersizliği ile ilişkili olabilir (4).

Üretral basınç, kapalı üretrayı sadece açmak için gereken sıvı basıncı olarak tanımlanır. Üretral basınç profili (UPP) de, istirahat anında üretra uzunluğu boyunca elde edilen basınç grafiğidir.

Üretral basınçtan mesane içi basıncın çıkartılmasıyla elde edilir. Maksimum üretra basıncı ölçülen profildeki en yüksek basınçtır. UPP ölçümünün özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür. **UPP'nin SÜİ tanısında tek test olarak kullanılması önerilmektedir.** UPP diğer testler ve muayene ile ilişkilendirilmelidir. Çünkü bu bahsedilen basınçların doğru yorumlanmasını etkileyen birçok parametre vardır. EAU 2017 kılavuzunda ALLP ve UPP'nin Üİ ciddiyetinin belirlenmesinde veya tedavi sonuçlarını öngörmeye kullanılmasının doğru olmadığı belirtilmektedir (18).

2. Tedavi

2.1 Konservatif tedavi

Konservatif tedavi bütün üriner inkontinans tiplerinde ilk basamakta önerilmesi gereken tedavidir.

2.1.1 Hayat tarzı değişiklikleri

Kilo verme, sigaranın bırakılması, yeterli sıvı tüketimi, barsak fonksiyonlarının düzenlenmesi, diyet düzenlemeleri, egzersiz, zamanlı işeme (kognitif fonksiyonları bozuk olan hastalar için) olarak sıralanabilir. Stres Üİ'li hastaların karın içi basınçta artışa yol açan kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kabızlık gibi hastalıkların tedavisi, stres Üİ semptomlarını da iyileştirecektir. Kilo artışı abdominal basıncı arttırmaktadır. Pelvik tabanın yükünü arttırarak üretral hipermobiliye neden olmaktadır. Kilo vermenin ALLP'de azalma oluşturduğunu bildiren yayınlar vardır. Bu nedenle Üİ tedavisinde kilo vermenin önemli bir yeri vardır (21, 22). NICE kılavuzu beden kitle indeksi 30'un üzerinde olan hastalar için, kilo vermenin önerilmesini tavsiye etmekte, EAU 2017 kılavuzu ise obez kadınlarda kilo verilmesini öneri derecesi A olarak bildirmektedir (3, 10). Kafein alımının azaltılması özellikle aşırı aktif mesaneli hastalarda önerilmektedir. Kafein kısıtlamasının sıkışma ve sık işeme semptomlarını düzeltirken, Üİ epizotlarına faydası olmadığı da bildirilmektedir. Sigara kullanımı kronik öksürük atakları ile stres Üİ ataklarını arttırılabilir. Sigaranın doğrudan Üİ etiolojinde yer aldığını gösteren elle tutulur bir çalışma henüz yoktur (4). Genel sağlık durumu-

nun korunması için EAU kılavuzu A derecesinde sigarayı bırakmayı önermektedir (18). Fazla sıvı tüketilmesi stres Üİ semptomlarını arttırabilir. Çünkü ALPP hacim bağımlı olduğundan, fiziksel stres sırasında mesane hacmi arttıkça kaçırma epizotları da artacaktır. Burada hastalara verilen mesane günlüklerinin önemi daha da artmaktadır. Mesane günlükleri ile fazla sıvı tüketiminin saptandığı hastalarda sıvı kısıtlaması stres Üİ semptomlarını iyileştirir (23). Zaten stres Üİ'li hastaların çoğu bunun farkındadır ve idrar kaçırma epizotlarını azaltmak için genellikle daha az sıvı tüketirler. Fakat bu hastalarda aşırı sıvı kısıtlamasının kabızlığa ve idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlayabileceği unutulmamalıdır (4). Egzersiz, genel sağlık durumu için her zaman önerilmektedir. Orta ve ileri yaş kadınlarda orta seviyede yapılan egzersizin, Üİ epizotlarını azalttığını öngören güçlü destekleyici çalışmalar vardır (4).

2.1.2 Davranış tedavileri

Mesane eğitimi, pelvik taban kaslarının kuvvetlendirilmesi stres Üİ önlenmesinde önemli davranış tedavilerindedir. Mesane eğitimi sadece sıkışma tip Üİ tedavisinde değil, karışık tip Üİ tedavisinde de fayda sağladığı bildirilmektedir. İşeme günlüklerinde elde edilen işenen hacimler göz önünde bulundurularak işeme zamanlaması yapılabilir. Zamanlı işeme özellikle bilişsel fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha etkilidir (18). Amaç hastanın fonksiyonel mesane kapasitesini arttırması, istemsiz detrusör kontraksiyonlarını inhibe edici manevralarla işemenin ertelenebilmesidir. **EAU ve NICE kılavuzunda mesane eğitimi birinci basamak tedavi olarak önerilmekte ve minimum 6 hafta yapılması istenmektedir** (3, 18).

Pelvik taban kaslarının kuvvetlendirilmesi tek başına veya biyofeedback ile birlikte uygulanabilmektedir. Diğer bir yolu ise elektriksel uyarı ile bu kasların çalıştırılmasıdır. Hastalar Kegel egzersizi olarak da adlandırılan, parmakla vajinal muayene veya vajinal konlar (ağırlığı 20-90 gr arasında değişen) kullanarak doğru kas grubunu çalıştırabilmektedirler. Hastanın pelvik taban kaslarının kasılma durumlarını öğrenmesi, kas gücünü istemli olarak arttırabilmesi ve doğru

kas grubunu çalıştırabilmesi için biyofeedback uygulanmaktadır. Yapılan yayınlarda stress Üİ olgularında biyofeedback ile yapılan pelvik taban egzersizlerinde, normal pelvik taban egzersizlerine göre daha olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (24). **EAU kılavuzunda stres Üİ 'de tedaviye yardımcı bir uygulama olarak biyofeedback kullanımını kuvvetle tavsiye edilmektedir** (18). Ayrıca hem stres Üİ'de hem de karışık tip Üİ'de en az 3 ay süren yoğun ve denetimli pelvik taban kas rehabilitasyonunun ilk basamak tedavi olarak önerilmesi gerektiği üzerinden durulmuştur (18). Stres Üİ etiolojinde pelvik taban kas gevşekliğinin önemli bir yeri vardır. Çok sayıda ve travmatik gerçekleşen doğum eylemlerinden sonra stres Üİ'nin sık görülmesinin altında yatan bir neden de budur. Medikal tedavinin stres Üİ tedavisindeki yerinin sınırlı olduğu düşünülürse, tedavide pelvik taban rehabilitasyonu ve cerrahi daha önemli hale gelmektedir. Davranış tedavileri cerrahi tedavi için yüksek riskli veya cerrahi kabul etmeyen hasta-lar için bazen eldeki tek seçenek olabilir (17).

2.2 Farmakolojik tedavi

Stres Üİ'li kadınların istirahat halindeki üretra kapanma basınçları aynı yaş grubu kadınlarla karşılaştırıldığı zaman daha düşüktür (25). Bu nedenle üretral kapanma basıncını arttıran medikal tedavilerin stres Üİ tedavisinde olumlu etkileri olabilir. Stres Üİ'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan birçok ilaç bulunmaktadır, fakat kılavuzlarda **alfa adrenerjik ilaçlar, antidepresan ilaçlar, östrojenler, sentetik vazopressin analogları** gibi ilaçlar üzerinde durulmuştur (18). **Stres Üİ'ye eşlik eden sıkışma tipi bir Üİ da varsa, hasta ile görüşülerek baskın olan hangisi ise, önce onun tedavisi yapılması önerilmektedir** (3, 26). Karışık tip Üİ mevcut ise antikolinerjik ilaçların, beta 3 reseptör agonistlerinin ilaçlarının da kullanımı gündeme gelmektedir.

2.2.1 Alfa adrenerjik ilaçlar

Alfa adrenerjik ilaçların stres Üİ tedavisinde kullanımı, mesane boynu ve proksimal üretradaki düz kaslarda kasılma basıncını arttırarak daha iyi bir üretral kapanma basıncı oluşturması ile 2000'li yıl-

ların başında gündeme gelmiştir (18). Epinefrin ve norepinefrin bu amaçla sık kullanılan ilaçlardandır (27). Fakat yapılan çalışmalarda adrenerjik agonist ilaçların kullanımının plaseboya göre başarısı anlamlı bulunmamıştır. Sınırlı sayıda çalışmada, bu grup ilaçlar ped sayısı, inkontinans epizotları ve subjektif semptomları azaltmada etkili bulunmuştur. Bu ilaçların yan etkileri %25 oranında bildirilmiştir. Kan basıncı artışı, baş ağrısı, çarpıntı, tremor, uyku bozuklukları, beyin kanaması yan etkilerinden öne çıkanlardır. Hatta norepinefrin yüksek beyin kanama riskinden dolayı Amerika başta olmak üzere birçok ülkede piyasadan kaldırılmıştır. Bu konuda 2007 yılından sonra çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu ilaçların kullanımını günümüzde tercih edilmemektedir ve Üİ kullanımında lisansı bulunmamaktadır (18).

2.2.2 Antidepresan ilaçlar

2.2.2.1 Duloksetin

Serotonin (5-HT) ve noradrenalinin presinaptik geri alınımını inhibe eden duloksetin **stres Üİ tedavisinde onaylanmış tek ilaçtır**. Sakral spinal kordda, sinaptik boşlukta konsantrasyonu artan serotonin ve noradrenalin, pudental motor sinirin uyarılmasını arttırıp, eksternal üretral sfinkter kontraksiyon gücünü ve üretra kapanma basıncını arttırarak, stres Üİ semptomlarını hafifletir. Avrupa'da ciddi ve orta dereceli stres Üİ olgularında kullanımı lisanslıdır (3). Amerika'da Food Drug and Administration (FDA) onayı olmadığı için stres Üİ tedavisinde şu an kullanılmamaktadır. Fakat majör depresif bozukluk (20 mg 2x1 ile başlayıp idameli arttırılarak 60 mg 1x1), diyabetik periferik nöropati, yaygın anksiyete tanısında FDA onayı bulunmaktadır. **Ancak unutulmaması gereken nokta majör depresif hastalarda kullanımının intihar riskini arttırdığıdır**.

Yarı ömrü 12 saat olan duloksetin'in 40 mg günde 2 defa veya 80 mg günde 1 defa kullanımı mevcuttur. Stres Üİ'li ve stres tip baskın karışık inkontinansı olan hastalarda yapılan çalışmalarda; kısa dönem (12 haftaya kadar) kullanımının, idrar kaçırma sıklığını azalttığı, daha uzun süre idrar tutmayı sağladığı ve hayat kalitesini belirgin bir

şekilde iyileştirildiği gösterilmiştir (3). Standart tedavi dozu günlük 80 mg olmasına rağmen bazı çalışmalarda 120 mg' a kadar arttırılmıştır. Duloksetin 80 mg'nin sadece pelvik taban kas rehabilitasyonu (PTKR) alan hastalar, duloksetin + PTKR alan hastalar ve plasebo alan hastalar arasında tedavi etkinliği bakımından karşılaştırılması yapılmıştır. Duloksetin+PTKR alan hastalarda diğer iki gruba göre, kaçak epizotlarının daha fazla azaldığı gözlenmiştir. Kombine tedavi alan hastaların (duloksetin+PTKR) tedavi almayan hastalara göre, yaşam kalite skorlarının daha iyi olduğu görülmüştür (18). İstenilen etkinliğin az olması ve yüksek oranda görülen bulantı (%25-en sık), kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, yorgunluk, baş dönmesi, uykusuzluk gibi yan etkilerinden dolayı hemen hemen bütün çalışmalarda tedaviye devam eden hasta sayısında oldukça azalma görülmüştür. Tedaviyi bırakmaya neden olan bulantı (%10) başta olmak diğer yan etkileri en aza indirmek için EAU kılavuzunda ve bazı yazarlar tarafından duloksetinin 20 mg 2x1 dozla başlayıp kademeli olarak 40 mg 2x1 olarak kullanımını önerilmektedir. (3, 4). NICE kılavuzunda stres tip idrar kaçırmanın baskın olduğu Üİ tiplerinde duloksetinin ilk basamak tedavi olarak kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır (3). İkinci basamakta eğer hasta eğer cerrahi tedavi istemiyorsa veya cerrahiye uygun değilse duloksetin kullanımının önerilebileceği vurgulanmakta ayrıca reçete edilecekse mutlaka yan etkileri konusunda hastaların bilgilendirilmesi gerektiğinin altı çizilmiştir (3). EAU kılavuzunda duloksetinin kesin tedavi isteyen hastalarda kür sağlamadığı kanıt düzeyi 1a olarak bildirilmektedir. Günlük 80 mg dozun stres ve karışık tip Üİ olan hastalarda, 80 – 120 mg dozun sıkışma tip Üİ'li hastalarda semptomları iyileştirdiği yine kanıt düzeyi 1a olarak bildirilmektedir.

2.2.2.2 İmipramin

İmipramin adrenerjik sinir uçlarından serotonin noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Böylece noradrenalinin düz kaslardaki kontraksiyon etkisini arttırmaktadır. Stres Üİ üzerinde randomize kontrollü çalışma yoktur. Günlük 25 mg 3x1 tedavi dozunda yapılan çalışmalarda başarı etkinliği %60

olarak bildirilmiştir (28). Fakat kılavuzlarda kullanımı konusunda bir bilgi henüz bulunmamaktadır.

2.2.3 Östrojenler

Kadınlarda kontinansın sağlanmasında, karın içi basınç artımını dengeleyecek güçlü bir üretral kapanma basıncına ihtiyaç vardır. Epitelyum ve mukozal kapanma mekanizması, damarlar, bağ dokusu östrojene duyarlı parametrelerdir. Östrojenin stres Üİ üzerindeki olumlu rolü bu faktörlere dayanmaktadır. Östrojen tedavisi oral, transdermal ve vajinal olarak uygulanabilmektedir. Yapılan kanıt dayalı çalışmalarda östradiol (E2) ve östriol'ün (E3) vajinal kullanımının tromboemboli, endometrial hipertrofi, meme kanseri riskinde sistemik kullanımına göre bir artış göstermediği belirtilmiştir (29, 30). Vajinal kullanımı öncelikli olarak vajinal atrofi postmenapozal kadınlarda tercih edilmektedir. Östrojen kullanımı hakkında 2012 yılına kadar randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. 2012 yapılan bir derlemede vajinal östrojen kullanımının kısa dönemde Üİ semptomlarını iyileştirdiği bildirilmektedir. Derlemedeki yayınlar küçük guruplarda ve düşük nitelikli yayınlardan oluşmaktadır (30). Vajinal östrojen tedavisinin, norepinefrin, PTKR, elektrikselleştirme ile karşılaştırıldığı çalışmada Üİ semptomlarını PTKR daha az iyileştirdiği bildirilmiştir. Östrojen kullanımında ideal süre ve uzun dönem etkinlik net olarak ortaya konulamamıştır. EAU kılavuzunda post menapozal kadınlarda özellikle vajinal atrofisinin eşlik ettiği durumlarda kullanımı önerilmektedir. Östrojenin oral olarak verilmesi önerilmemekte ve vajinal verilen tedavinin de uzun dönem ve uygun dozda olması gerektiği vurgulanmaktadır (3, 18).

2.2.4 Desmopressin

Desmopressin, antidiüretik hormon olarak bilinen vasopressinin sentetik analogudur. Oral, nazal ve enjeksiyon formları bulunmaktadır. Günümüzde diyabetes insipidus ve primer enürezis nokturna tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Desmopressin'in plasebo ile karşılaştırıldığı iki randomize kontrollü çalışmada, ilaç alımından

sonraki sadece ilk dört saatte Üİ semptomlarının iyileştirdiği bildirilmektedir. İlacın uzun süreli kullanımını **hiponatremi** yapabilmektedir. Yaşı 79 dan fazla olan, 24 saatlik idrar hacmi 28 ml/kg den az olan hastalarda verilmemelidir (31). 65 yaş üzeri hastalarda tedavi başlangıcının 3. ve 7. günleri kontrol sodyum seviyesi bakılması önerilmektedir. Saf stres Üİ hastalarında desmopressinin yeri yoktur fakat poliürik kökenli noktüride ve karışık tip Üİ olan aşırı aktif mesane semptomlarını iyileştirmede faydalıdır (3, 18).

Daha önce bashedildiği gibi kılavuzlarda, karışık tip Üİ olan hastalarda, önce baskın olan semptomun tedavisi önerilmektedir. Antimuskarinik ilaçların karışık tip Üİ'li hastalarda sıkışma tip Üİ komponentine olan etkisi hakkında sınırlı kanıt bulunmaktadır Fakat EAU kılavuzunda bu grup hastalarda antikolinergik ilaçlar öneri düzeyi A bildirilmektedir. NICE kılavuzunda karışık tip Üİ olgularında oksibutin (hızlı salınımlı form), tolterodin (hızlı salınımlı form) veya darifenasin kullanımının önerilebileceği bildirilmektedir (3). **Duloksetin'in hem stres Üİ'li, hem de sıkışma komponenti baskın olan karışık tip Üİ'li hastalarda etkili olduğu bildirilmektedir.** Kür beklentisi olmayan konservatif tedavilere yanıtız karışık tip Üİ'li olgularda duloksetin kullanımı EAU kılavuzunda öneri derecesi B olarak bildirilmektedir (18).

2.3 Cerahi Tedavi

Stres Üİ'de cerrahi tedavinin amacı, **üretral kapanma basıncını arttırabilmek ve mesane boynu ve üretrayı yeteri kadar desteklemek ve stabilize etmektir.** Fakat günümüzde normal semptomu olmayan bir kadında bile, kontinansın nasıl sağlandığına dair mekanizma ile ilgili tam bir görüş birliği olmadığından, cerrahi müdahale ile normalliğin nasıl sağlandığının da bilinmemesi şaşırtıcı değildir. **Anti-inkontinans cerrahisi ile çoğunlukla bozulmuş mesane boynuna ve üretraya yeterli anatomik destek sağlamak (hipermobil üretra ile ilişkili olan) veya intrensek sfinkter yetmezliğini (ALLP'nin 60 cm H₂O dan küçük olduğu Üİ) gidermek için yapılmaktadır.** Hiper mobil üretranın ve intrensek sfinkter yetezliğinin göreceli etkilerini ayırt edecek standardize

edilmiş bir test henüz bulunmamaktadır. Hiper mobilitenin eşlik ettiği stres Üİ'si olan kadınlarda daha çok **retropubik cerrahi prosedürler** tartışılmış ve mesane boynu ve üretranın stabilizasyonu üzerinde durulmuştur. Fakat intrensek sfinkter yetmezliği olan olgularda hangi cerrahi yaklaşımın tercih edileceği hususunda bir görüş birliği bulunmasa da, sling gibi daha oklüsif tipte operasyonlar tercih edilmektedir (4, 32).

Yapılan bu cerrahi aslında sanılanın aksine, her zaman inkontinansın başlamadan önceki mekanizmasını tekrar düzelterek kontinans sağlamaz. Daha çok dengeleyici bir yolla yeni bir kontinans mekanizması oluşturur (33).

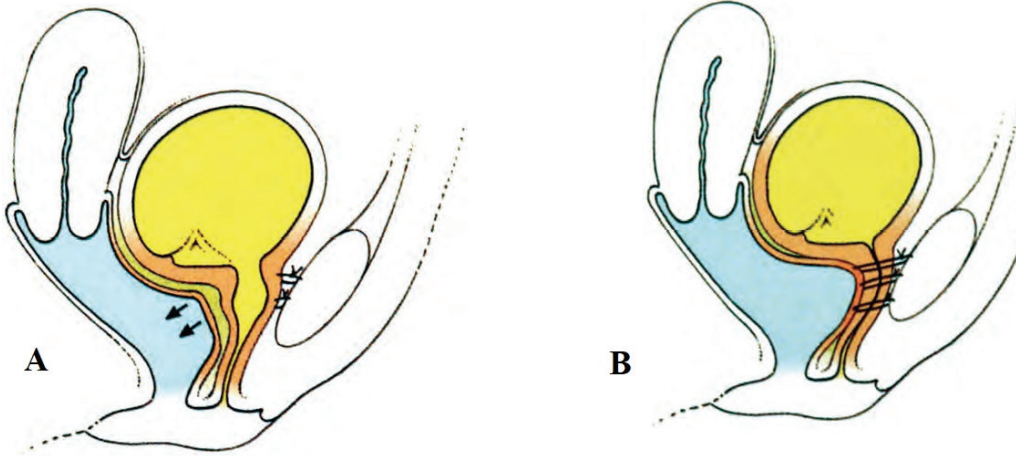
Stres Üİ cerrahi tedavisinde tanımlanan çok sayıda prosedür bulunmaktadır. Bu durum aslında hangi prosedürün daha etkili olduğu konusunda bir fikir birliğinin olmadığından da göstergesidir. Yapılan çalışmalar kanıta dayalı veriler bakımından yeterli kalitede değildir.

EAU kılavuzunda cerrahi tedavi **komplike olan** (nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olan, prolapsusu olan, daha önce stres Üİ cerrahi hikayesi olan, pelvik radyoterapi alan) ve **komplike olmayan** (inkontinans cerrahi öyküsü olmayan, nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu olmayan, önemli bir prolapsusu olmayan ve gebelik düşünmeyen hastalar) stres Üİ olmak üzere iki ayrı kategoride ele alınırken, NICE kılavuzu vajinal duvarın asıldığı ve üretral kapanmanın arttırıldığı prosedürler olarak operasyonları iki farklı kategoride incelemiştir (3, 18). **Hiper mobil üretra ve mesane boynu olan hastalarda retropubik üreterovezikal askı operasyonları** uygun bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bunlardan bazıları günümüzde nadir olarak uygulanmaktadır. En sık uygulanan üç prosedür vardır bunlar; **Marshall-Marchetti-Krantz, Burch kolposüspanسیون, paravajinal defekt onarımıdır.**

2.3.1 Retropubik cerrahi prosedürler

2.3.1.1 Marshall-Marchetti-Krantz

Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) operasyonu başarı oranı yüksek olmasına karşın fizyolojik ol-



Şekil 2. Marshall-Marchetti-Kranz işlemi; Üretranın simfizis pubisin kıkırdak kısmına sütürlü olarak asılması (Sütürlerin üretrada oluşturabileceği obstrüksiyon riskine dikkat ediniz) (4).

maması ve komplikasyonları nedeni ile artık terk edilmiştir. 1949 yılında tanımlanan bu prosedürde üreterovezikal bileşke simfizis pubis perieosteumuna asılmaktadır (34). Cerrahi teknik olarak sütürlü üretranın her iki yanından başlayarak, paraüretral fasya ve anterior vajen duvarı ile birlikte simfizis pubisin kıkırdak kısmına asılmaktadır (Şekil 2). **Bu ameliyatta karşılaşılan en ciddi komplikasyon** ameliyattan bir hafta sonra başlayan uyluk iç kısmına uzanan, yürümekle ve ayakta durmakla artan ağrı ile kendini gösteren **osteitis pubis'tir**. (35). MMK işlemindeki kısa dönem sonuçların kolposüspansiyon teknikleri ile benzer olması ve uzun dönem sonuçlarının kötü olması nedeni ile **ICS komitesine göre MMK işlemi stres Üİ tedavisinde önerilmemektedir** (Öneri derecesi A) (36).

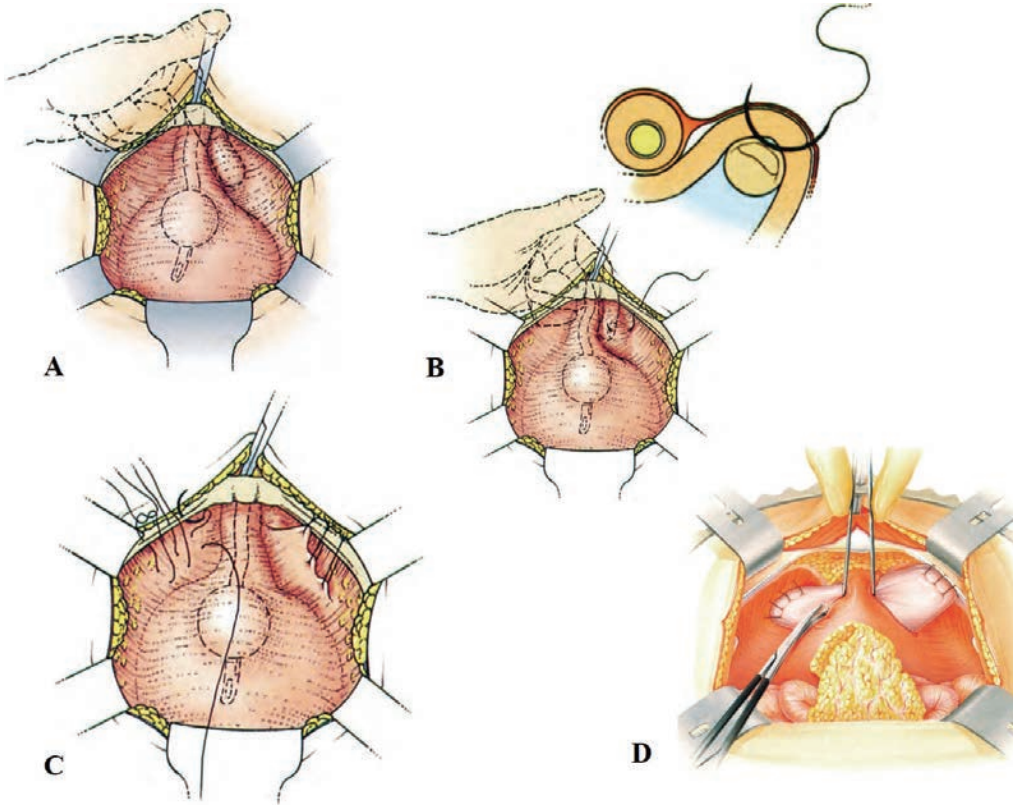
2.3.1.2 Burch Kolposüspansiyon

Burch 1961 yılında MMK operasyonunu yaparken, askı sütürlerini pubis periosteumuna asamayınca, anterior vajen duvarı ve paraüretral dokuları daha yandaki Cooper (iliopektineal çizgi/arkus tendineus) ligamanına üç-dört sütür kullanarak asmış ve bu prosedürü üreterovezikal süspansiyon olarak isimlendirmiştir. **Kolposüspansiyon** ise üretranın vajinal duvar yolu ile asılması işlemine denmekte-

dir. Burch prosedürü daha sonra Turner Warwick ve Whiteside tarafından 1970 yılında kolposüspansiyon olarak tanımlanmıştır. **Temel prensip vajinal duvarı lateral pelvik duvara yaklaştırmaktır**. Bu yolla üretra ve mesane boynuna geniş bir destek yaratılmış olmaktadır (Şekil 3). MMK nin aksine iyi sonuçların uzun dönem takiplerde de devam ettiği görülmüştür. Burch tekniğini MMK tekniği ile karşılaştıran iki derlemede Burch tekniğinin daha yüksek başarı oranlarına sahip olduğu vurgulanmaktadır ve bu nedenle **Burch kolposüspansiyon standart açık retropubik stres Üİ tedavisinde öneri derecesi A kanıt düzeyi 1 olarak vurgulanmaktadır** (4). Enterosel, rektosel, ventral herni ve vezikovajinal fistül karşılaşılan komplikasyonlardandır (37).

2.3.1.3 Paravajinal Onarım

Paravajinal onarım ise inkontinansın sıklıkla eşlik ettiği lateral defekte bağlı anterior vajinal duvar prolapsusunu düzeltmek için kullanılmakta, bu işlem sırasında hastanın varsa stres Üİ'side tedavi edilmektedir. Yani ürodinamik olarak tanı alan stres Üİ'li hastalara özel bir prosedür değildir. Amaç anterolateral vajinal sulkusu, arkus tendineus fasya pelvis düzeyinde pubokoksigeous ve obdurator internus kasına bağlayıp tespit etmek-

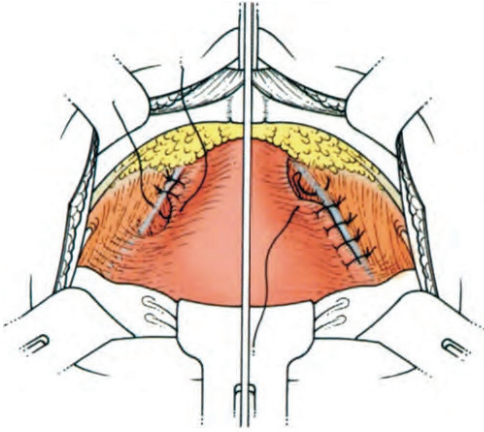


Şekil 3. A. Vajen üzerinden süperomediale doğru pelvik dokular disekte edilirken parmak kullanımı B. Medial olarak sütür yerleştirilmesi C. Sütürlerin mediolateral konumlandırılması D. Retropubik kolposüspanسیونunun tamamlanması (soldaki sütürler vajinoobdurator askı, sağdaki sütürler Burch kolposüspanسیونu) (4)

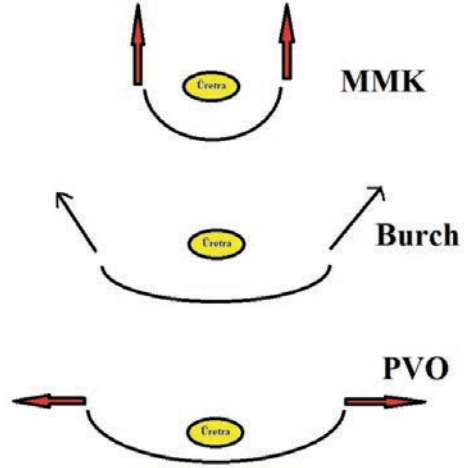
tir (Şekil 4). Bu prosedür simfizis pubis ile üretra arasında potansiyel bir boşluk bırakır. Sağladığı destek sayesinde proksimal üretra ve mesane tabanının ani karın içi basınç artışlarına karşı dönmelerini engeller. Açık veya laparoskopik olarak uygulanmaktadır. Bu yönetime postoperatif işeme bozukluklarının nadir olduğu belirtilmektedir (4). Paravajinal onarım ile kolposüspanسیونu karşılaştıran randomize bir çalışmada, altı aylık takip sonrası kolposüspanسیون yapılan hastalarda başarı oranı %100, paravajinal onarım yapılan hastalarda %72 olarak bulunmuştur (38). **ICI komitesi raporuna göre paravajinal tamir tek başına stres Üİ'li hastaların tedavisinde önerilmemektedir (kanıt düzeyi A).**

Uzun dönem sonuçları bakımından başarılı sonuçlar ortaya koymasına rağmen retropubik bu askı operasyonları yerini daha minimal invazif pubovajinal sling yöntemlerine bırakmak zorunda kalmıştır. Bu prosedürler daha önce ifade edildiği gibi intrinsek sfinkter yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Zaten MMK ve paravajinal onarımın artık stres Üİ tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (3, 4). Burch kolposüspanسیون prosedürünün öneri düzeyi yüksek olmasına rağmen, genellikle onarım eğer açık yapılacaksa tercih edilmesi gereken bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (39).

Retropubik operasyonlarla yapılan bu askı prosedürlerinde üretrada nasıl bir traksiyon gerçekleştiği şematik olarak Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Paravajinal onarım; Mesane trigon bölgesi lokalizasyonundaki vajen duvarının 1 cm aralıklı sütürlerle obdurator fasya ve arkus tendineous fasya pelvis fiksasyonu (4)



Şekil 5. MMK (Marshall-Marchetti-Kranz), Burch Kolposüspansiyon ve PVO (Paravajinal onarım) da kontinansı sağlamada üretraya uygulanan traksiyon mekanizmasının şematik görünümüleri

2.3.2 Slingler

Stres Üi tedavisinin günümüzde tercih edilen cerrahi yöntemi slinglerdir. Sling yani askı işlemi için çeşitli materyaller ve teknikler kullanılmıştır. Sling konsepti kas ve fasyalardan oluşturulan üretral destek materyalleri ile 1907 yıllarında tanımlanmaya başlamıştır (40). **Retropubik askı cerrahilerinin aksine özellikle intrensek sfinkter yetmezliği olan olgularda yüksek başarı oranları bulunmaktadır.** Ancak yakın zamanlı yapılan çalışmalarda tüm stres Üi'li hastalarda primer yöntem olarak uygulanabileceği vurgulanmaktadır (41, 42). Ayrıca intrensek sfinkter yetmezliği ile kendini gösteren nörolojik durumlarda (myelodispilazi gibi nörolojik hastalarda, TAK aralarında stres ile ilişkili Üi gibi) üretral onarım gerektiren üretral divertikül, üretrovajinal fistül olgularında, sentetik materyal veya artifisyonel sfinkter sonrası üretral erozyon gelişen olgularda ve cerrahi tedavinin başarısız olduğu stres Üi durumlarında uygulanabilmektedir (43). Bu amaçla kullanılan pubovajinal sling (PVS) prosedürlerinin amacı, artmış intraabdominal basınç sırasında obstrük-

siyon yapmadan üretral basınç artışını sağlamaktır. Sling yapımı için otolog, allogreft, ksenogreft yada sentetik materyaller kullanılmaktadır. İdeal materyal uzun süreli subüretral destek sağlayan, minimal doku reaksiyonuna neden olan, erozyon oluşturmayan, steril, karsinojenik olmayan nitelikte olmalıdır. Fakat gerçekte çoğu materyal organize fibrozis oluşturarak üretral desteği geliştirir ve sfinkter mekanizmasını güçlendirir. Biyolojik slinglerin biyoyoumluluğu ve ihmal edilen üretral erozyon etkisi olsa da, uzamış operasyon süresi, artan morbidite, ağrı ve hastanede kalış süresi göz önüne alındığında, sentetik biyomateryallerin kullanımı daha yaygındır (44). **Otolog doku materyalleri doku reaksiyonu oluşturmamaları, ihmal edilebilir üretral erozyon oluşturmaları nedeni ile halen altın standart olarak kullanılmaktadır.** Sentetik biyomatemayelerde yabancı cisim ve inflamatuvar reaksiyon daha sık görülür ve mesane boynuna yerleştirildiklerinden dolayı daha fazla greft reaksiyonu ve erozyonla ilişkilidirler bu nedenle mesane boynu PVS işlemlerinde sentetik materyaller artık tercih edilmemektedir (45). Otolog yapılan prosedürlerde **rektus fasya**

ve **fasya lata** slingleri en sık tercih edilenlerdendir. Ameliyat sonrası işeme zorluğu konusunda ve belki de temiz aralıklı kateter kullanımı hususunda hastalar mutlaka bilgilendirilmedi (18).

2.3.3 Orta üretra askı ameliyatları

Slingler klasik olarak mesane boynu lokalizasyonuna yerleştirilmektedir. Fakat zamanla Üİ patogeneğinde puboüretal ligamanların önemi ve stres anında Üİ önlenmesinde orta üretra bütünlüğünün korunması önem kazanmıştır. Stres anında üretra kapanma basıncının orta üretra seviyesinde maksimum olduğu ve bu kapanma mekanizmasının internisik üretral fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). **Orta üretra askı ameliyatları stres Üİ cerrahi tedavisinde günümüzde en sık uygulanan prosedürlerdir. Retropubik ve transobdurator** olmak üzere iki farklı yaklaşım kullanılmaktadır.

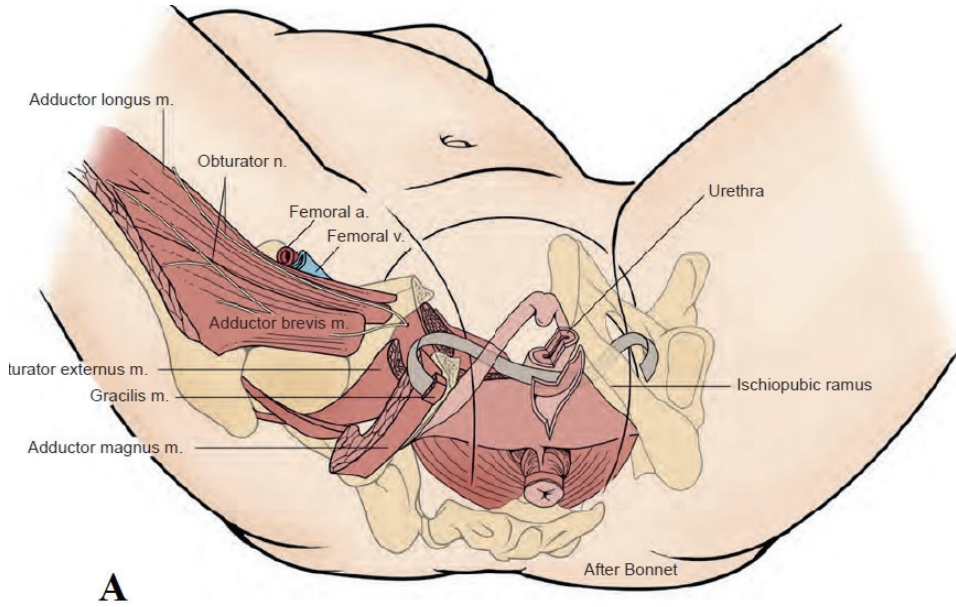
Transvajinal teyp (TVT) üretral meatus altından vajene yapılan ufak bir kesi ile orta üretraya destek oluşturacak sentetik sling materyalinin gerilimsiz olarak aşağıdan yukarı doğru **retropubik** olarak yerleştirilme işlemidir. **Transobdurator teyp (TOT)** orta üretra seviyesinde yapılan vajinal insizyon ile orta üretraya yerleştirilen sentetik sling materyalinin, klitoris seviyesinde iskiyopubis ramusun 15 mm lateralinden transobdurator fossadan iğnenin dıştan içe geçirilerek yerleştirilmesidir (Şekil 5). Obdurator fossadan geçen iğnenin dıştan içe değil de **içten dışa** doğru olması **tension-free vajinal teyp obdurator yol (TOT-O)** olarak adlandırılmaktadır (47). Çok çeşitli sentetik materyaller kullanılmaktadır. Bu materyaller örgü-süz, örgülü polipropilen yapıda değişik büyüklükte porları olan malzemelerdir. Mesane perforasyon riski tahmin edilebileceği gibi TVT de daha fazladır. Etkinlik yönünden aralarında belirgin bir

fark yoktur. Rekürren stres Üİ cerrahisi geçirenlerde TVT'nin başarı oranı TOT'a göre daha yüksektir. Mesane boşalma disfonksiyonu TVT de klinik olarak daha fazla gözlemlense de randomize olmayan çalışmalarda bir fark bulunmamıştır (45).

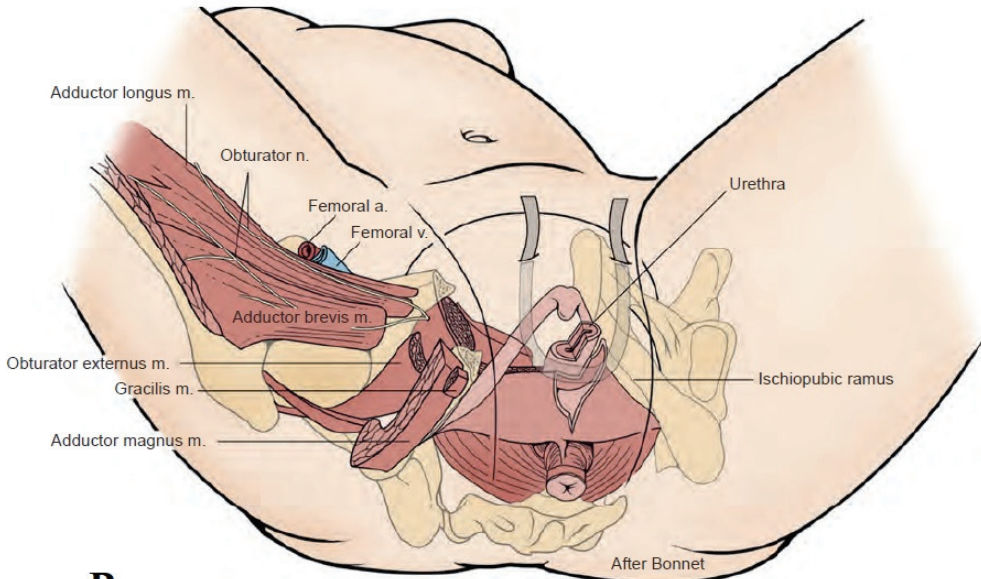
Orta üretra askı operasyonları ile Burch kolposüspansiyonu karşılaştırıldığında, Üİ ve hayat kalitesi bakımından bugün için eşit başarı oranlarına sahiptir (48). Posterior vajinal proplazusun kolposüspansiyonda daha sık, teyp erozyonunun da orta üretra askı operasyonlarından sonra daha sık ortaya çıkabileceği bilinmesi gereken önemli noktadır. Slingler ile karşılaştırıldığında ise iki teknik arasında başarı açısından benzer oranlar bildirilmiştir (49).

NICE kılavuzunda stres Üİ cerrahi uygulanması planlanan hastalara yapılacak operasyonun faydalarını, komplikasyonlarını ve alternatif tedavi metotlarını detaylı anlatılması önerilmektedir. **Konservatif tedavinin başarısız olduğu hastalarda sentetik orta üretra askı ameliyatları, açık kolposüspansiyon veya otolog fasya askı operasyonu önerilmektedir (3).**

EAU kılavuzu komplike olmayan stres Üİ cerrahi tedavisinde ilk olarak orta üretra askı ameliyatlarını önermekte ve eğer retropubik yaklaşım tercih edilmişse transobdurator yaklaşıma göre TVT'nin perioperatif dönemde komplikasyon riskinin daha fazla oranda olduğu konusunda hastanın uyarılması gerektiği vurgulanmaktadır (öneri derecesi A). Orta üretra askı operasyonu uygulanmayan hastalarda kolposüspansiyon ve otolog fasyal askı operasyonları önerilmektedir (öneri derecesi A). Komplike stres Üİ'li olgularda ilk seçenek olarak kolposüspansiyon önerilmekte ayrıca bu konuda hastaların uzman kişilere yönlendirmesi gerektiği vurgulanmıştır (18). Şekil 7'de EAU kılavuzunda stres Üİ cerrahi tedavisi ile ilgili algoritma sunulmuştur.



A



B

Şekil 6. A. Suprapubik yaklaşımla yerleştirilen orta üretra askı prosedürü B. Transobturator yaklaşımla yerleştirilen orta üretra askı prosedürü



Şekil 7. Stres Üİ'de cerrahi tedavi algoritması

Referanslar

1. Barbara L. Hoffman JOS, Joseph I. Schaffer, Lisa M. Halvorson, Karen D. Bradshaw, F. Gary Cunningham, Lewis E. Calver. Williams Gynecology, 3e
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003 Jan;61(1):37-49. PubMed PMID: 12559262.
3. 2015 ÜiN. Urinary incontinence in women: management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 27 Sussex Place, Regent's Park, London NW1 4RG.
4. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011.
5. Dooley Y, Kenton K, Cao G, Luke A, Durazo-Arvizu R, Kramer H, et al. Urinary incontinence prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of urology*. 2008 Feb;179(2):656-61. PubMed PMID: 18082211.
6. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, Redden DT, Burgio KL, Richter HE, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstetrics and gynecology*. 2014 Jan;123(1):141-8. PubMed PMID: 24463674. Pubmed Central PMCID: 3970401.
7. Ng SF, Lok MK, Pang SM, Wun YT. Stress urinary incontinence in younger women in primary care: prevalence and opportunistic intervention. *Journal of women's health*. 2014 Jan;23(1):65-8. PubMed PMID: 24106868.
8. Minassian VA, Yan X, Lichtenfeld MJ, Sun H, Stewart WF. The iceberg of health care utilization in women with urinary incontinence. *International urogynecology journal*. 2012 Aug;23(8):1087-93. PubMed PMID: 22527544. Pubmed Central PMCID: 3905313.
9. Zengin N. Kadınlarda idrar kaçırma prevalansı ve risk faktörleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri dergisi*. 2010;13:45-60.
10. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Actas urologicas espanolas*. 2013 Sep;37(8):459-72. PubMed PMID: 23835037.
11. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Bergmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *International urogynecology journal*. 2010 Jan;21(1):5-26. PubMed PMID: 19937315.
12. Lucas M, Bedretdinova D, Bosch J, Burkhard F, Cruz F, Nambiar A, et al. Guidelines on urinary incontinence. *European Association of Urology*. 2014.

13. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, Abramov Y, Almeida FG, Berghmans B, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *International urogynecology journal*. 2017 Feb;28(2):191-213. PubMed PMID: 27921161.
14. Ryhammer AM, Laurberg S, Djurhuus JC, Hermann AP. No relationship between subjective assessment of urinary incontinence and pad test weight gain in a random population sample of menopausal women. *The Journal of urology*. 1998 Mar;159(3):800-3. PubMed PMID: 9474152.
15. Imam KA. The role of the primary care physician in the management of bladder dysfunction. *Reviews in urology*. 2004;6 Suppl 1:S38-44. PubMed PMID: 16985854. Pubmed Central PMCID: 1472846.
16. Crystle CD, Charme LS, Copeland WE. Q-tip test in stress urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology*. 1971 Aug;38(2):313-5. PubMed PMID: 5105346.
17. Karateke A. Üriner İnkontinanslı hastalarda spesifik Ürojinekolojik Testler. In: Yalçın Ö, editor. *Temel Ürojinekoloji: Nobel Kitabevi*; 2009. p. 177-9.
18. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. [European Association of Urology guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence]. *Actas urológicas españolas*. 2013 Apr;37(4):199-213. PubMed PMID: 23452548. *Guia clinica de la Asociacion Europea de Urologia sobre la evaluacion y el tratamiento no quirurgico de la incontinencia urinaria*.
19. Roovers RC, Laeremans T, Huang L, De Taeye S, Verkleij AJ, Revets H, et al. Efficient inhibition of EGFR signaling and of tumour growth by antagonistic anti-EFGR Nanobodies. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2007 Mar;56(3):303-17. PubMed PMID: 16738850.
20. Cespedes RD. Treatment options for outlet obstruction following anti-incontinence surgery in females. *Techniques in urology*. 2001 Jun;7(2):118-25. PubMed PMID: 11383989.
21. Subak LL, Whitcomb E, Shen H, Saxton J, Vittinghoff E, Brown JS. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2005 Jul;174(1):190-5. PubMed PMID: 15947625. Pubmed Central PMCID: 1557356.
22. 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. *Obstetrics and gynecology*. 1996 May;87(5 Pt 1):715-21. PubMed PMID: 8677073.
23. Diokno AC, Sampsel CM, Herzog AR, Raghunathan TE, Hines S, Messer K, et al. Prevention of urinary incontinence by behavioral modification program: a randomized, controlled trial among older women in the community. *The Journal of urology*. 2004 Mar;171(3):1165-71. PubMed PMID: 14767293.
24. Cherniack EP. Biofeedback and other therapies for the treatment of urinary incontinence in the elderly. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2006 Sep;11(3):224-31. PubMed PMID: 17217323.
25. Henriksson P, Nilsson IM. Effects of leukocytes, plasmin and thrombin on clotting factors. A comparative in vitro study. *Thrombosis research*. 1979;16(3-4):301-12. PubMed PMID: 160093.
26. Porena M, Costantini E, Lazzeri M. Mixed Incontinence: How Best to Manage It? Current bladder dysfunction reports. 2013 Mar;8(1):7-12. PubMed PMID: 23396610. Pubmed Central PMCID: 3563944.
27. Andersson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology*. 2002 Nov;60(5 Suppl 1):13-20; discussion -1. PubMed PMID: 12493344.
28. Lin HH, Sheu BC, Lo MC, Huang SC. Comparison of treatment outcomes for imipramine for female genuine stress incontinence. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999 Oct;106(10):1089-92. PubMed PMID: 10519437.
29. Castellani D, Saldutto P, Galica V, Pace G, Biferi D, Paradiso Galatioto G, et al. Low-Dose Intravaginal Estriol and Pelvic Floor Rehabilitation in Post-Menopausal Stress Urinary Incontinence. *Urologia internationalis*. 2015;95(4):417-21. PubMed PMID: 26043913.
30. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstetrics and gynecology*. 2001 Jan;97(1):116-20. PubMed PMID: 11152919.
31. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourology and urodynamics*. 2006;25(2):105-9. PubMed PMID: 16304673.
32. Komesu YM, Rogers RG, Kammerer-Doak DN, Olsen AL, Thompson PK, Walters MD. Clinical predictors of urinary retention after pelvic reconstructive and stress urinary incontinence surgery. *The Journal of reproductive medicine*. 2007 Jul;52(7):611-5. PubMed PMID: 17853529.
33. Jarvis GJ. Surgery for genuine stress incontinence. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1994 May;101(5):371-4. PubMed PMID: 8018606.
34. Marshall VF, Marchetti AA, Krantz KE. The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1949 Apr;88(4):509-18. PubMed PMID: 18113320.

35. Bayrak Ö, Erturhan S. Retropubik Tamirlerin Komplikasyonları. Türkiye Klinikleri J Urology-special topics. 2009;2(10):65-8.
36. Campbell-Walsh Urology N. Campbell-Walsh Urology. Saunders Elsevier; 2007.
37. Burch JC. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele, and prolapse. American journal of obstetrics and gynecology. 1961 Feb;81:281-90. PubMed PMID: 13688914.
38. Colombo M, Milani R, Vitobello D, Maggioni A. A randomized comparison of Burch colposuspension and abdominal paravaginal defect repair for female stress urinary incontinence. American journal of obstetrics and gynecology. 1996 Jul;175(1):78-84. PubMed PMID: 8694079.
39. Seçkiner İ. Kadınlarda retropubik askı cerrahileri. Rahmi Onur ÖB, editor. 2015: Nobel Tıp Kitabevi; 2015.
40. McGuire EJ, Lytton B. Pubovaginal sling procedure for stress incontinence. The Journal of urology. 1978 Jan;119(1):82-4. PubMed PMID: 563930.
41. Cross CA, Cespedes RD, McGuire EJ. Treatment results using pubovaginal slings in patients with large cystoceles and stress incontinence. The Journal of urology. 1997 Aug;158(2):431-4. PubMed PMID: 9224317.
42. Serels SR, Rackley RR, Appell RA. In situ slings with concurrent cystocele repair. Techniques in urology. 1999 Sep;5(3):129-32. PubMed PMID: 10527254.
43. Petrou SP, Frank I. Complications and initial continence rates after a repeat pubovaginal sling procedure for recurrent stress urinary incontinence. The Journal of urology. 2001 Jun;165(6 Pt 1):1979-81. PubMed PMID: 11371896.
44. Niknejad K, Plzak LS, 3rd, Staskin DR, Loughlin KR. Autologous and synthetic urethral slings for female incontinence. The Urologic clinics of North America. 2002 Aug;29(3):597-611. PubMed PMID: 12476523.
45. Victor W, Nitti aBMB. CAMPBELL-WALSH UROLOGY. ALAN J. WEIN LRK, ALAN W. PARTIN, editor 2014.
46. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum. 1993;153:1-93. PubMed PMID: 8108659.
47. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. European urology. 2003 Dec;44(6):724-30. PubMed PMID: 14644127.
48. Ward KL, Hilton P, Uk, Ireland TVTTG. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2008 Jan;115(2):226-33. PubMed PMID: 17970791.
49. Novara G, Artibani W, Barber MD, Chapple CR, Costantini E, Ficarra V, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. European urology. 2010 Aug;58(2):218-38. PubMed PMID: 20434257.

Pelvik Organ Prolapsusları

30

Burhan COŞKUN

Pelvik organların vajen içine protrüde olması veya vajinal intraoitusu geçmesi, pelvik organ prolapsusu (POP) olarak tanımlanır. POP, hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir semptomu neden olmamaktadır. Değişik hasta gruplarından elde edilen sonuçlara göre prolapsusu olan kadınların oranının %3-18 arasında olduğu tahmin edilmektedir. POP'un hayat kalitesi, cinsel yaşam ve vücut algısı üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur.

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. Sitsosel ve rektosel terimleri cerrahi ya da radyolojik görüntülemeye ait tanımlar olup bu terimlerin 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).

Genellikle birden çok kompartmanın aynı anda değişik oranlarda etkilenmesi söz konusudur. Vajende baskı ya da kitle hissinin yanında, işeme ve dışkılamaya ait semptomlar, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve cinsel problemler oluşabilir. Bu semptomlar içinde üroloji pratiğinde özel-

likle üriner semptomlar ve prolapsus birlikteliği önem taşımaktadır.

Üriner semptomlar anterior kompartman prolapsuslarıyla ilgilidir. Anterior kompartman defektleri, anterior vajinal duvarın gerilmesi ve incelmelerinden çok spesifik destek yapılarındaki bozuluktan kaynaklanmaktadır. Endopelvik fasyanın yapısı nedeniyle defektler birden fazla kompartmanda görülebilir ve bir kompartman birden fazla defekt içerebilir. Bu nedenle POP ve stres üriner inkontinas (SÜİ) birlikteliği sık görülmektedir.

Anamnez

Hastalar, vajinal kitle yada 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. Bu amaçla bahsedilen fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi için geliştirilen sorgulama formlarından faydalanılması semptomların daha objektif olarak değerlendirilmesini sağlayacaktır.

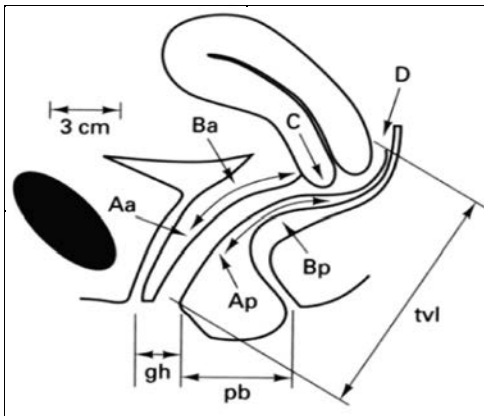
Anamnezde özellikle doğum öyküsü ve şekli, spontan, operatif vajinal (epizyotomi, forseps kullanımı, vakum ile doğum), sezeryan, makrozomik bebek, anal sfinkter laserasyonları (üçüncü ve dördüncü derece perineal laserasyonlar veya

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.

Fizik Muayene

POP tanısı pelvik muayene ile gerçekleştirilir. Muayenenin öncelikle dorsal litotomi pozisyonunda yapılması daha sonra ayakta yapılması önerilmektedir. Muayeneye inspeksiyonla başlanır. Hastaya normal pozisyondan ve valsalva yaptırılarak prolabe olan kompartmanlar not edilir, deri ve mukozadaki lezyonlar ile ülsersayonlar 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.



Resim 1. POP-Q Sınıflama sistemi

Prolabe olan yapılar genellikle multiple olsa da vajinal muayene sırasında elde edilen bazı bulgular spesifik defekt bölgelerine işaret edebilir. Orta hat defektleri endopelvik faysadaki vertikal defektlerden kaynaklanır. Genellikle üretrovezikal bileşkeyi etkilerler ve SÜİ gelişiminde rol oynarlar. Bu tip defektlerde genellikle vajinal rugalar kaybolur ya da ileri derecede azalır. Paravajinal defetler ise lateral vajinal duvarın arkus tendineus faysa pelvisten ayrılması sonucu oluşur. Tek ya da çift taraflı gözlenebilir. Üretrovezikal açının kaybına ve şiddetli SÜİ gelişmesine neden olur. Paravajinal defektlerin muayenesinde bir forseps yardımıyla lateral vajinal duvara yerleştirilerek yukarı kaldırılır. Prolapsusun düzelmesi paravajinal defekt lehine yorumlanır. Genellikle rugalar korunmuştur.

Her ne kadar 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.

Baden - Walker Halfway Sistemi

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.

Gizli İnkontinans ve Prolaps Redüksiyon Stres Testi

Gizli inkontinans, prolapsusu olan ve günlük hayatında üriner inkontinansı şikayeti olmayan bir hastanın klinik veya ürodinamik testler sırasında prolapsusun redükte edilmesiyle birlikte inkontinansının saptanması olarak tanımlanabilir. Bunun

TABLO 1. POP-Q noktalarının tanımlanması

Nokta	Tanım	Değer aralığı
Aa	Anterior vajinal duvardan himene 3 cm proksimal uzaklık	-3 ile +3
Ba	Geriye kalan anterior vajinal duvarın en distal pozisyonu	-3 ile tvl
C	Serviks veya vajinal kafskarnın en distal köşesi	
D	Posteriorforniks	
Ap	Posterior vajinal duvarda himene 3 cm proksimal uzaklık	-3 ile +3
Bp	Geriye kalan posterior vajinal duvarın en distal pozisyonu	-3 ile tvl
Genital hiatus (gh): Eksterna lüretal meadan posterior orta hat himene olan mesafe		
Perineal cisim (pb): Ghnin posterior sınırından anal açıklığın ortasına kadar mesafe		
Total vajinal uzunluk (tv): D ve C noktaları normal pozisyonlarına geldiğinde vajinanın derinliği		

TABLO 2. POP-Q evreleme sistemi

POP-Q Evreleme Kriteri	
Evre 0	Aa, Ap, Ba, Bp = -3 cm ve C veya D ≤ -(tv-2) cm
Evre I	Evre 0 kriterleri karşılanmamakla birlikte önde gelen köşe < -1 cm
Evre II	Önde gelen köşe ≥ 1cm fakat ≤ +1cm
Evre III	Önde gelen köşe > +1 cm fakat < + (tv-2) cm
Evre IV	Önde gelen köşe ≥ + (tv-2) cm

yanında bu tanımlama, POP cerrahisi sonrası yeni ortaya çıkan inkontionans durumunu tarif etmek içinde kullanılabilir. Anterior vajinal duvarın ileri evre prolapsuslarında üretranın kendi üzerine katlanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Gizli inkontinans bulunma oranları oldukça değişken olup çalışmalarda %6-83 arası değerler bildirilmiştir. Test sırasında tam olarak prolapsus cerrahisini taklit etmediği 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 kılavuzunda prolapsus redüksiyonu stres testinin gizli inkontinansı ortaya çıkartabileceği belirtilmektedir. POP ve gizli inkontinansı olan kadınlarda her iki patolojiye yönelik tedavi yapılmasının sadece POP tedavisi yapılmasından daha başarılı sonuçlar vereceği bildirilmektedir. Fakat bu başarının kesin olmadığı ve hastaya getireceği daha yüksek yan etki ihtimallerinden de bahsetmek gerekir. Sadece prolapsus cerrahisi yapılan kadınların de novo SÜİ gelişimi yönünden uyarılmaları gerekmektedir.

Ucu pamuklu çubuklar (Q-tip), halka forsepler, pezerler, ayrılmış spekulum ve ya elle redüksiyon gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. İdeal yöntem redüksiyonun hasta ayaktayken yapılmasıdır. Bunlar içerisinde pezerlerin kullanımı ürodinamik olarak stres inkontinansı göstermede en az etkili olanıdır. Pezerler, maksimal üretra kapanma basıncını ve fonksiyonel üretral uzunluğu artırdığından, yanığa neden olabilirler. Test gerçekleştirilirken mesanenin en az 300 ml dolu olması önerilir.

Ürodinamik İncelemeler

Fizik muayene sırasında gizli inkontinansı ortaya koymak için uygulanan yöntemlerin yanında ürodinamik incelemeler de bu konuda tam bir doğruluk sağlamamaktadır. Ürodinamik incelemeler prolapsusu redükte ederek veya etmeden uygulanabilir. Yapılan bir retrospektif çalışmada POP cerrahisi uygulanan kadınlarda üretral kapanma basıncı düşük olanlarda post operatif dönemde anlamlı olarak daha fazla SÜİ gözlemlendiği bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ürodinamik paramet-

relerin SÜİ'yi tahmin etmede çok güçlü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tedavi

POP tedavisi sadece semptomatik hastalarda endikedir. Cerrahi tedaviden önce pelvik taban eğitimi ve vajinal pezerler önerilebilir. Pelvik taban eğitimi özellikle düşük evredeki prolapsuslarda etkiliyken pezerler, cerrahi tedavi istemeyen ya da cerrahi için uygun olmayan hastalarda bir seçenek olabilir. Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık olarak, her on kadından birine POP veya SÜİ nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmaktadır. POP cerrahi tedavi yöntemine karar verilirken prolapsusun lokalizasyonu, derecesi, hastanın seçimi ve gibi faktörler önemlidir. Vajinal ya da abdominal yolla uygulanan, meş kullanılan veya doğal doku onarımlarını içeren, histerektomi ile birlikte ya da uterusun korunduğu birçok rekons-triksiyon yöntemi tanımlanmıştır.

Anterior Kompartman Prolapsuslarında Cerrahi

Anterior kompartman defektleri en sık rastlanılan prolapsus tipidir. Temel olarak orta hatta ya da paravajinal bölgede destek kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır. Genellikle orta hat defektlerinde vajinal rugalar silinmiş, paravajinal defektlerde ise rugalar korunmuştur. Anterior kompartman prolapsuslarının tedavisinde vajinal ya da abdominal birçok yöntem tarif edilmiştir. Vajinal cerrahilerin kısa hospitalizasyon süresi ve eş zamanlı orta üretra gergisiz slingleri uygulayabilme gibi avantajları söz konusudur.

Anterior kolporafi

Anterior kolporafi, anterior vajinal kompartman prolapsuslarının tedavisinde sıklıkla kullanılan ve nispeten uygulaması kolay bir vajinal cerrahi yöntemi oluşturmaktadır. Bu cerrahide amaç puboservikal fasyanın plikasyonunu sağlamaktır. Aslında "puboservikal fasya" gerçek anlamda bir fasyadan çok vajenin kasları ve serozal tabakasını tanımlamaktadır. Anterior vajinal doğal doku onarımlarının başarısı %30-100 ve rekürrens oranları %0-92 arasında değişmektedir. Bu yöntem sonrası nüksün sık görülmesinin altında yatan nedenlerden biri paravajinal destek dokusuna onarım yapılmamış olmasıdır. Eşlik eden SÜİ hastalarında inkontinansa yönelik ek cerrahi girişim uygulanacak ise anterior kolporafi tamamlandıktan sonra gerçekleştirilmelidir. Orta üretra gergisiz slingleri uygulanacak ise başka bir insizyon yapılmalıdır. Kanama anterior kolporafinin en sık komplikasyonudur ve kan transfüzyonu gerekebilir. Ayrıca mesane, üreter ve üretra yaralanmaları bildirilmiştir.

Doğal onarımların yüksek rekürrens oranları polipropilen meş kullanımını fikrini doğurmuştur. Meş kullanılan anterior onarımlar daha yüksek başarıya sahip olmakla birlikte doğal onarımlara göre daha yüksek komplikasyon oranlarını ortaya çıkarmıştır. Meş kullanımı vajinal ekstruzyon, erozyon, disparoni, hisparoni, pelvik ağrı ve enfeksiyona neden olabilir.

Meş kullanılan cerrahi yöntemler

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi Kurumu (FDA) 2008 ve 2011 yıllarında meş kitlerinin neden olduğu komplikasyonlar ile ilgili iki kez uyarıda bulunmuş ve son olarak doğal onarımlara üstünlüğünün olmadığını bildirmiştir. Bu uyarılardan sonra meş kitleriyle onarımlarda azalma gözlenmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi Kurumu (FDA) 2008 ve 2011 yıllarında meş kitlerinin neden olduğu komplikasyonlar ile ilgili iki kez uyarıda bulunmuş ve son olarak doğal onarımlara üstünlüğünün olmadığını bildirmiştir. Bu uyarılardan sonra meş kitleriyle onarımlarda azalma gözlenmektedir.

Paravajinal onarımlar

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 yakın zamanda yayınlan uzun dönem sonuçları umut vericidir. Anterior vajinal duvar askısı olarak tanımlanan yöntem vajinal duvara paralel olarak geçilen ve

rektus fasyası üzerinde gergisiz olarak bağlanan helikal sutürleri içermektedir. Yüz yirmi bir kadının ortalama 5.8 yıl takibini içeren seride anterior kompartmanda rekürrens oranını %7.4 iken multipl kompartmanlarda %19 bulunmuştur.

Vajinal Apeks Prolapsusunda Tedavi

Özellikle vajinal apeksin eşlik ettiği ileri evre anterior kompartman prolapsus varlığında abdominal sakrokolpopeksi, sakrospinoz ligaman süspansiyonu, bilateral uterosakral süspansiyon, McCall culdoplasti, ileokoksigeus vault süspansiyonu, laparoskopik ve robotik onarımlar uygulanabilir. Bu yöntemler içinde laparoskopik ya da robotik sakrokolpopeksi ya da vajinal sakrospinöz ligaman fiksasyonu (SSLF) günümüzde popülerdir. Abdominal yöntemler vajinal topografiyi sağlamada daha etkiliyken, vajinal yöntemlerin daha az morbidite ve hızlı iyileşme avantajı mevcuttur. Bununla birlikte laparoskopik ve robotik cerrahi ile birlikte bu dezavantaj ortadan kalkmaktadır.

Sakrospinöz ligaman fiksasyonu

SSLF vajinal yolla uygulanan bir yöntemdir. Sakrospinöz ligaman, spina iskiadika ile kokiks arasında yer alır. Amaç vajinal apeksi sakrospinal ligamanlardan birisine suture ederek vajen uzunluğunu koruyan bir onarım gerçekleştirmektir. Kan transfüzyonu gerektiren kanama (%0.5-2.5), rektal yaralanma (%0.6-0.8), mesane yaralanması, ateş veya apse (%4.1) ve gluetal ağrı (%2) SSLF'nun komplikasyonları arasındadır.

Başarı oranları %67-99 arasında değişmekle beraber uzun dönem takibini değerlendiren bir çalışmada anterior kompartmanda %37 apikal kompartmanda %13 rekürrens oranı bildirilmiştir.

Sakrokolpopeksi

Abdominal sakrokolpopeksi, vajinal apeks prolapsus onarımının diğer bir popüler yöntemidir. Açık cerrahi, laparoskopik veya robotik olarak gerçekleştirilebilir. Literatürde %100'e yakın başarı oranları raporlanmıştır. Vajinal yöntemlerle karşılaştırıldığında abdominal sakrokolpopeksi ile daha uzun has-

tanede kalış süresi ve kan kaybı bildirilmiştir. Laparoskopik ve robotik yöntem ile daha kısa hastanede kalış süreleri ve post operatif ağrı elde edilmiştir. Meş ekstruzyonu riski bu yöntemde de %5-10 dir.

POP cerrahisi ile birlikte inkontinansa yönelik bir operasyon birlikte uygulanacak ise tercih edilecek inkontinans cerrahisi POP için seçilen yöntem ile aynı bölgeden olmalıdır. Örneğin sakrokolpopeksi ile birlikte Burch kolposüspansiyon tercih edilebilirken, vajinal bir yöntemde orta üretra slingleri tercih edilebilir. Yine de herhangi bir durumda kolay uygulanmaları nedeniyle orta üretra gevsek slingleri birçok cerrah tarafından tercih edilmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği inkontinans kılavuzunda semptomatik yada gizli inkontinansı olan ve POP nedeniyle cerrahi uygulanacak hastalara eş zamanlı inkontinans cerrahisi önerilmektedir. Bu öneri ile birlikte hastalara komplikasyon oranının artmış olduğunun bildirilmesi gereklidir.

Klavuzda ayrıca semptomatik ya da gizli inkontinansı olmayan hastaların yeni gelişebilecek inkontinansa karşı uyarılması gerektiği, profilaktik bir cerrahi girişimin faydasının net olmadığı, ve böyle bir girişimde yan etkilerin olası kazanımların önüne geçebileceği belirtilmektedir.

Kaynaklar

1. Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *International urogynecology journal*. 2013 Nov;24(11):1783-90.
2. 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.
3. Kenton K, Shott S, Brubaker L. Vaginal topography does not correlate well with visceral position in women with pelvic organ prolapse. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 1997;8(6):336-9.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Baden WF WT. Surgical repair of vaginal defects: JB Lippincot; 1992.
11. Borstad E, Rud T. The risk of developing urinary stress-incontinence after vaginal repair in continent women. A clinical and urodynamic follow-up study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1989;68(6):545-9.
12. Reena C, Kekre AN, Kekre N. Occult stress incontinence in women with pelvic organ prolapse. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2007 Apr;97(1):31-4.
13. 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.
14. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. [European Association of Urology guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence]. *Actas urológicas españolas*. 2013 Apr;37(4):199-213. P
15. 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.
16. Svenningsen R, Borstad E, Spydslaug AE, Sandvik L, Staff AC. Occult incontinence as predictor for postoperative stress urinary incontinence following pelvic organ prolapse surgery. *International urogynecology journal*. 2012 Jul;23(7):843-9.
17. Roovers JP, van Laar JO, Loffeld 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.
18. Brown JS, Waetjen LE, Subak LL, Thom DH, Van den Eeden S, Vittinghoff E. Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Apr;186(4):712-6.
19. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology*. 1997 Apr;89(4):501-6.
20. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Jun;186(6):1160-6.
21. Meschia M, Pifarotti P, Spennacchio M, Buonaguidi A, Gattei U, Somigliana E. A randomized comparison of tension-free vaginal tape and endopelvic fascia plication in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004 Mar;190(3):609-13.
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. Diwadkar GB, Barber MD, Feiner B, Maher C, Jelovsek JE. Complication and reoperation rates after apical vaginal prolapse surgical repair: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):367-73.
25. 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.
26. Petri E, Ashok K. Sacrospinous vaginal fixation—current status. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011 May;90(5):429-36.
27. Maher C, Feiner B, Baessler K, Adams EJ, Hagen S, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (4):CD004014.
28. Benson JT, Lucente V, McClellan E. Vaginal versus abdominal reconstructive surgery for the treatment of pelvic support defects: a prospective randomized study with long-term outcome evaluation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996 Dec;175(6):1418-21; discussion 21-2.
29. Pollard ME, Eilber KS, Anger JT. Abdominal approaches to pelvic prolapse repairs. *Current opinion in urology*. 2013 Jul;23(4):306-11.
30. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;4:CD004014.
31. Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Visco A, Weber AM, Cundiff 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.
32. 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.
33. Costantini E, Lazzeri M, Bini V, Del Zingaro M, Zucchi A, Porena M. Pelvic organ prolapse repair with and without prophylactic concomitant Burch colposuspension in continent women: a randomized, controlled trial with 8-year followup. *The Journal of urology*. 2011 Jun;185(6):2236-40.
34. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *European urology*. 2012 Dec;62(6):1118-29.

Prostatektomi Sonrası İnkontinans

31

Ömer BAYRAK, İlker SEÇKİNER

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ya da prostat kanseri nedeniyle yapılan prostatektomi sonrası meydana gelen inkontinans, hem hasta hem de hekim için son derecede sıkıntılı bir durumdur. Transüretal 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 inkontinans oranlarının %91-98 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu merkezlerde, ameliyat sonrası bir yıldan daha uzun süren inkontinans oranının %5'in altına gerilediği belirtilmektedir. Prostatektomi sonrası inkontinans (PSİ)'da rol oynayan bir diğer faktör yeni başlayan (de novo) detrusor aşırı aktivitesidir. İnsidansı %2 ile %77 arasında olup, postoperatif 1. yılın sonuna kadar devam edebilmektedir.

Prostatektomi sonrası inkontinans oranları; inkontinansın 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 inkontinans durumu, preoperatif sfinkter yetersizliği, preoperatif detrusor disfonksiyonu) ve cerrahi tekniğe (cerrahın tecrübesi, cerrahi yaklaşım, rezeksiyon tekniği) bağlı değişebilmektedir. Genel olarak 50 yaşından genç erkeklerde inkontinans 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.

Anatomi

Erkeklerde normal inkontinans için stabil ve kompliyant bir detrusor ve sağlam mesane çıkımı gereklidir. Normal erkeklerdeki 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 inkontinansı sağlayıcı yapıları içerir. Bu yapılar 1- üretral mukozal 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

PSİ'da; 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 kompliyanstaki, cerrahiye bağlı parsiyel mesane denervasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2. Sfinkter disfonksiyonu

Prostatektomi sırasında proksimal üretral sfinkter çıkarıldığı için idrar kaçırmayı önleyici mekanizma sadece distal üretral sfinktere bağımlı hale

gelmektedir. Distal üretral sfinkter veya destek yapılarının operasyon sırasında yaralanması, sinir hasarı ya da önceden oluşmuş hasarlanmalar (preoperatif radyoterapi veya travma) sonucunda inkontinans oluşabilmektedir. Bu tip hasarlar sonucunda hafif dereceli stres inkontinanstaki total inkontinansa kadar değişen aralıkta semptomlar ortaya çıkabilir.

TURP 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

TURP 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.

RP sonrasında oluşan inkontinansın temel sebebinin sfinkter disfonksiyonu olduğu düşünülmekle birlikte, birçok hastada birlikte mesane disfonksiyonu olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Risk Faktörleri

Günümüzdeki veriler, RP'nin yapıma şeklinin (retropubik, laparoskopik veya robotik) kontinans oranlarına önemli etkisi olmadığı yönündedir. Prostatektomi adayları hastalarda preoperatif olarak inkontinans risk faktörleri arasında; ileri yaş, obezite, diyabet, preoperatif erektil disfonksiyon, geçirilmiş TURP ve radyoterapi sayılabilir. Elbette bu faktörler modifiye edilemez ama operasyon öncesinde hastaların bilgilendirilmesi ve potansiyel diğer tedavi yöntemlerinin dikkate alınması açısından yararlı olabilir. Biz ürologlar tarafından modifiye edilebilir intraoperatif faktörler ise; sfinkterin titiz preparasyonu, sfinkter koruyucu anastomoz tekniği, mümkün olduğunca üretrayı uzun bırakma ve mesane boynu koruyucu tek-

nik 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 yakın zamanda yapılmış geniş serili çalışmalar, sinir koruyucu teknik uygulamasının değil, preoperatif erektil fonksiyonun kontinansa etkili olduğunu göstermektedir.

Günümüzde, eksternal sfinkter anatomisinin daha iyi anlaşılması ve titiz bir cerrahi teknik uygulanarak, hastaların yaşam kalitesini önemli oranda olumsuz etkileyen bu komplikasyonun bir çok hasta için sadece geçici bir semptom olarak kalması mümkün görünmektedir.

Tanı

Tanıda iki aşamalı bir değerlendirme yapılmalıdır. *Temel değerlendirmede* hikaye (inkontinans sorulama anketi dahil), fizik muayene ve basit yardımcı testler yeterlidir. Şiddetli inkontinansı olan veya başlangıç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda *ileri tanısız 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 hapsirme 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 değerlendirilmesinde

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 kaçırma 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.

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 değerlendirilmez.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında, ürodinaminin PSİ nedeniyle uygulanacak cerrahinin sonuçlarını öngörebileceğine dair kanıt bulunmadığı bildirilmektedir. Ürodinamide detrusor kontraktilite azlığının artifisyel üriner sfinkter 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 yapay üriner sfinkter, 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.

Tedavi

Tedavi yöntemine karar verilirken inkontinansın tipi, derecesi, nedeni, yaşam kalitesine etkisi ve hastanın tedaviden beklentileri göz önüne alınmalıdır. İnvaziv tedavilere operasyondan sonraki birinci yıldan sonra başlanması önerilmektedir.

1. Konservatif Tedavi Yöntemleri

PSİ'da ilk 12 ay içinde uygulanacak 1. basamak tedavi invaziv olmayan tedavilerdir. Uluslararası Kontinans Derneği'nin yanı sıra EAU kılavuzlarında; zamanlı işeme, özellikle geceleri fazla olmak üzere sıvı kısıtlaması, kahve, alkol, baharatlı yiyecekler gibi mesane iritanlarının azaltılması şeklinde yaşam tarzı değişiklikleri PSİ'da önerilmektedir.

Pelvik taban kas ekzersizleri (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. Yeterli kanıt olmamakla birlikte preoperatif uygulanan PTKE'nin, RP sonrası kontinansın erken dönemde kazanılmasını sağlayabileceğiyle ilgili çalışmalar da bulunmaktadır.

PPI 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 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 stres inkontinansı 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 az sayıda çalışmada, duloksetin ile inkontinans epizotlarının sayısında belirgin bir düşüş olduğunu gösterilmiştir. EAU kılavuzlarında günlük 80 mg duloksetinin, SÜİ semptomlarında iyileşme sağlayabileceği, geçici düzelmeyi kabul eden erkek hastalara önerilebileceği belirtilmektedir. Cerrahi tedaviye alternatif olarak farmakolojik tedaviyi tercih edenlerde, ve cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken alternatif bir tedavidir.

Erken dönemde görülen PSİ'da, detrusor aşırı aktivitesinin eşlik edebildiği, yeni başlayan sıkışma (de novo urgency) önemli rol oynayabilir. PSİ'da; AAM semptomları, sıkışma veya sıkışma tipi idrar kaçırması olan hastalara mesane eğitimine ilave olarak antimuskarinik tedavi önerilmelidir.

2. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

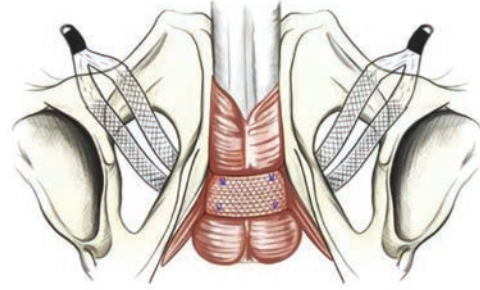
Radikal prostatektomiden sonra inkontinans gelişen hastaların %2-5'inde konservatif tedavi girişimlerine rağmen 1 yıldan daha uzun süren kalıcı inkontinans görülür. Bu hastalar için cerrahi tedavi önerilmektedir.

Enjeksiyon tedavisi: On yıllar boyunca kitle oluşturucu ajan olarak çeşitli maddeler (kollajen, teflon, silikon, otolog yağ, otolog kondrositler, dextranomer/hyaluronik asit kopolimeri)

kullanılmıştır. SÜİ tedavisinde kullanılan bir ajanın etkin ve güvenilir kabul edilebilmesi için; immunojenik ve alerjik yapıda olmaması, biyouyumlu, kalıcı ve noneroziv olması, aynı zamanda ağrı yapmaması ve migre olmaması gerekmektedir. Ayrıca minimal fibrozis ile iyileşmeye izin vermeli, uzun süreli kalıcılığını sürdürebilmeli, ve kolayca muhafaza edilebilmelidir. Migrasyon riskinin 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.

Genel olarak kısa dönemde etkinlikleri iyidir, fakat kollajen, otolog yağ ve otolog kondrositler hızla migrasyona uğradıklarından uzun dönem başarı oranları düşüktür. Dextranomer/hyaluronik asit kopolimeri (Deflux), pirolitik karbon mikro kürecikleri (durasphere) ve polydimethylsiloxane (macropastique) günümüzde kullanılan ajanlardır. EAU kılavuzlarında bir ajanın diğerine üstünlüğü dair kanıt bulunmadığı bildirilmektedir. Bu yeni ajanların tamamı diğer organlar için bir risk oluşturmaksızın daha yavaş bir migrasyon gösterirler. Kısa dönem etkinlikleri iyidir, fakat uzun dönemde tatminkar sonuçlara ulaşmak için enjeksiyonların tekrar edilmesi gerekir. Daha önce kitle oluşturucu ajan enjeksiyonunun yapılmasının yapay üriner sfinkter implantasyonunun postoperatif sonuçlarını olumsuz etkilemediği gözükmektedir. Ancak enjeksiyon sonrasında gelişen inflamasyon "frozen" üretraya yol açabilir. Sonuç olarak; sadece hafif derecede inkontinansı olan, kür değilde 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 fonksi-

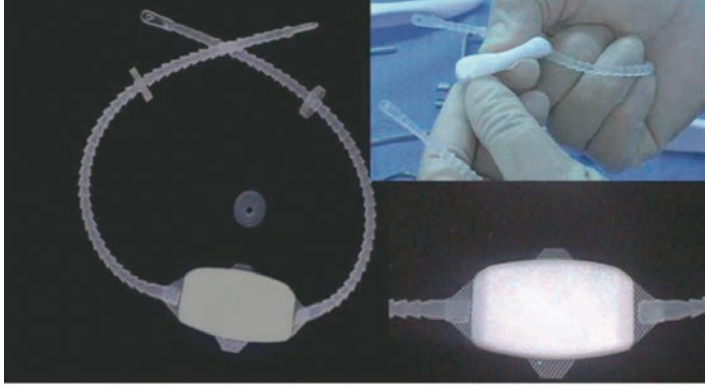


Şekil 1. Transobturator male sling TOMS.

yonuna sahip olmalıdır. Temelde iki ana tip sabit erkek slinginden bahsedilebilir: Üretral kompresyonla kontinans sağlayanlar (InVance, TOMS, Argus) ve bulber üretranın repozisyonu ile kontinans sağlayanlar (AdVance) (**Şekil 1**). 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, üretral darlık cerrahisi olan hastaların bu yöntemden çok daha az fayda göreceği, bu hastalara sabit askılar uygulanacaksa olumsuz sonuçlar hususunda hastaların bilgilendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Sabit sling uygulaması sonrası kür veya tedavi başarısı, birçok çalışmada 24 saat içinde hiç idrar kaçırmama veya sadece 1 ped ıslatma olarak kabul edilmektedir. Bazı yazarlar 24 saatlik ped testinde 2 gramın altında idrar kaçırmayı kür olarak tanımlamaktadır.

Ayarlanabilir Askılar: Operasyon sonrasında gerginliği ayarlanabilir askılar (Remeex, Argus ve Argus slingin daha geliştirilmiş şekli olan Phorbos sistemleri) 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 yapmıyorsa rahat idrar akımını sağlayacak şekilde basıncın azaltılmasını sağlayabilmelidir.



Şekil 2. Argus ayarlanabilir sling.

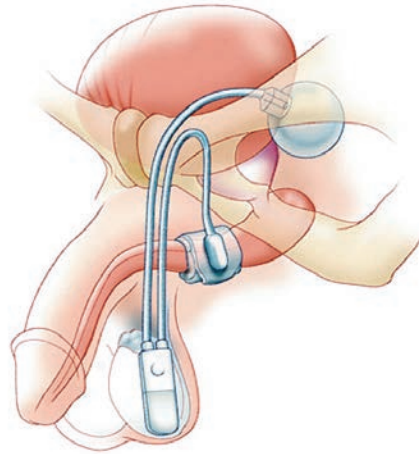
EAU kılavuzlarında ayarlanabilir askıların SÜİ' ta kür veya düzelme sağladığına dair sınırlı sayıda kanıt olduğu bildirilmektedir. Ayarlanabilir askıların diğer erkek askı cerrahilerinden daha etkin olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Sınırlı sayıda yayında ayarlanabilen askıların erken dönemde yüksek çıkartılma oranlarıyla seyrettiği rapor edilmektedir.

Yapay üriner sfinkter: Yeni cerrahi tedavi seçeneklerine rağmen yapay üriner sfinkter (YÜS), halen erkek idrar kaçırmasının cerrahi tedavisinde altın standarttır. AS-721'in ilk olarak piyasaya sürüldüğü 1972 yılından bu yana 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) olması ve inkontinans başlangıcından itibaren en az 6-12 ay süre geçmiş olması tercih edilmektedir.

Üretra üzerinde sürekli yüksek olan oklüzyon basıncı üretral atrofi 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-orta derecede idrar kaçırması olan (<400gr), tekrar konumlandırma testinde bazal sfinkterik aktivite gözlenen, geceleri idrar kaçırmayan ve idrarını duraksatabilen hastalarda askı cerrahileri öncelikli olarak tercih edilebilmektedir. Ancak şiddetli derecede idrar kaçırması olan (> 400gr), 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 baskı yoktur), proksimal bulber üretranın her iki yanına



Şekil 3. Yapay üriner sfinkter, AMS-800.



Şekil 4. ProAct sistem.

hacmi ayarlanabilir balonlar yerleştirilmektedir (**Şekil 4**). Balonların içindeki sıvıyı ayarlamak için titanium portlar skrotuma konular. İyi sonuçlar elde edebilmek için birkaç kez sıvı ayarı gerekmektedir. Bu sistem, pelvik radyoterapi almış hastalara önerilmemeli ve teknik sorunlar nedeniyle çıkarılma oranlarının %11-%58 arasında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta memnuniyetsizlik oranları %50'ye yakındır.

KAYNAKLAR

1. 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: 112-117.
2. Wessells H, Peterson AC. Surgical procedures for sphincteric incontinence in the male. The artificial genitourinary sphincter and perineal sling procedures. *Campbell-Walsh Urology*, 10th edition, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 2290-2305.
3. Bauer RM, Bastian PJ, Gozzi C, Stief CG. Postprostatectomy incontinence: all about diagnosis and management. *Eur Urol.* 2009; 55: 322-333.
4. EAU Guidelines on Urinary Incontinence, 2016.
5. Kumar A, Litt ER, Ballert KN, Nitti VW. Artificial urinary sphincter versus male sling for postprostatectomy incontinence-what do patients choose? *J Urol.* 2009; 181: 1231-1235.
6. Bayrak O, Seçkiner İ. Post-prostatektomi inkontinans tedavisinde zamanlama ve konservatif tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics.* 2015; 8: 16-24.
7. Loughlin KR, Prasad MM. Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. *J Urol.* 2010; 183: 871-877.
8. Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology.* 2007; 69: 338-342.
9. Comiter C. Surgery for postprostatectomy incontinence: which procedure for which patient? *Nat Rev Urol.* 2015; 12: 91-99.
10. Dmochowski RR, Appell RA. Injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence in women: where are we now? *Urology.* 2000; 56: 32-40.
11. 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; 377-386.
12. 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; 387-396.
13. 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.
14. Soylu A. Erkeklerde ayarlanabilir slingler. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi*, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 407-414.
15. Dinçer M, Özkan A, Onur R. Artifiyel üriner sfinkter. *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi*, Onur R, Bayrak O. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 415-432.

Alt Üriner Sistemin Nöromusküler Disfonksiyonu

32

Serhat SÜZAN, M. Murat DİNÇER

Alt Üriner Sistemin Nöromusküler Disfonksiyonu

İnsanın karmaşık sinir yapısına bağlı olarak nöromusküler hastalıklar ve yaralanmalar sonucu oluşan nöromusküler problemler bir takım işeme problemleri de oluşturabilmektedir. Ancak bu problemlerin kesin mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Patolojinin yerine ve tipine göre, oluşabilecek işeme disfonksiyonları farklılık göstermektedir (Tablo 1). Bu nedenlere

bağlı oluşacak akut ve kronik sonuçların farklı şekillerde kendini göstermesinin yanı sıra benzer patolojilere sahip hastalarda farklı klinikler görülebilmektedir.

Mevcut patolojiler genelde karakteristik fiziksel ve ürokinamik bulgular verir ve patoloji bu bulgulara göre sınıflandırılır (Tablo 2). Değerlendirme sürecinde klinik ve ürokinamik bulguların uyumlu olması önemlidir. Eğer kuvvetli bir çelişki söz konusu ise tanının tekrar değerlendirilmesi tedavi planlaması için elzemdir.

TABLO 1. Nörolojik hastalıklar ve seviyeleri (12)

İntrakranial (Suprapontin)	Spinal (suprasakral/infrapontin)	İntrasakral (periferal/alt motor nöron)
<ul style="list-style-type: none">• Serebrovasküler hastalık• Demans (Alzheimer, vasküler, diğer)• Parkinson (İdiopatik, non-idiopatik, sekonder)• Beyin tümörleri• Mental retardasyon ve serebral palsi• Multiple skleroz• Serebral travma• Ensefalit• Hidrosefali (normal basınçlı)	<ul style="list-style-type: none">• Spinal kord yaralanması• Miyelomeningosel ve nöral tüp defektleri• Spinal kord tümörleri• Spinal kord infarktleri• Servikal spondilozis• Myelit	<ul style="list-style-type: none">• Disk hastalıkları• Spinal kord yaralanması• Diabetes mellitus• Herpes zoster• B12 vitamin eksikliği• Guillain barre• Porfiria• Sarkoidozis• Myelodisplazi• Sakral agenezis• Kanserler (rektum, serviks...)• Radikal cerrahiler, radyoterapi

Plastisite

Plastisite, sinir sistemi ve innerve ettiği yapıların, yapısal ve işlevsel değişikliğe uğramak için var olan doğal kapasitesini tanımlayan terimdir. Belirli bir seviyeye kadar olan değişiklikler geri dönüşümlü olabilirken belli bir noktadan sonra geri dönüşümsüz olabilir. Dolayısıyla plastisite, disfonksiyon için etkenin ortadan kaldırılmasından veya düzeltilmesinden sonra klinik semptomların devam etmesini açıklayabilir. Plastisite sonucu görülen en belirgin değişimler, sakral spinal kord hasarlarında ve periferik parasempatik inervasyonunun kesilmesi sonucunda görülür (1).

Beyin Sapı Düzeyi ya da Üst Seviyesindeki Hastalıklar

Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler hastalık ABD ve Avrupa'da sekel bırakma ve ölüm oranı yüksek bir hastalıktır. ABD'de yaklaşık 100.000'de 83-160 oranında rastlanmaktadır. Üçte biri ölümcüldür ve üçte biri uzun dönemli bakıma ihtiyaç duyarlar. Serebrovasküler atak en yaygın olanıdır. Hastaların %75'i hayatta kalmakta ve bunların %10'u geri kalan hayatlarını yatağa bağımlı geçirmektedirler (2).

Akut dönemde serebral şok tablosuna bağlı detrusor arefleksisi, buna bağlı olarak da üriner retansiyon gelişebilir. Birkaç hafta ya da ay içerisinde nörolojik bozukluğun kısmi iyileşmesi ve kalıcı bir bozukluk yerleşmesi ile uzun dönemde en sık görülen disfonksiyon detrusor aşırı aktivitesidir (3). İdrar duygusu genellikle etkilenmez ve hastada sık idrara çıkma, acil idrara çıkma hissi gözlenir. SVHsi olan hastalarda internal sfinkter aktivitesi genelde etkilenmez. Dış sfinkter aktivitesinin yetersizliği durumlarında acil idrara çıkma hissine inkontinans da eklenecektir.

SVA sonrası hastaneye kabul edilen hastalarda inkontinans oranı %32-79, taburcu edilirken %25-28 ve birkaç ay sonra ise %12-19 arasında görülmüştür. Fowler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SVA sonrası ilk haftada görülen idrar inkontinansının kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (4).

Detrusor hipokontraktilitesi ve arefleksisi SVH sonrası kalıcı olabilir. SVH öncesi AUSS mevcut, düşük akım ve yüksek rezidüel idrar miktarı olan erkek hastalarda genel olarak prostatik obstrüksiyon akla gelse de tedavi öncesinde detrusor aktivitesinin değerlendirilmesi adına ürodinamik değerlendirilme önerilmektedir (1).

SVH daha çok ileri yaş insanlarda görülen bir patoloji olduğundan bu hastaların tanısı ve hastalık yönetimi önceden mevcut olması muhtemel AUSSye bağlı daha karmaşık olabilir. Yine SVH öncesi yönetilebilen AUSS, SVH sonrası daha kötü bir hal alabilir. Bilişsel bozukluk, uygunsuz ve agresif davranış, hareket bozukluğu ve düşük motivasyon gibi beyin hasarının diğer yönleri AUS disfonksiyonunun kontrolünü etkileyebilir. Kan-beyin bariyerini aşan ve M-1 muskarinik reseptörleri inhibe eden ajanlar ile yapılan detrusor aşırı aktivitesinin şiddetli farmakolojik tedavisi, önceden var olan konfüzyon, dezoryantasyon gibi mental problemleri kötüleştirir (5).

Demans

Beyinde özellikle frontal lobda gri ve beyaz madenin atrofisine bağlı, hafıza ve entelektüel zekanın ön planda etkilendiği tam olarak anlaşılammış bir hastalıktır. Yaşlılarda Alzheimer hastalığı demansın temel sebebidir (6). İşeme disfonksiyonu genelde inkontinans şeklinde seyrederek ancak bu durumun detrusor patolojisine mi yoksa mental problemlerden kaynaklı mı olduğunu söylemek mümkün değildir. Hastalar hasta oldukları bilincinde olmadıklarından tedavi uyumları kötüdür. Ayrıca kan-beyin bariyerini aşan ve muskarinik reseptörleri inhibe eden ajanlar özellikle Alzheimer hastalığında kortikal kolinerjik kayba sebep olduğundan sakıncalıdır.

Beyin Travması

Travma sonrası serebral şok dönemine bağlı detrusor arefleksisi görülebilir. Kronik dönemde ise eğer lezyon pontin işeme merkezinin üzerinde ise en sık görülen bulgu istemsiz detrusor kasılmalarıdır (1). Bu merkezin üstündeki lezyonlarda sfinkter koordinasyonu bozulmaz. Bu merkezin al-

tındaki lezyonlarda ise ek olarak detrusor sfinkter dissinerjisi tabloya eklenebilir.

Beyin Tümörleri

Primer veya metastatik beyin tümörleri mesane fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Özellikle frontal lobu tutan tümörlerde işeme disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır (7). Disfonksiyon genellikle kendini istemsiz detrusor kasılmaları ve inkontinans şeklinde gösterir.

Serebellar Ataksi

Genel olarak serebellumu tutan ancak beyin sapı, spinal kord ve dorsal sinir köklerini de etkileyen dejeneratif bir hastalıktır. Tipik olarak inkontinans ve detrusor aşırı aktivitesi görülür. Retansiyon veya yüksek rezidüel idrar hacmi de oluşabilir.

Normal Basıncılı Hidrosefali

Normal basıncılı hidrosefali, normal beyin omurilik sıvısı basıncı fakat şişmiş serebral ventrikül mevcut hastalarda ilerleyici demans ve ataksinin eşlik ettiği bir durumdur (7). İşeme işlev bozukluğu oluştuğunda, genellikle sinerjik sfinkterlerle detrusor aşırı aktivitesine sekonder idrar kaçırma meydana gelir.

Serebral Palsi

Serebral palsi (CP), beynin tipik olarak yaşamın ilk yılında (ancak potansiyel olarak 3 yaşına kadar) ortaya çıkan, merkezi sinir sisteminin hareket ve işlev alanlarının hasar görmesinden dolayı oluşan, ilerleyici olmayan bir tablodur. Sebebi genelde enfeksiyon veya hipoksidir. SP olan çocuk ve yetişkinlerde çoğunlukla normal işeme fonksiyonları mevcuttur. SP'li hastalarda %30 civarında işeme disfonksiyonu izlendiği rapor edilmiş bazı yayınlarda inkontinans gelişimini etkileyen en önemli faktörlerin spastik tetrapleji ve düşük entellektüel kapasite olduğu belirtilmiştir (8). Belirgin disfonksiyonu olan SP'li hastalarda yapılan ürodinamik incelemeler hasarın en sık beyin sapı üstünde bulunduğunu göstermektedir. Bu da

kendini detrusor hiperrefleksi ve sfinkter sinerjisi olarak gösterir.

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH), primer olarak substantia nigradaki dopaminerjik nöronları etkileyen ancak heterojen nöron gruplarını da etkileyebilen nedeni bilinmeyen nörodejeneratif bir hastalıktır (9). Hastalığın klasik motor semptomlarının çoğunu, nigrostriatal yolaktaki dopamin eksikliği açıklar. Bu klasik semptomların başlıcaları tremor, rijidite ve bradikinezi ve birlikte parkinsonizm olarak adlandırılırlar. Lang ve Lozano (1998) PH'den başka parkinsonizme neden olan ve PH'den farklı klinik özellikler gösteren koşulları ayırmışlardır (9). Bu diğer nedenler, çoklu sistem atrofi (MSA), progresif supranükleer palsi, kortikal-bazal ganglionik dejenerasyon, vasküler parkinsonizm ve Lewy cisimcikli demans olarak belirtilmiştir.

PH'li hastaların %35-70'inde LUT disfonksiyonu görüldüğü ortaya konmuştur (3). Hastalarda daha önceden detrusor aktivite bozuklukları bulunabilir veya mevcut hastalık tedavisine bağlı gelişmiş olabilir. Semptomların %50 -75'i ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma, noktüri ve urge inkontinanstan oluşur (1).

En sık rastlanan ürodinamik bulgu detrusor aşırı aktivitesidir. Dış sfinkter gevşemesinde gecikme ve yetersizlik önemlidir. Bu hastalarda TURP kontraendikedir. Bu hastalarda en basit tedaviye bile başlamadan ayrıntılı bir ürodinamik çalışma yapılması zorunludur.

Multipl Sistem Atrofisi

MSA, PH ile semptomlarını paylaşan ve atipik parkinsonizm şeklinde kabul edilen ilerleyici dejeneratif bir nörolojik bozukluktur (8). Hastalarda farklı seviyelerde parkinsonizm, serebellar ataksi ve otonomik ve kortikal disfonksiyon izlenebilir. MSA hastalarının önemli bir kısmında (> %80) üriner semptomlar görülmekte ve hastalık sürecinde PH'den daha erken ortaya çıkma eğilimi göstermektedir (10). MSA tanısını destekleyen ürogenital kriterler (Fowler, 2001), parkinsonizmden önce var olan veya beraber ortaya çıkan üriner semp-

tomlar, parkinsonizmde önce var olan veya beraber ortaya çıkan erektil disfonksiyon, idrar kaçırma, anlamlı işeme sonrası rezidü idrar volümü, ve ürolojik cerrahiden sonra LUT işlev bozukluğunun kötüleşmesi olarak sıralanabilir (11).

MSA'da görülen ilk üriner belirtiler ani sıkışma hissi, sık idrara gitme ve sıkışma tipi idrar kaçırma şeklindedir ve tanı koyulmasından yaklaşık 4 yıl önce başlar. Santral sinir sistemi alanlarının etkilenmesine bağlı sıklıkla detrusor aşırı aktivitesi görülür, ancak buna otonom sistemin distal kısımları da eklenirse tabloya azalmış kompliyans da eklenebilir. Hastalık ilerledikçe işeme başlatılmasında ve sürdürülmesinde zorluklar başlar, bu durum prognozda kötü gidişatın göstergesidir (1). Tetkiklerde düz sfinkter yetersizliği ve çizgili sfinkter denervasyonu görülür. Düz ve çizgili sfinkterde görülen bu anomaliler kadınlarda inkontinansa yol açar.

MSA'ya bağlı LUT disfonksiyonunun tedavisi zordur. Tedavide amaç genel olarak yeterli depolamayı sağlamaktır. Sıklıkla kullanılan yöntem TAK olmaktadır.

Omuriliği Tutan Hastalıklar

Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS) öncelikle 20-50 yaş arası yetişkinlerde görülen, beyinde ve omurilikte sinir demiyelinizasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Kadınlarda iki kat fazla görülür. En sık görülen semptomlar arasında optik sinir disfonksiyonu, piramidal yol anomalileri, ataksi, bağırsak disfonksiyonu, nörojenik mesane ve cinsel işlev bozukluğu yer alır.

Detrusor aşırı aktivitesi ürodinamik olarak tespit edilen en yaygın patolojidir (12). %30-65'inde çizgili sfinkter dissinerjisi izlenir, düz sfinkter çoğunlukla sinerjiktir. %12-38 detrusör kontraktilesinde bozulma görülür ve bu tedaviyi olumsuz etkiler (6).

MS hastalarında ciddi ürolojik komplikasyonların görülmesinde en önemli parametreler, erkeklerde çizgili sfinkter dissinerjisi, artmış detrusor depolama basıncı (>40 cmH₂O) ve kalıcı üretral kateter olarak sıralanmıştır (6).

MS hastalarının büyük bir kısmının detrusor uyumu ve ürodinamik paterni zamanla değişiklik göstereceğinden, hastaya geri dönüşümsüz tedavi seçenekleri önerilecekse dikkatli olunmalıdır (13).

Spinal Kord Hasarı

Spinal kord hasarı (SKH) ani ya da şiddetli hiperekstansiyon sonucu spinal kordun kırılma ya da dislokasyonu bağlı oluşan bir durumdur. Bu hastalar ürolojik olarak idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, üst ve alt üriner sistemde bozulma ve taş oluşumu, otonom hiperrefleksi (disrefleksi), cilt komplikasyonları ve depresyon (ürolojik tedavilerine etki edebileceği için) açısından risk altındadırlar (1).

Nörolojik defisit derecesi spinal kordun yaralanma seviyesi ve ciddiyetine göre değişir. Genel olarak sakral spinal kordun üstünde fakat sempatik çıkışın altındaki tam SPH'de detrusor aşırı aktivitesi, lezyon seviyesinin altında hissizlik, düz sfinkter sinerjisi ve fakat çizgili sfinkter disinerjisi sonuçları ortaya çıkar (12).

Nörolojik ve ürodinamik bulguların korelasyonu ne kadar yeterli olsa da bu hastalarda risk faktörleri ve tedavi planlamasında nörolojik muayenenin yerini alamaz.

Spinal Şok

Spinal şok, SKH'yi takiben lezyonun olduğu spinal kord düzeyi ve altında somatik refleks yokluğu ve flask paralizinin kendini gösterdiği, uyarılabilirliğin azaldığı evre olarak tanımlanabilir.

Mesane akontraktıl ve arefleksiftir. İdrar retansiyonu mutlaklıdır. Radyolojik olarak mesane düzgün kontürlü bir görünüme sahiptir ve trabekülasyon yoktur (1). Mesane boynu genelde salimdir. Düz sfinkter fonksiyonu korunmuştur ancak tutma refleksi ve gönüllü kontrol sağlanamaz. Buna rağmen aşırı doluma bağlı taşma inkontinansı olmadıkça inkontinans beklenmez.

Gelişen bu lezyonlarda amaç, mesane depolama basıncını mümkün olduğunca düşük tutmak ve buna yönelik girişimlerde bulunmaktır. Bu dönemde temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) çoğu

çevrelerce en uygun metod olarak kabul görmektedir.

Otonomik Hiperrefleksi (Disrefleksi)

Otonomik hiperrefleksi, SKH'li hastalarda T6 seviyesinin üstündeki sempatik yolağın spesifik uyaranlara karşı akut ve aşırı otonomik (öncelikle sempatik) yanıtıdır (8). Klinikte zonklar tarzda baş ağrısı, hipertansiyon ve lezyon seviyesinin üstündeki vücut yapıları ve yüzde kızarma ve terleme şeklinde kendini gösterir. Hipertansiyona rağmen bradikardi tipik olarak eşlik eder. Hemen her zaman detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD) görülür.

Genellikle mesane veya rektumdan kaynaklı distansiyona sekonder görülen bu durum çoğu zaman mevcut tıkanıklığın ortadan kaldırılmasıyla son bulur.

İdeal olarak, risk taşıyan hastalarda yapılacak herhangi bir endoskopik işlem spinal anestezi veya iyi moniterize edilen genel anestezi altında yapılmalıdır. Sistoskopi esnasında 10-20 mg nifedipin verilmesinin kliniği düzeltebileceği ve sistoskopiden 30 dk. önce 10 mg nifedipin verilmesinin ise önleyici olabileceği gösterilmiştir (14). Buna rağmen profilaksi provakatif işlemler sırasında uygun monitörisasyon gereğini ortadan kaldırmaz.

Vezikoüreteral Reflü

Sıklıkla suprasakral SKH'de karşımıza çıkan VUR oluşumuna dolmuş ve boşaltım fazı yüksek mesane basınçları ve enfeksiyonun katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Kronik reflü, üst sistem hasarına ve buna bağlı gelişen kronik böbrek yetmezliği üzerinden hasta sağkalımında olumsuz sonuçlara neden olabilir (15).

Bu hastalarda asıl amaç alt üriner sistem ürodinamisini olabildiğince normalleştirmeye çalışmak olmalıdır.

Üriner Sistem Enfeksiyonu

SKH hastalarında sık görülen üriner sistem enfeksiyonu sadece semptomatik bakteriüri durumunda tedavi edilmelidir.

Servikal Miyelopati

Servikal miyelopati hastalarında birçok farklı alt üriner sistem disfonksiyonu tariflenmiştir. Bundan dolayı hastalara tedavi planı yapılmadan önce ürodinamik inceleme gereklidir.

Nörospinal Disrafizm

Nörospinal disrafizm, spinal korda ait kemiklerin ya da sinirlerin bütünlüğünü tamamlamaması veya kanalın tam veya kısmi kapanmaması durumlarının geneline verilen addir. Spina bifida okkulta (sadece vertebral defekt) ve spina bifida sistika (vertebral defekt ve nöral tüp defekti beraber) olarak iki gruba ayrılır. Myelomeningosel, spina bifida cystica'nın %90'ından fazlasını oluşturur ve sekel açısından en yıkıcı durumdur (16).

Miyelodisplastik hastalar tipik olarak arefleksif bir mesane ve açık bir mesane boynu ile karşımıza çıkmaktadır. Mesane eksternal sfinkterin dinlenme basıncına kadar dolar ve sonrasında kaçırma görülür.

Kadınlardaki tedavi stratejisi eksternal sfinkter verimliliğini arttırmaya yönelik olmalıdır. Bununla beraber üretral kapanma basıncının artmasından kaçınılmalıdır. Periüretral enjeksiyon tedavisi, bu tip hastalarda güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (8). Tek başına yeterli faydayı sağlamaması durumunda uygun erkek hastalarda bir prostatik askı prosedürü ile kombine edilebilir.

Sonuç olarak miyelodisplastik hastalarda asıl amaç yüksek depolama basınçlarının önüne geçilmesidir.

Tabes Dorsalis ve Pernisiyöz Anemi

Sifilitik miyelopati, mesanede duyu kaybı ve buna bağlı yüksek işeme sonrası rezidü idrar miktarlarına neden olabilir. Yine tabes dorsalis olduğu gibi omuriliğin dorsolateral sütunlarında dejenerasyona neden olabilen pernisiyöz anemide de benzer duyuusal nörojenik mesane kliniği ortaya çıkabilir.

Poliomyelit

Çocuk felci olan hastalarda mesane etkilenirse üriner retansiyon, detrusor arefleksi ve bozulmamış duyu ile kendini gösteren tipik bir motor nörojenik mesane kliniği ortaya çıkar.

Spinal Kordun Distalini Tutan Hastalıklar

Disk Hastalığı

L1 ve L2 seviyelerinden köken alan sakral sinirlerin tümü uygun çıkış yerlerine gidene kadar lomber vertebraların içerisinde bir bütün olarak aşağı inerler. Omurilik distalindeki bu sinir kökü grubuna genel olarak "cauda equina" adı verilir.

Genellikle disk prolapsusları L4 – L5 veya L5 – S1 vertebral boşluklarından posterolateral yöne doğru oluşur. Ancak az da olsa merkez hattan disk prolapsusu meydana gelebilir ve cauda equina baskı altında kalabilir.

En sık rastlanan ürodinamik bulgu normal kompliyanslı arefleksif mesanedir. Pelvik tabanda kaslarında genellikle patoloji izlenmez. Bu bulgulara sahip hastaların hemen hepsi işeme zorluğu ve idrar retansiyonu ile karşımıza çıkmaktadır (17).

Cauda equina sendromu, anal ve üretral sfinkterlerin istemli kontrolünün ve perineal duyunun, cinsel yanıt kaybıyla beraberlik gösterdiği klinik tabloyu tanımlayan bir terimdir (1). İnsidansı düşük olmakla beraber lomber disk prolapsusuna bağlı meydana gelebilir. Hastaların hemen hepsinde dolmuş duyusu kaybolmuş ve akontraktil detrusor mevcuttur ve acil cerrahi sonrasında dahi mesane fonksiyonlarında düzelleme görülmez.

Cerrahi öncesinde ürodinamik değerlendirme, disk hastalığına bağlı sekel ya da cerrahiye sekonder değişikliklerin ayırt edilmesinde kayda değer tek veri olacağından mutlaka uygulanmalıdır (1).

Spinal Stenoz

Spinal stenoz, omurilik kanalı, sinir kökü kanalları veya intervertebral foraminaların herhangi bi-

rinde mevcut daralmayı tanımlayan bir terimdir. Konjenital, gelişimsel ya da kazanılmış olabilen bu hastalıkta, servikal sinir basısından cauda equina sendromuna kadar geniş bir klinik ve bunlarla uyumlu ürodinamik bulgular görülebilir.

Radikal Pelvik Cerrahi

Pelvik pleksus yaralanması sonrasında alt üriner sistem disfonksiyonu en çok abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve radikal histerektomiden sonra görülmektedir (18). Ayrıca kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi adjuvan tedavilerin de hasara katkısı olabilir.

Radikal pelvik cerrahi sonrası işeme disfonksiyonu, genelde mesanede kontraksiyon kaybı veya azalması ve istemli gevşemenin sağlanamadığı çizgili sfinkter fonksiyonuna sekonder obstrüksiyon bulgularıyla kendini gösterir. Düz sfinkter çoğu zaman fonksiyon göstermez. Mesane kompliyansında azalma da bu hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Bu bulguların birlikteliği de hastalarda hem depolama hem de boşaltma fonksiyonlarında bozulmayı getirmektedir.

Intravezikal basınç atışına bağlı risk altında olan üst sistemi korumak tedavideki amaçtır (8). Hedef düşük basınçlı depolamanın sağlanması ve periyodik boşaltım yapılabilmesi olmalıdır. Kesin bir çıkım obstrüksiyonu saptanmadan Prostektomi, mesane çıkım obstrüksiyonu net bir şekilde ortaya konmadan yapılmamalıdır. Bu disfonksiyonların çoğu geçici olacağından cerrahi sonrası en doğru yaklaşım TAK uygulaması olacaktır.

Herpesvirüs Enfeksiyonları

Enfekte olan sakral ganglionlara bağlı gelişen üriner retansiyon ve detrusor arefleksi, primer viral semptomlardan haftalar sonra dahi ortaya çıkabilir. 1-2 ay içinde spontan iyileşme beklenir.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık periferik nöropati nedenidir. Diabetli hastalarda %5-59 oranında AÜS disfonksiyonu rapor edilse de insidans net değildir (19).

TABLO 2. Çeşitli nörolojik hastalıklar ve yaralanmalarda görülen işeme disfonksiyon paternleri (1)

Hastalık	Detrusor Aktivitesi	Kompliyans	Düz Sfinkter	Çizgili Sfinkter
Serebrovasküler hastalık	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik / İstemli kontrolde bozulma
Beyin tümörü	Aşırı aktif	Normal	inerjik	Sinerjik
Serebral palsi	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik / Dissinerjik / İstemli kontrolde bozulma
Parkinson hastalığı	Aşırı aktif / Bozulmuş	Normal	Sinerjik	Sinerjik / Bradikinetik
Multipl sistem atrofisi	Aşırı aktif / Bozulmuş	Normal / Azalmış	Açık	Sinerjik
Multipl skleroz	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Sinerjik / Dissinerjik
Suprasakral spinal kord hasarı	Aşırı aktif	Normal	Sinerjik	Dissinerjik
Sakral spinal kord hasarı	Aşırı aktif	Normal / Azalmış	Yetersiz gevşeme / Açık	Sabit tonus
Otonom hiperrefleksi	Aşırı aktif	Normal	Dissinerjik	Dissinerjik
Miyelodisplazi	Aşırı aktif / Arefleksif	Normal / Azalmış	Açık	Sabit tonus
Tabes dorsalis	Bozulmuş / Arefleksif	Normal / Artmış	Sinerjik	Sinerjik
Disk hastalığı	Arefleksif	Normal	Yetersiz gevşeme	Sinerjik
Radikal pelvik cerrahi	Bozulmuş / Arefleksif	Azalmış / Normal	Açık	Sabit tonus
Diyabetes mellitus	Bozulmuş / Arefleksif / Aşırı aktif	Normal / Artmış	Sinerjik	Sinerjik

Diabete bağlı gelişen AÜS semptomları “diyabetik sistopati” olarak tanımlanmıştır (20). Periferik ve otonomik nöropatiye bağlı ilk olarak mesane duysusu bozulmaya başlamakta eğer devam ederse distansiyon, aşırı distansiyon ve son olarak dekompanstasyon gelişmektedir. Detrusor kontraktilesi bu seviyede neredeyse kaybolmaktadır. Ancak diyabetik sistopatide en sık karşılaşılan ürodinamik bulgu, muhtemel incelemenin yapıldığı evreye bağlı olarak detrusor aşırı aktivitesi olarak izlenmektedir (1). Klasik ürodinami bulguları bozulmuş mesane duysusu, artmış sistometrik kapasite, azalmış mesane kontraktilesi ve idrar akımının bozulması şeklinde görülür. Erkeklerde düşük idrar akım hızı mesane çıkım obstrüksiyonunda da görülebildiği için ayırımının iyi yapılması gerekmektedir.

Tedavide ürodinamik incelemelerin esas alınması gereklidir. Erken dönemde, belli bir plana uygun işeme ile kronik distansiyona bağlı detrusor kontraktilesi bozulması ve detrusor dekompanstasyonu önlenilmektedir.

Guillain-Barre sendromu

Guillain-Barre sendromu (GBS), periferik somatik ve otonom sinir sisteminde inflamatuvar demiyelinizasyonla giden ve hayatı tehdit edebilen bir hastalıktır. Çoğunlukla solunum yolu veya gastrointestinal bakteri veya viral enfeksiyon sonrası,

enfeksiyöz ajana karşı oluşan antikorların nöral dokularla çapraz reaksiyona girmesiyle akut inflamatuvar demiyelinizan nöropati olarak kendini gösterir.

En sık görülen ürolojik bulgular üriner retansiyon, sıkışma tipi inkontinans ve işemede güçlüktür. Bu hastalarda akut evre TAK, antikolinergik terapi gibi geri dönüşümlü yaklaşımlarla takip edilmelidir (1).

Alt Üriner Sistem Disfonksiyonuna Neden Olan Çeşitli Nörolojik Hastalıklar

Lyme Hastalığı

Lyme hastalığında (nöroborrelyozis) spiroketler nadir de olsa mesaneye invazyon gösterebilir. Sıklıklar karşılaşılan semptom detrusor aşırı aktivitesidir (8).

Hereditör Spastik Parapleji

Hereditör Spastik Parapleji merkezi demiyelinizasyona bağlı akson kaybı görülen, kas güçsüzlüğü ve ilerleyici alt ekstremitte spastitesinin izlendiği, genellikle otozomal geçişin olduğu genetik bir hastalıktır. Normal ürodinamik bulgular görülebileceği gibi detrusör aşırı aktivitesi ve hiporefleksif mesane gibi klinikler de karşımıza çıkabilmektedir (21).

Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu

HIV enfeksiyonu hem santral hem de periferik sinir sistemini tutabildiğinden AUS disfonksiyonu görülmesi muhtemeldir. AIDS ile ilişkili nörojenik AUS disfonksiyonu kötü prognoz habercisidir. En sık görülen AUS disfonksiyonunun detrusor aşırı aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Yine nöropatik mesane disfonksiyonunun nadir görüldüğü ve hastalığın geç evrelerinde ortaya çıktığı ortaya konmuştur.

Akut Dissemine Ensefalit

Akut dissemine ensefalit (ADEM) çoğunlukla enfeksiyonla birlikte veya enfeksiyona sekonder ortaya çıkan ve merkezi sinir sistemini etkileyen, sebebi bilinmeyen akut inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. Geniş bir perdede klinik verebilen bu hastalıkta ürolojik semptomlar nörolojik iyileşme ile birlikte düzelirler (1).

Şistozomal Myelopati

Şistozomiazis AUS disfonksiyonundan mesane çikim obstrüksiyonuna ve hatta mesane düz kasına infiltrasyonuna bağlı kontraktilesinin bozulmasına kadar çeşitli sonuçlara neden olabilir (8). Nadiren spinal kordu, granulatöz intratekal kitle ya da akut transvers miyelit şeklinde tutabilir. Semptomlar enfeksiyondan 2 ay ile 5 yıl sonra ortaya çıkabilir.

Sistemik Lupus Eritomatozus

Lupus, vücudun çeşitli dokularında akut ve kronik enflamasyon ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalarda genel olarak mesane kapasitesinde ve idrar akım hızında azalma izlenir. Lupus hastalarında normal popülasyona göre depolama ve boşaltım fazında disfonksiyon gelişme oranının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (1).

Kaynaklar

1. Campbell-Walsh Urology, 11. edition, Chapter 75. pp. 1761-1795
2. Blaivas JG, Chalkin DC, Chancellor MB, et al: Bladder dysfunction with neurologic disease. Continuum: lifelong learning in neurology 1998; 4: pp. 79-124
3. Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H, et al: Neurogenic and faecal incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, (eds): Incontinence. Paris: Health Publicatons, 2005. pp. 1059-1162
4. Fowler CJ: Neurological disorders of micturition and their treatment. Brain 1999; 122: pp. 1213-1231
5. Yokoyama O, Ishiura Y, and Nakamura Y: Animal model with detrusor overactivity caused by cerebral infarction as a useful tool for pharmacological

- therapeutic approaches. *Low Urin Tract Symptoms* 2009; 1: pp. 598-100
6. Drake M, Apostolidis A, Emmanuel A, et al: Neurologic urinary and fecal incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, (eds): *Incontinence. EAU-ICUD*, 2013. pp. 827-1000
 7. Blaivas JG: Non-traumatic neurogenic voiding dysfunction in the adult. *AUA Update Series* 1985; 4: pp. 1-15
 8. *Textbook of The Neurogenic Bladder*, 3. Edition. pp. 77
 9. Lang AE, and Lozano AM: Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: pp. 1044-1053
 10. Chandiramani VA, Palace J, and Fowler CJ: How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol* 1997; 80: pp. 100-104
 11. Fowler CJ: Urinary disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Funct Neurol* 2001; 16: pp. 277-282
 12. *Guideline on Neuro-urology*, European Association of Urology, 2017.
 13. Ciancio SJ, Mutchnik SE, Rivera VM, et al: Urodynamic pattern changes in multiple sclerosis. *Urology* 2001; 57: pp. 239-245
 14. Dykstra DD, Sidi AA, and Anderson LC: The effects of nifedipine on cystoscopy induced autonomic hyperreflexia in patients with high spinal cord injuries. *J Urol* 1987; 138: pp. 1155-1160
 15. Hackler RH, Dalton JJ, and Bunts RC: Changing concepts in the preservation of renal function in the paraplegic. *J Urol* 1965; 94: pp. 107-111
 16. Churchill BM, Abramson RP, and Wahl EF: Dysfunction of the lower urinary and distal gastrointestinal tracts in pediatric patients with known spinal cord problems. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: pp. 1587-1630
 17. Bartolin Z, Gilja I, Bedalov G, et al: Bladder function in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. *J Urol* 1998; 159: pp. 969-971
 18. Blaivas JG, and Chancellor MB: Cauda equina and pelvic plexus injury. In Chancellor MB, and Blaivas JG (eds): *Practical neurourology*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1995. pp. 155-164
 19. Goldman HB, and Appell RA: Lumbar disc disease. In Appell RA (eds): *Voiding dysfunction*. Totowa (NJ): Humana, 2000.
 20. Frimodt-Moller C: Diabetes cystopathy: I. A clinical study on the frequency of bladder dysfunction in diabetes. *Dan Med Bull* 1976; 23: pp. 267-272
 21. Bushman W, Steers WD, and Meythaler JM: Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: pp. 163-170

Mesane Ağrısı Sendromu / İnterstisyel Sistit

33

Fatih FIRDOLAŞ, Ahmet KARAKEÇİ

GİRİŞ

Mesane ağrısı sendromu (MAS) ya da interstisyel sistit (IC), kanıtlanmış bir enfeksiyon veya başka belirgin lokal patoloji olmadan mesane bölgesinde algılanan, mesane dolumu ile kötüleşen boşaltımı ile azalan, sık idrara çıkma, noktüri, tekrarlayan sıkışma gibi en az bir semptomun eşlik ettiği kalıcı veya tekrarlayan ağrı oluşumudur. Özellikle kadınlarda ağrı, menstrüasyon ve cinsel ilişki sırasında daha da belirginleşebilir. MAS/IC etyolojisi kesin olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, genellikle alt üriner sistem ve cinsel işlev bozukluğunu düşündüren belirtilerin yanı sıra olumsuz bilişsel, davranışsal, cinsel ya da duygusal durumlarla da ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Uluslararası Kontinans topluluğu (ICS) MAS/IC'nin heterojen bir hastalık yelpazesini temsil ettiğini düşünmektedir. Daha önceden kullanılan Ağrılı mesane sendromu ve İnterstisyel sistit gibi terimlerin kullanımı artık önerilmemektedir. İkizler üzerinde yapılan birkaç çalışmada MAS/IC'nin genetik kökenli olabileceğine dair veriler sunulsa da bu konuda net bir durum yoktur.

Epidemiyoloji

MAS/IC prevalansı büyük oranda farklılıklar göstermekle beraber %0.06 ile %30 arasında değiş-

mektedir. Kadınlarda erkeklere göre 10 kat fazla görülmekle beraber herhangi bir ırk veya etnik farklılık söz konusu değildir. MAS/IC, 40 yaşın üstündeki ve sosyoekonomik statünün daha düşük olduğu kadınlarda daha yaygındır, ancak ırk, tıbbi öykü, kadın hastalıkları gibi faktörler söz konusu olduğunda veriler netleşmemektedir. Fibromiyalji kronik yorgunluk sendromu, irritable barsak sendromu, vulvodinia, depresyon, panik bozukluklar, migren, sicca sendromu, temporomandibular eklem hastalığı, alerji, astım ve sistemik lupus eritematosus gibi mesane dışı sendromlar arasında bir ilişki bulunabileceğinden dolayı tanı gecikebilir ki bu durum da hastanın hayat kalitesi üzerinde olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Yakın zamanlı yayınlarda MAS/IC insidansı her 100.000 kadın için 45 ve 100.000 erkek için 8 olarak tahmin edilirken, her iki cinsiyetteki ortak prevalans ise 100.000 kişi için 10.6 vaka olarak bildirilmiştir. Yaygınlık oranı düşük olmasına rağmen, 18 yaşın altındaki çocukların da etkilenebileceğine dair kanıtlar artmaktadır.

PATOFİZYOLOJİ / ETYOLOJİ

Yıllar boyunca MAS/IC etyolojisine ilişkin birçok patofizyolojik teori öne sürülmüş olmasına rağmen bugüne kadar, bozukluğun kesin bir açıklama-

ması mevcut değildir. Bunun olası nedenlerinden biri tanımlamaların farklı oluşudur.

Epitelial Permeabilite / Glukozaminoglukan (GAG) Defekti

Ürotelyumun temel bir fonksiyonu, altta yatan dokuları idrar içeriğine karşı savunmak için bir bariyer oluşturmaktır. Glukozaminoglukanlar (GAG) transizyonel hücrelerin apikal kısmında yerleşmiş olup yabancı patojenlerin ürotelyuma yapışmasını engeller. GAG'lar, hücre dışı matrisin kollajen, elastin, fibronektin ve laminin ile birlikte temel yapısını oluşturan, polisakkarit (veya mukopolisakarid) moleküllerinden oluşan bir yapıdır. Mesanede en sık görülen GAG molekülleri; hyaluronat, keratan sülfat (KS), dermatan sülfat (DS), kondroitin sülfat (CS), heparin ve heparan sülfat (HS)'dir. . GAG tabakasının herhangi bir biyolojik (enfeksiyon, inflamasyon, vb.) veya fizyolojik (hasar, lezyon, vb.) ajan tarafından bozulması, epilyal permeabiliteye neden olur. Potasyumun lamina propriaya difüze olması, yine mesane duvarına uygulanan çeşitli kimyasal veya fiziksel uyarılar, mesane aktivitesini modüle edebilen birçok nörotransmitter molekülü [adenosin trifosfat (ATP), asetilkolin (ACh), prostaglandinler veya nitrik oksit (NO)] etkileyerek MAS/IC'in belirti ve semptomlarından olan depolama, sık idrara çıkma, azalmış kapasite ve pelvik bölgede ağrıya yol açar. Yapılan çalışmalarda MAS hastalarında ATP, ACh düzeyi yüksek, NO düzeyi ise düşük olarak bulunmuştur.

Enfeksiyon

MAS/IC etyolojisinde enfeksiyonun rol oynadığına dair iddialar hastalığın doğuşuna kadar uzanmakla beraber bu iddiaları kanıtlayacak çok az veri vardır. Teoriye göre mesane lümeninde meydana gelen enfeksiyon, GAG'ların yapısı ve bileşiminde değişikliklere neden olarak, geçirgenlik, otoimmünite ve iltihaplanmaya yol açar. Yeni yayınlanmış bir çalışmada bazı hastalarda MAS/IC'in başlangıcında yeni keşfedilen patolojik ajanlar olan nanobakterilerin olası rolü ileri sürülmekle beraber dünyanın dört bir yanından gelen araştırma bulguları kombine edildikten sonra, alt üriner

sistem enfeksiyonunun MAS/IC'in semptom veya tanı ölçütü olarak kullanılmaması konusunda konsensüs oluşmuştur.

İnflamasyon, Mast Hücre Tutulumu ve Otoimmünite

İnflamasyon MAS/IC'in oluşum mekanizmasında önemli bir yer tutar. Nitrik oksit sentaz (NOS), interlökin 6 (IL6), interlökin 8 (IL8), interlökin 10 (IL10), interlökin 17-A (IL17A), sinir büyüme faktörü (NGF), vasküler endotelial faktör (VEGF) ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNFa) gibi birçok faktörün inflame mesane dokularında sentezinin arttığı görülmüştür. Bu inflamatuvar faktörler arasında, fibroblast büyüme faktörü 7 (FGF7) ve kemokin ligandı 21 (CCL21) seviyesinin de özellikle değişmiş olduğu ve bunların mRNA seviyelerinin, hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. CCL21, MAS/IC'de aşırı eksprese edilir ve mesane kasılması ile ağrı oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu kanıt, inflamatuvar yolun değerlendirilmesinin ve manipüle edilmesinin MAS'nun tanı ve bir olasılık olduğunu göstermektedir.

Duyusal sinir nörotransmitterlerinin ve mast hücre medyatörlerinin aşırı salınımının semptomların başlamasından ve devamından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. İnflamasyon sonucu mesane epitelinin hasarlanması ve yapısının değişmesi sonucu afferent duyusal sinirlerde upregülasyon oluşur. Bu durum da mast ve diğer inflamatuvar hücreler için güçlü bir etkinleştiricidir. Mast hücrelerinden salınan histamin hastalığın belirgin bulgularından olan ağrı, vazodilatasyon, hiperemi, fibrozis ve düz kas kontraksiyonlarına neden olur. Öte yandan mast hücreleri substans P ile lenfositlerin perinöral alanda birikmesine neden olur. Lenfositler de histamin ve lökotrienler yolu ile bradikinin ve taşikinin gibi reseptörleri negatif yönde etkiler.

MAS'da otoimmünitenin kesin rolü hala tartışmalıdır. MAS/IC'li hastaların ürotelyum ve submukozasında CD4+, CD8+ ve T hücrelerinde artış tespit edilirken, detrusör kasında bu hücreler gösterilememiştir.

Genetik

Daha önce yapılan çalışmalarda MAS/IC'li hastaların birinci derece yakınlarında ve tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre normal populasyondan daha yüksek oranda MAS/IC görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, daha yakın tarihli bir araştırma, monozigot ve dizigotik ikizlerde (hem erkek hem de kadın) MAS/IC prevalansının genetik kökenli olmayabileceğini ortaya koymuştur. MAS/IC'in kalıtsal olup olmadığını açıkça göstermek için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Kolinerjik Antiinflamatuvar Yolak

ATP ve ACh gibi nörotransmitterler, pürinerjik ve/veya muskarinik reseptörler yoluyla idrar kesesi düz kas kontraksiyon sürecinin aktivasyonuna aracılık eder. Bu reseptörler, MAS/IC ile indüklenen sıçanlarda ve insan MAS/IC hastalarında benzer şekilde yüksek oranda eksprese edilir. Bir MAS/IC fare modelinde, Ca²⁺ / kalmodulin bağımlı protein kinaz II'nin (CaMKII) nörojenik MAS/IC'in ve pelvik ağrının tetiklenmesinde rol aldığı gösterilmiştir.

Nöroendokrin Yolak

Sempatik sinir sistemi ve hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini içeren nöroendokrin yollar, inflamatuvar yanıtları düzenler. Hüresel haberleşme, organlar, sinir sistemi, beyin ve endokrin sistem ya da hepsi arasındaki sinyal iletiminde hayati bir rol oynar; Çoğu MAS/IC hastasında, bu sinyal yolları hem işlevsizdir, hem de hastalığın ileri bir aşamasında bozulmuştur. Yapılan deneylerde MAS/IC'li hayvanların beyin sapı, pontine nuclei locus coeruleus'da yüksek tiroksin hidroksilaz aktivitesi gösterilmiştir. Bu enzim katekolaminlerin üretiminde artışa neden olur. Stres altında MAS/IC'li hayvanlarda, idrarda artmış katekolamin düzeyi gösterilmiştir. Yine stres altında salınan kortikotropin salıcı hormon mesane de dahil olmak üzere çeşitli dokularda mast hücre aktivasyonunu indükleyebilen periferik alanlarda proenflamatuvar bir işlev görür.

MAS/IC'in Biyobelirteçleri

Spesifik anti-proliferatif faktör (APF), yalnızca MAS/IC hastalarının idrarında bulunmuştur. Mesane idrarında saptanıp renal pelvisten aspire edilen idrarda bulunmaması, APF'nin mesane ürotelyumundaki hücrelerden üretildiğini göstermektedir. APF, en yaygın şekilde incelenen, duyarlı olmasının yanı sıra son derece spesifik olan biyolojik bir belirteçtir. MAS/IC'in erken fazında idrarda gösterilememesi adı geçen biyobelirtecin en zayıf yanıdır. Bu peptidin, G2 ve / veya M fazındaki hücre döngüsünü durdurarak veya sentez sırasında Timidin katılmasını bozarak mesane ürotelyal hücre çoğalmasını ve tamir işlemini inhibe ettiği gösterilmiştir. APF ayrıca, mesane ürotelyal hücre çoğalmasında önemli rol oynadığı düşünülen heparine bağlayıcı EGF benzeri büyüme faktörünü (HB-EGF) de inhibe eder. Nitekim MAS/IC'li hastaların idrarlarında HB-EGF düşük seviyede bulunmuştur.

Tamm-Horsfall (T-H) proteini, böbrekte sentez edilen, ürotelyum için koruyucu olan ve normal hastalarda bol miktarda bulunan bir glikoproteindir. Karşılaştırmalı bir çalışmada, MAS/IC'li hastalarda ve normal kişilerde T-H proteini benzer seviyede bulunmasına rağmen, MAS/IC hastalarında yapısal olarak N-glikolizasyon basamağında farklılıklar sonucu yapısının defektif olduğu tespit edilmiştir.

Son olarak nitrik oksit (NO), inflamatuvar dokular tarafından yüksek miktarlarda üretilir ve MAS/IC hastalarında üriner NO seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu artış aynı zamanda MAS/IC hastalarının ürotelyumunda ve mesane mukozalarındaki makrofajlarda tespit edilen iNOS ile koreledir.

MESANE AĞRI SENDROMU TANISI

Günümüzde kabul edilen tanı algoritması olmasına rağmen Avrupa MAS/IC topluluğu MAS/IC tanısı koymak için belli önerilerde bulunmuşlardır. Bunlar:

- Başta pelvik ağrı olmak üzere 6 aydan uzun süre semptomların varlığı
- Pelvik bölgedeki rahatsızlık ve basınç hissinin üriner sistem semptomları ile birlikte olması.

- Benzer semptomlara neden olabilecek patolojilerin dışlanması.

Hastaların birçoğunda sıkışma ve sık idrara çıkmaya eşlik eden ve mesane dolması ile başlayan miksiyon ile azalan pubik ve pelvik ağrı mevcuttur. İdrar kaçırma sık gözlenen bir durum değildir. Ağrı varlığı nedeni ile optimum değerlendirme yapmak çoğu zaman mümkün olmayabilir. Pelvik bölge, mesane, üretra, skrotum ve penil bölgede dokunmaya karşı ağrı hissi alınabilir.

MAS/IC'den şüphelenilen her hasta idrar tetkiki, idrar kültürü, malignite riski taşıyan kişiler ise ek olarak üriner sitoloji ve sistoskopi ile değerlendirilmelidir. Yine tanı amaçlı hastalara işeme günlüğü doldurtulmalıdır. Semptom skorları sonuç ölçütlerine göre hastayı değerlendirmeye yardımcı olabilir. Bu amaçla İnterstisyel Sistit Belirti İndeksi (ICSI) olarak da bilinen O'Leary-Sant Belirti İndeksi kullanılabilir.

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzu ürodinamik incelemenin kompleks hastalarda tanıya yardımcı olunması amacıyla yapılmasını önerirken, rutinde her hastaya ürodinamik inceleme yapılmasını gereksiz olarak görmektedir. Çünkü MAS/IC hastaları için tanı koydurucu bir patern yoktur. Genelde dolum fazında düşük ilk his, ağrıya bağlı düşük mesane kapasitesi ve hipersensitiv bir mesane varlığı vardır. MAS/IC'li hastaların %14'ünde dolum fazında istemsiz detrüsrö kontraksiyonları gözlenebilir. Basınç akım çalışması genelde normaldir.

MAS/IC'de sistoskopi+hidrodistsansiyonun tanısal ve izlem değerindeki tartışmalara rağmen EAU ve AUA sistoskopi+hidrodistsansiyon ve/veya

biyopsinin uygun vakalarda yapılmasını önermektedir. MAS/IC'li hastalarda hidrodistsansiyon öncesi genelde normal gözlenen bir mesane, üretral lümen ve nadiren Hunner ülseri varken anestezi altında hidrodistsansiyonu takiben glomerülasyonlar (peteşiyel kanamalar), submukozal kanamalar, mukozal çatlaklar gözlenir. Klasik MAS/IC (Ülseratif tip - hastaların %10'u) hastalarında anestezi altında kapasitede azalma, ülser ve skarlar varken, non ülseratif tipte kapasite > 400 ml, ülser, skar, veya mukozal çatlak yoktur. MAS/IC araştırılan hastalarda mesane biyopsisi; karsinoma in situ veya okkült malignansiyi elimine etmek, tüberküloz sistit tanısı koymak için yapılır. Tablo-1'de Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzunda yer alan mesane ağrı sendromu için tanı amaçlı öneriler ve bunların öneri dereceleri belirtilmiştir.

TEDAVİ

MAS/IC etyolojisinin net olmaması ve tanı kriterleri üzerinde konsensüs oluşmaması nedeniyle bu hastalığın tedavisi oldukça karmaşık ve zordur. Tedavi basamaklarını kısaca davranışsal (konservatif), oral ve cerrahi tedavi seçenekleri olarak sınıflandırabiliriz.

Davranışsal (Konservatif) Tedavi Seçenekleri

Son dönemlerde özellikle MAS/IC'li kadınlarda başlangıç tedavisinde pelvik taban kaslarının miyofasyal ve transvajinal manuel fizyoterapisi (Thiele masajı) ile başarılı sonuçlar alındığına dair yayınlar mevcuttur. Özellikle Thiele masajında le-

TABLO 1. Mesane ağrı sendromu için Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzunda yer alan öneriler

EAU TANI AMAÇLI ÖNERİLER	ÖNERİ DERECE
Mesane ağrısı olan hastalara, Avrupa İnterstisyel Sistit Araştırması Derneği kılavuzlarına uygun olarak genel anestezi ile rijit sistoskopi yapılmalıdır.	A
MAS/IC ile ilişkili olarak mesane dışı hastalıkları sistematik olarak değerlendirin.	A
MAS/IC ile ilişkili olarak negatif bilişsel, davranışsal, cinsel veya duygusal sonuçları değerlendirin.	A
İlk değerlendirme ve takip için geçerliliği olan bir belirti ve yaşam kalitesi skorlama aracı kullanın.	B

vator ani kasındaki tetik noktalara yapılan lokal anestezi enjeksiyonların hastalarda rahatlamaya sağladığı bildirilmiştir.

Diğer konservatif tedavi seçenekleri olarak mesane eğitimi, ikili işeme, sıvı kısıtlaması ve diyet gelmektedir. Mesane eğitiminin esası sadece sıkışma hissi varlığında işemenin 30 dakika kadar ertelenip, ağrı varlığında ise miksiyonun yapılması esasına dayanmaktadır. Asidik yiyecek ve içecekler, kafein, alkol ve baharatlı gıdaların diyetten çıkarılmasının semptomlarda rahatlamaya neden olduğu bildirilmişse de bu konuda yapılan çalışmalar sadece prospektif randomize çalışmalardır.

Oral Tedavi Seçenekleri

MAS/IC etyolojisinde suçlanan faktörlerden birinin mast hücreleri olduğu bilinmektedir. Histamin, mast hücrelerinden salınan maddelerden biridir. Tedavi amaçlı 2 farklı tip antihistaminik ajan kullanılmıştır. Bunlar H1 reseptör blokleri olan Hidroksizin, diğeri de Hidroksizinden daha potent olan H2 reseptör blokleri Simetidin'dir. Gece 75 mg/gün olarak önerilen Hidroksizin'in özellikle noktüri şikayetlerinde rahatlamaya sağladığı bildirilmiş olmasına rağmen plasebo kontrollü çalışmada plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Günde 400mg kullanılan Simetidin'in ise semptom skorlarını, ağrı ve noktüriyi önemli ölçüde düzelttiği ancak mesane mukozasında ise anlamlı değişiklikler oluşturmadığı iddia edilmiştir.

Diğer bir oral tedavi seçeneği ise trisiklik antidepressan olan Amitriptilin'dir. H1 reseptörlerini bloke etmesinin yanı sıra Serotonin ve Norepinefrin geri alımını inhibe ederek etki göstermektedir. Oral amitriptilin sonrası MAS/IC semptomlarının düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hem AUA hem de EAU MAS/IC'li hastalarda Amitriptilin kullanımını önermektedir. Uyuşukluk, konstipasyon, sedasyon, ağız kuruluğu gibi yan etkiler 25-75 mg arası dozlarda kullanılabilen Amitriptilin için sınırlayıcı bir faktördür.

Sodyum pentosan polisülfat (SPP), MAS/IC için FDA tarafından onaylanan tek oral ilaçtır. İlacın en yaygın kabul gören etki mekanizması idrarın neden olduğu GAG tabakası hasarının onarımıdır.

Ağrı, idrar sıklığında ve acil idrara çıkma şikayetlerinde subjektif düzeltilmeler bildirilmiştir. SPP'nin temel dezavantajı, ilacın sadece %1-3'ünün mesaneye ulaşması ve bunun da yaklaşık 3-6 aylık bir tedavi uzunluğuna yol açmasıdır. Günde 3 kez 100 mg olarak kullanılması önerilmektedir. Oral kullanıma kıyasla, intravezikal SPP tedavisi ilacın mesane tarafından direkt emilimini artırır.

EAU kılavuzunda Siklosporin A (CyA) ve Metotreksatin özellikle ağrıyı kontrol etmede başarılı olduğu bildirilmiştir. AUA ise Siklosporin A'nın diğer tedavilerin semptomlarda ve yaşam kalitesinde yeterli düzeltme sağlayamadığı MAS/IC hastalarında tercihen kullanılmasını önermektedir. Siklosporin A ile SPP'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada Siklosporin A grubunda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Siklosporin A ile ilgili en korkulan yan etki renal yetmezlik oluşturma ihtimalidir.

Azathioprine tedavisi, ağrı ve idrar sıklığının kaybolmasına neden olmakla beraber bu konuda yeterli çalışma yoktur. AUA ve EAU kılavuzları kortikosteroidlerin tedavide kullanılmasını kanıt eksikliği nedeniyle önermemektedir.

Prostaglandinler, oksibutin, duloksetin ve L-Arginin MAS tedavisi için etkinlikleri sınırlı ajanlar olup günümüzde kullanımları yoktur.

Intravezikal Tedavi Seçenekleri

Dimetil Sülfoksit (DMSO)

DMSO, odunun hamura dönüşümü sırasında kâğıt endüstrisinin yan ürünü olarak ortaya çıkmıştır. İlk kez 1957'de Stewart ve arkadaşları tarafından Üroloji pratiğinde kullanılmaya başlanmıştır. DMSO tedavisi, haftada bir kez 50cc %50'lik DMSO'nun mesaneye kateter yoluyla 6 hafta süreyle uygulanmasını içerir. DMSO antiinflamatuar, kas gevşetici, sinir blokajı ve kollajen inhibisyonu gibi etkilere sahiptir. Özellikle ağrı ve sıkışma gibi semptomlar üzerinde etkilidir. Kontrollü çalışmalarda plaseboya göre (sırası ile %53 ve %18) üstünlüğü ortaya konmuştur. EAU kılavuzuna göre MAS/IC'de DMSO veya BCG kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Öte yandan AUA kılavuzu ise DMSO kullanımını konservatif tedaviye dirençli durum-

larda veya şiddetli semptomları olan hastalarda başlangıç tedavisinde bir seçenek olarak sunmasına rağmen DMSO kullanımı konusunda öneri derecesi C olmuştur.

BCG

Etkinliği hakkında farklı çalışmalarda farklı sonuçlar yayınlsa da hem EAU hem de AUA kılavuzlarında MAS/IC'de BCG kullanımı önerilmemektedir.

Heparin

Heparin bir GAG analogudur. Üç aylık heparin tedavisi sonrası hastaların yarısında semptomlarda ciddi azalmalar olmuştur. Bir yıllık tedavi sonrasında ise bu düzelmeler devam etmiştir. Başka bir çalışmada ise sık ve acil işeme hissi bulunan MAS/IC'li bayanlarda 3 aylık tedavi sonrası %80'lere varan başarılar elde edilmiştir.

Hyaluronik Asit

Hyaluridik asit sülfatlanmış bir glukozaminoglikandır. Lökosit kemotaksisini ve fagositik fonksiyonlarını bozarak snoviyal membranın geçirgenliğini azaltır. 40 mg Hyaluridik asit ile 4-8 hafta boyunca yapılan instilasyonlarda başarı oranı %55-70 arasında bulunmuştur. Tedaviye dirençli 23 vakada ise hidrodilatasyona hyaluridik asit eklenmesi ile başarı oranı %74'e çıkmıştır. Etkinliği 6-8 ay arasındadır.

Kondroitin Sülfat

Kondroitin sülfat da Hyaluridik asit gibi glukozaminoglikan yapısında yer alır. İnterstiyel sistitte epiteliyal disfonksiyona bağlı olarak bozulan bariyer fonksiyonunu düzeltir. Kondroitin sülfat ile yapılan çalışmalarda %90-95 arasında başarı elde edilmiştir.

Lokal Anestezikler

İntravezikal lidokain ile tedavide başarılı sonuçların alındığına dair seyrek raporlar vardır. Bu raporlarda heparin, lidokain ve sodyum bikarbonat

kombinasyonunun, hastaların %94'ünde hızlı bir semptom rahatlaması sağladığı ve hastaların %80'inde 2 hafta sonra bile rahatlamının devam ettiği bildirilmiştir.

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Hiperbarik Oksijen (O₂) Tedavisi

Yapılan çalışmalarda MAS/IC hastalarının mesane duvarında iskemik alanların varlığı tespit edilmiştir. Özellikle mesane dolum fazında kan dolaşımının daha da bozulduğu görülmüştür. Yüksek miktarda O₂ iskemik hastalıklarda klinik olarak etkili olan fizyolojik mekanizmaları harekete geçirir. MAS/IC'li hastaların küçük bir grubunda hiperbarik O₂ tedavisinden olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Yüksek maliyet, kolay ulaşılamaması ve zaman alıcı olması dezavantajlarıdır.

Nöromodülasyon

Alt üriner sistem hastalıklarında nöromodülasyon uygulamaları son dönemin güncel uygulamaları arasında bulunmaktadır. Detrüsör aşırı aktivitesi, detrüsör yetmezliği ve MAS/IC nöromodülasyon en çok kullanıldığı patolojilerdir.

MAS/IC'de en çok kullanılan yöntemler sakral nöromodülasyon (SNM) ve pudental sinir nöromodülasyonu (PNS)'dur. PNS ile SNM'nun karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalardaki düzelme oranı sırası ile %59 ve %44 olmuştur. Her iki yöntemi kullanan hastaların daha çok PNS'i tercih ettiği bildirilmiştir. Ortalama takip süresinin 61.5 ay olduğu, 14 yıllık retrospektif bir çalışmada SNM'un uzun vadeli başarı oranı %72, revizyon oranı %50 olmuştur. MAS/IC'li bayanların yer aldığı başka bir SNM çalışmasında işlem öncesi / sonrası, postoperatif pelvik ağrı ve acil / sık işeme skorları sırasıyla 21.61±8.6 / 9.22±6.6 bulunurken bu sonuç refrakter MAS/IC belirtileri için yeterli düzelme olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada reoperasyon oranı ise %25 olarak bulunmuştur.

EAU ve AUA kılavuzlarında, MAS/IC tedavisinde nöromodülasyon işleminin invaziv cerrahi işlemlerden önce hastalara bir seçenek olarak önerilebileceğini belirtilmektedir.

Hidrodistansiyon ve Botulinum Toksin

Hidrodistansiyon tanı amacıyla kullanılan bir işlem olmasına rağmen tedavi edici yönü ile ilgili veriler kısıtlıdır. AUA kılavuzuna göre uzun süreli yüksek basınçlı hidrodistansiyon yapılması önerilmemektedir. A tipi botulinum toksini, mesanenin afferent yolları üzerinde analjezik etki göstererek, semptomatik ve ürodinamik iyileştirmeler sağlayabilir. Sadece hidrodistansiyon yapılan hastaların %70'i 1 ay sonra eski haline dönerken, hidrodistansiyon ile birlikte botulinum toksin enjeksiyonu yapılan hastaların %87'sinde VAS skoru, fonksiyonel ve sistometrik mesane kapasitesinde 3 ay içerisinde düzelme izlenmiştir. İlk tedaviden dokuz ay sonra bile hastaların %50'den fazlasında bu düzelme devam etmiştir. Yakın zamandaki randomize kontrollü çalışmalar, botulinum toksin uygulamasının, güvenilirliğini, yararlarını ve uzun etki süresini doğrulamıştır. Yakın zamanda AUA kılavuzu, botulinum toksin uygulama önceliğini 5. sıradan 4. sıraya yükseltmiştir.

İnvaziv Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Bu seçenek diğer tedavi modalitelerinin başarısız olduğu durumlarda yeterli semptom kontrolü ve daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamak amacıyla dikkatli ve kapsamlı bir değerlendirme sonucunda, olası komplikasyonlarını gözler önüne sererek ve son seçenek olarak hastalara önerilmelidir. İnvaziv cerrahi gereksinimi olduğu düşünülen hastaların tedavisi, MAS/IC tecrübesi yüksek olan hekimlerin bulunduğu uzman bir merkez tarafından yapılmalıdır. Dikkat edilmesi gereken noktalardan biri

de cerrahi sonrası özellikle ağrıların kesildiğine dair ciddi bir kanıtın olmamasıdır.

Transüretral Rezeksiyon

Bu yöntem çoğunlukla Hunner lezyonlarını ortadan kaldırmak ve semptomların hafifletilmesi için önerilir (EAU öneri derecesi B) Tedavi etkinliğinin 3 yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir.

Supratrigonal Sistektomi

Supratrigonal sistektomi sonrası mesane agumentasyonu en çok tercih edilen konservatif cerrahi tekniktir. Supratrigonal sistektomi + enterosistoplasti kontinans konusunda en başarılı tekniktir.

Subtrigonal Sistektomi

Subtrigonal rezeksiyon, olası bir hastalık yeri olarak trigonun çıkarılması esasına dayanır, ancak üreteral reimplantasyon gerektirir. Bu prosedürde en önemli endikasyon trigonal hastalığın patolojik olarak gösterilmesidir.

Sistektomi ve İleal Kondüit:

Sistektomi ve ileal kondüit MAS/IC tedavisi için hala Amerika'da birinci sırada yer almaktadır. Kozmetik nedenlerden ötürü, özellikle genç hastalarda tercih edilir. Cerrahi sonrası özellikle retansiyon görülebilir ve temiz aralıklı katater ihtiyacı olabilir. Tablo-2'de Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzunda yer alan mesane ağrı sendromu tedavi önerileri ve bunların kanıt düzeyleri belirtilmiştir.

TABLO 2. Mesane ağrısı sendromu için Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu tedavi önerileri

EAU Kılavuzu MAS/IC tedavisi	Kanıt düzeyi
Oral pentosan polisülfat ağrı ve MAS/IC'in ilgili semptomları için etkilidir.	1a
Amitriptilin, MAS/IC'in ağrı ve benzeri semptomları için etkilidir.	1b
Oral pentosan polisülfat artı subkütan heparin uygulaması özellikle tek başına pentosan polisülfatın düşük yanıt veren grubunda olmak üzere MAS/IC'in ağrı ve ilgili semptomlarını düzeltmede etkilidir.	1b
İntravezikal lidokain artı sodyum bikarbonat kısa vadede etkindir.	1b
İntravezikal pentosan polisülfat sınırlı verilere göre etkilidir ve oral tedavinin etkinliğini artırabilir.	1b
Hidrodistans artı BTX-A, tek başına hidrodistansiyona göre daha üstündür.	1b
İntravezikal Bacillus Calmette Guérin (BCG), MAS/IC'de etkili değildir.	1b
Pudendal sinir stimülasyonu (PNS), MAS/IC tedavisinde SNM'den daha üstündür.	1b
Intravezikal kondroitin sülfat etkili olabilir.	2b
Ssimetidin etkinliği için sınırlı veri vardır.	2b

EAU Kılavuzu MAS/IC tedavisi	Öneri derecesi
MAS/IC'in oral veya invaziv tedavilerinin yanı sıra, multimodal davranışsal, fiziksel ve psikolojik teknikler de dikkate alınmalıdır.	A
MAS/IC'de tedavi için amitriptilin uygulayın.	A
MAS/IC tedavisinde oral pentosan polisülfat önerin.	A
Daha invaziv yöntemlerden önce intravezikal lidokain artı sodyum bikarbonat uygulayın.	A
Tek başına daha invaziv tedavi öncesi intravezikal pentosan polisülfat uygulayın veya oral pentosan polisülfat ile kombine edin.	A
İntravezikal instilasyon tedavileri başarısız olursa submukozal Botulinum toksin tip A (BTX-A) enjeksiyonunu ve hidrodilatasyon uygulayın.	A
Ablatif cerrahi MAS/IC konusunda deneyimli cerrahlar tarafından son çare olarak uygulanmalı.	A
Daha invazif önlemler öncesi intravezikal hiyaluronik asit önerin.	B
Daha invazif önlemler öncesi intravezikal kondroitin sülfat önerin.	B
Daha invaziv müdahaleler öncesi nöromodülasyon önerin.	B
Sadece MAS/IC tip 3 C'de transüretral rezeksiyonunu önerin.	B

Kaynaklar

1. AUA Guideline: Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS) 2016
2. EAU Guideline: Chronic Pelvic Pain 2017
3. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol.* 2007; 51:803–808.
4. Olson LE, Dyer JE, Haq A, Ockrim J, Greenwell TJ. A systematic review of the literature on cystodistension in bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J.* 2017; May 26. doi: 10. 1007/s00192-017-3355-y. [Epub ahead of print]
5. Nickel JC. Interstitial cystitis: a chronic pelvic pain syndrome. *Med Clin North Am.* 2004; 88:467–481.
6. Warren JW, Meyer WA, Greenberg P, Horne L, Diggs C, Tracy JK. Using the International Continence Society's definition of painful bladder syndrome. *Urology.* 2006; 67:1138–1142

7. Lee MH, Lin AT, Kuo HC, Chen YF. Clinical Characteristic Picture and Impact of Symptoms on Quality of Life of Interstitial Cystitis Patients in Taiwan. *Low Urin Tract Symptoms*. 2014; 6:20–25.
8. Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, Buttice S, Noventa M, Gizzo S, et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295(6):1341–1359.
9. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol*. 2007; 177:450–456.
10. Birder LA, Hanna-Mitchell AT, Mayer E, Buffington CA. Cystitis, co-morbid disorders and associated epithelial dysfunction. *NeuroUrol Urodyn*. 2011; 30:668–672.
11. Gamper M, Viereck V, Eberhard J, Binder J, Moll C, Welter J, et al. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3 C. *Int Urogynecol J*. 2013; 24:2049–2057.
12. Logadottir Y, Hallsberg L, Fall M, Peeker R, Delbro D. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C: high expression of inducible nitric oxide synthase in inflammatory cells. *Scand J Urol*. 2013; 47:52–56.
13. Cheng C, Rosamilia A, Healey M. Diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women with chronic pelvic pain: a prospective observational study. *Int Urogynecol J*. 2012; 23:1361–1366.
14. Rawls WF, Cox L, Rovner ES. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review. *NeuroUrol Urodyn*. 2017; Feb 21. doi: 10.1002/nau.23204. [Epub ahead of print].
15. Pazin C, de Souza Mitidieri AM, Silva AP, Gurian MB, Poli-Neto OB, Rosa-E-Silva JC. Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2016; 27(5):697–708.
16. Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel JC, Proietti S, et al. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol*. 2012; 61:29–53.
17. Esteban M, Adot JM, Arlandis S, Peri L, Prieto L, Salinas J, et al. Working group for recommendations on the diagnosis and management of bladder pain syndrome Recommendations for the diagnosis and management of bladder pain syndrome. Spanish Urological Association Consensus Document. *Actas Urol Esp*. 2015; 39:465–472.
18. Killinger KA, Boura JA, Peters KM. Pain in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: do characteristics differ in ulcerative and non-ulcerative subtypes? *Int Urogynecol J*. 2013; 24:1295–1301.
19. Riedl C, Engelhardt P, Schwarz B. Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmaco-economic approach following current guidelines. *Clin Drug Investig*. 2013; 33:737–742.
20. Rosa ESJC, Pazin C, Silva A, Mitidieri AM, Gurian MB. Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22:244.
21. Yoost JL, Hertweck SP, Loveless M. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012; 25:162–171.
22. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B, Melamed Y, Stein A. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. *BJU*. 2005; 96:107–109.
23. Anderson VR, Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs*. 2005; 4:18–23.
24. Atchley MD, Shah NM, Whitmore KE. Complementary and alternative medical therapies for interstitial cystitis: an update from the United States. *Transl Androl Urol*. 2015; 4:662–667.
25. Philip M. Hanno. Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis) and Related Disorders. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (ed): *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015. p. 334–370.

Genitoüriner Sistem Fistülleri

34

Gökhan ÇEVİK, Tevfik AKTOZ

Giriş

Fistül; epitelyum/mezoepitel ile kaplı iki veya daha fazla vücut boşluğu ya da cilt arasındaki anatomik olmayan bir bağlantı olarak tarif edilmektedir. Etiyoloji de çoğu iyatrojeniktir. Fistül gelişimine sebep olabilecek diğer nedenler konjenital anomaliler, kanser, inflamasyon, radyoterapi, eksternal cerrahi doku travması, iskemi ve doğumdur. Üriner sistemden birçok sisteme fistül oluşabilir. En sık ürogenital fistüller görülmektedir. Etkilenen birey tarafından bu beklenmeyen ve istenmeyen durum kişide büyük rahatsızlık hissi uyandırmakta, hayat kalitesini ciddi anlamda etkilemektedir. Kateter takılması, ped kullanımı, cilt lezyonlarının bakımı ve koku ile mücadele basit ama sorunların artma potansiyelini ortadan kaldırmada etkilidir.

TABLO 1. Üriner sistem fistül yönetimi prensipleri

1. Yeterli beslenmenin sağlanması
2. Enfeksiyonun ortadan kaldırılması
3. Yeterli idrar drenajının sağlanması ve/veya stent yerleştirilmesi
4. Distal idrar yolu tıkanıklığını giderilmesi ya da bypass edilmesi
5. Fistülün maligen karakterine dikkat edilmesi

McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2016.

TABLO 2. Üriner fistüllerin cerrahi onarım ilkeleri

1. İskemik ve ölü dokuların debridmanı ile fistül traktı için yeterli görüş alınması
2. Fistül bölgesinde varsa yabancı cisim veya sentetik materyallerin uzaklaştırılması
3. Su sızdırmaz kapama yapılması
4. Fazla travmatize etmeden iyi kanlanan sağlıklı doku fleplerinin onarımda kullanılması
5. Çok katlı kapama yapılması
6. Gerilimsiz, birbiri üzerine gelmeyen sütür hatları olmasına dikkat edilmesi
7. Onarım sonrası yeterli idrar drenajının sağlanması ve/veya stent yerleştirilmesi
8. Enfeksiyonun uygun antibiyotiklerle tedavisi
9. Fistülün dahil olduğu organlardan ve/veya anatomik boşluklardan başarılı olarak ayrılması
10. Kanama kontrolü

McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2016.

Üriner sistem fistülleri, ürogenital fistüller, üroenterik fistüller, ürovasküler fistüller ve bunlar dışında kalan diğer üriner fistüller olmak üzere 4 sınıfta incelenmektedir.

A. Ürogenital fistüller

1. Vezikovajinal fistüller
2. Vezikouterin fistüller
3. Üretrovajinal fistüller
4. Üreterovajinal fistüller

1. Vezikovajinal Fistüller

Üriner fistüller içinde en sık görülen tipidir. Eski çağlardan beri bilinmekle beraber cerrahi onarımı ilk kez 1663 yılında denenmiş ilk başarılı onarım 1675 yılında yapılmıştır. 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 yaralanmalarıdır. Pelvik cerrahileri maligniteler, radyoterapi ve doğum travmaları takip etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise ilk sırayı doğum travmaları almaktadır. Her bin doğumda 0.1-0.5 sıklığında görülmektedir. Bunun nedeni sefalopelvik uyumsuzluğa bağlı gelişen bası sonrasında vajen ve mesane de oluşan nekrozdur. Obstetrik nedenlere bağlı gelişen vezikovajinal fistüller geniş olma ve vajen distaline yerleşme eğilimindedirler. Bu nedenle üretral tutulum daha sık saptanır. 1954 yılında yapılan bir çalışmada vezikovajinal fistüllerin %44 ü jinekolojik operasyonlara bağlı saptanmış iken, 2003'te yapılan başka bir çalışmada ise bu oran %91 (%83 abdominal, %8 vajinal) olarak saptanmıştır. Diğer bir çalışmada abdominal histerektomi operasyonunda vezikovajinal fistül oluşma riski %0.5-1 aralığında saptanmıştır. Vezikovajinal fistüllerin daha nadir sebepleri ise inflamatuvar hastalıklar, yabancı cisim ve travmadır. Radyoterapiden aylar sonra vezikovajinal fistül oluşabilen ve radyoterapi sonrası uzun dönemde gelişen vezikovajinal fistüller nüks bir kitlenin habercisi olabilmektedir. Bu nedenle bu hastalardan fistül onarımı öncesi biyopsi mutlaka alınmalıdır. Serviks karsinomu nedeni ile değişik radyasyon modaliteleri ile tedavi edilen 2200'den fazla hastayı içeren bir seride üriner sistem fistül insidansı %1.6 olarak bildirilmiştir. Literatürde daha çok vaka sunumu şeklinde yer alan ve cerrahi öyküsü olan çocuk hastalarda, işeme disfonksiyonu ve primer enüzeris nokturna ile karıştırılabileceği için fistül açısından daha dikkatli değerlendirme gerekmektedir.

TABLO 3. 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

McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2016.

Sınıflandırma: Vezikovajinal fistüllerin sınıflandırılması hala bir sorun oluşturmakta ve genel olarak kabul gören sınıflandırma bulunmamaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan Waaldijk ve Goh sınıflandırması sistemi bulunmaktadır. Fistül uzunluğu santimetre cinsinden ölçülür ve eksternal üretral meatus referans noktası olarak kullanılır.

Waaldijk sınıflandırması üç farklı kategori kullanılmaktadır:

(a) Tip I fistül (üretra veya mesane boynunu içermeyen)

(b) Tip II fistül (üretrayı içeren) tip II'nin alt grupları:

Tip IIa: distal üretra korunmuş (distal 1 cm, eksternal üretral meatustan ölçülmüş).

Tip IIb: distal üretra kaybolmuş (eksternal üretral meatus ile distal fistül kenarı arası <1 cm).

(c) Her iki tip II fistül ayrıca alt gruba ayrılmaktadır:

- çevresel olmayan
- çevresel olan defekt

(d) Tip III fistül (vezikointestinal veya vezikokutanöz gibi daha nadir görülen fistül çeşitleri)

(e) Fistül boyutu, anal fonksiyon ve anal sfinkter anatomisi de sınıflandırılmaktadır. Vajenin skarlaşması göz önünde bulundurulmamaktadır.

Goh sınıflandırma sistemi eksternal üretral meatusu referans noktası olarak almaktadır ve fistülün en distal ucu santimetre cinsinden ölçülmektedir. Bu sınıflandırmada dört ana kategori ve fistül boyuna bağlı olarak üç alt grup bulunmaktadır ve skarlaşma miktarı da göz önüne alınmaktadır:

Tip: belirli referans noktasından (eksternal üretral meatus) uzaklık

- Fistülün distal ucu eksternal üretral meatus-tan >3.5 cm uzaklıkta

- Distal uç 2.5-3.5 cm

- Distal uç 1.5-2.5

- Distal uç <1.5 cm

Boyut: santimetre cinsinden en geniş çap

a. <1.5 cm

b. 1.5-3 cm

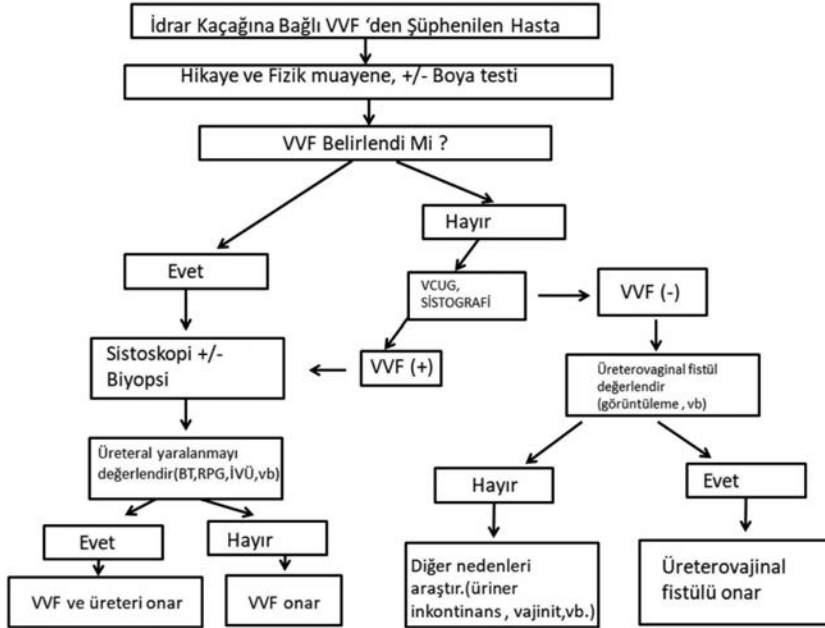
c. >3 cm

Semptomlar: Vezikovajinal fistüllerin semptomları hemen başlamkla birlikte radyoterapiye bağlı olanlar daha geç başlamaktadır. Hastaların en sık şikayeti idrar kaçırmasıdır. Semptomun şiddeti fistülün genişliği ile ilişkilidir. Hastaların büyük kısmında vajenden sürekli idrar kaçağı olur ve mesanede hiç idrar depolanmazken fistülü daha küçük olan hastalarda aralıklı ve pozisyonel idrar kaçırma görülebilir. Bu kaçırma genellikle yatar pozisyonda minimal olurken ayakta ve oturur pozisyonda fazla olmaktadır. Fakat şikayetler sadece idrar kaçırmadan ibaret değildir. İdrar kaçırma bağı olarak sosyal çekimler, sık üriner ve

vajinal enfeksiyonlar, cilt lezyonları birçok şikayet geliştirebilir.

Tanı: İlk olarak şikayetler değerlendirildikten sonra iyi bir anamnez alınmalı, idrar kaçırmanın diğer nedenleri de (stres, sıkışma, taşma) sorgulanmalıdır. Fizik muayene mutlaka spekulum ile yapılmalıdır. Spekulum muayenesi vezikovajinal fistülün yeri, boyutu ve sayısı hakkında kesin bilgi verir. Ayrıca fizik muayenede fistül ağız etrafındaki muhtemel sütür, yabancı cisim var ise görülebilir ve dokudaki inflamasyon/atrofi de değerlendirilebilir. Ped boyanma testinde, mesane, metilen mavisi veya indigo karmin ile doldurulur. vajene koyulan pedin boyanma durumuna göre de fistül varlığı değerlendirilmiş olur. Hastanın yürütülmesi testin sensitivitesini arttıracaktır.

Vezikovajinal fistül şüphesi olan her hastaya sistoüretroskopi yapılmalıdır. Bu işlem hem tanıyı netleştirmek hem de fistülün tam yerini, fistül komşuluğundaki mesane dokusunun durumunu ve fistül ağzının üreter orifisleri ile olan ilişkisini değerlendirmek için önemlidir. Maligniteye bağlı fistül gelişen hastalarda fistül traktından biyopsi almak gerekir. Sistoskopide immatür fistüller lokalize büllöz ödem şeklinde görülürken, matür fistüllerin bir ağız ile birlikte düzgün kenarlarının olduğu görülür. Fistül ağız izlenemezse sistogram çekilmelidir. Vezikovajinal fistüller en iyi lateral pozisyonda izlenebilmektedir. Fistülün küçük olduğu bazı hastalarda miksiyon sistoüretrogram da gerekebilir. Mesane doldurulmaya başlandığında vajene opak geçişi izlenir. Bu sayede fistülün yeri ve uzunluğu hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Eğer sistogram ile de fistül gösterilemezse ureterovajinal fistülden şüphelenilmeli ve intravenöz piyelografi veya retrograd piyelografi yapılmalıdır. Vezikovajinal fistüllerin %12 si ureteral yaralanmayı da içerebildiğinden üst üriner sistemi iyi değerlendirmek gerekir. Başka bir idrar kaçırma türünden veya nörolojik bir hadiseden şüphelenilmiyorsa ürodinami genellikle gerekmez.



Şekil 1. Vezikovajinal fistül tanı algoritması (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2016.)

Tedavi:

Minimal invaziv yöntemler

- Kateterli bekleme: Özellikle küçük fistüllü hastalarda yeterli olabilir. Sadece kateter drenajıyla spontan kapanmayla ilgili çalışmalarda fistülün spontan kapanmasında en önemli faktörün etiyojiden drenaja kadar geçen süre olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni fistül epitelizasyonudur. Çünkü epitelize olan bir fistül traktı spontan kapanmaz. Uluslararası inkontinans konsültasyonunda bu süre 75 gün olarak önerilmektedir. Yeni tanı almış küçük fistül VVF traktı olan (2-3mm) hastalarda kateterizasyon ve antikolinerjik tedaviye en az 2-3 hafta devam edilmesi kendiliğinden iyileşme sağlayabilir. Kateterizasyon ile spontan kapanma oranı 2013 de yapılan 348 fistül hastasında %13-23 olarak rapor edilmiştir.

Avrupa Üroloji Derneğinin 2017 kılavuzunda da fistülü gelişimden sonraki ilk 6 hafta içinde tanı alabilirse 12 hafta süreyle kateterli takip 'c' seviyesinde önerilmektedir. Kateterle bekleme süresi ise

basit fistüllerde 10-14 gün kompleks ve radyoterapi sonrası fistüllerde ise 14-21 gün olarak belirtilmiştir.

- Endoskopik yöntemler: Stovsky ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 3.5mm den küçük fistüllerin sistoskopi esnasında koagüle edilebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada toplam 15 hastanın fistülü koagüle edilmiş ve 12 hastada başarı elde edilmiştir. Fakat bu yöntem fistül genişletme riski taşımaktadır. Bu yöntemin uygulanabilirliği özellikle küçük fistüllerde önerilmekle birlikte kesin bir sınır belirlenmemiştir. Transüretral yolla fistül ağzının sütüre edilmesiyle ilgili de bazı küçük serili çalışmalar mevcuttur.

Açık cerrahi: Vezikovajinal fistül cerrahisinde en iyi fırsat ilk cerrahi onarımdır ancak cerrahi yöntem konusunda birçok tartışmalı konu mevcuttur.

- Zamanlama: Zamanlama konusu tartışmalı olmakla beraber genel kabul gören yaklaşım, zor

doğum eylemi sonrası oluşan fistüllerde 3-6 ay beklenmesi, radyoterapi ye bağlı oluşan fistüller için 6-12 ay beklenmesi (endarterit oluşumu nedeni ile) yönündedir. Başarıyı geç ya da erken yaklaşımın ne derecede etkilediği bilinmemektedir. Eğer enfekte fistül gelişmiş ise daha uzun süre beklenmesi önerilmektedir. Bu beklemenin amacı, inflamasyon ve ödemin gerilemesi, cerrahi sırasında doku planlarının daha net seçilebilmesi, kanamanın daha az olması ve sütür hatlarının daha az gerginlikte olmasını sağlamaktır. Fakat son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda özellikle doğuma bağlı komplike olmayan fistüllerin tespit edilir edilmez tedavi edilebileceği ve böylece hastaların hayat kalitesinin en az düzeyde etkileneceği belirtilmektedir. Erken cerrahi planlanan hastalarda özellikle de abdominal cerrahi sonrası gelişen fistüllerde vajinal onarımın tercih edilmesinin daha yararlı olacağı saptanmıştır.

Avrupa Üroloji Derneği'nin kılavuzunda cerrahi için fistül alanında ödem, inflamasyon, enfeksiyon ve nekrotik doku olmaması gerekliliği 'c' de-

recesinde önerilmektedir. Zamanlama konusunda ise yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir.

- Yöntem: Erken veya geç yapılan vajinal veya abdominal cerrahilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer oranlarda başarı (%90) sağlandığı bildirilmiştir. Transvajinal, transabdominal seçiminde cerrahi yönlendirecek olan; fistülün yeri, boyutu gibi operasyonel özelliklerin yanında esas olarak cerrahin deneyimleridir. Vajinal onarım daha minimal invaziv bir cerrahi olması nedeniyle daha az kan kaybı, daha az ağrı, daha az hospitalizasyon ve normal aktiviteye daha kısa sürede dönüş gibi ek getirileri de mevcuttur. Bu yüzden vajinal onarım, son yıllarda ürojinekologlar arasında popülaritesini giderek arttırmaktadır.

Trakt eksizyonu: Fistül traktının çıkarılıp çıkarılmaması tartışma konusudur. Geleneksel yöntemlerde traktın çıkartılması önerilirken traktın çıkarılmadan sadece etraftaki skar dokusunun eksize edilerek defektif alanların yaklaştırılmasıyla da başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.

	ABDOMİNAL	TRANSVAJİNAL
İnsizyon	Abdominal	Vajinal
Onarım zamanı	Genellikle fistül oluşumundan 3-6 ay sonra	Enfeksiyon veya diğer komplikasyonlar yoksa
Ekspojur	Fistül eğer trigon veya mesane boynu yerleşimli ise ekspojuru güçleştirir.	Fistül vajinal kaf yüksek yerleşimli ise ekspojuru güçleştirir.
Üreterlerin fistül traktı ile bağlantı durumu	Fistül üreter traktıyla yakın komşu ise reimplantasyon gerekebilir.	Fistül üreter orifisi yakınında yerleşmiş olsa bile reimplantasyon gerekemeyebilir.
Cinsel fonksiyon	Vajen derinliğinde değişme olmaz.	Vajinal kısalma riski vardır. (Örneğin Latzko tekniği.)
Flep kullanımı	Omentum, Peritoneal flep, rektus abdominis flep	Labial yağ yastığı (Martius), peritoneal flep, gluteal deri veya gracilis miyokutanöz flep.
Göreceli endikasyonlar	Geniş fistül, dar vajende yüksek derin yerde olması, radyasyona sekonder olan fistüller, küçük mesane kapasitesinden dolayı mesane augmentasyonu gereken hastalar, üreteral reimplantasyon gereken hastalar, litotomi pozisyonu verilemeyen hastalar.	Komplike olmayan fistüller, distal yerleşimli fistüller.

Şekil 2. Vezikovajinal fistül onarımında yöntemler (McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 11 th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2016.)

Flep kullanımı: Radyasyon fistülleri, geniş fistüller, başarısız onarım hikayesi gibi durumlarda önerilmektedir. Operasyon öncesi dönemde lokal östrojen preparatlarının kullanımının vaskülarizasyonu arttıracığı ve iyileşmeyi hızlandıracağı yönünde görüşler de mevcuttur. Hastalara operasyondan sonra uzun süre kateterli kalacakları ve kateter alındıktan sonra sıkışma tipi idrar kaçırılmalarının olabileceği, cerrahi esnasında kullanılacak flep dokuları nedeniyle cerrahi tipinin değişebileceği mutlaka söylenmelidir.

Transvajinal yöntem:

Komplike olmayan VVF vakalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Flep kullanmadan yapılan bu popüler yaklaşımda 3 kat, flep kullanılırsa 4 kat kapama yapılmış olur.

1. Basamak (Pozisyon, Hazırlık): Dorsal litotomi pozisyonu verilerek rektumun belirlenmesi için rektal tampon yerleştirilir. Alt abdomen ve perine standart bir solüsyonla temizlendikten sonra vajinal spekulum, labial retraksiyon sütürleri ve ekartörler takılır. Cerrahi sonrası maksimum idrar drenajı için suprapubik mesane sondasına ek olarak foley sonda takılır. Eğer eş zamanlı bir inkontinans cerrahisi veya prolapsus cerrahisi yapılacak ise VVF onarımı rekonstrüksiyondan önce yapılmalıdır. Sistoskopi yapılarak vezikovajinal fistül yeri belirlenir ve eğer üreteral orifisler ile yakınlığı var ise ureter kateteri yerleştirilir.

2. Basamak (İnsizyon): Küçük bir foley kateter (10 veya 12F) fistül traktından mesaneye doğru gönderilir ve şişirilerek traksiyon uygulamak için kullanılır. Foley kateter fistül traktından takılmaz ise sensör guide kullanılarak veya Goodvin bujileri ile dilatasyon yapıldıktan sonra takılabilir. Fistül traktını çevreleyen anterior vajinal duvar içerisine yüzde 0.9 NaCl enjekte edilerek fistül traktı çepeçevre olarak insize edilir. Ters "U" veya "J" şeklinde insizyon yapılarak serbest kenarları vajinal apeksine doğru uzanacak şekile getirilir.

3. Basamak (Vajinal Duvar Fleplerinin Oluşturulması): Lateral, proksimal ve distal vajinal duvar flepleri fistül traktından uzaklaşacak şekle getirilir. Skarlaşmadan dolayı buradaki diseksiyon zor olabilir ancak fistülün distaline kadar yapılmalıdır. Burada doğru cerrahi planda diseksiyon yapılması

önemlidir. Flebin altındaki perivajinal yağlı doku görülmeli, fistül traktından 2-4 cm uzağa kadar mobilize edilmelidir.

4. Basamak (Fistül Kapatılması): Fistül traktı içerisine yerleştirilmiş olan foley kateter çıkartılarak fistül boyunca yatay veya dikey olacak şekilde aralıklı 3.0 veya 4.0 emilebilen sütürler konulur. Onarım yapılırken ilk katı kapatacak şekilde aralıklı 2.0 veya 3.0 emilebilen sütürler kullanılır. İlk sütür hattına 90 derece olacak şekilde ve ilk sütür hattından 3-5 mm uzaklıkta özellikle gerilimsiz olacak şekilde sütürler atılmalıdır. Onarım yapıldıktan sonra test etmek için mesane metilen mavisini (200-300cc) ile doldurulabilir ve vajene kaçak olup olmadığı boyanma ile kontrol edilebilir.

5. Basamak (Vajinal Flep Kapatılması): Daha önce oluşturulan vajinal flepler kullanılarak onarım tamamlanır. Posterior flep anteriora doğru fistül hattını kapatacak şekilde yerleştirilir. Bu şekilde taze kanlanan vajinal doku ile fistül ağzı örtülmüş olur. Aynı zamanda burada sütür hatlarının çıkışmamış olması önemli bir cerrahi avantaj sağlar. Devamlı 2.0 kilitlemeli sütürlerle vajinal duvar kapatılır. Vajinal tampon (antibiyotik emdirilmiş) konularak 24 saat tutulur. Kılavuzlarda üretral kateterin en az 10-14 gün tutulması önerilmektedir. Radyoterapi nedeniyle oluşan VVF tamiri yapılmış ise bu süre 3 haftaya kadar uzatılabilir. Antikolinergik ilaçlar, mesane irritasyonunu önlemek için kullanılabilir. Sistogram, kateter çekilmeden önce yapılabilir ve cinsel ilişki 2-3 ay yasaklanabilir. Koterizasyon vasküler fleplerin beslenmesinin bozulmaması için fazla kullanılmamalıdır. Vezikovajinal fistül, ureter orifislerine yakın ise üreteral yaralanma olabileceği her zaman düşünülmelidir. Vajinal kılcalma ve darlık geç dönem komplikasyonlardandır. Nüks ise VVF'nin önemli komplikasyonudur.

Latzsko operasyonunda fistül izole edilir ve VVF traktını çevreleyen doku dairesel olarak vajina epitelinin 1-2 cm uzağa kadar denüde edilir. Ardından denüde alanlar aralıklı emilebilen sütürlerle kapatılır. Sütürlerin mesane duvarından veya mesane mukozasından geçilmesine dikkat edilmelidir. Vajinal duvar kenarları ikincil olarak yaklaştırılır. Sütür hatlarının çıkışması ve vajinal kılcalma olasılığı operasyonun dezavantajları iken; minimal kan kaybı, üreteral reimplantasyona gerek kalmaması operasyonun avantajlarındandır.

Transabdominal yöntem:

Augmentasyon sistoplastisi veya üreteral reimplantasyon gereken hastalarda önerilen yaklaşımdır. Vajinal yaklaşıma kıyasla daha uzun hastanede kalış süresi, daha çok kan kaybı, kozmetik problemler ve yüksek morbiditeye sahiptir. Abdominal yaklaşım intraperitoneal ve ekstraperitoneal olarak yapılabilir.

Suprapubik intraperitoneal/retroperitoneal yaklaşımda alt orta hat insizyonu yapılır. Klasik olarak mesaneye ekstraperitoneal olarak ulaşılır. Mesane açılır, vajene daha önce konulan tampunun yukarı hareketleri ile daha iyi görüntü sağlanır. Mesane ikiye ayrılacak şekilde VVF traktı üzerine kadar inilir. Fistül traktı çıkarılır. Vezikovajinal fistül mesaneden 2-3 cm ilerisine kadar ayrıştırılır. Ameliyatın en önemli noktası VVF traktın distale kadar serbestleştirilerek mesanenin vajenden ayrıştırılması gerekmektedir. Daha sonra vajen emilebilen sütürler ile devamlı olarak kapatılır. Omentum interpozisyonel flep olarak kullanılacak ise mobilize edilerek buraya çekilerek dikilir. Daha sonra mesane çok katlı olarak kapatılır. Suprapubik kateter ve üretral kateter drenaj için bırakılır. Eğer gerekiyorsa mesane augmentasyonu ve üretral reimplantasyon mesane kapatılmadan önce yapılır.

Transvezikal onarımda mesane vertikal olarak açılır fakat VVF traktına kadar insizyon uzatılmaz. Transvezikal olarak VVF traktı çepeçevre olarak serbestleştirilerek eksize edilir. Vajinal kenarlar dikkatlice mesaneden uzaklaştırılır. Vajen duvarı ve mesane sırasıyla dikkatlice kapatılır. Sütür hatları çakışmasın diye komşu mesane posterior duvarından "V" şeklinde bir flep ya da omental flep buraya getirilebilir. Vezikovajinal fistül onarımında laparoskopik ve robotik onarım da yapılabilir. Laparoskopik onarım transabdominal onarıma benzer, vajinal operasyonun anatomik olarak zor olabilecek yüksek VVF durumlarında oldukça yararlıdır. Vajinal tampunun çıkarılması ile pnömoperitoneumun devamı sağlanarak bir kapama yapıldığının göstergesidir. Başarılı ilk robotik onarım ilk defa 2005 yılında Malemud ve ark. tarafından yapılmıştır. Daha sonra birçok cerrah sonuçlarını yayınlamıştır. Sonuç olarak laparoskopik, robotik ve açık prosedürler karşılaştırıldığında halen ideal olarak gösterilebilecek tek bir onarım yöntemi ol-

madığı görülmektedir. Cerrahin tecrübesi ön plana çıkmaktadır. Kullanılacak flep seçiminde; distal ve aşağı yerleşimli fistüllerde labial Martius yağ doku flebi uygun bir doku kaynağı iken, yüksek yerleşimli posthisterektomi fistül onarımında peritoneal flep onarımı tercih edilmektedir. Ayrıca omentum majus transabdominal yaklaşımda mesane ve vajen arasına çekilebilecek iyi bir interpozisyonel iyi kanlanan ve güzel bir iyileşme sunan flep olarak kullanılabilir. Mesane mukozası, grasilis kas doku flebi, labial miyokutanöz flep, seromüsküler intestinal flep ve rektus kası flebi çeşitli kompleks veya tekrar eden VVF onarımlarında kullanılmıştır.

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.

Peritoneal flap: Transvajinal yöntemde yapıldığı gibi üzerindeki yağlı doku ile birlikte serbestlenerek retrovezikal alanda mesane ile vajen arasına gerilimsiz bir şekilde serilir. Peritonda bir açıklık olursa gerilimsiz bir şekilde sütüre edilmelidir.

Omental flap: Omentum, transabdominal onarımda flep için en sık kullanılan dokudur. Bunun nedeni kolay mobilize olması, enfeksiyon varlığında bile iyileşmeye yardımcı oluşudur.

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. Bazı otörlerce postoperatif dönemde üreteral kate-

terizasyonun yeterli olamayabileceği bu yüzden hastaların üreteral ve suprapubik kateter ile takip edilmesini önermektedir.

2- Vezikouterin Fistüller

En az görülen jinekolojik fistüllerden biridir. En sık nedeni ise sezeryan doğumlardır. Bir çalışmada saptanan 24 fistülde 21'inin bir diğer çalışmada ise toplam 74 vezikouterin fistülün 57'sinin sezeryan sonrası olduğu saptanmıştır. Vezikouterin fistüllerin büyük kısmı anatomiye uygun şekilde mesane arka duvarında ve orta hatta oluşur. Serviksin sfinkter benzeri bir görev görmesi nedeni ile sürekli idrar kaçırma olmaz. Youssef sendromu vezikouterin fistüllerde görülen menoüri, hematurü, amenore, infertilite ve idrar kontinansından oluşmaktadır.

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 eksizye edilir ve gerekirse flep kullanılır. Küçük immatür fistüller gibi seçilmiş olgularda uzun süreli mesane kateterizasyonu ile başarılı olunabilir.

3- Üretrovajinal Fistüller

Gelişmiş ülkelerde vajinal cerrahiler en sık sebep iken; gelişmekte olan ülkelerde ise engellenmiş doğum eylemi en sık sebebidir. Radyoterapi, maligniteler ve travmalar diğer nedenlerdir. Literatürde stres üriner inkontinans cerrahisi sonrası, prolapsusta kullanılan pessar sonrası, uzun süreli üreteral kateter kullanımına bağlı ayrıca Behçet hastalığının neden olduğu vaskulit sonrası da vakalar bildirilmiştir. Semptomlar fistül boyutu ve yeri ile doğrudan ilişkili olup sfinkterin distalinde yerleşen fistüllerde idrar kaçırma hiç olmayabilir veya işeme esnasında vajene dolan idrarın gelmesi olarak tanımlanan yalancı idrar kaçırma gözlenebilir. Fistül mesane boynunda ise sürekli idrar kaçırma gözlenebilir.

Tanı: Fizik muayene, sistoüretroskopi ve voiding sistoüretrogram ile konulabilir. Bu hastalarda %20 oranında eş zamanlı vezikovajinal fistül olabileceği de unutulmamalıdır.

Tedavi: Esas olarak vezikovajinal fistüldeki vajinal yaklaşımla aynı olmakla beraber bazı kaynaklar üretrovajinal fistüllerde özellikle de nüks ve birden fazla olanlarda rutin flep (Martius, rektus abdominis) kullanımını önermektedir. Eksternal meaya yakın fistüllerde meatoplasti önerilebilir. Mesane boynu ve sfinkterin ciddi şekilde hasarlandığı durumlarda kontinansı tekrar sağlamak mümkün olmayabilir. Bu hastalara üriner diversiyon önerilebilir. Avrupa Üroloji Derneği 2017 kılavuzunda üretrovajinal fistüllerin stress inkontinans, üretral darlık ve kısalmaya neden olabileceği ve uzun süreli takip gerektirebileceği belirtilmiştir.

4- Üreterovajinal Fistüller

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 üreterovajinal ve vezikovajinal fistül ayrımı yapılabilir. Diğer fistülleri dışlamak için sistoskopi, sistogram ve ürinom varlığını değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi kullanılır. Görüntüleme tekniklerinde bir fistül veya ekstrasvazyon tespit edildiğinde üreteral stent yerleştirilmeli ve en az 4-6 hafta tutulmalıdır. Çünkü üreteral stent takılması veya peruktan 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 ureteroneo-sistostomi 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 de-recede renal disfonksiyonu olan hastalarda ise nefrektomi tercih edilebilir.

Avrupa Üroloji Derneği 2017 kılavuzunda kompleks pelvik cerrahi yapan tüm cerrahların ureterik yaralanmadan kaçınabilecek, oluştuğunda tanıyabilecek seviyede olması gerekliliği vurgulanmıştır. Jinekolojik cerrahi öncesinde rutin ureterik stent kullanımı ise ureterik yaralanmayı azaltmadığı için önerilmemektedir.

B. Üroenterik fistüller

- 1- Vezikoenterik fistüller
- 2- Üreteroenterik fistüller
- 3- Pyeloenterik fistüller
- 4- Üretrorektal fistüller

1-Vezikoenterik Fistüller

Mesane ile intestinal sistem arasında oluşur. En sık nedeni olguların %70'ini oluşturan sigmoid divertiküldür. Bu yüzden en sık 55-65 yaş grubu erkeklerde görülür. Diğer nedenleri ise malignite, Crohn hastalığı, radyoterapi, enfeksiyon travma ve pelvik cerrahilerdir. Hastalarda en sık alt üriner sistem ve sistit semptomları görülür. %50-70'inde görülen pnömotüri, tanı koydurucu semptomdur. Fekalüri de görülebilir. Sistoskopi ve sigmoidoskopi de fistülün olduğu bölgede lokalize inflamasyon ve ödem alanları görülebilir fakat fistül ağzı genellikle izlenemez.

Tanı: Sigmoidoskopi sonrası görülen pnömotüri tanıyı kesinleştirir. Hastaya aktif kömür verilerek idrardaki kömür parçacıkları izlenebilir. Fakat

bu yöntemlerin hiçbiri lokalizasyonu tam olarak belirleyemez. Sistoskopi ile kesin tanı olguların %35-46'sında konulabilir. Bilgisayarlı tomografi günümüzde şüpheli hastalarda fistül tanısı için en özgün ve en duyarlı yöntem olarak kabul edilir. Tanısal doğruluğu %90'nın üzerindedir.

Tedavi: Takip ve minimal invaziv yöntemler: Non-komplike ve hafif semptomları olan vakalarda intravenöz beslenme, barsakların dinlendirilmesi, antibiyotik tedavisi ilk seçenek olarak denenebilir. Özellikle Crohn hastalığı gibi tekrarlama riski yüksek olan hastalarda ilk seçenektir.

Açık Cerrahi: Tek aşamalı ya da iki aşamalı cerrahi girişimler önerilmiştir. Tek aşamalı mı yoksa çok aşamalı mı onarım yapılacağı fistülün yerine, nedenine, hastanın genel durumuna, pelvik apse, kolonik apse durumuna bağlıdır. Komplike fistülde parsiyel mesane ve barsak rezeksiyonu gerekir. Non-komplike ve yeterli barsak temizliği yapılmış ve yaygın enfeksiyonu olmayan hastalarda tek aşamalı yöntem tercih edilir. Gerekirse peritoneal veya omental flep kullanılabilir. Komplike ve enfekte fistüllerde daha sıklıkla kullanılan iki aşamalı yöntemde ise rezeksiyonla eş zamanlı kolostomi açılır. Enfeksiyon ve kolonik kontaminasyon geriledikten sonra ortalama 3. ayda kolostomi kapatılır. Çok nadir olmakla birlikte özellikle genç erişkin erkek hastalarda apendikovezikal fistül izlenebilir. Bu fistül genellikle tedavi edilmeyen ve komplike olan apandisit olgularında oluşur.

2- Üreteroenterik Fistüller

En sık neden Crohn hastalığıdır. En sık terminal ileumda olur. Bu bölgeden ureterlere bazen de mesaneye fistül gelişebilir. Diğer nedenleri ise cerrahi, travma, radyoterapi, ureter transizyonel hücre karsinomu ve ülseratif kolitir. Özellikle pelvis cerrahisi sonrası ureterorektal fistüller gelişebilir. Vezikoenterik fistüllerin tersine ureteroenterik fistüllerde üriner semptomlardan çok barsak semptomlarının olması daha muhtemeldir. Tanı en sık retrograd piyelografi ile konur. Tedavi ureterolizis ve olası barsak rezeksiyonu gerektirir. Eğer tutulmuş barsak segmentinden ayrılabilir ve stent konulabilirse ureteral rezeksiyon gereksizdir.

3- Pyeloenterik (Renoenterik) Fistüller

Böbrek pelvisi veya toplayıcı sistem ile intestinal sistem arasında oluşan fistüllerdir. Büyük kısmının nedeni böbrek ve barsaklara ait inflamatuvar patolojiler olmakla birlikte böbrek patolojileri daha ön plandadır. Böbrek patolojilerinden de en sık ksantogranülamatöz piyelonefrit görülmektedir. Perkütan böbrek cerrahisi ve perkütan nefrolitotomiye bağlı iyatrojenik cerrahi travma bu fistüllerin sayısında artışa neden olmuştur. Sağ böbreğe yapılan cerrahi girişimler yakın komşuluk nedeni ile duodenal yaralanma ve fistüller açısından risklidir. Hastaların %60-70'inde yan ağrısı, ateş ve piyüri vardır. Tanıda intravenöz ve retrograd piyelografi kullanılır. Günümüzde tedavide renal drenaj (nefrostomi ve/veya üreteral stent) ve barsak istirahati uygulanır. Böbrekte herhangi bir yabancı cisim (taş, stent parçası) varsa çıkartılmalıdır. Fonksiyonu ileri derecede azalmış böbreklerde ise nefrektomi yapılabilir barsak ise primer onarılır.

4- Üretrorektal Fistüller

En sık nedeni radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomi de rektal yaralanma insidansı %1-2 dir. Bunun haricinde genellikle üretraya yönelik cerrahiler, radyoterapi, kriyoterapi, rektal operasyonlar, rektum maligniteleri ve travma sonrası oluşur. Bu yaralanmaların çoğunluğu intraoperatif tespit ve tedavi edilmektedir. Tedavide rektumun primer onarımıyla birlikte omental veya peritoneal flep kullanılabilir. Hastaların birçoğunda rektal hasar spontan iyileşmekte çok küçük bir kısmında ise rektouretral fistül oluşmaktadır. Bu yüzden prostat cerrahisi sonrası gelişen rektouretral fistüllerde peroperatif gelişen ve tespit edilemeyen bir rektal hasardan şüphelenilmelidir. Gelişen fistüllerin büyük bir çoğunluğu vezikouretral anastomoz bölgesindedir. Diğer nedenler arasında yer alan radyoterapi ve kriyoterapi de serilerdeki oranlar %0 ile %2 arasında değişmektedir. Pnömotüri, fekalüri, dizüri ve peritonite bağlı ağrı, bulantı-kusma ve ateş görülebilecek semptomlardır. Fistüllerin çoğunun anastomoz bölgesinde olması nedeni ile stres inkontinans da sıkça görülmektedir.

Tanı: İlk adım rektal muayene olup muayenede fistül traktı palpe edilebilir. Sistoskopi ve sigmoidoskopi olguların çoğunda fistül traktının görülmesini ve biyopsi alınabilmesini sağlar.

Tedavi: Açık ya da laparoskopik prostatektomi sonrası rektouretral fistüller kateter drenajı, barsak istirahati ve intravenöz hiperalbuminasyonla kendiliğinden iyileşebilir. 1500 hastalık bir prostatektomi serisinde gelişen toplam 13 rektouretral fistülden 3 tanesi kateterli bekleme ile iyileşmiştir. Fakat bu iyileşme süresi 100 güne kadar uzamıştır. Konservatif yöntemlere cevap için 3 aya kadar beklenebileceği bildirilmektedir. Bu tedavilere cevap vermeyen hastalarda ise açık cerrahi uygulanır. Bazı olgularda fekal diversion gerekir. Rektouretral fistüllerin tedavisinde cerrahi ne şekilde olursa olsun tek(kolostomisiz) veya iki aşamalı (kolostomili) yapılabilir. Özellikle radyoterapi fistülleri ve geniş fistüllerde iki aşamalı süreç önerilmektedir.

C. Ürovasküler Fistüller

- 1- Renovasküler ve Pyelovasküler Fistüller
- 2- Üreterovasküler Fistüller

Bu fistüller nadir görülür. Bu fistüllerin tamamına yakınının nedeni üst üriner sisteme yapılan endoskopik girişimlerdir (üreteroskopi + perkütan nefrolitotomi). Avrupa Üroloji Derneği kılavuzundarenal veya pelvik cerrahiler sonrası gelişen hematürilerde ürovasküler fistülden şüphelenilmesini önermektedir.

1- Renovasküler ve Pyelovasküler Fistüller

En sık nedeni perkütan nefrolitotomi detrakt oluşturma ve dilatasyon aşamasıdır. Trakt esnasındaki fistüller daha çok renal parankimde oluşurken litotripsi veya uzun süreli kateter komplikasyonu olarak piyelovasküler fistüller izlenebilir. Bu operasyonların yanı sıra renovasküler fistüller böbrek biyopsisi sonrasında da gelişebilir. Yaşamı tehdit eden kanama, hipovolemik şok ya da aralıklı gross

hematüri meydana gelebilir. Bu konuda dikkat edilmesi gereken önemli bir hususta kateterli dönemde kateterin baskısı nedeni ile çok ciddi olmayan kanamanın katater çekildikten sonra şiddetlenebileceğidir. Tedavide hemodinamisi stabil olan hastalarda nefrostomi kateter traktından daha geniş bir kateter (foley, nelaton) ilerletilerek tampon yapılabilir. Buna rağmen kanama durmaz ve hastanın hemodinamisi kötüleşirse anjiyografik yöntemler veya nefrektomiye kadar varantedavi seçenekleri gerekebilmektedir. Kanamanın sürdüğü hastalarda yaralanmış damarın transkateter anjiyografik embolizasyonu önerilir.

2- Üreterovasküler Fistüller

Kalıcı üreteral stentlerin kullanılmaya başlanmasından itibaren artan sıklıkta görülmektedir. En sık üreterovasküler fistül, üreteroiliyak arter fistülleri- dir. Tanıda anahtar nokta yoğun hematüri ile birlikte risk faktörleri olan hastalarda aşırı şüphencilik-

tir. Nihai tedavisi gerek vasküler gerek üriner fistül alanına yönelik olmalıdır. Vasküler tarafın tamirati sonrası üreteroüreterostomi, transüretroüreterostomi, üreterokütanostomi gibi çeşitli üriner diver- syonlar gerekebilir.

D. Diğer Ürolojik Fistüller

Üriner sistemden cilde, toraksa, lenfatik sisteme, artiküler sisteme fistül gelişebilir. Bu fistüllerin bir kısmının nedeni kronik enfeksiyonlar, cerrahi giri- şimler ve travmadır. Böbrekten toraksa gelişen fis- tüllerin büyük kısmının nedeni peruktan girişim- ler, cilde gelişen fistüllerin nedeni ise özellikle taşa bağlı gelişen kronik pyelonefrittir. Ayrıca uzun süre nefrostomili kalan hastalarda da cilde fistül gelişebilir. Üreter ve mesaneden cilde gelişen fistüllerin büyük kısmı da iyatrojeniktir. İnvaziv malignitelere tedavisiz bırakılırsa cilt fistülüne neden olabilir. Çoğu üreterokutanöz ve vezikoku- tanöz fistül iyatrojeniktir.

Avrupa Üroloji Derneği 2017 Klavuzu

Kanıt düzeyi 1 olan veya öneri derecesi A olan bir bilgi görülememiştir.

Kanıt düzeyleri özetler	Kanıt düzeyi
Cerrahi sonrası olan fistüller kendiliğinden kapanabilir. Burada kesin bir oran vermek mümkün değildir.	3
Bir fistülün başarılı kapanma şansı ile onarım zamanı arasında kanıtlanan bir ilişki yoktur.	3
Vezikovajinal fistül tamirinde vajinal, abdominal, transvezikal ve transperitoneal yaklaşımda hangi prosedürün daha olduğunu gösteren iyi bir kanıt yoktur.	3
Başarılı fistül tamirinde devamlı mesane drenajı önemlidir. Fakat bunu destekleyen iyi bir kanıt yoktur.	3
İnterpozisyonel flepler hem abdominal hem de vajinal prosedürlerde kullanılabilmesine rağmen, hala bu konuda az kanıt vardır.	3
Radyoterapi sonrası oluşan fistüller	
Fistülün başarılı tamiri ile ilk önce üriner diversiyon ve sonra radyoterapiye maruz kalmamış dokuların kullanımı ile mümkün olur.	3
Üreterik fistüller	
Jinekolojik operasyonlarda profilaktik üreterik stent takılması üreter yaralanma riskini azaltmaz.	2
Nefrostomi tüpü ile birlikte antegrat endölüminal distal üreterik oklüzyon son evredeki ciddi malign fistüllerde idrar kaçağını hafifletmede yararlıdır.	4
Üretrovajinal fistüller	
Üretrovajinal fistül tamiri stress inkontinans, üretral darlık, üretra kısalması gibi nedenlerden dolayı zor olabilir.	3

Öneriler	Öneri derecesi
Genel	
Kompleks pelvik cerrahi uygulayan cerrahlar, üreterin korunması ve tamirinde yeterli donanıma sahip olmalıdır.	C
Rutin jinekolojik cerrahi sırasında yaralanmalara karşı profilaksi rutin olarak üreter stentler kullanılmaması	B
Pelvik cerrahi sonrası hastalarda bir sıvı sızıntısı veya pelvikokaliksiyel dilatasyon ya da drenaj sıvısında yüksek kreatin içeriyorsa üreter yaralanması veya fistül oluşumundan şüphelenilmelidir.	C
Cerrahi ile ilişkili hematüri şikayeti ile gelen hastalarda üretero-arteryel fistülden şüphelenilmelidir.	C
Teşhis ve üriner fistül yeri belirlenmesinde üç boyutlu görüntüleme teknikleri kullanılması.	C
Konservatif veya endoluminal teknikle üst üriner sistem fistül yönetimi uzmanlık ve imkanların olduğu yerlerde yönetilebilir.	B
Cerrahi prensipler	
Fistülle uğraşan cerrahlar, her bir hasta için uygun prosedürü seçebilecek tecrübe ve yeteneğe sahip olmalıdır.	C
Fistül tedavisinin başında hastalara cilt bakımı, beslenme, rehabilitasyon, danışmanlık ve destek verilmesine dikkat edilmelidir.	C
Cerrahiden sonra 6 hafta içinde eğer bir vezikovajinal fistül tespit edilirse, 12 haftaya kadar kateterli olarak takip edilebilir.	C
Fistül tamirinde zamanlamada önemli olan ödem, iltihaplanma, doku nekrozu, enfeksiyonun gerilediği zamandır.	B
Eğer üreterik reimplantasyon veya augmentasyon sistoplastisi gerekli ise abdominal yaklaşım tercih edilmelidir.	C
Fistül tamirini takip eden dönemde mesanenin devamlı olarak drene olduğunda iyileşmenin doğrulanmasına kadar emin olunmalıdır. Uzmanlar basit veya cerrahi sonrası olan fistül tamirinden sonra 10-14 gün, kompleks veya radyoterapiye sekonder olan fistül tamirlerinde 14-21 gün mesane drenajını önermektedirler.	C
İdrar ve/veya fekal diversiyonların gerekli olduğu durumlarda, onarım için ışınlanmış doku kullanmaktan kaçının.	C
Radyoterapiye sekonder gelişen fistüllerde tamir için interpozisyonel flep kullanın	C
Radyoterapi ilişkili fistüle sekonder gelişen ve kontrol edilemeyen üriner inkontinansı olan hastalarda yaşam beklentisi çok kısa ise üreter oklüzyonu düşünülebilir.	C
Abdominal (açık), laparoskopik, robotik teknikler beceri ve olanaklara göre dirençli üreterovajinal fistül tamirinde tercih edilmelidir.	C
İleri pelvik kanseri ve kötü performans durumu ile ilişkili üreter fistülü olan hastalarda nefrotomi tüpü ve endoluminal distal üreter oklüzyonu ile palyasyon düşünülebilir.	C
Üreterovajinal fistül tamirinde vajinal yaklaşım tercih edilmelidir.	C

Kaynaklar

- Margolis T, Mercer LJ. Vesicovaginal fistula. *Obstetrical&gynecological survey*. 1994;49(12):840-7.
- Falk HC, Tancer ML. Vesicovaginal fistula; an historical survey. *Obstetrics and gynecology*. 1954;3(3):337-41.
- Kight JR. John peter mettauer and the first successful closure of vesicovaginal fistula in the united states. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1967;99(7):885-92.
- Sims JM. On the treatment of vesico-vaginal fistula. 1852. *International urogynecology & obstetrics*. 1992;175(6):501-6.
- Tancer ML. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*.
- 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.
- Hadzi-djokic J, Pejic TP, Acimovic M. Vesico-vaginal fistula: report of 220 cases. *International urology and nephrology*. 2009;41(2):299-302.
- Harris WJ. Early complications of abdominal and vaginal hysterectomy. *Obstetrical & gynecological survey*. 1995;50(11):795-805.
- Keettel WC, Sehring FG, Deprosse CA, Scott JR. Surgical management of urethrovaginal and vesicovaginal fistulas. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;131(4):425-31.
- Kursh ED, Morse RM, Resnick MI, Persky L. Prevention of the development of a vesicovaginal fistula. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1988;166(5):409-12.
- Mcdougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. *Capmbell-Walsh Urology 11th Edition Review: Elsevier Health Sciences*; 2016.
- Armenakas NA, Pareek G, Fracchia JA. Iatrogenic bladder perforations: longterm followup of 65 patients. *Journal of the american college of surgeons*. 2004;198(1):78-82.
- Ozdemir e, Ozturk U, Celen S, Sucak A, Gunel M, Guney G, et al. Urinary complications of gynecologic surgery: iatrogenic urivary tract system injuries in obstetrics and gynecology operations. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2011;198(1):78-82.
- Everett HS, Mattingly RF. Vesicovaginal fistula. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1956;72(4):712-24.
- Arrowsmith S, Hamlin EC, Wall LL. Obstructed labor injury complex: obstetric fistula formation and the multifaceted morbidity of maternal birth trauma in the developing world. *Obstetrical&gynecological survey*. 1996;51(9):568-74.
- Alert J, Jimenez J, Beldarrain L, Montalvo J, Roca J. Complications fram irradiation of carsinoma of the uterine cervix. *Acta radiologica oncology*. 1980;19(1):13-5.
- Blandy JP, Badenoch DF, Fowler CG, Jenkins BJ, Thomas NW. Early repair of iatrogenic injury to the ureter or bladder after gynecological surgery. *The journal of urology*. 1991;146(3):761-5.
- Hutch JA, Noll LE. Prevention of vesicovaginal fistulas. *Obstetrics and gynecology*;197035(6):924-7.
- Drutz HP, Mainprize TC. Unrecognized small vesicovaginal fistula as a cause of persistent urinary incontinence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;158(2):237-40
- Moir JC. Vesico-vaginal fistula as seen in britain. *The journal of obstetrics and gynaecology of the british commonwealth*. 1973;80(7):598-602.
- Lau TK, Wong WS. Lymphatic vaginal fistula after wertheim-taussing hysterectomy: a case report. *Gynecologic oncology*. 1994;52(3):411-2.
- Ginsberg DA, Rovner ES, raz S. Posthysterectomy vaginal cuff fistula: diagnosis and management of an unusual cause of "incontinence". *Urology*. 1988;52(1):61-4; discussion 4-5.
- Goodwin WE, Scardino PT. Vesicovaginal and ureterovaginal fistulas: a summary of 25 years of experience. *The journal of urology*. 1980;123(3):370-4.
- 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.
- Davits RJ, Miranda SI. Conservative treatment of vesicovaginal fistulas by bladder drainage alone. *British journal of urology*. 1991;68(2):155-6.
- De Ridder D AP, de Vries C, 5th ed. *Fistula*. Abrams P CL, Khoury S, editör. *Pari:eau-rcud*; 2013. 2013.
- 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.
- Pettersson S, Hedelin H, Jansson I, Teger-nilsson AC. Fibrin occlusion of a vesicovaginal fisula. *Lancet*. 1979;1(8122):933.
- Okamura K, Kanai S, Kurokawa T, Kondo A. Endoscopic transvesico-transurethral approach for repair of vesicovaginal fistula: initial case report. *Journal of endourology / endourological society*. 1997;11(3):2-5.
- Wang Y, Hadley HR. Nondelayed transvaginal repair of high lying vesicovaginal fistula. *The journal of urology*. 1990;144(1):34-6.

31. Hilton P. Urogenital fistula in the uk: a personal case series managed over 25 years. *Bju international*. 2012;110(1):102-10.
32. Goodwin WE, Scardino PT. Vesicovaginal and experience. *Transactions of the american association of genito-urinary surgeons*. 1979;71:123-9.
33. Flynn MK, Peterson AC, Amundsen CL, Webster GD. Functional outcomes of primary and secondary repairs of vesicovaginal fistulae via vaginal cuff scar excision. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2004;15(6):394-8;discussion 8.
34. Eilber KS, Kavalier E, Rodriguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *The journal of urology*. 2003;169(3):1033-6.
35. Tomlinson AJ, Thornton JG. A randomised controlled trial of antibiotic prophylaxis for vesio-vaginal fistula repair. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(4):397-9.
36. Ganabathi K, Leach GE, Zimmern PE, Dmochowski R. Experience with the management of urethral diverticulum in 63 women. *The journal of urology*. 1994;152(5 pt 1):1445-52.
37. Lucas M, Bedretdinova D, Bosch J, Burkhard F, Cruz F, Nambiar A, et al. Guidelines on urinary incontinence. *European Association of Urology* 2017.
38. Latzko W. Postoperative vesicovaginal fistulas: genesis and therapy. *The american journal of surgery*. 1942;58(2):211-28.
39. O'conor VJ, JR. , Sokol JK, Bulkley GJ, Nanninga JB. Suprapubic closure of vesicovaginal fistula. *The journal of urology*. 1973;109(1):51-60.
40. Wein AJ, Malloy TR, Carpinello VL, Greenberg SH, Murphy JJ. Repair of vesicovaginal fistula by a suprapubic transvesical approach. *Surgery, gynecology&obstetrics*. 1980;150(1):57-60.
41. Ganabathi K SL, Zimmern P, et al. Vesicovaginal fistulae: reconstructive techniques: philadelphia; 1996. 1p.
42. Hellenenthal NJ, Nanigian DK, Ambert L, Stone AR. Limited anterior cystotomy: a useful alternative to the vaginal approach for vesicovaginal fistula repair. *Urology*. 2007;70(4):797-8.
43. 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.
44. Melamud O, Eichel L, Turbow B, Shanberg A. Laparoscopic vesicovaginal fistula repair with robotic reconstruction. *Urology*. 2005;65(1):163-6.
45. Gupta NP, Mishra S, Hemal AK, Mishra A, Seth A, Dogra PN. Comparative analysis of outcome between open and robotic surgical repair of recurrent supratrigonal vesico-vaginal fistula. *Journal of endourology/endourological society*. 2010;24(11):1779-82.
46. Turner-Warwick R. The use of the omental pedicle graft in urinary tract reconstruction. *The journal of urology*. 1976;116(3):341-7.
47. Zimmern PE, Hadley HR, Staskin D, Raz S. Genitourinary fistulas: vaginal approach for repair of vesicovaginal fistulas. *Clinics in obstetrics and gynaecology*. 1985;12(2):403-13.
48. Sihndel AW, Zhu H, Hovsepian DM, Brandes SB. Ureteric embolization with stainless-steel coils for managing refractory lower urinary tract fistula: a 12-year experience. *Bju international*. 2007;99(2):364-8.
49. Mandal AK, Sharma SK, Vaidyanathan S, Goswami AK. Ureterovaginal fistula: summary of 18 years'experience. *British journal of urology*. 1990;65(5):453-6.
50. Lebed BD, Rovner ES. *Urinary tract fistula. Practical urology: essential principles and practice*: springer; 2011. P. 481-95.
51. Selzman AA, Spirnak JP, Kursh ED. The changing management of ureterovaginal fistulas. *The journal of urology*. 1995;153(3 pt 1):626-8.
52. Steckel J, Badillo F, Waldbaum RS. Uretero-fallopian tube fistula secondary to laparoscopic fulguration of pelvic endometriosis. *The journal of urology*. 1993;149(5):1128-9.
53. Keegan GT, Forkowitz MJ. A case report: ureterouterine fistula as a complication of elective abortion. *The journal of urology*. 1982; 128(1):137-8.
54. Mokrzycki ML, Hampton BS. Vesicouterine fistula presenting with urinary incontinence after primary cesarean section – a case report. *J reprod med*. 2007;52(12):1107-8.
55. Vu KK, Brittain PC, Fontenit JP, Hasrlass FE, Hawleybowland CG, Diazball F. Vesicouterin fistula after cesarean-section-a case report. *J reprod med*. 1995;40(3):221-2.
56. Youssef AF. Menourina following lower segment cesarean section; a syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1957;73(4):759-67.
57. Jozwik M, Jozwik M. Spontaneous closure of vesicouterine fistula. Account for effective hormonal treatment. *Urologia internationalis*. 1999;62(3):183-7.
58. Lotocki W, Jozwik M, Jozwik M. Prognosis of fertility after surgical closure of vesicouterine fistula. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1996;64(1):87-90.
59. Lee RA, Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. *Obstetrics and Gynecology*. 1988;72(3 pt 1):313-9.
60. Lamendorf H, Comper DE, Begley GF. Simple surgical correction of urethrovaginal fistula. *Urology*. 1977;10(2):152-3.

61. Leach GE KK. Textbook of female urology and urogynecology. Cardozo I sd; editör. London : isis medical media; 2001.
62. Najjar SF, Jamal MK, Savas JF, et al. The spectrum of colovesical fistula and diagnostic paradigm. *Am j surg* 2004;188(5):617–21.
63. Solem CA, Loftus EV JR, Tremaine WJ, et al. Fistulae to the urinary system in crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am j gastroenterol* 2002;97(9):2300–5.
64. Vidal Sans J, Pradell Teigell J, Palou Redorta J, Villagrasa Srrano M, Banus Gassol JM. Review of 31 vesicointestinal fistulas: diagnosis and management. *European urology*. 1986;12(1):21-7.
65. Labs JD, Sarr MG, Fishman ek, et al. Complications of acute diverticulitis of the colon: improved early diagnosis with computerized tomography. *Am j surg* 1988;155(2):331–6.
66. Bourne RB. New aid in the diagnosis of vesicoenteric fistula. *J urol* 1964;91:340-2.
67. Banner MP. Genitourinary complications of inflammatory bowel disease. *Rad clin north am* 1987;25:199–209.
68. Goetz SC, Eardley I, Maclean A, et al. Ureterocolic fistula due to transitional cell carcinoma of the ureter. *Br j urol* 1992;70(5):567–9.
69. Majeed HA, Mohammed KA, Salman HA. Renocolic fistula as a complication to xanthogranulomatous pyelonephritis. *Singapore med j* 1997;38(3):116–9.
70. Desmond JM, Evans SE, Couch A, et al. Pyeloduodenal fistulae. A report of two cases and review of the literature. *Clin radiol* 1989;40(3):267–70.
71. Al-ali M, Kashmoula DSIJ. Experience with 30 post-traumatic rectourethral fistulae: presentation of posterior transsphincteric anterior rectal wall advancement. *J urol* 1997;158:421–4.
72. Guillonneau B, Gupta R, El Fettouh H, et al. Laparoscopic management of rectal injury during laparoscopic radical prostatectomy. *J urol* 2003;169(5):1694–6.
73. Chin JL, Pautler SE, Mouraviev V, et al. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *J urol* 2001;165:1937–42.
74. Shin PR, Foley E, Steers WD. Surgical management of rectourinary fistulae. *J am coll surg* 2000;191(5):547–53.
75. Nunoo-Mensah JW, Kaiser AM, Wasserberg N, et al. Management of acquired rectourinary fistulae: how often and when is permanent fecal or urinary diversion necessary? *Dis colon rectum* 2008;51(7):1049–54.
76. Cass AS, Odland M. Ureteroarterial fistula: case report review of literature. *Journal of urology* 1990;143(3):582–3.
77. Patterson DE, Segura JW, Leroy AJ, et al. The etiology and treatment of delayed bleeding following percutaneous lithotripsy. *J urol* 1985;133(3):447–51.
78. Smith RB. Ureteral common iliac artery fistula: a complication of internal double-j ureteral stent. *J urol* 1984;132(1):113.
79. Gibbons M, O'donnell S, Lukens M, et al. Treatment of a ureterocolic arteryfistula with an intraluminal endovascular graft. *J urol* 1998;159(6):2083–4.
80. Alifano M, Venissac N, Chevallier D, et al. Nephrobronchial fistula secondary to xantogranulomatous pyelonephritis. *Ann thorac surg* 1999;68(5):1836–7.
81. Lallas CD, Delvecchio FC, Evans BR, et al. Management of nephropleural fistula after supra-costal percutaneous nephrolithotomy. *Urology* 2004;64(2):241–5.
82. Haney PT, Bihrl R, Kopecky KK. Percutaneous management of a nephrocutaneous fistula due to a pyelocaliceal diverticular calculus. *J urol* 1992;148(3 pt 2):1105–7.
83. Yu NC, Raman SS, Patel M, Barbaric Z. Fistulas of the genitourinary tract: a radiologic review. *Radiographics*. 2004 sep-oct;24(5):1331-52. Review.
84. Kitamura H, Tsukamoto T. Rectourinary fistula after radical prostatectomy: review of the literature for incidence, etiology, and management. *Prostate cancer*. 2011;2011:629105.
85. *Tech Coloproctol*. 2010 dec;14(4):293-300.
86. Scozzari G, Arezzo A, Morino M. Enterovesical fistulas: diagnosis and management.
87. Bazi T. Spontaneous closure of vesicovaginal fistulas after bladder drainage alone: review of the evidence. *Int urogynecol j pelvic floor dysfunct*. 2007 mar;18(3):329-33.
88. Hilton P. Urogenital fistula in the uk: a personal case series managed over 25 years. *Bju int*. 2012 jul;110(i):102-10.
89. Singh O, Gupta SS, Mathur RK. Urogenital fistulas in women: 5-year experience at a single center. *Urol j*. 2010 winter;7(1):35-9.
90. *Operative Urology at Cleveland Clinic*. Editör: andrew c. Novick, MD Humana press 2008.
91. 5th international consultation on incontinence, 5th edition 2013.
92. Eilber KS, Kavalier E, Rodriguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J urol*. 2003 mar;169(3):1033-6.
93. Goh JTW, Stanford EJ, Genadry R. Classification of female genitor-urinary tract fistula: a comprehensive review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009, Jan 30. [Epub ahead of print].
94. Goh JT, Browning A, Berhan B, Chang A. Predicting the risk of failure of closure of obstetric fistula and

residual urinary incontinence using a classification system. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19: 1659-1662, 2008.

95. Muleta M. Obstetric fistulae: a retrospective study of 1210 cases at the Addis Ababa Fistula Hospital. *J Obstet Gynaecol* 17: 68-70, 1997.
96. 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.

97. Waaldijk K. Prevention of post IIA fistula repair incontinence: a prospective study in 845 consecutive patients. Nairobi: International Society Obstetrical Fistula Surgeons; 2009.

Gebelikte Ürolojik Problemler

35

Barış NUHOĞLU, Özkan ONUK

Giriş

Gebelik sırasında üriner sistemde anatomik ve fizyolojik birçok değişiklik meydana gelir. Bu değişiklikler gebelik süresince böbrek fonksiyonlarında meydana gelen değişimler sonucu olabileceği gibi, gebelik ile doğum sırasında meydana gelebilecek patolojik olaylar neticesinde de ortaya çıkabilir. Bu durumda anne ve fetus için ciddi riskler ortaya çıkabilir. Ayrıca bu sorunlar gebelik sırasında ortaya çıkabildiği gibi, doğum sırasında ve doğum sonrasında da hastaları etkileyebilir. Ürolojik problemleri olan hastalara özenle yaklaşılmalı tedavi planlarını dikkatli yapılmalı. Gebelere doğru zamanda yapılacak bir müdahale, anne ve fetusun mortalite ve morbiditesin de çok önemlidir.

Gebelikteki anatomik ve fizyolojik değişiklikler

Gebelik sırasında oluşan anatomik ve fizyolojik değişiklikler bakteriyürinin doğal seyri belirgin olarak değiştirir. Bu değişiklikler, gebe kadınların pyelonefrite daha yatkın olmalarına neden olabilir ve farklı tedaviler gerekebilir. Gebelikte böbrek uzunluğu yaklaşık 1 cm artar. Bunun nedeni artmış renal ve interstisyel volümün artması sonucudur. Renal biopsi örneklerinde histolojik

değişiklik saptanmamıştır. Gebelerde toplayıcı sistem özellikle üreterler de olan azalmış pesisaltizm nedeniyle üreteral dilatasyon gözükülebilir. Bu hidroüreter, gebelik sırasında artmış progesteronun kas-gevşetici etkileri ve pelvis içerisinde genişleyen uterus üreterlere yaptığı mekanik obstrüksiyona bağlanmıştır. Bu obstrüksiyon gebelerde pyelonefrit gelişimine katkıda bulunabilir. Östrojen ve progesteron düzeyindeki yükselme mesane ve üretral mukozada hiperemi ve konjesyona neden olur ve üretral transizyonelepitel daha yassı bir hal alır. Progesteron yüksekliğine bağlı olarak mesanede relatif bir hipotoni meydana gelir ve mesane kapasitesi artar. Gebelerde ileri dönemde oluşan hidroüreteronefroz büyümüş uterus baskısına bağlı da olabilir. Büyüyen uterus mesaneyi superiora ve anteriora iter. Mesane hiperemik bir hale gelir ve endoskopik olarak konjesyone görülebilir. Gebelerde ki artmış östrojene bağlı mesane hipertrofisi ve üretranın skuamöz değişikliği görülebilir. Mesane tabanı genişler ve trigon daha konveks bir hal alır. Gebelikte fonksiyonel üretral uzunlukta 4,8 mm artış olduğu gösterilmiştir. Maksimum üretral kapanma basıncı, uterusun büyümesine bağlı karın içi basıncın artmasından dolayı, artmaktadır. Basınç 38. haftada 93 cmH₂O iken doğum sonrası 69 cmH₂O ya düşmektedir.

Gebede prolaktinin growth hormon benzeri etkisi ve glomerüler yüzey alanının artması nedeniyle toplam böbrek hacminde yaklaşık % 30 artış meydana gelir. Gebelik sırasında renal plazma akımında ki artışın nedeni muhtemelen kardiyak outputtaki artışa sekonderdir. Glomerüler filtrasyon %30-50 artar ve idrarda protein atımı olur. Bu artışa sekonder gebelerde serum kreatin ve üre değerlerinde düşüş olabilir. Gebe kadınlarda serum kreatin değeri 0.8mg/dl ve üre nitrojen seviyesi 13ng/ml'dir yüksek olanlarda renal fonksiyonun değerlendirilmesi önerilir. Gebelerde idrar proteini 24 saatte 300 mg proteinden yüksek olmadıkça anormal olarak değerlendirilmez. Serum progesteron, aldosteron, deoksikortikosteron, plasentallaktojen ve koryonik gonadotropin düzeyleri de artmaktadır.

Gebelerde idrar kaçırma

İdrar yapma sıklığında artış ve stres inkontinans gebelerde en sık rastlanan alt üriner sistem problemleridir. Bunun yanında urgency, sıkışma tipi idrar kaçırma, idrarı tam boşaltamama ve idrar akım hızında azalma görülebilen diğer semptomlardır. Nedenler arasında karın içi basınçta artma, idrar hacminde artma, hormonal değişiklikler, idrar yolu enfeksiyonları, çok doğum, aşırı şişmanlık ve iri bebek sayılabilir. Gebelerin ilk trimestırda % 59, ikinci trimestırda % 61 ve son trimestırda % 81'inde işeme sıklığında artış görülmektedir. Bu durum mesane kapasitesi veya postüründen değil, gebelikte artan sıvı alımı ve idrar üretiminden kaynaklanmaktadır. Hamilelerin % 18'inde sıkışma tipi idrar kaçırma ve % 85'inden fazlasında stres tip idrar kaçırma görülmektedir. Gebelikte stres tip idrar kaçırması olan kadınların % 3'ünde bu semptomlar doğum sonrası birinci yılda devam etmektedir. Gebelik sırasındaki inkontinansın tedavisinde birçok klinisyenKegel egzersizlerini önermektedir. Bunun yanında sık işeme ve aşırı kilo alımının engellenmesi de tedaviye katkıda bulunur. İnkontinansın doğum sonrası değerlendirilmesi için acele edilmemeli, doğumdan 6 hafta sonra fizyolojik değişikliklerin geri döneceği düşünülerek bu süre beklenmelidir.Vajinal doğu-

mun sezaryana göre stres inkontinansa neden olma olasılığı her ne kadar yüksek gibi görünse de, sezaryanın da stres inkontinanstan tam koruyucu özelliği yokmuş gibi gözükmemektedir. Doğum sonrası idrar retansiyonu insidansı da %0,45-17,9 olarak bildirilmiştir. Bu durum için risk faktörlerini, ilk doğum olması, aletli vajinal doğum, epidural analjezi, uzamış doğum (>800 dakika), perineal laserasyon, sezaryan uygulaması oluşturur. Risk faktörlerini taşıyan hamileler dikkatle takip edilmeli, mesanenin retansiyona girmesine izin verilmemeli, gerekirse erken dönemde kateterize edilmeli veya doğum sırasında sık sık idrarını yapması istenmelidir. Retansiyon durumuna yönelik olarak profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalıdır.

Gebelik ve idrar yolu enfeksiyonu

Gebe kadınlarda bakteriüri prevelansı %4-7 arasında değişmektedir ve tedavi edilmeyen bakteriüri, kadınlarda akut klinik pyelonefrit insidansı %25-35 arasında değişmektedir. Gebeliğe bağlı hormonal değişikliklere sekonder olarak ureterlerin ve böbrek pelvisin indilasyonu sonucudur. Gebeliğin her evresinde idrar PH'sı E.colinin büyümesi için daha uygun bir hale gelir. İlk trimesterde tedavi edilmemiş bakteriürinin akut pyelonefrit insidansında artışa eşlik etmesi sürpriz değildir, çünkü bu kadınların yarısında üst sistem bakteriürisi vardır. Gebelik bakteriürisinde radyolojik anormalliklerin insidansının enfeksiyonun temizlenme zorluğu ile orantısız olduğu gösterilmiştir.

Asemptomatik bakteriüri gebeliğin en sık komplikasyonlarından biridir. Gebelik sırasında bakteriüriye yakalanma riski; gebeliğin ilerlemesi,düşük sosyoekonomik sınıf, multiparite ve orak hücreli taşıyıcılık ile artar. Gebelerde bakteriüri yeri muhtemelen konsepsiyondan önceki durumu yansıtır.Gebelikte, muhtemelen fetüsü annenin immün sisteminden korumak için, immün cevap baskılanmıştır. Bu nedenle akut piyelonefrit durumunda oluşan immün cevapta gebe olmayanlara göre daha düşüktür. Sıklıkla rastlanan etken E.colidir. Anne serumunda ve idrarında E.coliye karşı oluşan interlökin-6 ve spesifik antikor cevabı hamile olmayanlara göre daha düşüktür

Gebelikte idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sık karşılaşılan bir problemdir. Normalde kültürde 100 bin koloni bakteri üremesi enfeksiyon kabul edilirken gebelerde 100 kolonilik bir üreme ciddi İYE belirtisi olabilmektedir. Gebelerin %1-4'ünde ve tedavi edilmeyen bakteriürisi olan gebelerin %20-40'ında pyelonefrit gelişmektedir. Gebelikte pyelonefrit geçirenlerin %60-75'i bunu hidronefrozun en fazla olduğu 3. trimesterında geçirirler. Pyelonefrit olan gebelerin %10-20'si doğumdan hemen önce veya doğumdan hemen sonra tekrar pyelonefrit geçirirler. Gebelik bakteriürisinin tarama sonucu tedavi edilmesi akut pyelonefrit insidansını %13.5-65 aralığından %0-5.3 aralığına düşürmektedir. Bakteriüri kaynağının böbrek olduğu hastaların sadece sistiti olan hastalara göre persistan postpartum bakteriüriye neden olur. Erken dönemde saptanan asemptomatik bakteriürinin tedavisinin akutpyelonefrit prevalansını %28'den %3'ün altına düşürdüğü gösterilmiştir. Asemptomatik bakteriürinin tedavisi piyelonefrit gelişmesini önler. Ayrıca prematüre doğum, gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı sıklığını da azaltmaktadır. Bu nedenle gebeler asemptomatik bakteriüri açısından taranmalı ve tedavi edilmelidir. İdrar kültüründe 100 bin koloniden fazla üreme varsa gebeler tedavi edilmeli ve devamında profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır. Klamidyal üretrit kadınların % 50'sinde disüri, piyüri ve sık idrar yapma şikayetine neden olur. Bunlar tedavi edilmezse erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı ve canlı doğum oranlarında azalmaya neden olmaktadır. Klamidyal enfeksiyonlar doğum sırasında bebeğe bulaşarak nasofarenjit, pnömoni ve konjunktivite neden olabilmektedir. Normal florada bulunmadığından klamidyaya saptandığında tedavi edilmelidir. Tedavide eritromisin 500 mg günde 4 defa, 7-10 gün kullanılabilir. Klamidyaya ve anaerobik vaginosis yönünden genital sistemin taranmasıyla pelvik inflamatuvar hastalık insidansı % 63 oranında azalmaktadır. Asemptomatik bakteriüri için gebelerde kullanılması önerilen antibiyotikler amoksisilin, oral sefalosporin, nitrofurantoin veya nalidiksik asittir. Diğer tüm antibiyotikler gebelikte ya kontrendike veya relatif kontrendikedir. Piyelonefrit ikinci veya üçüncü kuşak sefalospo-

rinlerle veya kısa süreli aminoglukozidlerle tedavi edilebilir. Aminoglukozidlerin uzun süre kullanımı 8. kranial sinir hasarlanmasına yol açabilmektedir.

Gebelik ve üreteral obstrüksiyon

Gebelikte hidronefroz sıklıkla gerçekleşirken, görülme oranı %43-100 arasında bildirilmiştir. Sağ böbrek sola göre 2-3 kat daha fazla hidronefroz görülmektedir. Uterusun sağa rotasyonu nedeniyle sağ üreterin baskı altında kalması ve sigmoid kolonun sol üreteri koruyucu etkisinden dolayı hidronefroz özellikle sağda görülmektedir. Birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde kadınlarda hidronefroz varlığı sırasıyla %15,%20 ve %50 olmaktadır. Hidronefroz ilk gebelik sırasında daha sık görülmektedir. Doğumdan sonra hidronefroz, sıklıkla geçer. Hastaların yaklaşık üçte birinde postpartum ilk hafta hidronefroz devam edebilir. Bu hastaların çoğunda 6. Hafta hidronefroz ortadan kalkar. Gebelik hidronefrozunun hormonal ve mekanik olmak üzere iki etyolojisi vardır. İlk trimesterde %10-15 insidans ile görülen üreteral dilatasyonun, uterus pelvik birime ulaşmadan meydana gelmesi mekanik olmayan mekanizmayı destekler. Gebelik sırasında artan progesteron seviyesinin buna yol açtığı düşünülmektedir. Gestasyonun 20. Haftasında uterusun üreterleri ekstrinsik olarak basıya uğratacak büyüklükte olması ve hidronefrozun artması mekanik obstrüksiyonu desteklemektedir. Sol taraf hidronefrozunun daha az olması da bu hipotezi desteklemektedir.

Hidronefroza bağlı ağrısı olan gebelere üreteral basıyı azaltmak için sol yanlarına yatmaları önerilmelidir. Ağrısı halen devam edenlerde ise üreteralstent veya perkütan nefrostomi takılması ağrıyı gidermekte ve spontan renal rüptürü önlemekte etkilidir. Alternatif olarak epidural blok veya terme yaklaşmış gebelerde doğum indüksiyonu kullanılabilir. Spontan renal rüptür, böbrek toplayıcı sistemi içindeki hidrostatik basınç artışına bağlı renal-kaliksiyel bileşkenin yırtılması ve idrar ekstravazasyonu sonucunda fatal olabilen bir komplikasyondur. Ancak bu çok çok nadir karşılaşılan bir problemdir. Gebelik hidronefrozu kliniği genellikle sessizdir. Ancak bazı hastalarda yan

ağrısı, pyelonefrit veya renal yetmezlik gelişebilir. Bu hastalarda ultrasonografi yapılmalı ve pelvik girime ulaşan hidronefroz görülmelidir. Pelvik girimden daha aşağıya ulaşan hidronefroz üreter taşı veya intrinsek üreteral obstrüksiyonu akla getirmelidir. Eğer bu durumdan şüpheleniliyor ise tanısız seçenekler sınırlı intravenöz ürografi ve düşük enerjili Bilgisayarlı Tomografi (CT)'dir. Manyetik rezonans Görüntüleme (MRI) günümüzde başka bir seçenektir. MRI gebelik hidronefrozunu değerlendirmede noninvazif, radyasyon içermeyen bir yöntem olması nedeniyle önerilmektedir. Ek olarak MRI, gebelikte akut karın ağrısının, apandisit, overtorsiyonu ve adrenal hemoraji gibi diğer nedenleride saptamada yardımcıdır. Kanıtlanmış bir yan etkisi bulunmamasına rağmen gebeliğin ilk trimesterinde MRI kullanımı önerilmemektedir. Ek olarak gebe hastalarda gadolinyum kontrast uygulamasından, plental bariyeri geçtiği için kaçınılmalıdır. Semptomatik gebelik hidronefrozlu hastaların çoğu intravenöz hidrasyon, analjezikler ve klinik olarak endike olduğunda antibiyotik tedavisi gibi konservatif yöntemlerle tedavi edilebilir. Ancak bu yöntemler başarısız olduğunda özellikle sepsis veya renal fonksiyon bozukluğu bulguları varlığında üreteralstent yerleştirilmesi gerekebilir. Perkütan nefrostomi diğer bir alternatiftir ve pyelonefrozdan şüphelenildiğinde de düşünülmelidir. Komplike olmamış, gebeliğe bağlı oluşan hidronefroz, doğumdan 48 saat sonra normale dönmeye başlar ve 6 haftada normale döner.

Gebelerde taş hastalığı

Gebe ürolitiazisli bir hastanın klinik yönetimi karmaşıktır ve radyolog, doğum uzmanı ve üroloji arasındaki yakın işbirliğini gerektirir. Gebelik sırasında semptomatik taş görülmesi 250'de 1 ile 3000'de 1 oranında meydana gelmektedir. Semptomatik taşların çoğunluğu hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterde meydana gelirken lomber ağrı ve hematüri ile hastalar başvururlar. Renal kolik, gebelerde en sık rastlanan gebelik dışı abdominal ağrı ve hastaneye yatış sebebidir. Bu hastalarda tanı zor olabilir çünkü hastaların %28 kadarında apandisit, divertikülit ve plental abruption gibi yanlış tanıları konulabilmektedir.

Gebelikte normal fizyolojik değişiklikler üreteral tıkanmayı taklit edebilir. Çok nadiren, ürinerenfeksiyon, preeklampsi, erken doğum gibi durumlarla da hasta karşımıza gelebilir. Çoğu taş spontan olarak düşebilmektedir fakat bazı gebelerde bu durum erken doğum riskini arttırmaktadır. İlk görüntüleme yöntemi ultrasonografi olsa da taşların %40'ı atlama bilmektedir. Üreter sistem tıkanıklığı düzeyini tanımlamak ve taşları dolmuş defekti olarak görselleştirmek için ikinci basamak prosedürü olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir. Düşük doz CT protokolleri radyasyona maruziyeti azaltır fakat son seçenek olarak kullanılması önerilir.

Hamilelik sırasında bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Hamile kadınların %90 kadarında fizyolojik hidronefroz gelişir ve post partum 4-6 haftaya kadar devam eder. Hidronefrozun nedeni kısmen progesteron etkisine bağlı da olsa eğer primer faktör değilse hamile uterusu en azından üreterleri baskılayarak katkı sağlamaktadır. Hamilelik sırasında böbrekte önemli fizyolojik değişiklikler oluşarak üriner taş riski faktörlerini etkiler. Artan renal kan akımı glomerular filtrasyon hızını %30-50 artırır ve bunun sonucu olarak da kalsiyum, sodyum ve ürik asidin filtre edilen yüklerini artırır. Hiperkalsiüri ayrıca $1.25(OH)_2D_3$ ün plental üretimi ve bunun da intestinal absorpsiyonu artırması ve sekonder olarak da PTH'yi baskılaması ile fazlalaşır. Hiperürükozürinin de filtre edilen ürik asid yükünün artması ile yükseldiği rapor edilmiştir. Taş indükleyen bileşenlerin bir kısmının artmasına rağmen hamile kadınların yüksek miktarda sitrat, magnezyum ve glikoprotein gibi inhibitörleri arttığı da gösterilmiştir. Bu nedenle hamile olan ve olmayan kadınlarda taş formasyonları aynı olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda hamile kadınlarda taşların %74'ü baskın olarak kalsiyum fosfat ve %26'sı ise kalsiyum oksalat olduğu gösterilmiştir.

Gebelikte üreter taşı

Ürolitiazis gebeliğin nadir bir hastalığıdır. Ancak gebelikte taş hastalığı sadece anne için değil fetüs içinde risklidir, çünkü renal kolik, idrar yolu enfeksiyonu ve obstrüksiyon erken doğum ile iliş-

kilidir. Gebelikte taş hastalığı insidansı 200'de 1 ile 3000'de 1 arasında değişmektedir. Ancak gebelikte semptomatik taş hastalığı insidansı gebe olmayanlardaki doğum çağında ki kişilerle aynıdır. Multipar gebelerde primer gebelere göre oran 3 kat fazladır. Ancak yaş düzenlemesi yapıldığında multiparla primiparlar arasında insidans açısından fark yoktur. Sağ ve sol taraflar arasında taş sıklığı aynıdır. Her ne kadar taş hastalığı gebeliğin nadir bir komplikasyonu olsada gebelerde prematür pretermembran rüptürü açısından riskli olduğu gösterilmiştir. Prematür pretermembran rüptürü yenidoğan için ciddi morbidite ve mortalite riski yaratmaktadır.

Renal kolik obstetrik olmayan ağrının en sık sebebiye de gebeliğin semptom ve belirtileri gizlemesine bağlı olarak gebe hastada taş tanısı koymak oldukça zordur. Gebelik ilerledikçe ağrının yeri ve şekli değişir. Bu nedenden dolayı gebelere yanlışlıkla apandisit, divertikülit veya plasenta yırtılması tanısı konabilmektedir. Çoğu hastada yan ağrısı ile birlikte mikroskopik veya makroskopik hematüri ve bazı olgularda idrar yolu enfeksiyonu ile birlikte görülmektedir. Hematüri normal gebelerde görülebilecek bir durumdur ancak, uretertaşı bulunan hastada ağrısız hematüri genellikle görülmez. Bu hastalarda kültür için idrar alınması önemlidir, çünkü gebe hastaların idrar analizinde genellikle piyüri izlenir bu da testin duyarlılığını düşürür. Taşı düşündürecek semptomlar irritatif işeme semptomları, ateş, bulantı ve kusmadır. İdrar kültürlerinde üre yıkan mikroorganizma saptanması taş düşündürecek diğer bulgudur. Taş bulunan gebede radyolojik değerlendirmede en önemli sorun iyonize radyasyonun fetüs üzerindeki olumsuz etkileridir. Radyasyonun fetüse etkisi teratogenez, karsinogenez ve mutagenез şeklinde olabilir. Hızlı bölünme ve organogenezin gerçekleştiği ilk trimesterde embriyo radyasyona daha hassastır. İkinci ve üçüncü trimester detaratojenik etkilerin azalmasına rağmen çocukluk maling neoplazilerinin riski artmaktadır. Fetüse zarar verecek en az doz bilinmediği için alınacak her dozun belli miktarda riski olacaktır. Bu nedenle ultrasonografi renal koliği olan gebelerde ilk tercih olacaktır. Böbrek ultrasonografinin taş bul-

mada ki duyarlılığı %34 özgünlüğü %86'dır. Üreterde görülen jet akımın ureterdeki obstrüksiyonu göstermede %100 duyarlı %91 özgüllüğü vardır. Eğer klinisyen ultrasonografinin yetersiz olduğunu düşünüyorsa diğer yöntemler değerlendirilmelidir. Eğer intravenöz pyelografi çekilecekse sınırlandırılmış çalışma önerilmelidir. Hastaya düz grafi, 30. Saniye ve 20. dakika filmlerinden oluşan 3 film çekilmelidir. Mesanede kalan radyoizotopun fetüs üzerindeki etkisini azaltmak için hasta bol sıvı almalı ve sık idrara çıkmalıdır. MRI iyonize radyasyon ve kontrast madde gerektirmediği için gebe hastaları değerlendirmek için potansiyel bir yöntemdir. MRI kullanımı hidronefrozun gebeliğe bağlı mı yoksa taşa bağlı mı olduğunu göstermede yeterli olduğu gösterilmiştir. Konvansiyonel Bilgisayarlı Tomografi(BT) gebelik boyunca yüksek doz radyasyon içerdiği için yapılmamalıdır.

Semptomatik taşı bulunan gebelerde %50 ile %80'i hidrasyon ve analjezi tedavisi ile taşlarını kendiliğinden düşürürler. Gebe hastalara girişim tedaviye dirençli ağrı, devam eden tıkanıklık ve enfeksiyon nedeniyle gerekir. Sorunun çözümü için mükemmel olmasa da tıkanmış sistemi drene etmek için stent kullanılabilir. Gebede 24 saatlik idrar analizinde pH değerinin yükseldiği gösterilmiştir, ancak idrarda atılan sitrat ve magnezyum gibi inhibitörlerin atılımının artması ve idrar çıkımında ki artma bu taş oluşumunu arttıran faktörleri baskılamaktadır. İdrarda ki bu metabolik değişikliklerin ureteral stentler üzerinde oluşan taşlaşmayı azalttığı varsayılmıştır. Gebelikte oluşan taşların çoğunlukla kalsiyum-fosfat taşları olduğu, bunun da gebelikte artmış idrar pH ve kalsiyum değerlerine bağlı olduğunu raporlamışlardır. Gebelerde oluşan hiperkalsiüri ve hiperürikozüri nedeniyle stentlerde taşlaşma meydana gelebilir. Bu nedenle gebelerde 4 ile 6 hafta arasında stent değişimi önerilmektedir. Katateri bulunan gebede artmış idrar yolu enfeksiyonu riski ve ureteral stent migrasyonu gibi komplikasyonlar gebelik için ciddi morbidite oluşturacaktır. Üreteral stente bağlı ağrı olacağından hastanın yaşam kalitesi azalacaktır. Perkütan nefrostomi katateri tıkaçıcı taşı bulunan gebede alternatif tedavi yöntemidir. Fakat nefrostomi katateri tı-

kanması, enfeksiyon ve çıkmaya bağlı değişim gerekebilir. Hem üreteralstent hem de nefrostomi tıkanıklık yapan taşı tedavi etmeyip doğum sonrasında cerrahi girişim gerekliliği devam etmektedir. Nefrotomi tüpünün veya D-J stentin gebeliğin erken dönemlerde yerleştirilmesinin enfeksiyon, yaşam konforunu bozma, nefrostomi üzerinde taşlaşma, kalsifik enkrustasyon gibi riskleri vardır. Bu riskleri nedeniyle kateter aylık değiştirilmelidir veya silikon-poliüretan kaplı stentler kullanarak doğum sonrasına kadar beklenebilir. Günümüzde semi rijit üreterorenoskopların çapındaki küçülme, flexibl cihazların ve lazerin kullanımındaki gelişmeler artmıştır. Gebelerde rejyonel anestezi yapılıyor olması gebelerde başarılı endoskopik üreterorenoskopik taş tedavisinin yapılmasını sağlamıştır. Sonuç olarak gebede üreteroskopiye bağlı komplikasyonlar nadirdir ve güvenle yapılabilir. Her ne kadar kazara yapılmış ESWL tedavisi sonrası sekelsiz fetüsler olsa da, gebelikte ESWL tedavisi kontrendikedir.

Gebelerde ürogenital tüberküloz

Antitüberküloz tedavisi alan doğurganlık yaşındaki kadınlara, hamilelikten kaçınmaları önerilir. Hamilelik esnasında teşhis edilirse acil tedavi başlatılır. Kar zarar oranına bakıldığında antitüberküloz ilaçlarından gelen zarar tüberküloz hastalığından gelecek olan zarardan daha azdır. Hamilelik sonlandırılmaz ise izoniyazid, ethambutol ve rifampisinden oluşan ilaç tedavisine ek olarak piridoksin takviyesine başlanır ve 9 ay sürdürülür.

Gebelik ve vezikoüretalreflü

Ergenlik dönemi yaklaşmış persistan vezikoüretal reflüsü olan kızların ileri dönemde gebe kalma ihtimaline karşı reflülerinin tedavi edilip edilmemesi sorusu yanıtlanmamıştır. Ergenlik döneminde vezikoüretal reflünün kendiliğinden iyileşme olasılığı her geçen gün azalmaktadır. Bu nedenle vezikoüretal reflü olan hastaların gebelik sırasında piyelonefrit riskinden korumak için tedavi edilmesi önerilmektedir. Persistan reflüsü olan ve hiç idrar yolu enfeksiyonu geçirmemiş veya idrar yolu enfeksiyonu geçiren bir hastanın teda-

vi edilmesi tartışmalıdır. Gebe kadında bakteriyüri prevelansı, gebe olmayanlarla aynıdır. Gebelerde bakteriyürinin piyelonefrite neden olma olasılığı oldukça yüksektir. Gebelik sırasında yüksek piyelonefrit olasılığının sebepleri bilinmemektedir fakat bunlar gebelikteki hormonal ve hemodinamik değişikliklere bağlı olabilir. Gebeliğin vezikoüretal reflüye sebep olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Vezikoüretal reflünün kendiliğinden yada müdehale ile tedavi edilmesi, normal koşullarda mesane bakteriyürisinden artan piyelonefrit gelişimini düşürebilir. Gebelik sırasında reflüsüz orifisin piyelonefrite karşı beklenen korumayı sağladığı görülmektedir. Rekürrenüriner sistem enfeksiyonu yaşayan bir kız vezikoüretal reflü tedavisi olmasına rağmen gebelik sırasında piyelonefrit atağı yönünden uyarılmalıdır. Eğer annesinde de VUR, Renal skarlaşma ve sık İYE varsa kızında da gebelikte VUR riski söz konusudur. Renal skarlaşması olanlarda hipertansiyon 3,3 kat, preeklampsi 7,6 kat artarken yüksek oranda obstetrik girişim söz konusudur. Gebelik öncesi VUR'nün düzeltilmesi hem maternal hem de fetal morbiditeyi azaltmaktadır.

Gebelik ve renal yetmezlik

Renal yetmezliği olan kadınlarda üriner sistem enfeksiyonu olsun veya olmasın, gebeliği sonlandırma veya devam etme açısından değerlendirilmeden önce, serum kreatin seviyeleri ve kreatinin klirensi ile renal fonksiyonun dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Gebelikte akut ve kronik böbrek yetmezliği alevlenebilir. Rekürren üriner sistem enfeksiyonları gebelik için kontrendike değildir. Kan basıncı ve kreatinin düzeyi normal olanlarda gebelik böbrek fonksiyonlarını kötüleştirmez. Ancak gebelik öncesi azotemisi olanlarda hem fetusun hem de annenin böbrek fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir. Değişen derecelerde renal yetersizlik olan gebeler ile ilgili az şey bilinmesine rağmen serum kreatin değerinin 3 mg/dl'yi aşıyorsa (klirensin yaklaşık olarak 30 ml/dk olması) normal gebeliğin nadir olduğu bilinmektedir. Renal fonksiyon bozukluğunun derecesi gebelik sonuçları için majör belirleyicidir. Düşük doğum ağırlığı veya prematüriteye bağlı perinatal

morbidite oranı, hafiften orta renal hastalığa doğru ve ortadan şiddetli hastalığa doğru tekrar ikiye katlanır. Gebelikte hiperemezise bağlı hipovolemi ve uterin hemoraji prerenal böbrek yetmezliği nedenleridir. Ani gelişen hipovolemiye bağlı akut tübüler nekroz (ATN) sonucu azotemi meydana gelir. Tedavide eksik olan volüm komponenti uygun şekilde yerine konulur. Amnion sıvı embolisi, intrauterin bebek ölümü, abruptio plasenta gibi dissemine intravasküler koagülasyona neden olan durumlarda, transfüzyon reaksiyonu ve sepsis durumlarında renalkortikal nekroz gelişebilir. Renalkortikal nekrozun neden olduğu akut böbrek yetmezliği geri dönüşümsüzdür.

Böbrek Nakli Sonrası Gebelik ve çocuk sahibi olma

Ciddi böbrek yetmezliği olanlar genelde infertilidir ve eğer gebelik olursa da genelde canlı doğum mümkün olmamaktadır. Renal transplantasyon diyalize göre gebelik ihtimalini 4 kat artırmaktadır. Transplante böbrek genelde (hastaların %85'inde) gebelikten olumsuz etkilenmez. Başarılı bir böbrek nakli sonrasında gebelik 1 yıl sonraya ertelenmelidir. Nakil sonrası premenapozal kadınlarda fertilitiyi olumlu yönde etkiler. İmmünespresif ajanların gebelikte güvenli bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir. İlk trimesteri geçen konsepsiyonların %94'ü başarı ile sonuçlanmaktadır. Gebelerin %50'sinde preterm doğum görülmektedir. Kadınların %30'unda hipertansiyon ve preeklamsi görülebilmektedir. İntrauterin gelişme geriliği %20 oranında saptanmaktadır. Rejeksiyon riski %10 oranında görülmektedir. Çocuklarda herhangi bir anomali izlenmemektedir. Doğum sırasında transplant böbrek nadiren zor doğuma neden olmaktadır ve vajinal doğum sırasında hasar görmez. Başarılı bir gebelik için ideal koşullar, transplantasyon sonrasında ki iki yıllık sürede sağlık durumunun iyi olması, minimal proteinüri, hipertansiyon, rejeksiyon ve üriner obstrüksiyonun bulunmaması, normale yakın böbrek fonksiyonu ve idame immünespresan tedavinin düşük dozlarda olmasıdır.

Gebelik ve üriner sistem tümörleri

Gebelikte immün sistem baskılanmasına rağmen malignite ihtimali gebe olmayanlarla aynıdır. Renal hücreli karsinom gebelik sırasında saptanan en sık tümördür. Tanısı, genellikle başka bir sebeple yapılan ultrasonografi sırasında tesadüfi olarak konur, bu sebeple de tanıda bir gecikme olabilmektedir. Bazen de ele gelen kitle, lomber ağrı, hematüri ve hipertansiyon gibi semptomlar da görülebilir. Tedavisi konusunda anne sağlığını korumak birincil amaç olarak görülmeli ve tedavinin temelini oluşturan radikal nefrektomi uygulanması konusunda multidisipliner bir yaklaşımla karar verilmelidir. RCC kadar sık görülmesi de gebelikte üst üriner sistemde görülen diğer kitleler de transizyonel hücreli kanser, feokromasitoma ve anjiomyolipomadır. Mesane tümörlerinde cerrahi rezeksiyon sırasında koterin etkisiyle uterusda oluşacak kontraksiyonları engellemek için obstetrik tedavi uygulanması gerekir. Gebe hastalar endokrinolojik olarak aktif tümörlerle başvurulabilirler. Feokromasitoma preeklamsiden veya tıbbi olarak daha doğru bir terim olan gebelikte indüklenen hipertansiyondan ayırt edilmelidir. Temel ayırt edici etkenler feokromasitomada proteinürinin olmaması ve gebeliğin indüklediği hipertansiyonun üçüncü trimesterde ortaya çıkmasıdır. Gebelikte feokromasitoma tanısı konduğunda, gebelik medikal tedavi ile sezaryan yapılacak döneme kadar sürdürülmeye çalışılmalıdır. Feokromasitoma tanısı birinci ve ikinci trimesterde konulursa, cerrahi risk ve feokromasitomanın gebeliğe getirdiği riskler karşılaştırılmalıdır. Gebe hastalarda laparoskopik adrenaletomi başarıyla uygulanabilir. Cerrahi sırasında riski en aza indirmek için insüflasyon basıncı 15 mm Hg altında tutulur. Fetal kalp hızı ve maternalarteryal kan gazı izlenir. Akses için Hanson tekniği önerilir. Eğer Feokromastomateshis edilmezse % 50 ölümle sonuçlanır. Feokromastomada alfa blokaj için, fenoksibenzamininteratojenik etkisi nedeniyle, prazosin tercih edilir. Görüntüleme adrenal dokunun iyi görüntülenmesi ve iyonize radyasyon kullanılmaması nedeniyle magnetikrezonans tercih edilmelidir.

Gebelik ve laparoskopji

Gebelikte abdomene ilk giriş gebe uterusunun fundus kısmından uzakta güvenli bir şekilde yapılabilir. Çoğunlukla tercih edilen anatomik yer subkostal midklavikular hattın sol ya da sağ üst kadrandır. İntra-abdominal basıncın 15 mmHg ya da daha fazla olması hastada hipotansiyon meydana getirebilir çünkü zaten büyümüş olan uterusun vena cavaya basısı kanın geriye dönüşünü ciddi oranda azaltmıştır. Maternal hiperkapni ve asidoza yol açarak fetüs üzerinde olumsuz etkileri olabilen normalden uzun süreli karbondioksit pnömoperitoneumunun meydana gelmesi önlenmelidir. İkinci trimesterde fetal organogenez tamamlandığından ve doğum sancısına sebebiyet verme riski azaldığından gerekli cerrahi müdahaleler için tercih edilen bir dönemdir. Gebelik 20 haftayı geçtiğinde, gebe uterusunun büyüklüğünün iyice artmış olmasından dolayı teknik olarak laparoskopik prosedür uygulanabilme şansı ciddi oranda azalır. Gebe kadınlarda laparoskopik olarak nefrektomi ve adrenalectomi başarılı şekilde gerçekleştirilmektedir.

Kaynaklar

1. Antony J. Schaeffer, MD, Edward M. Schaeffer, MD, PhD Infections of the Urinary Tract Campbell-Walsh urology, Ninth edition Chapter 10, 269-317
2. Chaliha C, Stanton S, L. Urological problems in pregnancy. *BJU International* (2002). 89, 469-476.
3. Jeffrey P, Weiss M.D. Urologic issues during pregnancy. *The scientific World journal* (2004) 4, 364-376.
4. Masselli G, Derme M, Bernieri M. G, Poletini E, Casciani E, Monti R, et al. Stone disease in pregnancy: imaging-guided therapy. *In sights Imaging* (2014) 5: 691-696.
5. Pais VM Jr, Payton AL, LaGrange CA Urolithiasis in pregnancy. *Urol Clin N Am.* (2007)34: 43-52.
6. Iqbal Singh, MCh (Urology), DNB (Genitourinary Surgery), MS, DNB | Jack W. Strandhoy, PhD | Dean G. Assimos, MD Pathophysiology of Urinary Tract Obstruction Ninth edition Chapter 40, 1113-1114
7. Atar M, Bozkurt Y, Söylemez H, Penbegül N, Sancaktutar A.A, Bodakci M.N. Use of renal resistive index and semi-rigid ureteroscopy for managing symptomatic persistent hydronephrosis during pregnancy. *International Journal of Surgery* 10 (2012) 629-633.
8. Margaret S. Pearle, MD, PhD | Yair Lotan, MD Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis Ninth edition Chapter 45, 1285-1286
9. Dafnis E., Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function; physiology and pathophysiology. *Am J MedSci* 1992;89:184-205.
10. Brian R. Matlaga, MD, MPH | James E. Lingeman, MD Surgical Management of Upper Urinary Tract Calculi Ninth edition Chapter 48, 1379-1380
11. Jones DC, Hayslett SP. Outcome of pregnancy in women with moderate to severe renal insufficiency. *New Engl J Med* 1996;89:226-32.
12. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006;15:148-55.
13. Guiheuef A, Weyl B. Postpartum urinary retention. A report of two cases and a review of literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:614-7.
14. Hamburg J. Postpartum urinary retention-with outclinical impact? *Ther Umsch* 2008;65:681-5.
15. Liang CC, Wong SY, Tsay PT, Chang SD, Tseng LH, Wang MF, et al. The effect of epidural analgesia on postpartum urinary retention in women who deliver vaginally. *Int J Obstet Anesth*, 2002;11:164-9.
16. Islam A. Ghoneim, MD, PhD | John C. Rabets, MD | Steven D. Mawhorter, MD, DTM&H Tuberculosis and Other Opportunistic Infections of the Genitourinary System, Ninth edition Chapter 4, 479
17. Fiadjoe P, Kannan K, Rane A. Maternal urological problems in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2010;152(1):13-7.
18. Linda Marie Dairiki Shortliffe, MD Infection and Inflammation of the Pediatric Genitourinary Tract Ninth edition Chapter 116, 3092-3093
19. Antoine E. Khoury, MD, FRCS, FAAP | Darius J. Bağli, MDCM, FRCS, FAAP, FACS Vesicoureteral Reflux Ninth edition Chapter 122, 3287-3288
20. Lifshitz DA, Lingeman JE. Ureteroscopy as a first line intervention for ureteral calculi in pregnancy. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2002;16(1):19-22.
21. John Maynard Barry, MD | Michael Joseph Conlin, MD, FACS Renal Transplantation Ninth edition Chapter 44, 1251-1252
22. Tan YK, Cha DY, Gupta M. Management of stones in abnormal situations. *The Urologic clinics of North America.* 2013;40(1):79-97.
23. George K. Chow, MD | Michael L. Blute, Sr., MD Surgery of the Adrenal Glands Ninth edition Chapter 58, 1751
24. Polat F, Yesil S, Kirac M, Biri H. Treatment outcomes of semirigid ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in pregnant women with obstructive ureteral calculi. *Urological research.* 2011;39(6):487-90.
25. Louis Eichel, MD | Elspeth M. McDougall, MD, FRCS, MHPE | Ralph V. Clayman, MD Fundamentals of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery Ninth edition Chapter 9, 205

KISIM 5

BPH ve AÜSS

Benign Prostat Hiperplazisinde Etiyoloji, Doğal Seyir ve Tanı

36

Mustafa KADIHASANOĞLU, Muammer KENDİRCİ

Giriş:

Benign prostat hiperplazisi (BPH), yaşlı erkeklerde sık görülen bir durum olup alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) önemli nedenlerinden biridir. Yapılan yoğun çalışmalara rağmen, yaşlanan erkeklerde prostat büyümesine neyin neden olduğu ve bu büyümede hangi durumların etkili olduğu henüz tam anlamıyla kanıtlanamamıştır. Prostat gelişiminde her ne kadar anahtar role androjenler sahip olsa da, bilgilerimize göre henüz tek neden olarak gösterilememektedir.

Depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlar olarak üç gruba ayrılan AÜSS, daha önceleri yalnızca histolojik olarak BPH'ya bağlı benign prostatik obstrüksiyona (BOO) bağlı gelişen üretral dirençteki artışın bir sonucu olarak düşünülse de, günümüzde yaşa bağlı detrüsor disfonksiyonu, poliüri, üretelyal patolojiler, üretra darlığı, uyku bozuklukları ve çeşitli tıbbi hastalıkların da bu semptomlara neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, erkeklerde görülen AÜSS'yi sadece BPH'ya sekonder BOO'ya bağlamamak gerekir (Şekil-1). BPH'ya sekonder BOO sonucu gelişen AÜSS yaşla birlikte artar ve neredeyse 90 yaşın-

daki erkeklerin tamamında vardır (1). Kırk yaşın üstünde olup histolojik olarak BPH gelişen erkeklerin hemen hepsinde AÜSS olmayabilirken, AÜSS olanların da hepsinde ciddi anlamda BPH olmayabilir. Histolojik tanım olan BPH 50-59 yaş aralığındaki erkeklerin %59'unda görülürken, 80 yaşın üzerinde görülme oranı %88'tir. AÜSS ise BPH'lı hastaların %25-50'sinde saptanmaktadır.

Etiyoloji:

BPH, prostat bezinin malign olmayan büyümesi olup, prostatın transizyonel zonundaki stromal ve glanduler epitelyal hiperplazisi demektir (Şekil-2). Periüretal alandaki epitelyal ve stromal hücre sayısındaki artış, eskiden literatürde hipertrofi olarak ifade edilmiş olsa da, doğrusu hiperplazidir. BPH gelişimi için ilerlemiş yaş ve androjenler gerekmektedir. Normalde fütal gelişim döneminde olması beklenen yeni epitelyal gland formasyonunun, BPH'da yetişkin prostatik stromadaki indükleyici potansiyelin yeniden uyanışı sonucu geliştiği ileri sürülmüştür (3-5). Hücre sayısındaki bu artış, epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyonu sonucu olabileceği gibi, programlı hücre



Şekil 1. Erkeklerdeki AÜSS nedenleri (2).

ölümünün bozulması sonucu hücrelerin birikimi neticesinde de olabilir. Bu da, prostatın transizyonel zonunda yeni bir duktal mimarinin gelişimiyle sonuçlanır (Şekil-2). Daha önce var olan kanallardan gelişen yeni epitelyal dallanmalar ve mezankimal nodüller erken gelişim sürecinin yapılarıdır. Mc Neal, stromal nodülleri ve daha sıklıkla görülen epitelyum tarafından invaze edilerek yeni glanduler yapıyı oluşturan nodülleri tanımlamıştır. Üretraya komşu bu nodüller, direnç oluşturarak obstrüksiyona ve AÜSS'ye neden olurlar. Mc Neal hipotezinin temel prensiplerinden birisi de, yetişkin prostatik epitelyumunun proliferasyon ve yeni duktal dallandırıcı morfojenezi indükleyici sinyallere cevap verebilme potansiyelini taşımasıdır.

Yapılan deneysel çalışmalarda, BPH'nın erken dönemlerinde androjenlerin ve büyüme faktörlerinin hücre artışını uyardığı görülmüş olsa da, ilerleyen süreçte hücre replikasyonunun sabit bir seviyede kaldığı veya azaldığı tespit edilmiştir. Anti-apoptotik yolak genlerinin artmış ekspresyonu bu hipotezi destekler niteliktedir (6).

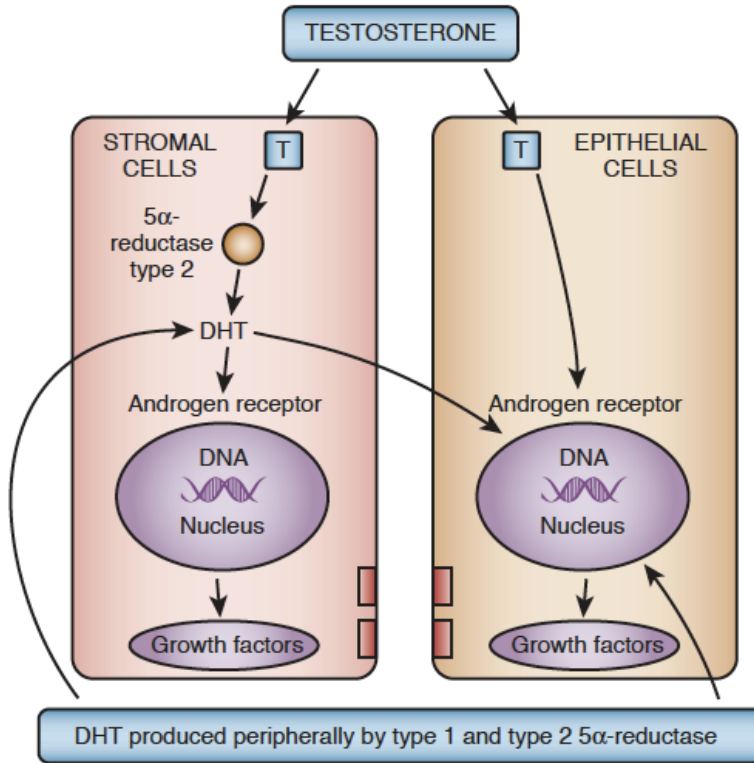
Özellikle apoptozu önleyen Bcl-2 gen ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Nöral sinyal yollarının -özellikle de α -adrenerjik olanlar- hücre ölümü ve çoğalmasındaki dengeye etki ettikleri bilinmektedir (7). BPH, aslında bir kök hücre hastalığı olarak da görülebilir (8). Normal prostat dokusunda uyku halindeki kök hücreler nadiren bölünürken, bölünmeye başladıkları zaman geçici olarak çoğalan ikinci bir tip hücre sayısında artışa neden olurlar. Bu tip hücrelerde normal hücrelerde olduğu gibi terminal başkalaşım sürecine doğru gelişim ve hücre ölümü olmadığı, yaşlanmanın matürasyonu engellediği ve terminal başkalaşıma ilerlemeyi durdurarak hücre ölümünü azalttığı ileri sürülmektedir (9). Hormonlar, kök hücreler üzerindeki etkilerini sadece ilerleyen yaşta değil, embriyonik ve neonatal gelişim döneminde de gösterirler. Prostat boyutu, glandda bulunan potansiyel kök hücrelerin sayısı ile ilişkilidir. Hayvan çalışmalarında prostatik dokunun postnatal androjen yükselmesiyle erken dönemde etkilenmesi, hormon nedenli prostat büyümesi için kritiktir.

Androjenlerin Rolü:

Hiperplazi gelişiminde androjenler, östrojenler, stromal-epitalyal etkileşimler, büyüme faktörleri, nörotransmitterler tek başlarına veya kombinasyon halinde etkili olabilirler. Androjenler, BPH'ya neden olmasalar da; prostat ve BPH gelişimi, puberte ve yaşlılıktaki androjenlerin varlığına gereksinim duyar (10). Prostat androjene duyarlı diğer tüm organların aksine tüm yaşam boyunca androjen reseptör sayısı korunduğu için androjenlere cevap verebilmektedir. Puberte öncesinde kastre edilenlerle ve androjen etkisini veya üretimini engelleyen genetik hastalıklara sahip olanlarda BPH gelişmez. Her ne kadar yaşlanmayla sistemik dolaşımdaki testosteron seviyesi düşse de, prostat içindeki dihidrotestosteron (DHT) seviyesi ve androjen reseptör fonksiyonu bundan etkilenmez. Sistemik dolaşımdaki testosteron miktarı

60-90 ng/dl seviyesine kadar düşmüş olsa bile saturasyon teorisine göre prostattaki tüm androjen reseptörleri doymuş halde bulunur. Androjenler, androjen reseptörlerine bağlanarak aktifleştirir ve protein kinaz-A yolağıyla androjenik etki başlar. Prostat için esas etkili olan androjen 5- α redüktazla testosterondan dönüştürülmüş olan DHT'dir (Şekil-2). DHT testosterondan 100 kat daha etkilidir.

İki tipi bulunan 5- α redüktazın tip 2'si prostatın normal gelişiminden ve ilerleyen yaştaki büyümesinden sorumludur. Tip-1 ise karaciğer ve deri gibi dokularda daha yoğun olarak bulunur. Tip-2 5- α redüktaz primer olarak stromal hücrelerde lokalizedir (11, 12). Bunun sonucunda, androjene bağlı prostat büyümesinde stromal hücrelerin önemli bir rol oynadığı ve 5- α redüktaz enziminin de anahtar androjenik amplifikasyon basamağı olduğu ortaya çıkmaktadır. Tip-1 5- α redüktaz et-



Şekil 2. Testosteronun epitelyal ve stromal hücreler üzerine etkisi (18)

kisiyle ortaya çıkan periferik DHT'nin de prostatik epitelyal hücreler üstünde etkisi olduğu görülmektedir. Hem tip-1 hem de tip-2 5- α redüktazın inhibe edilmesi selektif tip-1 5- α redüktazdan daha etkinse, bu da periferik DHT nedeniyledir. DHT'nin etkin olmasının nedeni, androjen reseptörlerine daha yüksek çekim göstermesi ve DHT-reseptör kompleksinin daha stabil olmasıdır. 5- α redüktaz inhibitörleriyle yapılan tedavide prostat hacminin bir yıl içinde ortalama %20 oranında azaldığı gösterilmiş; ayrıca, prostatın vasküler yapısını da etkilediği ve vazokonstriksiyona neden olduğu saptanmıştır.

Ancak, yapılan çalışmalarda testosteron seviyesiyle prostat boyutları arasında bir ilişki ortaya konulamamıştır (13, 14). Androjenler, sadece hücre proliferasyonunu ve başkalaşımını sağlamakla kalmayıp, aktif olarak hücre ölümünü de baskılamaktadırlar (15). Androjen çekilmesi, programlı hücre ölümünde görev alan spesifik genlerin aktivasyonuna da neden olmaktadır (16, 17). Tavşan prostatında yapılmış çalışmalarda, bu gelişimin androstenediol ve androstanediol-östradiol kombinasyonu ile indüklendiği gösterilmiştir.

Androjenlerle AÜSS gelişimi arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulmamış olsa da, alt üriner sistemdeki androjen reseptörü dağılımı, androjenlerin otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri, nitrik oksit sentezindeki azalma ve fosfodiesteraz tip-5 ve Rho-kinaz aktivitelerindeki artışa bağlı olabilir.

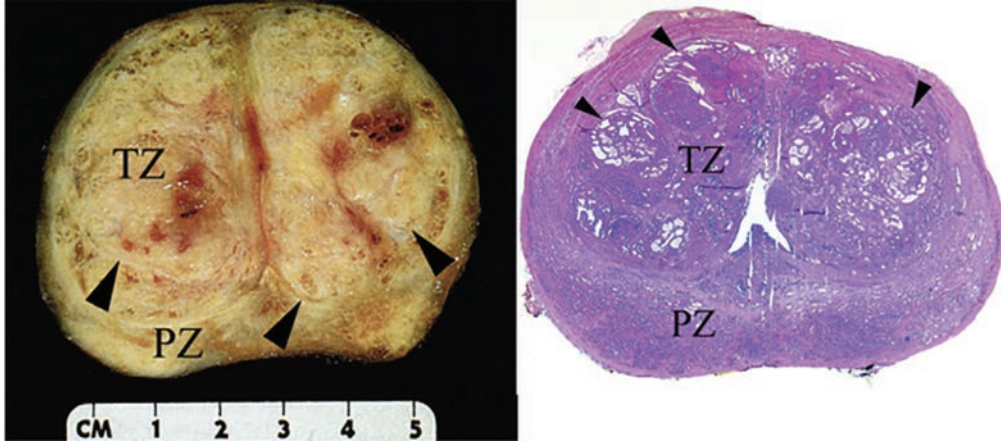
Östrojenlerin Rolü:

Hayvan çalışmalarında östrojenlerin BPH patofizyolojisinde rol oynadıkları gösterilmiş olsa da, insanlardaki rolü tam olarak açıklanamamıştır. İnsanlarda, yaş ilerledikçe östrojen seviyeleri testosterona göre artış göstermektedir. Ayrıca, intraprostatik östrojen seviyelerinin de arttığı iddia edilmektedir. Bununla birlikte, büyük hacimli prostata sahip erkeklerde östrojen seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (19). Bu nedenlerle, androjen/östrojen oranındaki değişimin BPH gelişimi için yeterli olduğu iddia edilmektedir. Farelere testosteron/östrojen oranını değiştirmek için tedavi verildiğinde, mesane çıkım obstrüksiyonu ve işeme paterninde bozulma olduğu tespit edilmiştir (20). Deneysel çalışmalarda prostatik stromada androjen prekürsörlerini östrojene dönüştüren aromataz enziminin inhibisyonunun, prostat dokusunu küçülttüğü saptanmıştır. Proksimal üretrayı çevreleyen glandüler kanallarda artış olduğu görülmüş ve buna bağlı olarak da, mesane çıkım obstrüksiyonu gelişmiştir. Yaşlanmayla artan östrojen seviyesi ve diğer faktörler, androjen reseptör ekspresyonunu arttırarak periferik dolaşımda azalan testosteron seviyesi ve prostat içinde değişmeyen DHT miktarına rağmen prostatın büyümeye devam etmesini sağlamaktadır.

Prostatın östrojenik yanıtı östrojen reseptörleriyle ayarlanır ve en az iki tip östrojen reseptörü tanımlanmıştır; bunlardan östrojen reseptör- α prostat stromal hücrelerinden eksprese edilirken, östrojen reseptör β ise epitelyal hücrelerde ekspre-

TABLO 1. Östrojen reseptörlerinin karşılaştırılması

	Östrojen reseptör α	Östrojen reseptör β
Lokalizasyon	Stroma	Epitel
Proliferasyon	Epitelyal skuamöz metaplazi Stromal proliferasyon	Anti-proliferatif
Diferensiasyon	Epitelyal displazi	Pro-diferensiasyon
İmmun yanıt		Anti-inflamatuvar Anti-oksidadan
Ekspresyon	Prostat kanserinde disregüle Erken evre kanserlerde düşük Progresyonla yeniden ortaya çıkma	Prostat kanserinde disregüle Organa sınırlı hastalıkta düşük Metastatik hastalıkta artmış



Şekil 3. Açık prostatektomi sonrası insan prostatın görünümü (sol). Transizyonel zondaki BPH'lı insan prostatı. Hiperplastik nodüller transizyonel zonda görülürken (ok uçlarıyla işaretlenmiş) periferel zonda bulunmamaktadır. Sağdaki şekilde hemotoksilen -eozinle boyanmış tam kalınlıkta insan prostatı görülmektedir. Transizyonel zondaki prostat nodülleri okla işaretlenmiştir (3).

se edilmektedir (21). Bu reseptörlere göre östrojen, prostatik dokuda farklı hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (Tablo-1). *In vitro* çalışmalarda kültüre edilmiş prostat stromal hücrelerdeki östrojen reseptör α 'nın regülasyonundaki artış fibroblast büyüme faktörü-2, -7 ve diğer büyüme faktörlerinin de regülasyonunda artışla ilişkili bulunmuştur (22). Östrojen reseptör β , proliferasyonun düzenlenmesi ve apoptozun indüksiyonunda görev alır.

Apoptoz:

Apoptoz, normal glandüler homeostazın devamı için gerekli bir fizyolojik mekanizmadır. Normal glandüler homeostazda, büyüme inhibitörleriyle mitojenler arasında bir denge vardır. BPH gibi anormal durumlarda, artmış proliferasyona veya azalmış apoptozuza neden olan lokal büyüme faktörleri ve büyüme faktörü reseptör bozuklukları sorumlu olabilmektedir. Prostattaki apoptoz, immun sistem aktivasyonu olmaksızın meydana gelir. Androjenler prostatın bazı bölgelerinde TGF- β gibi bazı faktörlerin salgılanmasını uyarak apoptozu baskırlar. Kastrasyon sonrasında lüminal epitelyal hücrelerde ve her kanalın distal bölümünde apoptozda artış olduğu saptanmıştır.

Androjenik etki ve buna verilen epitelyal yanıt rejyonel bir kontrol altındadır (23).

Stromal-Epitelyal Etkileşim:

Prostatik stromal ve epitelyal hücreler arasında parakrin tipte bir etkileşim bulunmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, epitelyumdaki artışın bazal membran ve stromal hücrelerle olan hücresel etkileşimle düzenlendiği gösterilmiştir. Stromal hücreler tarafından salgılanan ekstraselüler matriks (ESM) gibi proteinler, epitelyal hücrelerin kısmi olarak farklılaşmasını sağlar. BPH'nın, normalde hücre proliferasyonunu inhibe eden stromal bileşenindeki bir hatadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hiperplastik prostat dokusunda yeni gland oluşum sürecinin embriyonik gelişimin yeniden uyanması olduğu ileri sürülmektedir. Bu embriyonik süreçte, epitelyal hücre gelişimi prostatik stroma tarafından indüklenmektedir (24). Bu etkileşimler büyüme faktörleri ve ESM tarafından düzenlenmektedir. CRY61, ESM ile ilişkili bir protein olup epitelyal ve stromal hücrelerin adezyon, proliferasyon ve migrasyonunu arttırmaktadır. İnsan BPH dokusunda da CRY61 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir.

Büyüme Faktörleri:

Büyüme faktörleri, hücre bölünmesi ve diferansiyasyonunu uyaran ve bazı şartlarda inhibe eden peptid yapıda moleküllerdir. Büyüme faktörleriyle steroidler arasındaki etkileşim, BPH gelişimine neden olacak olan hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki dengeyi değiştirerek BPH'ya neden olurlar. Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF-1), Int-2 (FGF-3), keratinosit büyüme faktörü (KGF [FGF-7]), TGF- β ve epidermal büyüme faktörü (EGF) prostatik büyümede etkisi olduğu gösterilmiş faktörlerdir. TGF- β epitelyal hücrelerde proliferasyonu inhibe edici etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, prostat kanserinde çoğalan hücrelerin TGF- β 'nin bu proliferasyonu inhibe edici etkisinden kurtuldukları görülmüştür. Bu kurtulmaya benzer şekilde BPH'da da epitelyal hücreler bu inhibe edici etkiden kurtularak birikime devam ediyor olabilir (25, 26). Büyüme faktörleri, büyüme faktör reseptörleri ve prostattaki steroid hormonlar arasında, prostat büyümesinde birbirlerine karşı olan bir bağıllık olduğu iddia edilmektedir (27, 28). Hüresel çoğalma BPH'nın patojenezinde bir bileşen olduğuna göre, FGF-1, -2, -7 ve 17 ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) rol oynadığını söylemek yanlış olmaz (28-30). Üstelik DHT bu faktörlerin etkisini arttırmakta veya modüle etmektedir. Bu büyüme faktörleri çoğalmayı artırıcı yönde etki ederken, epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe eden TGF- β , BPH'da yoktur veya azalmıştır (31). TGF- β , ESM sentezini ve degradasyonunu düzenler ve hücrelerin apoptoza girmesine neden olur. Prostat stromal hücreleri için otokrin büyüme faktörü olan bFGF üretimi de TGF- β ile artar (32). Tüm bunların sonucu olarak, BPH gelişiminde TGF- β 1'in artışı stromal kompartmanın çoğalması için gereklidir. İnsan BPH dokusunda normal stromal hücrelere göre TGF- β büyüme faktörünü inhibe edici etkisinin baskılandığı gösterilmiştir. Bu baskılanma TGF aracılı IGF bağlayıcı protein-3 ekspresyonunda artıştaki azalma sonucu olur.

FGF-2 miktarı BPH'da normal prostat dokusuna göre iki-üç kat daha yüksektir (33). FGF-2'nin

prostat dokusundaki ana hedefi stromadır. Stromal hücre bağımlı prostat epitelinin hormonal regülasyonuna aracılık yapan en önemli büyüme faktörü FGF-7 ailesinden KGF'dir. KGF, prostatik stromal hücrelerde üretilir ve stromal FGF-7 üretimindeki veya epitelyal FGF-7 reseptöründeki anormallikler epitelyal hücre proliferasyonuna neden olur. IGF-1'in aşırı eksprese edildiği transjenik farelerde prostat dokusunun büyüdüğü gösterilmiştir (34). BPH dokusunda periüretal dokuda periferel zona göre IGF-2'nin daha yoğun olduğu saptanmıştır (35).

Enflamasyon:

BPH'lı hastalarda bulunan diğer komorbiditeler enflamasyona ve metabolik değişimlere yol açarak BPH patojenezinde önemli rol oynarlar. Her ne kadar aradaki ilişki kesin olarak kanıtlanmamış olsa da, metabolik sendromla prostatik enflamasyon, bunun sonucu olarak da BPH ve AÜSS arasında bir bağlantı bulunmaktadır (36). Diyabet şiddeti arttıkça AÜSS şiddeti de yaştan bağımsız olarak artmaktadır (37). Obezitenin proinflatuvar bir hastalık olduğu kesin olarak bilinmektedir. Enflamasyonun da BPH şiddeti, progresyonu ve artmış üriner retansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Enflamasyona ek olarak, nükleer faktör kappa B uyarımının aktivasyonu ve bunu takiben aktif androjen reseptör varyant 7'nin ekspresyonu BPH progresyonu ve prostat hacmiyle korele bulunmuştur (39). Stromal nodüllerde yoğun miktarda T ve B lenfositler de olduğu bilinmektedir. T lenfositler; VEGF, heparin bağlayıcı endotelial büyüme faktörü ve bFGF üretip salgılayıcılar. Bu nedenle, T lenfositler lokal olarak prostatta etkin epitelyal ve stromal mitojenler salgılayarak stromal ve glandüler hiperplaziye yol açarlar. Ayrıca, insan BPH'sinde interstisyum ve çevre epitelyal glandlarda artmış miktarda inflamatuvar hücreler tespit edilmiştir (40). İnflatuvar hücre infiltrasyonu proinflatuvar sitokinlerin artışıyla beraberdir. İnterlökin-2, -4, -7, -8, 17, interferon- γ (INF- γ) ve bunların reseptörleri BPH'da artmış miktarda bulunmuştur (3, 41-43). IL-2, -7 ve INF- γ prostatik stromal hücrelerin proliferasyonunu uyarırken

IL-8 yaşlanmamış epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyonunu artırır (44).

Diğer Uyarı Yolakları:

Sempatik uyarı sisteminin BPH patojenezindeki ve AÜSS gelişimindeki rolü önemlidir. α -adrenerjik uyarım prostat düz kas hücresinin kasılma gücü ve yoğunluğunu etkilerken, α -adrenerjik blokaj apoptozu uyarmaktadır. Renin-anjyotensin sisteminin (RAS) tüm komponentleri prostat dokusunda bulunur ve BPH'de aktive edilir. Sempatik modülasyon olsun ya da olmasın, lokal RAS uyarımı prostatta hücre çoğalması ve düz kas kontraksiyonunu artırmaktadır. Prostat hücre kültürlerinde, erken büyüme yanıt gen-1 (EGR1) aktif olarak bulunur. PSA ve diğer büyüme faktörlerine bağlanan α 2-makroglobulin insan prostatı ve BPH'de yoğun olarak üretilmektedir.

Genetik ve Ailesel Faktörler:

BPH'nin asemptomatik halden nasıl olup da semptomatik hale geldiği kesin olarak bilinmemektedir. Prostattaki düz kas dokusunun ve epitelyal dokunun aşırı büyümesinden birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında; yaş, genetik faktörler, hormonal değişimler ve yaşam tarzı sayılabilir (3). Kalıtsal genetik faktörlerin BPH gelişimindeki etkisi açık şekilde ortaya konulmuştur. Birinci derece akrabasında BPH olanlarda daha büyük hacimde prostat ve daha erken yaşta ve daha şiddetli AÜSS olmaktadır (45-47). Altmış yaşından daha genç olup BPH için cerrahi geçiren hastaların yaklaşık %50'si kalıtsal BPH olarak atfedilebilirken, 60 yaşından büyük olanlarda bu oran %9'dur (46). Monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre daha yüksek oranda BPH konkordans oranı bulunmaktadır (45). Ailesel faktörlerin BPH'de bu kadar etkin olması birtakım genlerin hastalığın meydana gelmesinde etkin rol oynadığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda; DNA mutasyonları, DNA hipometilasyonu, nükleer matriks ekspresyon anomalileri, çeşitli genetik polimorfizmler ve Wilms tümör geninin anormal ekspresyonu insan BPH dokusunda gösterilmiştir.

Diğer Etiyolojik Faktörler:

Androjenler, büyüme faktörleri ve sitokinler BPH gelişiminde etkin olsalar da, memeli canlılarda sadece insanlarda ve köpeklerde BPH olmaktadır. Androjene duyarlı bir başka organ olan seminal veziküllerde hiperplazi olmamaktadır. Testisten salgılanması muhtemel androjenik olmayan maddeler, vaz deferens veya deferensiyal arter vasıtasıyla prostata ulaşım etken olabilirler (48). Testisin gerekliliğini gösteren bir başka çalışmada da, testisi olup eksojen androjen verilen sıçanlarda testisi alınmış ve eksojen androjen verilmiş sıçanlara göre prostat büyümesinin daha çok olduğu tespit edilmiştir. İnsanlardaki spermatosol sıvısının kültür ortamında insan prostatik stromal ve epitelyal hücreler için mitojenik olduğu gösterilmiştir (49). Prolaktinin de *in vitro* ortamda prostat hücreleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Prolaktin geni aşırı ekspresyonu olan sıçanlarda prostat büyümesi, aşırı ekspresyon olmayanlara göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (50).

Anatomik Özellikler:

BPH patofizyolojisi oldukça kompleks olup, araştırmalarda insanlarda olduğu gibi AÜSS'nin görüldüğü canlılar olan köpek ve şempanze kullanılmaktadır. İnsan prostatına çok benzeyen anatomiye sahip olan şempanzelerde AÜSS sporadik ve ilerleyen yaşla ortaya çıkmaktadır (51). İnsanlarda semptomatik BPH gelişimi için birtakım gerekli komponentler bulunmaktadır. Bunlardan biri üretraya yakın nodüllerin gelişmesidir. Bu nodüller büyüyüp çoğaldıkça mesane çıkım obstrüksiyonu meydana gelecek ve mesanede de bu obstrüksiyonu aşım idrar akımını sağlamak için kompansatris değişimler olacaktır. Mesane çıkım obstrüksiyonu sonucu direnç arttığında, detrüsores basıncı da artmaya başlayacak, sonuçta mesanenin depolama fonksiyonlarını etkileyecektir.

BPH'nin transizyonel zonda geliştiği ilk olarak McNeal tarafından gösterilmiştir (Şekil-3). Transizyonel zon, preprostatik sfinkterin hemen önünde iki ayrı lobdan oluşmaktadır. Transizyonel zonun ana kanalları verumontanumun hemen proksimalindeki üretral açılma noktasında üretral duva-

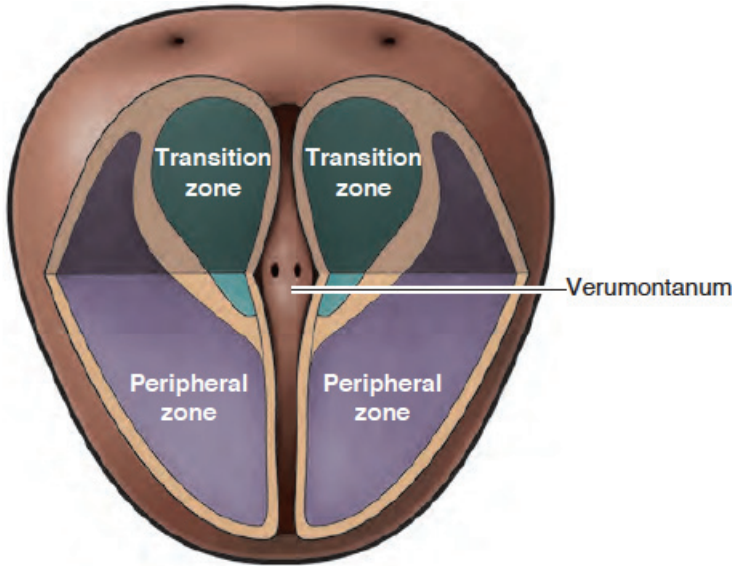
ra paralel seyrederek. Transizyonel zon kanallarının başladığı yerin hemen proksimalinde, periüretral zonun glandları bulunur. Tüm BPH nodülleri transizyonel ve periüretral zonda oluşur. Hastalığın başlangıç dönemlerinde nodüller, preprostatik sfinkterin içinde veya hemen ona komşu alanda gelişmeye başlar ve hastalık ilerledikçe transizyonel ve periüretral zonun her tarafında çoğalır. Transizyonel zon nodül gelişiminden bağımsız olarak yaşla beraber büyümeye devam eder.

İnsan prostatının bir diğer önemli özelliği de, AÜSS'nin ortaya çıkmasına neden olan kapsülünün bulunmasıdır. Köpek ve bazı diğer türlerde BPH gelişmesine rağmen, prostat kapsülü olmadığı için mesane çıkım obstrüksiyonu ve AÜSS nadiren gelişir. Prostat dokusunun hacmi arttıkça kapsül nedeniyle üretraya daha çok baskı olmaktadır. Sadece prostatın hacmindeki artıştan ziyade, kapsülün varlığı da AÜSS gelişiminden sorumludur. Transüretral olarak kapsülün insize edildiği hastalarda, hacim değişmeksizin çıkım obstrüksiyonunun rahatlaması bunun klinik kanıtı olarak kabul edilir. Buradan çıkarılabilecek bir diğer sonuç da, prostat boyutunun obstrüksiyon ve semptom şid-

detiyle ilişkili olmadığıdır. Dinamik üretral direnç, prostat kapsülü ve anatomik pleomorfizm klinik semptomların ortaya çıkışında hacimden daha önemlidir. Periüretral nodüllerin mesane boynunda büyümesi orta lobu meydana getirir. Orta lob transizyonel zon dokusu içermez. Bu lobun neden her erkekte değil de bazılarında olduğu konusunda kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

Histolojik Özellikler:

Daha önce de bahsedildiği gibi BPH, hücre boyutlarındaki artış olmayıp hücre sayısındaki artıştır. Yapılan ilk çalışmalarda erken evrede görülen periüretral nodüllerin saf stromal yapıda oldukları ve embriyonik mezenşimi taklit ettikleri gösterilmiştir (24). Erken periüretral nodüller daha çok düz kasa farklılaşacak fibroblast benzeri hücreler içermektedir. Bunun aksine ilk transizyonel zon nodülleri çoğunlukla daha önceden var olan kanallardan dallanan yeni meydana gelmiş küçük dallardan gelişen glandüler dokudan oluşmuştur ve stromal çoğalma daha azdır. Az miktardaki stroma dokusu primer olarak matür düz kas içermektedir. Bu şekilde yeni gland formasyonu emb-



Şekil 4. Prostatın zonal anatomisinin koronal kesitten görünümü (18).

riyonik dönem dışında nadir olarak görülmektedir. Glandlar, bu formasyonla belirli bir alanda sıkıca paketlenmiş olurlar. Yen oluşmuş glandlar üretra mukozası altında sırt sırta vererek paketler halinde yerleşmişlerdir.

BPH gelişiminin ilk 20 yılında nodüllerin sayısı artarken, büyümeleri daha yavaş; sonraki fazda nodüllerin büyüklüğü artar. İlk fazda glandüler nodüllerin boyutları stromal nodüllerden daha büyüktür. Sonraki fazdaysa stromal nodüller büyümeye devam ederken, glandüler nodüller büyümmezler. Küçük boyuttaki prostatlarda fibromusküler stroma daha çokken, daha büyük hacimli prostatlarda epitelyal nodüller daha fazladır.

Epitelyal stromal hücrelerin oranından bağımsız olarak prostatik düz kas, glandın hacminin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (52). Her ne kadar prostatik düz kasların konumsal düzenlenmesi güç oluşturmak için uygun olmasa da, prostatik dokudaki aktif ve pasif güçlerin BPH patofizyolojisindeki rolü hakkında şüphe bulunmamaktadır. Stromal, epitelyal hücreler ve ESM'deki elastik yapıların düz kas kontraksiyonundan bağımsız olarak pasif doku gerilimine katkıları bilinmektedir. Adrenerjik sinir sisteminin uyarılması prostatik üretral dirençte artışla sonuçlanmış olsa da, prostattaki pasif doku gerilimine bir etkisi olmamaktadır. Normal prostat dokusunda stroma/epitel oranı 2/1 iken BPH'da 5/1'dir. İnsan prostat dokusunda en yoğun bulunan adreno reseptör alt tipleri %63 ile α_{1A} , %31 ile α_{1D} ve %6 ile α_{1B} 'dir. BPH'da ise reseptör alt tiplerinin oranı sırasıyla %85, %14 ve %1'dir. Adrenerjik sistem haricinde endotelin, kallikrein-kanin ve fosfodiesteraz (PDE) tip 4 ve 5 de prostatik düz kas kontraksiyonuna etkili olabilir. Özellikle PDE5 inhibitörlerinin AÜSS ve erektil disfonksiyonlu erkeklerde başarılı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (53, 54). Otonomik sinir sistemi aşırı aktivitesi de AÜSS şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, BPH'lı olgularda mesane çıkımındaki toplam üretra basıncının %40'nı dinamik komponent olan adrenerjik tonus ve %53'nü statik komponent olan hiperplazik prostat dokusu oluşturmaktadır.

Moleküler Çalışmalar:

Çeşitli transjenik, *knock-out* ve *knock-in* fare modellerinin kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Prostat spesifik 15-LOX-2 transjenik fare modeli, ARR2PB başlatıcı kullanılarak üretilmiştir (55). Böylece hedeflenmiş 15-LOX-2 veya 15-LOX-2sv-b ekspresyonu sağlanarak araşidonik asit metabolize edici aktivitesi olmayan fareler elde edilmiştir. Bu manipülasyon sonucu, yaşa bağlı olarak ıslak ağırlığı artan ve baskın şekilde epitelyal hiperplazili prostat elde edilmiştir. Fare prostatında PPAR- γ *knock-out* olması prostatın boyutlarında artan epitelyal hiperplaziye bağlı büyümeye neden olmuştur (56). Bir başka çalışmada enflamasyon varlığında prostatta musküler ve kollajen hipertrofisi olduğu gösterilmiştir (57).

Mesanenin Obstrüksiyona Verdiği Yanıt:

Mesanenin obstrüksiyona adapte olarak cevap verir. BPH'ye bağlı AÜSS direk çıkım obstrüksiyonundan ziyade obstrüksiyonun mesanede meydana getirdiği fonksiyon bozukluklarındandır. Hastaların üçte birinde obstrüksiyon cerrahi olarak ortadan kaldırılrsa bile işeme disfonksiyonu ve depolama semptomları devam etmektedir. Obstrüksiyon mesanede iki temel fonksiyon bozukluğuna sebep olur: Birinci değişiklik sık işeme ve sıkışmaya neden olan detrüsor instabilitesi veya azalmış kompliyanstır. İkinci değişiklik idrar akım gücünde azalmaya ve kesik kesik işemeye, idrara başlamada güçlüğü, rezidü idrar miktarının fazla olmasına neden olan detrüsor kontraktilesinin azalmasıdır. BPH'ye bağlı akut idrar retansiyonu, detrüsor kontraktilesinin azalmasından daha çok enfeksiyon gibi obstrüksiyonu akut olarak artıran nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar.

Hayvan çalışmalarında detrüsorun obstrüksiyona ilk cevabının düz kas hipertrofisi olduğu saptanmıştır. Mesanede görülen trabekülasyonlar kollajen artışı sonucu gelişmektedir. İlk başta bu hipertrofi artmış mesane basıncına karşı idrar akımını devam ettirmek için bir cevap gibi görünse de, devam eden obstrüksiyonla düz kas

içerisinde intrasellüler ve ekstrasellüler değişiklikler meydana gelip, kontraktilite bozukluklarına ve detrüroda instabiliteye sebep olmaktadır. Ayrıca obstrüksiyon, nöral-detrüsor cevabın değişmesine neden olmaktadır. Özellikle yaşlı sıçanlarda miksiyonun nöral kontrol mekanizmasının bozulmasıyla mesane kontraktilitesinin zayıfladığı, işeme duyusunda değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Obstrüksiyonun dışında yaşlanmaya bağlı olarak mesane fonksiyonlarında, histolojisinde, hücresel fonksiyonlarında değişiklikler olmaktadır. Hayvan modellerinde ateroskleroz, kronik mesane iskemisi ve hipoksinin mesane patolojisine etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Bunun dışında, metabolik sendromun ve artmış göbük çevresinin BPH ve AÜSS ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Doğal Seyir:

Bir hastalığın doğal seyri tedavi edilmediğinde zamanla nasıl ilerlediğini göstermektedir. BPH için doğal seyirde son nokta semptomların çok şiddetli hale gelmesi, mesane disfonksiyonu, çok şiddetli mesane çıkım obstrüksiyonu, akut üriner retansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, ürosepsis, kronik böbrek yetmezliği, mesane taşları, inkontinans ve hematuridir. BPH'nın doğal seyri hastalığın genel bir tanımı olmamasından ve bu konuda yapılmış yeterli çalışma yokluğundan kesin olarak anlaşılamamıştır.

Bir hastalığın doğal seyri, uzun dönemli tedavi çalışmalarının plasebo kollarından yapılan yorumlarla ortaya konulabilir. Fakat bu durumda da sadece tanı konulmuş hastalar üzerinden yorum yapma durumunda kalınması, elde edilecek sonuçları etkileyecektir. BPH'nın doğal seyriyle ilgili yorum yapılabilecek en kapsamlı çalışmalardan biri *Olmstead County Study of Urinary Symptoms and Health Status*'tur. 1996 yılında başlayan bu araştırmada Olmstead'da yaşayan 40-79 yaş arasındaki 2.115 erkek 12 yıl boyunca takip edilmiş ve elde edilen verilerden birçok çalışma çıkarılmıştır. Bu çalışma, BPH'nın yaşa bağlı ve progresif bir hastalık olduğuna kanıt olan en önemli veridir. Çalışma başlangıcında 40-49 yaş arası erkeklerin %29'unda orta-şiddetli derecede AÜSS tespit edil-

mişken, 70-79 yaş arasında bu oran %46'dır (58). İdrar akım hızları değerlendirildiğinde, ortalama akım hızının yıllık %2, 1'lik düşüşle 21, 2 ml/s'den 14, 2 ml/s'ye düştüğü görülmüştür (59). Bu çalışma popülasyonundan random olarak seçilenlere, çalışma başlangıcında ve 6 yıl sonra transrektal ultrasonografi yapılmış ve prostat hacminin yılda ortalama %1, 9 arttığı tespit edilmiştir (60). Çalışma başlangıcında prostat hacmi büyük olanlarda hacim artışının daha çok olduğu görülmüştür. Büyüme hızı prostat hacmi >30 ml olanlarda %2, 2 iken ≤30 ml olanlarda %1, 7'dir. AÜSS'nin değişimi incelendiğindeyse, 42 aylık bir süreçte Uluslararası Prostat Semptom Skoru'na (IPSS) göre hafif derecede semptomu olan erkeklerin %22'si orta derecede semptom skoruna ilerlemiştir (61). Kırklı yaşlardaki erkeklerin IPSS skor artışı 0, 05 ve altmışlı yaşlarda 0, 44 olup tüm yaş gruplarında yıllık ortalama semptom skoru artışı da 0, 18 puan olmuştur. Bütün hasta kategorileri değerlendirildiğinde, tüm yaşlarda semptom skoru artışı olmuş ve en yüksek artış da 60-69 yaş arasında saptanmıştır. Akut üriner retansiyon insidansı 4 yıllık süreçte %2, 7'dir (Tablo-2) (62). Ellili yaşlarda %1 ve 70 yaşın üstünde %9'dur. Bu kadar önemli sonuçlar veren Olmstead çalışması, yine de genel popülasyonu tam olarak yansıtmamaktadır (63). Orta sınıf, beyaz ve sağlık imkanlarına kolayca ulaşma imkânı bulan Amerikalı erkeklerden elde edilen sonuçları sunmaktadır. Ayrıca 80 yaş üstündekilerin çalışma dışında tutuluş olması yüksek risk grubunda olan bu hastaların değerlendirmemesine neden olmuştur.

Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) çalışması BPH'lı erkeklerde günümüze kadar yapılmış en uzun süreli plasebo kontrollü çalışmadır (38). Orta ve şiddetli derecede AÜSS'si olan 3.047 hasta 4, 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmanın önemli bir noktası, dahil edilme kriterlerinde prostat volümü için bir sınır olmamasıdır. Bu nedenle plasebo kolu orta derecede şiddetli AÜSS'si ve azalmış tepe üriner akım hızı olan erkeklerin doğal seyrinin nasıl olduğunun anlaşılmasını sağlamaktadır. BPH progresyonu IPSS'de 4 puanlık artış veya akut üriner retansiyon, kronik böbrek yetmezliği, sosyal olarak kabul

TABLO 2. BPH'nın doğal seyrini anlamada en çok faydalanılan çalışmaların verileri

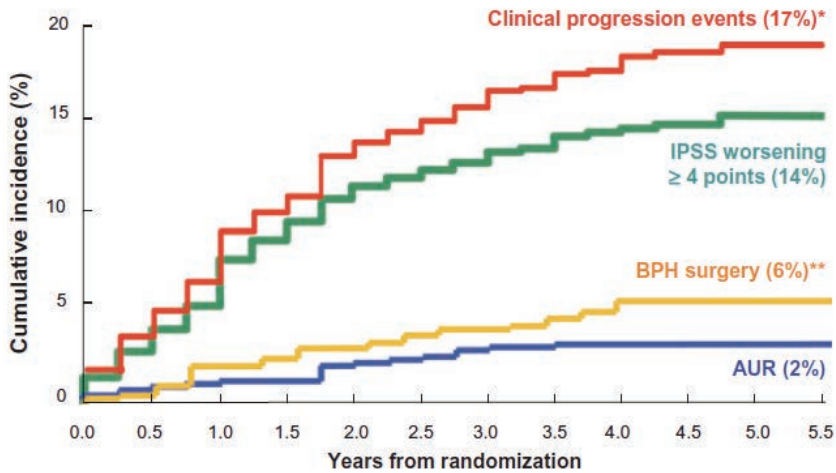
	Olmstead	MTOPS	PLESS	ALTESS
IPSS'te ≥ 4 artış	%9, 7	%14	Veri yok	%16, 8
AUR	%2, 7	%2	%7	%2, 2
BPH nedenli cerrahi	%3	%5	%10	%6, 5

edilemeyecek inkontinans, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu veya ürosepsis görülmesi olarak kabul edilmiştir. Dört buçuk yıllık takip sonuçlarına göre, genel progresyon oranı (progresyon için kabul edilen tanımlar/100 hasta-yıl) plasebo kolunda 4, 5'tir (Şekil-4). IPSS'de 4 ve daha üstünde puanla semptomların şiddetlenmesinin kümülatif insidansı %14'tür (Tablo-2). Prostat hacmi plasebo grubunda takip süresince medyan %24 oranında artmıştır. MTOPS'a göre klinik BPH'si olanlarda akut üriner retansiyon gelişme riski daha yüksektir. Bu sonuçlar Olmstead çalışmasından elde edilen sonuçlarla da uyumludur (62). Olmstead çalışmasında akut üriner retansiyon için kümülatif insidans oranı 6, 8/1000 hasta-yıl olarak bulunmuştur. Çalışma başındaki yaş, semptom şiddeti ve tepe akım hızı akut üriner retansiyon için risk faktörleridir. Sonuç olarak Olmstead çalışmasından elde edilen bilgilere göre 60 yaşındaki bir

erkeğin 70 yaşında akut üriner retansiyona girme riski %13, 7'dir.

Prostat hacminden başka prostat spesifik antijen (PSA) de akut üriner retansiyon gelişim riskini ön görmemizde yardımcı olabilmektedir (64). PSA'sı 3, 3 ng/ml ve üstünde olanlarda 4 yılda akut üriner retansiyon gelişme riski %19,9'dur. Akut üriner retansiyon riskini değerlendiren bir başka çalışmada 45-83 yaş arasında 6. 100 Amerikalı sağlık çalışanı 3 yıl boyunca takip edilmiştir (65). Bu çalışmanın sonuçlarına göre üç yıllık dönemde akut üriner retansiyon insidansı %1'dir. 40-49 yaş arasındaki erkeklerde insidans %0,2 iken 80 yaş üstünde %3,1'dir.

BPH'nin doğal seyrini anlamamızda yardımcı olabilecek bir diğer önemli çalışma da, çift-kör, plasebo kontrollü *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study* verilerinden elde edilmiş çalışmadır (PLESS) (66, 67). Ortalama yaşları 64 ve orta ve şid-



Şekil 5. MTOPS çalışmasında plasebo kolunda zamana göre BPH progresyonunun kümülatif insidansı (38).

detli AÜSS'si olan 3.040 erkek 4 yıl takip edilmiştir. Başlangıçtaki ortalama prostat hacmi 55 ml olan hastalarda prostat hacminde her yıl ortalama %14 büyüme olduğu saptanmıştır. Plasebo kolunda ortalama akut üriner retansiyon insidansı %7 ve BPH nedenli cerrahi insidansı %10'dur (Tablo-2).

Alfuzosin 10 mg Once Daily Long-Term Efficacy and Safety Study (ALTESS) en yüksek hasta sayısına sahip ikinci çalışmadır (68). Fakat takip süresi 2 yıldır ve içerdiği hastalar 55 yaş üstünde, orta şiddetli derecede AÜSS'li, tepe akım hızları 5-12 ml/s arasında, parmakla rektal muayeneyle tespit edilmiş prostat hacimleri 30 ml ve üzerinde ve çalışma başlangıcındaki PSA'ları 1, 4-10 ng/ml arasında olan ve buna bağlı olarak BPH progresyonu ile ilgili problemler gelişme olasılığı açısından yüksek risk grubundadırlar. Hastaların %22, 1'inde iki yıllık takipte en az bir tane BPH progresyonunu gösteren semptom kötüleşmesi gibi problem ortaya çıkmıştır. Akut üriner retansiyonun ve BPH için cerrahi girişimin kümülatif insidansı sırasıyla %2, 2 ve %6, 5'tir (Tablo-2).

Tanı:

BPH'ye bağlı olarak gelişen benign prostatik büyüme sekonder gelişen AÜSS'nin başlangıç değerlendirmesinde diğer etiyolojik faktörleri dışlayabilmek için hem 2014 yılında gözden geçirilmiş Amerikan Üroloji Derneği hem de 2017 yılında yenilenmiş Avrupa Üroloji Derneği tanı ve tedavi kılavuzlarına göre detaylı anamnez alınmalıdır.

Anamnez sonrasında kapsamlı bir fizik muayene ve dijital rektal muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede suprapubik alan, dış genital organlar ve alt ekstremiteler değerlendirilir. Fizik muayene ile AÜSS'ye neden olabilecek mevcut bir nörolojik bir hastalık, noktürnal poliüriye yol açabilecek kalp rahatsızlığı, idrar akımında azalma yaratabilecek meatal stenoz ve palpabl prostat kanseri tespit edilmeye çalışılır. DRM hem prostatın büyüklüğü hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayıp tedaviyi şekillendirmemize yardımcı olduğu gibi, hem de prostat kanseri gibi tedavi stratejisini değiştirebilecek bir patolojiyi tespitinde yardım ettiği için özellikle önerilmektedir. Özellikle 30 ml'den

büyük prostatlarda DRM ile saptanan prostat hacminin transrektal ultrasonla saptanandan daha küçük olarak tahmin edildiği gösterilmiştir. Buna rağmen basit bir DRM ile prostatın 50 ml'den büyük mü küçük mü olduğu hakkında kolayca fikir sahibi olunabilir. Palpe edilebilen nodül, sertlik ve asimetri gibi şüpheli DRM bulgusu olan hastaların yaklaşık üçte birinde prostat kanseri tanısı konulduğu unutulmamalıdır. Sonuçta DRM BPH'li hastaların değerlendirilmesinde çok önemlidir. DRM hem tanı aşamasında hem de tedavi sonrası takipte mutlaka önerilmektedir.

IPSS, mevcut AÜSS'nin derecesini, yaşam kalitesini ne derece etkilediğini göstermede, tedaviyi planlamada ve tedavi sonrası takipte oldukça kullanışlıdır. Semptom skorları yorumlarken hastanın yaşı ve sosyo-kültürel durumuna dikkat edilmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda teste gösterilecek uyum daha zor olduğundan, daha az kullanışlı olduğu unutulmamalıdır. 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. Semptom skoru 0-7 arasında olanlar hafif, 8-19 arasında olanlar orta derecede ve 20-35 arasında olanlar ise ileri derecede AÜSS olarak sınıflandırılmaktadır. IPSS'ten başka Uluslararası İnkontinans Derneğinin Erkek Sorgulama Formu'ndan türetilmiş, noktüri ve aşırı aktif mesane alanlarını da sorgulayan 13 soruluk Uluslararası Konsültasyon İnkontinans Anketi de bulunmaktadır. Bu ölçekle, her semptomun sıkıntı derecesi ölçülebilmektedir.

Özellikle noktüri ve depolama semptomları olan hastalarda en az 3 günlük sıklık-hacim çizelgesi veya işeme günlüğü tanı için çok değerli bilgiler sağlayabilir. Eğer 24 saatlik idrar çıkımı 3 litreden fazla ise bu poliüri ve 24 saatlik idrarın üçte birinden fazlası gece üretiliyorsa bu durum da noktürnal poliüri olarak tanımlanır.

Laboratuvar tetkiki olarak idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, kontrolsüz diyabetes mellitus gibi durumların tespit edilebilmesi için tam idrar analizi ile başlanır. Literatürde başlangıç tetkiki olarak kullanılmasını gerektirecek kadar kuvvetli kanıt bulunamasa da, ucuz ve kolay ulaşılabilir

bir test olduğu için ve idrar yolu enfeksiyonu ile mesane kanseri gibi depolama semptomlarına neden diğer sebepleri ortaya çıkarabileceği için başlangıç laboratuvar tetkiki olarak önerilebilir. Böbrek fonksiyonu serum kreatinin düzeyi veya hesaplanmış glomerular filtrasyon oranı (eGFR) ile değerlendirilir. Bu değerlendirme özellikle öykü ve fizik muayenede böbrek yetmezliğinden şüphelenildiğinde, hidronefroz varlığında veya AÜSS için cerrahi tedavi planlandığında önerilmektedir. Orta ve şiddetli derecede AÜSS'li olanlarda maksimal idrar akım hızıyla eGFR arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

PSA, prostat epitelinde salgılanan kallikrein benzeri bir enzimdir. Prostat kanseri tanısı konulduğunda tedaviyi değiştirecek veya BPH progresyon riski bulunan hastalarda karar vermeyi değiştirecekse serum PSA düzeylerine bakılır. Yaş, prostat boyutu, prostatit, prostat kanseri ve transüretal girişimler serum PSA düzeyini etkileyebilmektedir. Serum PSA düzeyi hem prostat boyutu ile korelasyon gösterir hem de BPH'nin progresyonu hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Prostat hacminin 40 ml'den büyük olduğu 50, 60 ve 70'li yaşlardaki BPH'lilerde PSA değerlerinin sırasıyla 1, 6 ng/ml, 2 ng/ml ve 2, 3 ng/ml'den büyük olması durumunda PSA, prostat büyüklüğünü %70 özgüllük ve %65-70 duyarlılıkla gösterebilmektedir. PSA değerinin 1, 5 ng/ml olması, 30 ml'nin üzerindeki prostat hacmini %78 oranında pozitif öngörmektedir. Toplam ve serbest PSA formları da TRUS'la ölçülen prostat büyüklüğünü %20'lik bir farkla olguların %90'unda öngörebilmektedir.

İdrar akım hızı ölçümü temel parametreleri maksimal akım hızı ve işeme paterni olan ürodinamik bir testtir. Herhangi bir tedavi uygulanacak hastalara tedavinin etkisini değerlendirebilmek için mutlaka yapılmalıdır. İdrar akım hızı ölçümü ve mesanede kalan idrar tayini mesane çıkım obstrüksiyonu, üretra darlığı ve kötü detrüsor kasılma kabiliyeti gibi durumların ayrıntılı tanısında kullanılabilecek invazif olmayan isteğe bağlı tetkikler arasındadır. Test yapılırken işenen idrar miktarının 150 ml'nin üzerinde olması gerekmektedir. İdrar akım hızı ölçümünde düşük akım hızı ve

artmış işeme sonrası geride kalan idrar mesane çıkım obstrüksiyonunu destekler. Yüksek miktarda geride kalan idrar hacmi izlem ve tıbbi tedavi için kontrendikasyon olarak düşünülmesine de, izlem önerilen veya medikal tedavi başlanan hastaların sonuçlarının iyi olmayacağını düşündürmektedir. Yüksek miktarda geride kalan idrar hacmi bunun dışında mesane taşı oluşumu ve idrar yolu enfeksiyonu için de risk faktörüdür.

Dolum sistometrisi ve basınç-akım çalışması BPH tansında arada kalınan durumlarda kullanılabilecek ürodinamik testlerdir. Elli 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 geride kalan idrar hacmi 300 ml'nin üstünde olanlarda ve bir önceki invazif tedaviden sonra halen semptomları düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavi düşünülüyorsa ürodinamik çalışma yapılmalıdır.

Üst üriner sistem görüntülenmesi rutin olarak önerilmemektedir. Fazla miktarda geride kalmış idrar, hematüri veya üriner sistem taş hastalığı öyküsü olanlarda üst üriner sistem görüntülenmesi için ultrasonografi önerilmektedir. Eğer medikal tedavide ilaç seçimine yardımcı olacaksa ya da cerrahi tedavi uygulanacaksa transabdominal veya transrektal ultrason ile prostat hacminin ölçümü önerilir.

Hematüri, mesane tümörü ve üretra darlığı hikayesi veya mesane tümörü için risk faktörü olan hastalarda sistoskopi başvurulacak değerlendirme yöntemidir. Prostata yönelik cerrahi girişim öncesinde sistoskopik değerlendirme ile mesanede ek bir patoloji olmadığını göstermek önerilir.

Sonuç olarak BPH nedenli AÜSS olan hastaların tanısında:

- Detaylı anamnez mutlaka alınmalı
- Yaşam kalitesi ile ilgili soruları da içeren IPSS hem tanıda hem de tedavinin takibinde kullanılmalı
- DRM'yi de içeren fizik muayene yapılmalı
- Tam idrar tahlili
- Klinik şüphe varlığına böbrek fonksiyon testleri istenilmeli
- Serum PSA ölçümü prostat kanseri tanısı ko-

nulduğunda tedaviyi değiştirecek veya BPH progresyon riski olan hastalarda karar vermede yardımcı olacaksa istenmeli

- Geride kalan idrar hacmi ölçülmeli
- İdrar akım hızı ölçümü ilk değerlendirmede veya tedavi öncesi değerlendirmede yapılmalı
- Fazla miktarda geride kalmış idrar, hematüri veya üriner sistem taş hastalığı öyküsü olanlarda üst üriner sistem görüntülenmesi yapılmalı
- Elli 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 geride kalan idrar hacmi 300 ml'nin üstünde olanlarda ve bir önceki invazif tedaviden sonra halen semptomları düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavi düşünülüyorsa yapılmalı

Kaynaklar

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of urology*. 1984 Sep;132(3):474-9. PubMed PMID: 6206240. Epub 1984/09/01. eng.
2. 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) http://uroweb.org/wp-content/uploads/16-Male-Sexual-Dysfunction_2017_web.pdf; 2017 [cited 2017 10.06.2017].
3. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*. 2016 Aug;43(3):279-88. PubMed PMID: 27476121. Pubmed Central PMCID: PMC4968575. Epub 2016/08/01. eng.
4. Cunha GR, Chung LW, Shannon JM, Taguchi O, Fujii H. Hormone-induced morphogenesis and growth: role of mesenchymal-epithelial interactions. Recent progress in hormone research. 1983;39:559-98. PubMed PMID: 6314450. Epub 1983/01/01. eng.
5. Isaacs JT. Prostate stem cells and benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 2008 Jun 15;68(9):1025-34. PubMed PMID: 18386293. Pubmed Central PMCID: PMC3350783. Epub 2008/04/04. eng.
6. Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Human pathology*. 1996 Jul;27(7):668-75. PubMed PMID: 8698310. Epub 1996/07/01. eng.
7. Anglin IE, Glassman DT, Kyprianou N. Induction of prostate apoptosis by alpha1-adrenoceptor antagonists: mechanistic significance of the quinazoline component. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2002;5(2):88-95. PubMed PMID: 12496995. Epub 2002/12/24. eng.
8. Barrack ER, Berry SJ. DNA synthesis in the canine prostate: effects of androgen and estrogen treatment. *The Prostate*. 1987;10(1):45-56. PubMed PMID: 2434936. Epub 1987/01/01. eng.
9. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate Supplement*. 1989;2:33-50. PubMed PMID: 2482772. Epub 1989/01/01. eng.
10. McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *British journal of urology*. 1995 Jul;76 Suppl 1:5-10. PubMed PMID: 7544215. Epub 1995/07/01. eng.
11. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *The Journal of clinical investigation*. 1993 Aug;92(2):903-10. PubMed PMID: 7688765. Pubmed Central PMCID: PMC294929. Epub 1993/08/01. eng.
12. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase 2 in prostate disease. *The Journal of urology*. 1994 Aug;152(2 Pt 1):433-7. PubMed PMID: 7516976. Epub 1994/08/01. eng.
13. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 2004 Oct 01;61(2):124-31. PubMed PMID: 15305335. Epub 2004/08/12. eng.
14. Marberger M, Roehrborn CG, Marks LS, Wilson T, Rittmaster RS. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 Apr;91(4):1323-8. PubMed PMID: 16434455. Epub 2006/01/26. eng.
15. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *The Prostate*. 1984;5(5):545-57. PubMed PMID: 6483690. Epub 1984/01/01. eng.
16. Kyprianou N, Isaacs JT. Expression of transforming growth factor-beta in the rat ventral prostate during castration-induced programmed cell death. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 1989 Oct;3(10):1515-22. PubMed PMID: 2608047. Epub 1989/10/01. eng.
17. Martikainen P, Kyprianou N, Isaacs JT. Effect of transforming growth factor-beta 1 on proliferation and death of rat prostatic cells. *Endocrinology*. 1990 Dec;127(6):2963-8. PubMed PMID: 2249636. Epub 1990/12/01. eng.

18. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International journal of impotence research*. 2008 Dec;20 Suppl 3:S11-8. PubMed PMID: 19002119. Epub 2008/11/13. eng.
19. Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI, Horton R, Walsh PC. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1991 Feb;145(2):405-9. PubMed PMID: 1703242. Epub 1991/02/01. eng.
20. Nicholson TM, Ricke EA, Marker PC, Miano JM, Mayer RD, Timms BG, et al. Testosterone and 17beta-estradiol induce glandular prostatic growth, bladder outlet obstruction, and voiding dysfunction in male mice. *Endocrinology*. 2012 Nov;153(11):5556-65. PubMed PMID: 22948219. Pubmed Central PMCID: PMC3473198. Epub 2012/09/06. eng.
21. Prins GS, Marmor M, Woodham C, Chang W, Kuiper G, Gustafsson JA, et al. Estrogen receptor-beta messenger ribonucleic acid ontogeny in the prostate of normal and neonatally estrogenized rats. *Endocrinology*. 1998 Mar;139(3):874-83. PubMed PMID: 9492016. Epub 1998/03/10. eng.
22. Smith P, Rhodes NP, Ke Y, Foster CS. Modulating effect of estrogen and testosterone on prostatic stromal cell phenotype differentiation induced by noradrenaline and doxazosin. *The Prostate*. 2000 Jul 01;44(2):111-7. PubMed PMID: 10881020. Epub 2000/07/06. eng.
23. Tenniswood M. Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: an hypothesis. *The Prostate*. 1986;9(4):375-85. PubMed PMID: 3786257. Epub 1986/01/01. eng.
24. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Insight into etiology*. *The Urologic clinics of North America*. 1990 Aug;17(3):477-86. PubMed PMID: 1695776. Epub 1990/08/01. eng.
25. McKeehan WL, Adams PS. Heparin-binding growth factor/prostatropin attenuates inhibition of rat prostate tumor epithelial cell growth by transforming growth factor type beta. *In vitro cellular & developmental biology : journal of the Tissue Culture Association*. 1988 Mar;24(3):243-6. PubMed PMID: 3162454. Epub 1988/03/01. eng.
26. Kundu SD, Kim IY, Yang T, Doglio L, Lang S, Zhang X, et al. Absence of proximal duct apoptosis in the ventral prostate of transgenic mice carrying the C3(1)-TGF-beta type II dominant negative receptor. *The Prostate*. 2000 May 01;43(2):118-24. PubMed PMID: 10754527. Epub 2001/02/07. eng.
27. Rennie PS, Bruchofsky N, Goldenberg SL. Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the prostate. *American journal of clinical oncology*. 1988;11 Suppl 2:S13-7. PubMed PMID: 3071950. Epub 1988/01/01. eng.
28. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1784-91. PubMed PMID: 15540721. Epub 2004/11/16. eng.
29. Peehl DM, Cohen P, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor system in the prostate. *World journal of urology*. 1995;13(5):306-11. PubMed PMID: 8581002. Epub 1995/01/01. eng.
30. Cohen P, Nunn SE, Peehl DM. Transforming growth factor-beta induces growth inhibition and IGF-binding protein-3 production in prostatic stromal cells: abnormalities in cells cultured from benign prostatic hyperplasia tissues. *The Journal of endocrinology*. 2000 Feb;164(2):215-23. PubMed PMID: 10657857. Epub 2000/02/05. eng.
31. Wilding G, Zugmeier G, Knabbe C, Flanders K, Gelmann E. Differential effects of transforming growth factor beta on human prostate cancer cells in vitro. *Molecular and cellular endocrinology*. 1989 Mar;62(1):79-87. PubMed PMID: 2545487. Epub 1989/03/01. eng.
32. Story MT, Hopp KA, Meier DA, Begun FP, Lawson RK. Influence of transforming growth factor beta 1 and other growth factors on basic fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. *The Prostate*. 1993;22(3):183-97. PubMed PMID: 7683814. Epub 1993/01/01. eng.
33. Begun FP, Story MT, Hopp KA, Shapiro E, Lawson RK. Regional concentration of basic fibroblast growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. *The Journal of urology*. 1995 Mar;153(3 Pt 1):839-43. PubMed PMID: 7532239. Epub 1995/03/01. eng.
34. Konno-Takahashi N, Takeuchi T, Shimizu T, Nishimatsu H, Fukuhara H, Kamijo T, et al. Engineered IGF-I expression induces glandular enlargement in the murine prostate. *The Journal of endocrinology*. 2003 Jun;177(3):389-98. PubMed PMID: 12773119. Epub 2003/05/30. eng.
35. Monti S, Di Silverio F, Iraci R, Martini C, Lanzara S, Falasca P, 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Apr;86(4):1700-6. PubMed PMID: 11297606. Epub 2001/04/12. eng.
36. Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer. *Blood pressure*. 2004;13(1):47-55. PubMed PMID: 15083641. Epub 2004/04/16. eng.
37. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel HU, Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary

- tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2000 Jun;163(6):1725-9. PubMed PMID: 10799169. Epub 2000/05/08. eng.
38. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *The New England journal of medicine*. 2003 Dec 18;349(25):2387-98. PubMed PMID: 14681504. Epub 2003/12/19. eng.
 39. Austin DC, Strand DW, Love HL, Franco OE, Jang A, Grabowska MM, et al. NF-kappaB and androgen receptor variant expression correlate with human BPH progression. *The Prostate*. 2016 Apr;76(5):491-511. PubMed PMID: 26709083. Pubmed Central PMCID: PMC4763342. Epub 2015/12/29. eng.
 40. Theyer G, Kramer G, Assmann I, Sherwood E, Preinfalk W, Marberger M, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1992 Jan;66(1):96-107. PubMed PMID: 1370561. Epub 1992/01/01. eng.
 41. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *The Prostate*. 2002 Jun 01;52(1):43-58. PubMed PMID: 11992619. Epub 2002/05/07. eng.
 42. Steiner GE, Newman ME, Paikl D, Stix U, Memaran-Dagda N, Lee C, et al. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *The Prostate*. 2003 Aug 01;56(3):171-82. PubMed PMID: 12772186. Epub 2003/05/29. eng.
 43. Steiner GE, Stix U, Handisurya A, Willheim M, Haitel A, Reithmayr F, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 2003 Aug;83(8):1131-46. PubMed PMID: 12920242. Epub 2003/08/16. eng.
 44. Castro P, Xia C, Gomez L, Lamb DJ, Ittmann M. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 2004 Jul 01;60(2):153-9. PubMed PMID: 15162381. Epub 2004/05/27. eng.
 45. 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 Nov;44(5):646-50. PubMed PMID: 7526523. Epub 1994/11/01. eng.
 46. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1994 Jul;152(1):115-9. PubMed PMID: 7515446. Epub 1994/07/01. eng.
 47. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, Girman CJ, Chute CG, Guess HA, et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. *American journal of epidemiology*. 1995 Nov 01;142(9):965-73. PubMed PMID: 7572978. Epub 1995/11/01. eng.
 48. Dalton DP, Lee C, Huprikar S, Chmiel JS, Grayhack JT. Non-androgenic role of testis in enhancing ventral prostate growth in rats. *The Prostate*. 1990;16(3):225-33. PubMed PMID: 2109857. Epub 1990/01/01. eng.
 49. Sutkowski DM, Kasjanski RZ, Sensibar JA, Ney KG, Lim DJ, Kozlowski JM, et al. Effect of spermatocele fluid on growth of human prostatic cells in culture. *Journal of andrology*. 1993 Jul-Aug;14(4):233-9. PubMed PMID: 8226302. Epub 1993/07/01. eng.
 50. Wennbo H, Kindblom J, Isaksson OG, Tornell J. Transgenic mice overexpressing the prolactin gene develop dramatic enlargement of the prostate gland. *Endocrinology*. 1997 Oct;138(10):4410-5. PubMed PMID: 9322957. Epub 1997/10/10. eng.
 51. Steiner MS, Couch RC, Raghov S, Stauffer D. The chimpanzee as a model of human benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 1999 Oct;162(4):1454-61. PubMed PMID: 10492237. Epub 1999/09/24. eng.
 52. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *The Journal of urology*. 1992 May;147(5):1293-7. PubMed PMID: 1373778. Epub 1992/05/01. eng.
 53. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr., Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *The Journal of urology*. 2007 Mar;177(3):1071-7. PubMed PMID: 17296414. Epub 2007/02/14. eng.
 54. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *The Journal of urology*. 2008 Oct;180(4):1228-34. PubMed PMID: 18722631. Epub 2008/08/30. eng.

55. Suraneni MV, Schneider-Broussard R, Moore JR, Davis TC, Maldonado CJ, Li H, et al. Transgenic expression of 15-lipoxygenase 2 (15-LOX2) in mouse prostate leads to hyperplasia and cell senescence. *Oncogene*. 2010 Jul 29;29(30):4261-75. PubMed PMID: 20514017. Pubmed Central PMCID: PMC3042242. Epub 2010/06/02. eng.
56. Jiang M, Fernandez S, Jerome WG, He Y, Yu X, Cai H, et al. Disruption of PPARgamma signaling results in mouse prostatic intraepithelial neoplasia involving active autophagy. *Cell death and differentiation*. 2010 Mar;17(3):469-81. PubMed PMID: 19834493. Pubmed Central PMCID: PMC2821953. Epub 2009/10/17. eng.
57. Ribeiro DL, Caldeira EJ, Candido EM, Manzato AJ, Taboga SR, Cagnon VH. Prostatic stromal micro-environment and experimental diabetes. *European journal of histochemistry : EJH*. 2006 Jan-Mar;50(1):51-60. PubMed PMID: 16584985. Epub 2006/04/06. eng.
58. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *The Journal of urology*. 1993 Jul;150(1):85-9. PubMed PMID: 7685427. Epub 1993/07/01. eng.
59. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. *The Journal of urology*. 2000 Jan;163(1):107-13. PubMed PMID: 10604326. Epub 1999/12/22. eng.
60. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, Roberts RO, Guess HA, Lieber MM. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *The Journal of urology*. 1999 Apr;161(4):1174-9. PubMed PMID: 10081864. Epub 1999/03/19. eng.
61. 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. *The Journal of urology*. 1996 Feb;155(2):595-600. PubMed PMID: 8558668. Epub 1996/02/01. eng.
62. 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.
63. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU international*. 2006 Apr;97 Suppl 2:3-6; discussion 21-2. PubMed PMID: 16507045. Epub 2006/03/02. eng.
64. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993 Aug 18;270(7):860-4. PubMed PMID: 7688054. Epub 1993/08/18. eng.
65. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *The Journal of urology*. 1999 Aug;162(2):376-82. PubMed PMID: 10411042. Epub 1999/07/20. eng.
66. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998 Feb 26;338(9):557-63. PubMed PMID: 9475762. Epub 1998/02/26. eng.
67. Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, Rigby OF, Sullivan M, Bracken RB, 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 Oct;54(4):670-8. PubMed PMID: 10510926. Epub 1999/10/08. eng.
68. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU international*. 2006 Apr;97(4):734-41. PubMed PMID: 16536764. Epub 2006/03/16. eng.

Benign Prostat Hiperplazisinde Medikal Tedavi

37

Ramazan AŞCI

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomlar olarak üç gruba ayrılır. AÜSS mesane disfonksiyonu (aşırı aktif mesane) ve infravezikal obstrüksiyonlara (BPH gibi) bağlı olabileceği gibi alt üriner sistemin nöropatik hastalıklarına da bağlı gelişir. İdrar üretiminin arttığı durumlar (diürez), ürotelyal patolojiler (sistit, taş, kanser), pelvik ağrı/interstisyel sistit sendromları da AÜSS'ye yol açmaktadır. Dolayısı ile erkeklerde AÜSS organ spesifik değildir (Şekil 1).

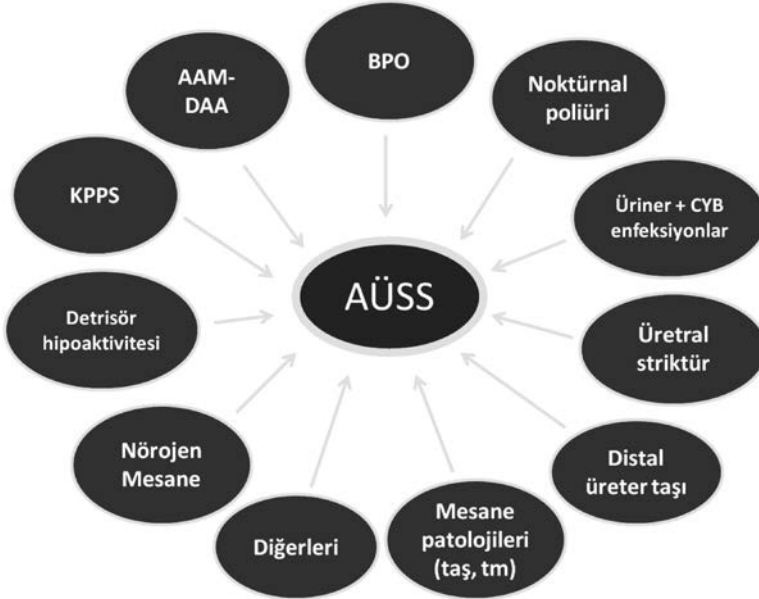
Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik bir tanımdır ve erkeklerdeki BPH'ye bağlı AÜSS'yi tanımlamada diğer patolojilerden ayırım için klinik BPH deyimi kullanılmıştır. AÜSS terimi etioloji, cins, yaş ve hastalıklara özgü olmayan semptomlar bütünüdür.

Deneysel, epidemiyolojik ve klinik veriler AÜSS'nin-özellikle depolama semptomlarının-multifaktöryel kaynaklı olduğunu göstermektedir.

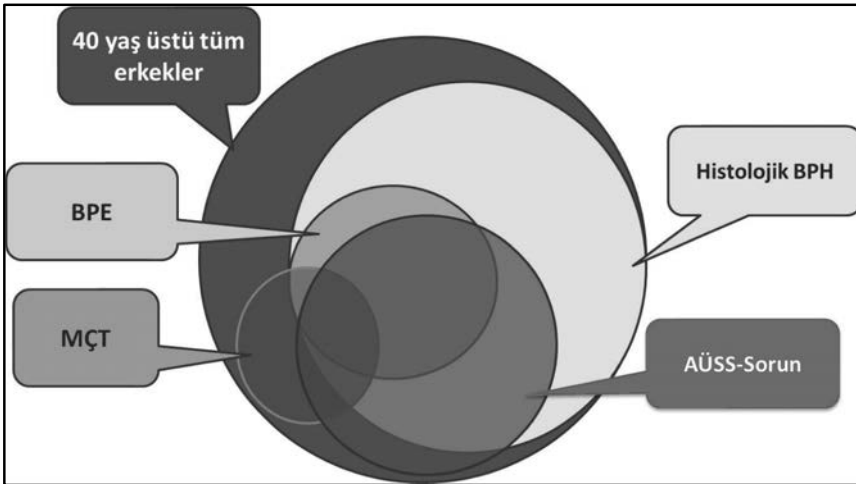
Histolojik BPH 50-59 yaş grubu erkeklerde %42 oranında görülürken, 80 yaş üzeri erkeklerde

%88 oranında saptanmaktadır. Histolojik BPH'li erkeklerin yaklaşık yarısında benign prostat büyümesi (BPE) gelişirken, bu erkeklerin sadece %25-50'sinde AÜSS vardır (Şekil 2). Başka bir deyiş ile erkeklerde AÜSS varlığı, BPE veya mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) tanısı için yeterli değildir. AÜSS'li erkeklerin sadece yarısında ürodinamik olarak MÇT bulunur (Şekil 2). Mesane çıkım tıkanıklığını akla getiren AÜSS, MÇT olsun olmasın, gerçekte detrisör hipoaktivitesine bağlı olabilir. Genel olarak AÜSS ile BPH, BPE ve MÇT arasında doğrudan korelasyon kurmak güçtür. Sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma var veya yok, sık idrara gitme ve noktüriden oluşan depolama semptom kompleksi (aşırı aktif mesane-AAM) önceleri bir kadın hastalığı olarak kabul edilirken, 18 yaş üstü kadın ve erkeklerde görülme sıklığı sırasıyla %12.8 ve %10.8 olarak bulunmuştur.

AÜSS'nin oluşmasında mesane, prostat ve uretra ile bu organların invazyonlarında oluşan hücrel ve moleküler fizyopatolojik düzenekler aşağıda özetlenmiştir.



Şekil 1. Erkeklerde AÜSS etiolojisi (BPO:Benign prostat obstrüksiyonu, AAM:Aşırı aktif mesane, DAA: Detrisör aşırı aktivitesi, KPPS: Kronik pelvik ağrı sendromları, CYB: Cinsel yolla bulaşan)



Şekil 2. Erkeklerde AÜSS/BPH fizyopatolojisi (BPE:Benign prostat büyümesi, MÇT:Mesane çıkım tıkanıklığı)

PROSTAT DOKUSUNUN YENİDEN ŞEKİLLENMESİ VE BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Hiperplazi

Histopatolojik olarak BPH, prostatın periuretral bölgesinde (transizyonel zon) epitel ve stromal hücre sayısının artışı ile karakterizedir ve hipertrofi değil, **hiperplazi** olarak tanımlanır. Prostatik hiperplazi gelişmesi için 1) **yaşlanma** ile birlikte fetal yaşamda, puberte ve daha ileri yaşlarda 2) **testiküler androjenlere** gereksinim vardır. **Puberte öncesi kастere edilmiş insanlarda BPH gelişmemektedir.**

Sadece fetal gelişim sırasında prostatta yeni bez gelişimi olduğu için hiperplazinin prostatik stromal hücrelerin **embriyolojik yeniden uyanması** sonucu olabileceği öne sürülmüştür.

Moleküler düzeneği tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen **hücre birikmesi (hiperplazi), epitelial ve stromal hücrelerde artmış proliferasyon ve azalmış programlı hücre ölümüne (apoptozis) bağlı olabilir. Androjenler, östrojenler, stromal-epitelial etkileşim, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler tek veya kombine şekilde bu hiperplastik gelişimde rol alabilir. Bir organın hücre sayısı ve volümü, hücre çoğalması ile hücre ölümü arasındaki farktan oluşur.** Deneysel modellerde androjenler ve büyüme faktörleri hücre çoğalmasını artırırken, insanlarda benign prostat hiperplazisinde aktif hücre çoğalması açık olarak gösterilememiştir. BPH'nin erken döneminde hızlı bir hücre çoğalması ile hiperplazi görünür hale gelir ve sonradan aktif hücre çoğalması görülmez ise de ölümünün azalması (apoptozis) ile hiperplazi dengelenir. Gerçekten de hiperplastik prostat dokusunda apoptozisi önleyen Bcl-2 gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Androjenler prostatta sadece normal hücre çoğalması ve farklılaşması için değil, hücre ölümünün aktif inhibisyonu için de gereklidir. Nöral, özellikle alfa adrenerjik uyarımlar da hücre ölümü ve proliferasyonu dengesinde rol oynayabilir.

Hiperplazi önceden var olan bez kanallarında tomurcuklanma, düz kas ve bağ dokusunda artış

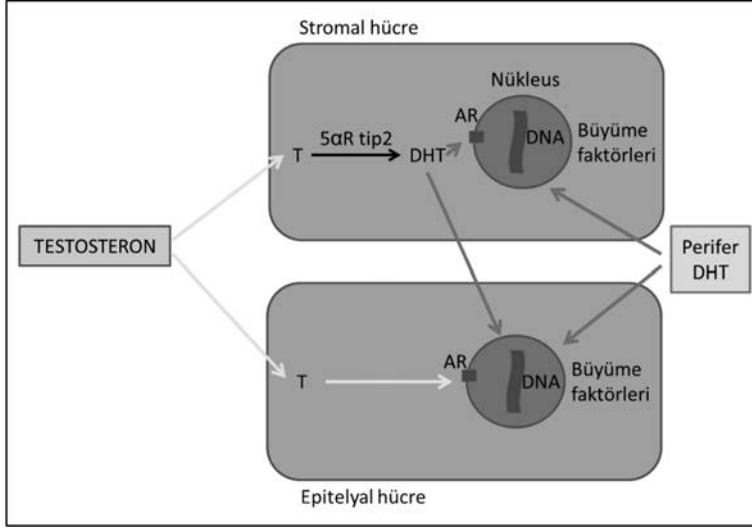
ile kendini gösteren mezenşimal nodüller gibi birçok histolojik paterni içerir.

BPH bir kök hücre hastalığı olarak da görülebilir. Normal prostat dokusunda uykudaki kök hücreler nadiren bölünerek çoğalma yeteneği olan ve DNA sentezi yapan geçici bir hücreler topluluğunun oluşmasını sağlayarak prostat hücre sayısının stabil kalmasını sağlar. Bu çoğalabilen hücreler belirli bir yaşam süresine sahiptirler ve apoptozlarından önce son bir farklılaşma ile matür hale gelirler. **Yaşlanma, bu hücrelerin matürasyonu engelleyerek programlı hücre ölümünden kaçmalarına yardım eder.** Dolayısı ile denetlemeyen bir hücre çoğalması ortaya çıkar.

Hayvan modellerinde postnatal androjen maruziyetinin daha sonraki hormona bağlı prostat büyümesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Androjenler ve östrojenin rolü

Prostatın büyüme ve gelişmesinde olduğu kadar, BPH oluşumunda da androjenler anahtar rolü oynar. Testosteron (T), özellikle prostatın stromal dokusunda eksprese edilen 5 alfa redüktaz (5- α R) enzimi ile 100 kat daha potent androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Karaciğer ve deri gibi prostat dışı dokularda daha yoğun bulunan tip 1 ve prostatta daha yoğun bulunan tip 2 olmak üzere iki tip 5- α R enzimi izole edilmiştir. **Temel olarak prostat stroma hücrelerinde lokalize tip 2 5- α R enzimi prostat gelişimi ve prostatik hiperplazi için kritik role sahiptir.** Dolayısı ile prostatik stromal hücreler androjenik etkiyi (DHT oluşturarak) artırarak androjen bağımlı prostatik hiperplazide anahtar rol oynarlar (Şekil 3,4). Karaciğer ve deride tip 1 5- α R enzimi ile üretilen DHT prostat epitelium hücreleri için endokrin ortam oluşturur. **DHT, androjen reseptörlerine (AR) T'ye göre daha yüksek afinite ile bağlanır ve serum T düşük olsa da prostat içinde birikir.** Serum T düzeyleri hipogonadizm belirtisi verecek kadar düşük (60-90 ng/dl) olsa da prostattaki tüm androjen reseptörleri androjenlerle doymuş halde bulunabilir (**satürasyon teorisi**). Androjenlerin bağlanması ile hücre içi AR'leri aktive edilerek büyüme faktörlerinin de etkisi ile protein kinaz A yolağı ile pro-

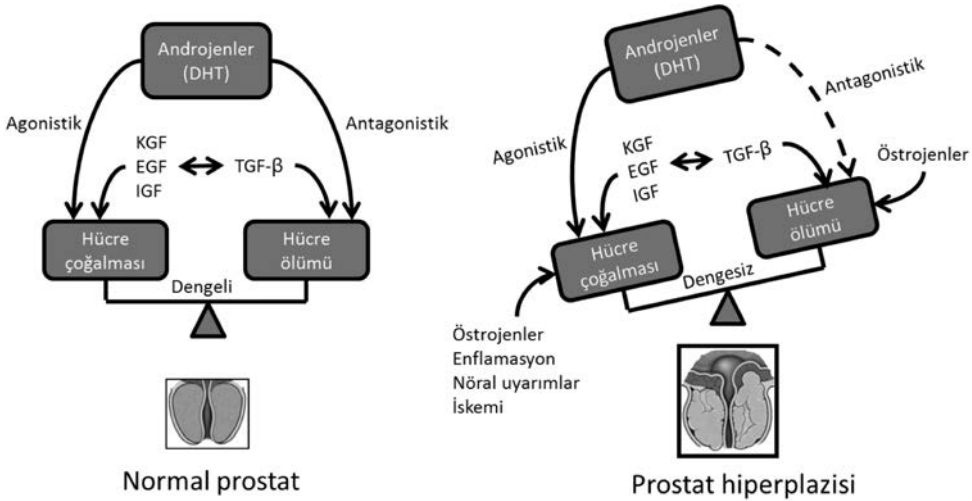


Şekil 3. BPH gelişiminde androjenlerin rolü (DHT:Dihidrotestosteron, AR:Androjen reseptörü, T: Testosteron, 5αR:5 alfa redüktaz)

tein sentezi-androjenik etki- uyarılır. Bir yıllık 5-αR enzim inhibisyonu (finasterid sadece tip 1, dutasterid tip 1 ve tip 2 5-αR'leri bloke eder) prostat volümünü yaklaşık %20 oranında azaltmaktadır. Ayrıca deneysel çalışmalar kastarasyonun prostatik vasküler yapıda ciddi vazokonstrüksiyona yol açtığını göstermektedir. Olasılıkla 5-αR inhibisyonu

da vasküler sistemi etkileyerek prostat dokusunda yeniden modellemeye katkıda bulunabilir.

Yeni klinik veriler düşük serum androjen seviyelerinin üriner işlevleri bozduğunu göstermektedir. Geç başlangıçlı hipogonadik erkeklerde erektil disfonksiyon (ED) gibi cinsel işlev bozuklukları ile birlikte AÜSS de sık görülmektedir. **Androjen az-**



Şekil 4. Prostatik hiperplazide androjenler ve diğer faktörlerin rolü (Roehrborn CG. Campbell-Walsh Urology 2012, chapter 91, 2570-2610'den uyarlanmıştır)

lığı ile AÜSS arasındaki ilişki kesin olarak açıklanamamıştır. Ancak bu ilişki alt üriner sistemde AR dağılımına, androjenlerin otonom sinir sistemi üzerine olan etkilerine, nitrik oksit sentezindeki azalmaya, fosfodiesteraz tip 5 enzim ve RhoA/Rho kinaz aktivitesindeki artışa ve pelvik kan akımındaki değişime bağlı olabilir. Epidemiyolojik bir çalışmada orta yaşlarında T, DHT ve biyoyararlı T oranı yüksek erkeklerde yirmi yıl sonra bu oranların düşerek AÜSS riskinin arttığı gösterilmiştir. Erkeklerde metabolik sendrom (MeS), aromataz aktivitesini artırarak hipogonadotropik hipogonadizme ve hipotalamohipofizer adrenal aksın aktivitesini artırarak hipogonadizme yol açabilir.

Östrojen ve östrojen benzeri maddelerin de prostat biyolojisinde yeri vardır. Prostatik stromal hücrelerde üretilen östrojen reseptörü alfa (ER- α)'nın upregülasyonu fibroblast büyüme faktörü 2 ve 7'nin (FGF2 ve FGF7) artışına yol açarak stromal hücre proliferasyonunda ve prostat bez yapılarının epitelinde üretilen östrojen reseptörü beta (ER- β) da proliferasyonun düzenlenmesi ve apoptozun indüksiyonunda rol alır. **Yaşlanan erkekte dolaşımdaki androjenlerin östrojenlere oranı progresif olarak azalmaktadır. Artmış östrojenik aktivite ER- α üzerine mutajenik etki oluşturarak BPH gelişimine katkıda bulunur.** Ayrıca prostatik stromada androjen prokürsörlerini aromatik östrojene dönüştüren aromataz enzimi de bulunur. Deneysel çalışmalarda aromataz inhibisyonu ilaca bağlı hiperplastik prostat dokusunu küçültmektedir.

Androjen Reseptörleri

Prostat, diğer androjen bağımlı organlardan farklı olarak, yaşam boyu androjenlerin etkisine açıktır ve büyüyebilir. Örneğin peniste androjen reseptör (AR) ekspresyonu puberte sonrası yaşlarda sona erdiğinden kanda çok yüksek konsantrasyonda dolaşan androjenlere bağlı organ büyümesi olmamaktadır. Buna karşın prostatta ileri yaşlarda da yüksek oranda AR eksprese edilir. Hiperplastik prostat dokusunda hücre çekirdeklerinde AR seviyesi daha yüksektir. Yaşlanma ile artan östradiol ve diğer faktörler, periferik androjen

ve DHT konsantrasyonu azalmış olsa da, prostat büyümesini indükler. AR mutasyonlarının BPH gelişimindeki rolleri açık değildir.

Programlanmış Hücre Ölümünün Regülasyonu

Programlanmış hücre ölümü (apoptozis), normal bez yapısının hemostazı için temel fizyolojik bir düzenektir. **Farklılaşmasını tamamlayarak matüre olmuş hücreler çevredeki fagositik hücreler tarafından ortadan kaldırılır. Bu sağlıklı hücrelerden oluşan bir organ için mutlaka gereklidir.** Apoptozis prostatta da immün sistemden bağımsızdır ve apoptoz olabilmesi için immün sistemin aktivasyonuna gerek yoktur. Fare prostatında normal konsantrasyonda T varlığında olgun bez kanallarının proksimalinde aktif hücre ölümü gösterilmiştir. Androjenler (T ve DHT) prostatın bazı bölgelerinde apoptozisi baskılar. Kastrasyon sonrası her bez kanalının distalinde lümenal epitel hücre popülasyonunda aktif hücre ölümü artmaktadır. Androjenlerin prostat dokusunda bölgesel olarak transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi bazı büyüme faktörlerinin salgılanmasını indükleyerek apoptozisi önlediği öne sürülmüştür.

Stromal-epitelyal etkileşim

Prostat stroma ve bez epitelyum hücreleri arasında özel parakrin bir ilişki vardır. Köpeklerde prostat bez epitelinin bazal membranın ve stromal hücreler tarafından regüle edildiği gösterilmiştir. **Stromal hücreler tarafından salgılanan ekstraselüler matriks (ESM) gibi proteinler epitelyal hücrelerin parsiyel olarak farklılaşmasını sağlar.** Belki BPH, normalde hücre proliferasyonunu inhibe eden veya durduran stromal yapıdaki bir defekt sonucu ortaya çıkmaktadır. Prostatın embriyolojik gelişimi sırasında embriyonik prostat mezzenşiminin ürogenital sinüs epitelinden prostat bez yapılarının farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir. Hiperplastik prostat dokusunda yeni bez gelişiminin olması, epitelyum hücre gelişimini indükleyen embriyolojik stromanın "yeniden uyanması" hipotezini doğrulayabilir. **Prostatın normal**

gelişiminde ve BPH'de stromal-epitel etkileşimini eriyebilir büyüme faktörleri veya büyüme faktörüne benzer özellikleri olan ESM tarafından sağlandığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Stroma-ESM-epitel etkileşimi, ESM-bağımlı bir protein olan CRY61'nin epitelyal ve stromal hücrelerin adezyon, migrasyon ve proliferasyonunu artırması ile de gösterilmiştir.

Büyüme faktörleri

Büyüme faktörleri hücre bölünmesi ve farklılaşmasını uyaran ve bazı durumlarda da inhibe eden küçük peptit yapıda moleküllerdir. Hücre yüzeyinde yer alan büyüme faktörlerine özgü reseptörlere bağlanan büyüme faktörleri, transmembran ve intrasellüler ileti mekanizmalarını uyarırlar. Büyüme faktörleri ve steroid hormonlar arasındaki etkileşim hücre ölümüne karşı hücre çoğalmasını indükleyerek BPH oluşturur. **Prostat büyümesinde ilk tanımlan büyüme faktörü bazik fibroblastik büyüme faktörü (bFGF)'dür.** Sonraları asidik FGF (FGF-1), Int-2 (FGF-3), keratinosit büyüme faktörü (KGF, FGF-7), transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok büyüme faktörü normal, hiperplastik ve malign prostat dokularından izole edilmiştir. **TGF- β , birçok dokuda normal epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir.** Prostat kanseri modelinde malign prostat hücreleri TGF- β inhibisyonundan kaçmaktadır. Belki BPH'de de aynı şey olmaktadır.

Büyüme faktörleri, büyüme faktörü reseptörleri ve steroid hormonlar bir bütün olarak prostat dokusunun şekillenmesini sağlamaktadır (Şekil 4). **BPH gelişimi komponentlerinden hücre çoğalmasında; DHT'nin de etkilerini potansiyelize ettiği FGF-1, FGF-2, FGF-7 ve FGF-17 ailesi, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi birçok büyüme faktörü görev alır.** TGF- β epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe eder. **BPH gelişiminde diğer komponent olan (özellikle epitelyal) hücre proliferasyonunun önlenmesinde de TGF- β 'nin kaybı veya az üretilmesinin görevi olabilir. Stromal hücre bağımlı prostat epitelyalinin hormonal regülasyonuna aracılık yapan**

en önemli büyüme faktörü FGF-7 ailesinden KGF'dir.

Diğer uyarı yolları

Sempatik uyarı sisteminin BPH/AÜSS patogeneğinde önemli rolü vardır. Ayrıca alfa adrenerjik uyarım prostat bezi hiperplazisinde görev alır. Alfa adrenerjik uyarım prostat düz kas hücre fenotipini (kasılma gücü ve yoğunluğunu) etkilerken, alfa adrenerjik blokaj apoptozisi uyarmaktadır.

Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) tüm komponentleri prostat dokusunda bulunur ve BPH'de aktive edilir. Sempatik modülasyon olsun olmasın, lokal RAS uyarımı prostatta hücre çoğalması ve düz kas kontraksiyonunu artırmaktadır. Prostat hücre kültürlerinde erken büyüme yanıt geni-1 (EGR1) aktif olarak bulunur. PSA ve diğer büyüme faktörlerine bağlanan α 2-makroglobulin insan prostatı ve BPH'de yoğun olarak üretilmektedir.

Enflamasyon ve sitokinler

Patoloji spesmenlerinde benign prostat hiperplazisi ile birlikte kronik enflamasyonun görülmesi prostat büyümesi ve AÜSS/BPH gelişiminde enflamasyonun rolünü akla getirmektedir. **Kronik enflamasyon ve prostat volümü arasında korelasyon vardır. Prostatik enflamasyon, akut idrar retansiyonu gibi BPH'nin tüm klinik progresyonuna eşlik eden önemli risk faktörüdür.** Serum C-reaktif protein seviyeleri ile orta ve şiddetli AÜSS (IPSS>8) olasılığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Prostatta viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ile tetiklenen lokal enflamasyon sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına yol açarak çevredeki epitel ve stromal hücrelerde çoğalmaya yol açan enflamatuvar yanıt oluşturur. Doku harabiyeti sonrası immün sistemi duyarlı hale getiren ve otoimmün yanıtları başlatan prostatik self antijenlerin salgılanması enflamatuvar yanıtın kalıcılaşmasına yol açar.

İnsan BPH dokularında yoğun olarak aktive olmuş T hücreleri görülür. Periferik kan ve tümör infiltrasyonu yapan T hücreleri potent epitelyum mitojeni olan VEGF üretirler. Ayrıca T hücrelerinin

HB-EGF ve bFGF/FGF-2 gibi diğer büyüme faktörlerini ürettiği ve salgıladığı gösterilmiştir.

BPH patogenezinde enflamatuvar mediyatörlerin rolü yoğun olarak araştırılmış, BPH dokusunda IL-2, IL-4, IL-7, IL-17, interferon-gama (IFN- γ) ve bunlara ait reseptörler yüksek oranda saptanmıştır. **İnvitro olarak IL-2, IL-7 ve IFN- γ prostatik stromal hücre proliferasyonunu uyarmaktadır.** Yaşlı epitelyal hücrelerden eksprese edilen IL-8 ise genç epitel ve stromal hücrelerin proliferasyonunu artırmaktadır. Normal prostat dokusunda eksprese edilen makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1), BPH dokusunda önemli oranda düşük bulunmuştur.

BPH'de kronik enflamasyon glandüler epitelde fokal siklooksijenaz 2 (COX-2) artışına yol açmaktadır. Tüm bu bulgulara rağmen prostatik enflamasyon ve ilişkili sitokin yolları ile stromal-epitelyal hiperplazi arasındaki ilişki açık seçik ortaya konulamamıştır.

BPH gelişiminde rol alan biyomoleküler faktörler Şekil 4'de gösterilmiştir.

Genetik ve ailesel faktörler

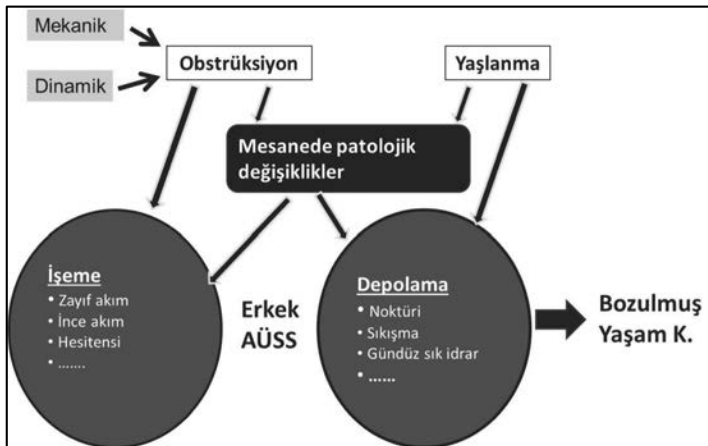
BPH kalıtsal komponentleri olan bir hastalıktır. Cerrahi tedavi edilmiş BPH'li olguların birinci derece yakınlarında kontrol grubuna göre 4.2 kat daha yüksek oranda BPH görülmektedir. Otozomal dominant geçiş komponenti gösterebilir.

BPH nedeniyle prostatektomi yapılan 60 yaş altı erkeklerin %50'sinde hastalığın kalıtsal olduğu, 60 yaş üzeri prostatektomi yapılan erkeklerin yaklaşık %9'unda ailesel risk bulunduğu hesaplanmıştır. BPH, monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha sık görülür.

Ailesel BPH daha büyük prostat boyutları ile karakterizedir. Prostat volümü herediter BPH'li erkeklerde 82.7 mL bulunurken, sporadik BPH'li erkeklerde 55.5 mL bulunmuştur. Ailesel BPH'de DNA mutasyonları, DNA hipometilasyonu ve birçok gen polimorfizmi saptanmıştır.

BPH/AÜSS PATOFİZYOLOJİSİ

BPH/AÜSS patofizyolojik kompleks bir olaydır (Şekil 2). Prostatik hiperplazi uretral direnci artırarak mesene işlevinde kompensatris değişikliklere yol açar. Mesane çıkım direnci arttığında idrar akımı için detrisör basıncının da artması gerekir. Artmış detrisör direnci mesane depolama işlevini de etkileyecektir. Tıkanıklığa bağlı detrisör işlevindeki değişikliklere mesane ve sinir sisteminde yaşlanmaya bağlı gelişen değişikliklerin de eklenmesi sık işeme, sıkışarak işeme ve noktüri gibi BPH'ye bağlı ciddi sorunlara yol açar (Şekil 5). Yukarıda BPH'nin gelişim düzenekleri anlatılmıştı. Bundan sonra AÜSS'ye yol açan BPH'nin anatomik ve dinamik komponentleri ile mesanedeki değişiklikler anlatılacaktır.



Şekil 5. BPH/AÜSS patofizyolojisi.

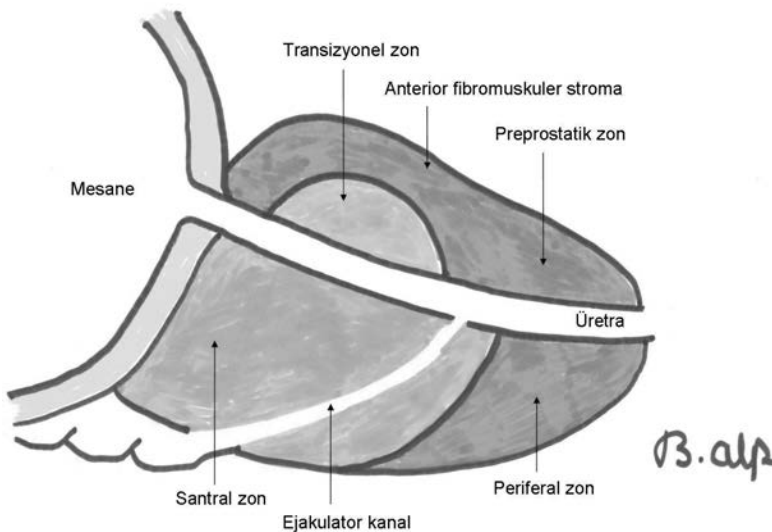
BPH/AÜSS -Anatomik (statik) komponent

McNeal 1978'de prostatın zonal anatomisini ortaya koyduktan sonra BPH'nin periuretral transizyonel zonundan geliştiğini göstermiştir (Şekil 6). Transizyonel zon preprostatik sfinkterin hemen dışında iki farklı bez yapısı içerir. Transizyonel zonu ana bez kanalları verumontanumun hemen proksimalindeki uretral açılışma noktasında uretral duvara paralel seyreder. **Tüm BPH nodülleri transizyonel zonun proksimalinde preprostatik sfinkter içinde yer alan periuretral bölgede gelişir.** Mesane boynuna doğru periuretral bölgeden gelişen bu nodüler yapı orta lob olarak adlandırılır. **Orta lob periuretral zondan gelişir ve transizyonel zon dokusu içermez.** Yaşlanma ile nodül gelişmeden de transizyonel zon genişler.

İnsan prostatına özgün olarak prostat kapsülünün varlığı AÜSS gelişiminde önemli rol oynar. Köpek ve bazı diğer türlerde doğal BPH gelişmesine rağmen, prostat kapsülü olmadığı için mesane çıkım tıkanıklığı ve AÜSS nadiren gelişir. İnsanlarda prostat kapsülü BPH'nin dışarıya doğru genişlemesine direnç oluşturduğu için uretra lümeni daralacaktır. BPH'nin klinik semptomları (AÜSS) sadece yaşlanmaya bağlı artan

prostat volümü ile ilgili değil, insan prostatının yapısından da kaynaklanır. **Prostat volümü azaltılmadan sadece prostat kapsülünün insizyonu mesane çıkım tıkanıklığını önemli oranda düzeltmektedir. Prostat volümü ile tıkanıklık derecesi arasında korelasyon yoktur.** Dolayısı ile obstrüksiyon sadece anatomik (hiperplazi ve kapsül) değil, dinamik uretral direnç artışına bağlı da gelişir.

Prostatın benign büyümesi prostat hücre büyüklüğüne değil, hücre sayısındaki artışa bağlıdır. BPH'de DNA sentezi artmaktadır. Dolayısı ile benign prostat hipertrofisi patolojik olarak doğru değildir, hiperplazi olmalıdır. **Erken periuretral nodüller, tamamen stromal nodül özelliğinde ve embriyonik mezenşimi taklit etmektedir.** Erken nodüller daha çok düz kasa farklılaşacak fibroblast benzeri hücre içermektedirler. Buna karşın erken transizyonel zon nodülleri daha çok bez dokusu proliferasyonunu içerirler ve stromal çoğalma daha azdır. Transizyonel zon nodülleri var olan bez kanallarının tomurcuklanması ile yeniden oluşan glandüler yapılardan oluşur. Embriyonik gelişim dışında bu tip glandüler proliferasyon oldukça azdır. Yeni oluşmuş glandüler yapılar uretra mukozası altında sırt sırta vererek paketler halinde uzanırlar. Tek tek glandüler epitel hücrelerinde



Şekil 6. Prostatın zonal anatomisi (Asci R, Prostatın Benign Hastalıkları 2010, TAD Yayını)

hipertrofi de izlenebilir. Dolayısı ile transizyonel zon volümü sadece nodüllerin artışı ile değil, yaşlanma ile de artar.

BPH gelişiminin ilk 20 yılında önce nodül sayısında artış olur ve her nodülün büyümesi oldukça yavaştır. İkinci fazda nodüller büyür. İlk fazda glandüler nodüller stromal nodüllerden daha büyüktür. BPH nedeniyle rezeksiyon yapılan prostat dokularında stromal-epitel oranlarında önemli pleomorfizm vardır. Rezeke edilen küçük prostatlarda fibromusküler stroma daha belirgindir.

BPH/AÜSS -Dinamik komponent

Prostat düz kasları prostat volümünün önemli bir kısmını oluşturur. Stroma ve bez yapıların çevresinde yerleşik düz kas hücrelerinin kasılmaları sonucu oluşan gücün belirlenmesi kolayca yapılamaz. Ancak **prostat dokusunun aktif ve pasif kuvvetlerinin BPH patofizyolojisinde büyük rollerinin olduğu açıktır. Pasif kuvvetlerini epitelyal ve stromal elementler ile düz kas kasılmasından bağımsız stromal ekstrasellüler matriks oluşturur.** Prostatın adrenerjik uyarımı uretral direncin dinamik olarak artmasını sağlar. Adrenerjik blokaj, adrenerjik uyarı ile artmış dinamik uretral direnci düşürürken, prostatik pasif direnci düşürmez. **Normalde prostat dokusunda stroma/epitel oranı 2/1 iken, benign prostat**

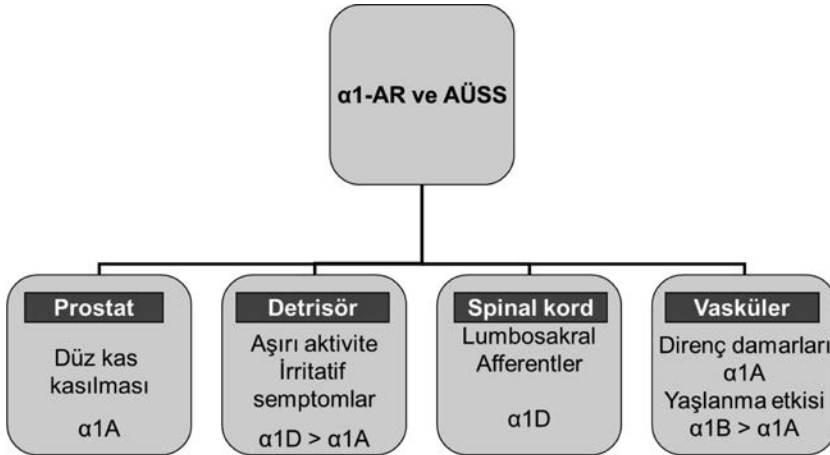
hiperplazisinde bu oran 5/1'dir. Normal prostat dokusunda %63 oranında alfa 1A, %31 oranında alfa 1D ve %6 oranında alfa 1B bulunurken, benign hiperplazik prostat dokusunda bu oranlar sırasıyla %85, %14, %1 olarak saptanmıştır (Şekil 7).

Prostat düz kas içeriğini ve tonusunu artıran düzenekler şöyle sıralanabilir. Artmış sempatik tonus, endotelin ve endotelin reseptör ekspresyonu artışı, kallikrein-kinin sistemi elamanları (bradikinin) değişimi, NO/cGM yolağı disfonksiyonu, Rho/Rho kinaz yolağının hiperaktivasyonu, androjen uyarım anomalileri (T, adrenerjik reseptör ekspresyonunu düzenler), iskemi ve bunların kombinasyonu prostat düz kas regülasyonunu etkiler.

BPH'li olgularda mesane çıkımındaki total uretra basıncının %40'nı adrenerjik tonus (dinamik) ve %53'nü hiperplazik prostat dokusu (statik) oluşturmaktadır (Şekil 5).

Prostatik (Mesane Çıkımı) Tıkanıklığa Mesane Yanıtı

Obstrüksiyona bağlı mesanedeki değişiklikler iki tiptir. Birincisi **detrisör instabilitesi** veya **azalmış kompliyans** (kompanse) ve klinikte yol açtığı sık işeme ve sıkışmadır. İkincisi **azalmış detrisör kontraktilitesi** ve klinikte yol açtığı idrar akım gücünde azalma, işemeye başlamakta güçlük



Şekil 7. Alt üriner sistemde adrenerjik reseptör değişimi

(hesitensi), kesik kesik işeme, artmış artık idrar ve çok az kişide detrisör yetmezliğidir (kronik retansiyon). **BPH'ye bağlı akut idrar retansiyonu, detrisör yetmezliğinden daha çok, enfeksiyon gibi obstrüksiyonu akut olarak artıran nedenlere bağlı ortaya çıkar. Mesane çıkım tıkanıklığında ilk önce detrisör düz kas hipertrofisi gelişir. Endoskopik olarak izlenen trabekülasyon detrisörde kollajen artışına bağlıdır.** Şiddetli trabekülasyon ile birlikte olan önemli artık idrar, trabekülasyonun bozulmuş düz kas işlevinden daha çok, artmış kollajen miktarına bağlı geliştiğini gösterir. Tıkanıklığa bağlı artan kas kitlesi intravezikal basıncı artırarak idrar akımını sağlar. Artmış intravezikal basınç ürotelyum ve düz kaslarda intraselüler ve ekstraselüler değişiklikler oluşturarak detrisör instabilitesine ve bazı olgularda kontraktile bozukluğuna yol açar.

Mesane çıkım tıkanıklığı düz kas kontraktıl protein üretiminde değişiklikler, bozulmuş enerji üretimi (mitokondrial disfonksiyon), kalsiyum uyarımı anomalileri, bozulmuş hücre-hücre iletişimi gibi birçok biyomoleküler değişikliklere yol açar. MÇT oluşturulmuş ratlarda ve MÇT'li erkeklerde desmin, aktin ve miyozin gibi kontraktıl proteinlerde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fibroblast büyüme faktörü (FGF), heparin bağlı EGF-benzeri büyüme faktörü, insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve bağ dokusu büyüme faktörü seviyelerinde artışlar saptanmıştır. Deneysel hayvan modellerinde giderilmemiş tıkanıklık detrisörde önemli oranda ECM (kollajen) artışına yol açar. Hipertrofik mesanelerde NGF ile bağlantılı olarak duysal afferentler ve sempatik efferentlerin büyüme ve fenotipik farklılaşması spinal işeme döngüsünü etkiler, işeme refleksini ve çeşitli patolojik durumlarda ağrı duyusunu modüle eder.

Mesane hipertrofinde **iskeminin** de rolü vardır. MÇT oluşturulmuş ratlarda mesane kan akımının azaldığı ve iskeminin önlenmesi ile mesane hipertrofinin azaldığı ve detrisör kontraktilesinin düzeldiği gösterilmiştir. RhoA/ROK miyozin hafif zincir fosfatazi inhibe eder ve düz kasın Ca^{2+} duyarlılığını artırarak kasılmaya yol açar. MÇT oluşturulmuş ratlarda mesane hipertrofisi yüksek RhoA

ve ROK ekspresyonu, daha düşük miyozin fosfataz aktivitesi ve ROK inhibitörü olan Y27632'nin artmış relaksan etkisi ile birliktelik göstermiştir. Pelvik iskemi ve/veya ateroskleroz da ROK yolağının upregülasyonuna yol açarak düz kas tonusunu artırır.

Mesane normalde alfa 1D reseptör yoğunluğu, alfa 1A ve 1B'den fazladır. MÇT oluşturulmuş farelerde alfa 1D reseptör yoğunluğu daha da artarak yüzde 70'lerin üzerine çıkmaktadır. Uretrada yoğun olarak alfa 1A reseptör bulunurken, spinal kordda alfa 1D saptanmıştır. Deneysel MÇT oluşturulmuş modellerde alfa 1 adreseptör subtiplerinin ekspresyonunda önemli bir değişim olmadan, alfa agonistlerin alfa 1A reseptör afinitesinin arttığı gösterilmiştir. **Mesane, özellikle mesane gövdesi ve çatıda, beta adrenerjik reseptör yoğunluğu alfa adrenerjik reseptör yoğunluğundan fazladır.** Normal detrisörün norepinefrine yanıtı relaksasyondur. **İnsanda mesane düz kasında yoğun olarak beta-3 adreseptör bulunur.** MÇT oluşturulmuş ratlarda santral sinir sisteminde de beta-3 adreseptör upregülasyonuna uğramaktadır.

Ürotelyum

Ürotelyumun mesanede bir bariyerden daha fazla görevi vardır. Ürotelyal hücreler nosiseptör ve mekanoreseptörler eksprese ederler ve bunlar uyarıldığında adenozin trifosfat (ATP), nitrik oksit (NO), asetil kolin (Ach), sitokinler, prostanooidler ve sinir büyüme faktörü (NGF) gibi birçok madde salgırlar. Detrisör aşırı aktivitesi olan hastalarda depolama fazında ürotelyumdan olası Ach salgılanması detrisörün lokalize spontan kontraktıl aktivitesini başlatabilir ve afferent uyarımı (afferent noise) tetikler. ATP pürinerjik reseptörler (P2X: ligand-kapaklı katyon kanalları ve P2Y: G protein-bağlı) üzerine etkilidir. P2X reseptörlerinin yedi adet subtipinin tümü ile P2Y reseptörlerinin 1, 2 ve 4. subtipi ürotelyumda eksprese edilir. Pelvik afferent sinirlerde, dorsal kök gangliyonda, mesane duvarında ve afferent sinirlerin subürotelyal pleksusunda P2X₃ reseptörün varlığı gösterilmiştir.

Interstisyel hücreler

Interstisyel hücreler mesanede lamina propria ve lamina propriaya yakın düz kas fibrilleri arasında bulunur. Lamina propriadaki interstisyel hücrelerin ATP'ye Ca^{2+} geçişini başlatarak yanıt vermesi bir duyu-uyarı dönüşüm sisteminin varlığını gösterir. Detrisörde interstisyel hücreler kolinerjik agonistlere M3 reseptör aracılığı ile yanıt vermektedir. Dolum sırasında interstisyel hücreler doğrudan detrisör kontraksiyonu oluşturabilir ve Ach-aracılıklı işeme kontraksiyonlarına katkıda bulunabilir. Parsiyel uretral tıkanıklık (PUT) oluşturulmuş ratlarda endotelial ve nöronal nitrik oksit sentaz (NOS) üreten subürotelyal ve düz kaslarda interstisyel hücre sayısında artış saptanmıştır. Selektif c-kit reseptör tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat insan AAM'de uyarılmış düz kas kontraksiyonunu ve spontan aktiviteyi inhibe ederken, normal detrisörü etkilememektedir. Sistemik imatinib mesilat guinea piglerde mesane kapasitesini, kompliyansını, işeme volümünü, işeme sıklığını düzeltmekte ve sistometri sırasında kontraksiyon gücünü ve spontan aktiviteyi azaltmaktadır.

BPH/AÜSS'de nörotransmitterler, nöromodülatörler, reseptörler ve nöral yollar

a. Norepinefrin ve adrenerjik reseptörler: Alt üriner sistemde yoğun olarak adrenerjik reseptör eksprese edilir. Alfa adrenerjik reseptörler 1A, 1B ve 1D olmak üzere üç tiptir. Prostatik stromal hücreler alfa-1 adrenerjik reseptörleri, özellikle alfa 1A reseptörü eksprese eder. **Normal prostat dokusunda %63 oranında alfa 1A, %31 oranında alfa 1D ve %6 oranında alfa 1B bulunurken, benign hiperplazik prostat dokusunda bu oranlar sırasıyla %85, %14, %1 olarak saptanmıştır.** Mesanede normalde alfa 1D reseptör yoğunluğu, alfa 1A ve 1B'den fazladır. MÇT oluşturulmuş ratlarda alfa 1D reseptör yoğunluğu daha da artarak yüzde 70'lerin üzerine çıkmaktadır. Uretrada yoğun olarak alfa 1A reseptör bulunurken, spinal kordda alfa 1D saptanmıştır. Deneysel MÇT oluşturulmuş modellerde alfa 1 adrenoseptör subtiplerinin ekspresyonunda önemli bir değişim olmadan,

alfa agonistlerin alfa 1A reseptör afinitesinin arttığı gösterilmiştir. Mesanede özellikle mesane gövdesi ve çatıda beta adrenerjik reseptör yoğunluğu alfa adrenerjik reseptör yoğunluğundan fazladır. **Normal detrisörün norepinefrine yanıtı relaksasyondur.** İnsanda mesane düz kasında beta-3 adrenoseptör baskın yoğunluktadır. MÇT oluşturulmuş ratlarda santral sinir sisteminde de beta-3 adrenoseptör upregülasyona uğramaktadır.

b. Asetil kolin ve muskarinik reseptörler: Detrisör kasında temel olarak M2 ve M3 reseptörleri bulunur. Normal işeme kontraksiyonlarından temel olarak M3 reseptörleri sorumludur. Fosfolipaz C-inositol trifosfat (PLC-IP3) yoluyla aracılığı ile mobilize olan Ca^{2+} nifedipin duyarlı kanallardan geçerek ROK yolağının aktivasyonunu sağlar. Mesane afferent sinileri, ürotelyum/subürotelyumda M3 reseptörleri yer almaktadır. Non-nöronal kaynaklı (ürotelyal veya subürotelyal) Ach'nin dolum fazında anormal salgılanması lokal detrisör miyojenik aktivitesine veya ürotelyal duyu sinirlerinin uyarımına yol açabilir.

c. Geçici reseptör potansiyel kanal süper ailesi: Geçici reseptör potansiyel ailesi (TRP) üyeleri gerilme ve/veya kimyasal irritasyona detrisörün verdiği yanıtta sorumludur ve mesanenin duyuusal persepsiyonunu sağlayan ürotelyal afferentlerle etkileşir. Artmış dolma duygusu olan hastalarda TRP-valinoid 1 ekspresyonu artmış bulunmuştur. Ürotelyal TRPV1 ve TRPV4 aktivasyonu ATP salgısını artırır ve artmış ATP detrusör aşırı aktivitesi ve AAM patofizyolojine katkıda bulunur.

d. Cannabinoidler ve cannabinoid reseptörler (CB reseptör): Mesanenin ürotelyum ve duyu fibrillerinde CB1 ve CB2 olmak üzere en az iki tip cannabinoid reseptör bulunmaktadır. Enflamasyon ile duyarlı hale gelen mesane afferentleri, CB reseptörlerinin (özellikle CB1'in) aktivasyonu ile kısmen süprese edilebilir. Endojen cannabinoid agonist anandamid'i parçalayan anahtar enzim olan yağ asid amid hidrolaz (fatty acid amide hydrolase-FAAH) insan, fare ve rat mesane mukozasında eksprese edilmektedir. FAAH mesane dokusunda anandamidi artırır ve ürotelyum ve

mesane afferentlerinde eksprese edilen CB2 reseptörlerini aktive eder. Ayrıca afferent uyarımın modülasyonuna ek olarak CB2 reseptörleri kolinerjik sinir aktivitesini etkiler gözükmektedir.

e. Adenozin trifosfat ve pürinerjik reseptörler:

Normal insanlarda detrisör nöromuskuler uyarımda ihmal edilebilir olmasına rağmen ATP, diğer türlerde çok önemli olarak ve özellikle detrisör aşırı aktivitesi gibi patolojik durumlu insanlarda da detrisör kontraksiyonlarına katkıda bulunur. Normal mesanelere göre, AAM ve MÇT'li hastaların mesane stripleri ATP'ye daha yüksek oranda kasılma yanıtı oluşturur. Ek olarak aşırı aktif mesanelerde ekto-adenozin trifosfataz aktivitesinin daha düşük olması, detrisör aşırı aktivitesine katkıda bulunan artmış kontraktilitenin oluşması için daha fazla miktarda ATP'nin ortaya çıkmasına yol açar. İnsanda P2X1 temel pürinerjik reseptördür ve MÇT'de P2X1-mRNA ekspresyonu artmaktadır. Domuz mesane striplerinin musküler P2X1'in uyarılması ve Ach ile nöral P2X3 subünitelerin uyarılması detrisör motor gücünü artırmaktadır. Deneysel olarak pürin yıkımının azaltılması ile ortaya çıkan düz kas hiperaktivitesi P2X1 ve P2X3 blokajı ile azaltılabilmektedir.

f. NO/cGMP aktivitesi: NO nonadrenerjik non-kolinerjik inhibitör faktör olarak işleme sırasında uretrada ve olasılıkla dolum sırasında mesanede relaksasyona yol açar. NO ayrıca afferent sinir aktivitesini inhibe eder. NO/cGMP uyarısında rol alan tüm önemli enzimler insan prostatında eksprese edilmektedir. Mesane boynu, prostat ve bu organları besleyen vasküler yapılarda fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) izoenzimleri yüksek oranda eksprese edilir. Ayrıca mesanede nitrik oksit sentaz (NOS) içeren nitrinerjik sinirler vardır. Ek olarak NO/cGMP yolağı, protein kinaz C inhibisyonu aracılığı ile düz kas hücre proliferasyonunu hafifletir.

Sonuç olarak BPH'nin oluşturduğu anatomik (kitle) ve dinamik (düz kas kontraksiyonu) komponentli infravezikal obstrüksiyon mesanede işlevsel ve anatomik değişikliklere yol açarak AÜSS'ye yol açar. AÜSS, depolama (sıkışma, sıklık, noktüri, sıkışma tipi inkontinans, diğer tip inkontinans),

boşaltma (düşük akım, kesik kesik idrar yapma, ıkınarak idrar yapma, işemenin sonuna doğru damlatma) ve işeme sonrası (damlatma ve artık idrar hissi) semptomlardan oluşmaktadır.

BPH/AÜSS, ED ve EjD BİRLİKTELİĞİ (ERKEK PELVİK DİSFONKSİYON) PATOFİZYOLOJİSİ

BPH/AÜSS, ED ve EjD birlikteliğinin altında yatan patofizyolojik düzenekler kesin olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen dört ana düzenek öne sürülmüştür. Bunlar a) nitrik oksit (NO)-siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağındaki değişim, b) otonomik hiperaktivite, c) artmış RhoA-Rho-kinaz uyarımı ve d) pelvik ateroskleroz/pelvik iskemi'dir.

NO-cGMP yolağındaki değişim

NO-cGMP yolağının penis düz kas relaksasyonu ve ereksiyondaki rolü çok iyi açıklanmıştır. Mesane, prostat ve uretra düz kas tonusunun düzenlenmesindeki rolü hakkında da kanıtlar biriktirilmektedir. Birkaç saniye yarı ömrü olmasına rağmen NO, kolayca hücre membranlarından difüze olarak hücre içindeki otokrin ve parakrin işlevleri uyarır. NO salgılanması ile eriyebilir (soluble) guanilat siklaz aktive edilir ve GTP'den cGMP üretimi uyarılır. cGMP protein fosforilasyonunu (protein kinaz 1, PKG-1), iyon kanal iletimini ve PDE aktivitesini düzenler. cGMP artışına bağlı azalan hücre içi kalsiyum nedeniyle düz kas gevşer. Kalsiyum bağımlı nNOS ve eNOS penis ve alt üriner sistemde yoğun olarak eksprese edilmektedir. nNOS, prostatın periferik ve transizyonel zonlarında stroma ve glandüler epitelinde dağılmış sinir uçlarında bulunmaktadır. Uretra da NOS eksprese eder ve birçok uyarana yanıt olarak NO salgılar. Prostatta stromal düz kas hücrelerinde nNOS, vasküler endotel hücrelerinde eNOS daha yoğun olarak bulunur. **Prostatın lokal perfüzyonuna eNOS, prostatik düz kas tonusunun ve glandüler salgının oluşmasına nNOS yardım etmektedir.**

Mesanede ürotelyum, düz kas, kan damarları ve sinirlerde, mesane çıkımında daha yoğun olmak üzere NOS aktivitesi vardır. Kültüre edilmiş mesane, prostat ve uretra düz kas hücreleri

üzerine NO donörlerinin antiproliferatif ve proapoptotik etkileri BPH'ye bağlı AÜSS'nin oluşumunda nitrinerjik sistemin rolünü gösterir. Endotelial ve sinir uçlarında NO üretiminin bozulduğu metabolik sendrom (MeS) ve hipertansiyon gibi patolojik durumlarda ED ve AÜSS birlikte ortaya çıkmaktadır (Şekil 4). Ayrıca NO uyarımına bağlı artan cGMP'yi azaltan fosfodiesteraz enzimleri sadece peniste değil, alt üriner sistem dokularında (prostat, mesane ve uretra) da bulunmaktadır. Dolayısı ile penis ve alt üriner sistemde düz kas tonusunun düzenlenmesinde fosfodiesterazların regüle ettiği NO-cGMP yolağının önemli rolü bulunmaktadır. NO-cGMP yolağını etkileyen-bozan tüm patolojiler AÜSS ile birlikte ED ve EjD oluşturabilecektir.

Otonomik sinir sistemi hiperaktivitesi

Otonomik hiperaktivite parasempatik ve sempatik tonusun disregülasyonuna yol açar. Artmış sempatik aktivite ile alfa-adrenoseptör sistemi ED ve BPH'ye bağlı AÜSS patofizyolojinde önemli rol oynar. Peniste korpus kavernozumlar, prostat ve mesane boynunda alfa-1A adrenoseptörler yoğun olarak bulunmaktadır. Depolama semptomlarının oluşmasına katkıda bulunan hipertrofik detrisör kasında yoğunluğu artmış alfa-1D adrenoseptörler, daha az miktarlarda kavernozaal düz kaslarda da bulunur.

Hayvan modellerinde otonomik hiperaktivite ve AÜSS-ED birlikteliği araştırılmıştır. Yağ oranı yüksek diyet ile hiperlipidemi oluşturulan ratlarda spontan olarak prostat büyümesi, mesane aşırı aktivitesi ve ED gelişmiştir. Başka bir çalışmada yağ oranı yüksek diyet ile beslenen ratlarda hiperglisemi ve hiperinsülinemiye eşlik eden artmış hücrel proliferasyon, artmış alfa adrenoseptör aracılıklı kontraksiyon ve BPH gelişmiştir. Bu düzeneklere ek olarak artmış ileri glikasyon son ürünleri (AGE) veya reaktif oksijen türleri (ROS) de AÜSS ve ED gelişimine etki edebilirler. Ratlara bir insülin duyarlaştırıcı ilaç olan pioglitazon'un verilmesi prostat büyümesini durdurmaktadır. Tüm bunlar değişen metabolik durumların BPH gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir.

Spontan hipertansif ratlarda (SHR) artmış otonomik aktivite, prostatik hiperplazi, AÜSS ve ED'nin bulunması, BPH-AÜSS ve ED'nin ortak patofizyolojisinde otonom sinir sisteminin önemli rolünün olduğunu gösterir. SHR'lerin mesane, prostat ve penislerinde aşırı artmış sempatik innervasyon vardır ve antihipertansif tedaviden sonra erektil işlevde düzelme olmaktadır. İnsanlarda otonomik sinir sistemi hiperaktivasyonu BPH'ye bağlı AÜSS ile birliktelik göstermektedir. MTOPS'un bir parçası olarak 38 erkeğin otonomik tonus ve reaksiyonları tahterevalli masasında (Tilt-table) test edilmiştir. Kan basıncı, kalp hızı, idrar ve serum katekolamin seviyeleri ölçülerek saptanan artmış sempatik tonusun önemli oranda AÜSS'ye yol açtığı gösterilmiştir. Test ile ortaya çıkan AÜSS seviyeleri sempatik tonusun ko-faktörleri olarak bilinen yaşlanma, BKİ, abdominal obezite, C-peptit ve insülin seviyeleri ve fiziksel inaktivite ile ortaya çıkan sempatik tonusun neden olduğu AÜSS seviyeleri ile benzer bulunmuştur. Otonomik hiperaktivite total IPSS, BPH etki indeksi ve sıkıntı skoru ile yakın olarak ilişkilendirilirken; prostat ve trasizyonel zon volümleri ile daha az ilişkilendirilmiştir. Artmış sempatik aktivite AÜSS ile olduğu gibi, ED ile de sıkı birliktelik göstermektedir. Noradrenalin ve alfa 1-adrenoseptörler prostat, mesane boynu, uretra ve kavernoza cisimlerin düz kaslarının adrenerjik kontraksiyonlarına aracılık etmektedirler.

RhoA/Rho-kinaz kalsiyum duyarlaştırma yolağı aktivasyonu

Düz kas tonusu sadece kalsiyum-bağımlı mekanizmalar ile düzenlenmez, RhoA-ROCK kalsiyum duyarlaştırma yolağının aktivitesi ile de düzenlenir. Aktivitesi artmış RhoA-ROCK yolağı düz kas relaksasyonunu bozarak AÜSS ve ED nedeni olabilir. ED ile birlikte olan diyabet gibi patolojik durumlarda penil RhoA-ROCK uyarımı artar ve muskarinik reseptörün aktive ettiği RhoA-ROCK yolağının aşırı uyarımı istemsiz mesane kontraksiyonlarına yol açar. Genetik olarak BPH ve AAM gelişmeye meyilli SHR'lerin korpus kavernoza ve mesanelerinde RhoA-ROCK uyarımının arttığı gösterilmiştir. ROCK inhibisyonu mesane hiperaktivitesini

sınırlar, SHR'den elde edilmiş mesane süz kas şeritlerinin kontraksiyonlarını azaltır ve erektil işlevi düzeltir. SHR'lerde ROCK'a bağlı mesane disfonksiyonunda PDE5'lerin rolü araştırılmış ve detrisör kontraksiyonları arasındaki sürenin ve mesane kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. SHR'lerin iki haftalık vardenafil ile tedavisi bozuk ürodinamik ölçümleri düzeltmiş, RhoA aktivasyonunu önlemiş ve cGMP'nin aracılık ettiği düzenek ile ROCK aktivitesini azaltmıştır.

RhoA/Rho-kinaz yolağı AÜSS/BPH gelişimine katkıda bulunur. Rho-kinazın inhibisyonu prostat düz kaslarındaki proliferasyonu ve noradrenerjik uyarıma bağlı kontraksiyonları önler. Düz kas proliferasyonunun neden olduğu MÇT mesane hipertrofisine ve üriner semptomların kötüleşmesine neden olabilir. Hipertrofik mesanelerde artmış RhoA/Rho-kinaz ekspresyonu ve azalmış miyozin hafif zincir fosforilasyon (MLCP) aktivitesi bu görüşü destekler. Ek olarak obstrükte olmayan, denerve edilmiş hipertrofik rat mesanelerinde muskarinik agonistlerin etkisi Rho-kinaz inhibisyonu ile azaltılmıştır. Normal mesanelerde Rho-kinaz inhibisyonu karbokol etkisini azaltır, ancak maksimal kontraksiyonu etkilemez. Diyabet mesane-deki RhoA/Rho-kinaz yolağını etkiler. Diyabetik tavşanların mesanelerinde daha yüksek oranda Rho-kinaz ekspresyonu, artmış MLC fosforilasyonu, MLC fosforilasyon seviyeleri üzerine Rho-kinaz inhibitörü Y-27632'nin azalmış etkinliği saptanmıştır. Tüm bu veriler RhoA/Rho-kinaz yolağındaki dengesizliğin AÜSS'nin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu gösterir. Noradrenalin ile birlikte endotelin-1 ve anjiotensin II'nin de BPH/AÜSS'ye yol açan düz kas aktivitesi artışına yol açabileceği, bunun da Rho-kinaz aktivitesi üzerinden olabileceği düşünülmektedir.

Pelvik ateroskleroz ve iskemi

Pelvik vasküler hastalıklar ve MÇT'de mesanede düz kas kaybı, kollajen depolanması ve fibrozis gelişerek fonksiyonel olarak azalmış kompliyans, hiperkativite ve bozulmuş kontraktilite ortaya çıkar.

Pelvik ateroskleroz (prostat, mesane ve penis) metabolik sendrom ve otonomik hiperaktivitenin

bir komponenti olarak NO uyarımını azaltır ve RhoA/Rho-kinaz yolağını aktive eder. Dolayısı ile ED için risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara ve diyabet BPH ve AÜSS için de risk faktörüdür.

Klinik ve preklinal veriler pelvik iskemi ve hiperkolesteroleminin detrisör ve kavernozaal düz kaslarda NOS'un azalması ve fibrozisine indüklenmesi gibi benzer değişiklikler oluşturduğunu göstermektedir.

Ateroskleroz ve kronik iskemi prostatta stromal fibrozis, glandüler kistik atrofi ve düz kas kontraktilitesinde artış oluşturmaktadır. Kronik iskemi dokuda TGF-β1 üretimini ve dolayısı ile fibrozisi şiddetlendirmektedir. Ayrıca NO yolunu etkileyerek prostatın nörojenik relaksasyonunu bozmakta, sonuç olarak prostatın düz kas tonusunu artırarak elastisitesini azaltmaktadır. İmmün boyama ile BPH'li erkeğin prostat dokusunda hipoksiye bağlı indüklenebilir faktör- 1 alfa (HIF-1a) pozitif olarak saptanmışken, sağlıklı kontrol prostatında saptanmamıştır. Hipoksiye bağlı TGF-β1'in aşırı üretimi ve prostanoid üretimindeki değişiklikler fibrozisi başlatabilir. Beş alfa redüktaz inhibitörü (5-ARI) tedavisi aynı zamanda prostat büyümesine katkı veren HIF-1a ve diğer hipoksiye bağlı büyüme faktörlerinin düzeyini azaltarak prostat boyutlarını küçülebilir. SHR'larda otonomik hiperaktivite mesane perfüzyonunu sınırlayabilir. Dolayısı ile SHR'larda alfa 1-AR blokerleri işleme parametrelerini düzeltir. Dahası, normotansif ratlara göre SHR'ların mesane üreotelyum ve muskuler duvar dokularında yüksek yoğunlukta hipoksik hücre saptanmıştır. SHR'lerin PDE5 ile tedavisi mesane vasküler sistemindeki ve düz kaslarındaki PDE'yi bloke ederek mesane hipoksisini azaltır ve hipoksiye bağlı işlevsel değişiklikleri düzeltir. **Sonuç olarak aterosklerozla bağlı pelvik iskemi otonomik sinir sistemi hiperaktivasyonu, NOS üretiminde azalma ve Rho-kinaz aktivasyonuna yol açarak AÜSS'lere neden olmaktadır** (Şekil 2).

Hipogonadizm

Diyabete ek olarak hipogonadizm, NO yolağının disregülasyonuna yol açarak ED gelişimine neden

olur. Deneysel çalışmalar kastere edilmiş hipogonadik ratlarda kavernoal düz kas hücrelerinin yerini yağ hücrelerinin aldığını göstermektedir. Ek olarak testosteron (T) ve dehidrotestosteron (DHT) kavernoal dokuda NOS ekspresyonunu dolayısı ile ereksiyonu indüklemektedir. Kastasyon uygulanmış ratlarda T replasmanı NOS seviyesini artırarak ereksiyonu iyileştirebilmiştir. Androjenler kavernoal dokuda fosfodiesteraz tip 5 enzimi ekspresyonunu da düzenler. Kastasyon yapılmış hayvanların kavernoal dokularında azalmış fosfodiesteraz tip 5 enzimi düzeyi T replasmanı ile düzeltilebilmektedir. Kastere edilmiş ratlarda pelvik sinir uyarımından sonra PDE5İ tedavisi ile intrakavernoal basınç artışı saptanamamıştır. Androjenlerin hem NOS hem de PDE5 enzim up-regülasyonu yapan bu dual etkisi, NO yolağındaki hemostatik görevi olarak tanımlanmıştır.

Kastere edilmiş ratların penis dokularında RhoA/Rho-kinaz ekspresyonlarının arttığı ve artmış fenilefrine kontraktıl cevabın Rho-kinaz inhibisyonu ile düzeltildiği gösterilmiştir.

Androjenlerin prostat, mesane ve uretrada NOS üretimini indüklediği düşünülmektedir. Ayrıca testosteron eksikliği mesane ve prostatta RhoA/Rho-kinaz upregülasyonuna neden olmaktadır. Ratlarda hipogonadizmin mesanede TGF-1b'yi artırarak fibrozis gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir. Mesanede ve uretra ürotelyumunda ve pelvik sinir gangliyonlarında androjen reseptörlerinin bulunduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Testosteron, mesane ve uretrayı inerve eden otonomik sinir gangliyonlarını gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Testosteron azlığında mesanedeki alfa 1 adrenerjik ve muskarinik reseptör işlevinde bozukluk, testosteron replasman tedavisi (TRT) ile düzelmektedir. Ayrıca androjenler stromal prekürsör hücrelerin düz kas yönünde farklılaşmasını sağlamaktadır. Ratlarda TRT ile mesanedeki düz kas/kollajen oranı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Kastere ratlara TRT verilmesi mesanede vasküler yapıları, mesane kas fibril sayısını ve ürotelyum kalınlığını artırmaktadır. Testosteron mesanede RhoA/Rho-kinaz yolağını da etkileyerek düz kas kontraktilesine katkıda bulunur. Testosteron az-

lığında artmış RhoA/Rho-kinaz aktivitesi mesanede kasılmaya, prostat düz kas proliferasyonuna ve prostatın adrenerjik uyarıya kasılma yanıtında artışa neden olmaktadır.

Testosteron mesane ve prostatta NOS enziminin ekspresyonunu artırarak özellikle dolarken mesane gövdesinde ve işerken mesane boynu, prostat ve uretra düz kaslarının gevşemesine katkıda bulunur. Testosteron'un alt üriner sistem düz kaslarında PDE enzimi ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Yaşlanma, MeS ve MÇT'si olan erkeklerde pelvik (mesane, prostat ve penis) iskemi sonucu detrisör aşırı aktivitesi ve AÜSS ortaya çıkar. Testosteron tedavisi ile mesane ve prostatın vasküler yapılarında eNOS ekspresyonu ve dolayısı ile pelvik kan akımı artmaktadır. Hipogonadik erkeklerde TRT ile NOS ve kan akımı artırılarak AÜSS düzeltilebilir. Ayrıca TRT ile artan PDE ekspresyonu, PDE5İ tedavisinin etkinliğini ve dolayısı ile pelvik kan akımını artırılabilir.

YAŞLANMA – PELVİK DİSFONKSİYON PATOFİZYOLOJİSİ

Histolojik BPH, 50 yaş ve üzerindeki erkeklerin %50'sinde ve 80 yaş ve üzerindeki erkeklerin ise %90'nında bulunmaktadır. Kırk-50 yaş grubu erkeklerin %26'sında ve 70 yaş üzeri erkeklerin de %79'unda görülen AÜSS, yaşlanma ile artmaktadır. Yaşlanma ile AÜSS/BPH ilişkisi tam olarak anlaşılabilir. Yaşlanma ile AÜSS/BPH ilişkisi tam olarak anlaşılabilir. Yaşlanma ile AÜSS/BPH ilişkisi tam olarak anlaşılabilir. Yaşlanma ile AÜSS/BPH ilişkisi tam olarak anlaşılabilir. Yaşlanma ile AÜSS/BPH ilişkisi tam olarak anlaşılabilir.

Yaşlanma ile artan ED birlikteliği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. ABD'de MMAS ile 40-70 yaş grubu erkeklerin %52'sinde ve 70 yaş üzeri erkeklerin %70'inde ED saptanmıştır. Türkiye'de 40 yaş üzeri erkeklerin %33 ve 70 yaş üzeri erkeklerin %82'sinde ED saptanmıştır. ED patogeneğinde yaşlanmanın penis işlevine etkisi kolayca gösterilebilir. Psikojenik, endokrin, vasküler ve nörojenik nedenler ile ilaçların ED'ye nasıl yol açtığı gösterilmiştir. Parkinson, inme ve spinal

kord yaralanması gibi birçok nörolojik neden yaşlanma ile artmaktadır. **Ayrıca yaşlanma ile artan MeS, otonomik hiperaktivite, NO regülasyonundaki değişiklikler, hipogonadizm ve RhoA/Rho-kinaz yolağındaki değişiklikler ED ve EjD gelişimine yol açar** (Şekil 5).

BPH'NİN KOMPLİKASYONLARI

Üriner sistem enfeksiyonu, rezidüel idrar miktarına bağlı olarak görülme sıklığı artar. Eski cerrahi serilerde %12'lere kadar çıkarken, yeni serilerde %5,2 oranında rapor edilmiştir.

Mesane taşı, geniş otopsi serilerinde histolojik BPH'li olgularda mesane taşı görülme oranı (%3,4) kontrol grubuna (%0,4) göre sekiz kat fazladır. Üst üriner sistem taşı olanlarda mesane taşı görülme olasılığı daha yüksektir.

Hematüri, BPH'li olgularda makroskopik hematüri ve pıhtı gelişme olasılığı daha fazladır. Hematüriye meyilli BPH'li olgularda prostatta mikrovasküler yoğunluk artmıştır.

Akut idrar retansiyonu, BPH'nin en önemli komplikasyonudur. AİR, cerrahi tedavi için önde gelen bir endikasyondur ve eski serilerde AİR'li olguların %25-30'u TURP ile tedavi edilmiştir. Günümüzde ise AİR'li olguların çoğu, medikal önlemler ile sonda çıkarıldığında işeyebilmektedir.

Mesane dekompanyasyonu, BPH'nin yol açtığı mesane çıkım obstrüksiyonlarında obstrüksiyonun süresine bağlı olarak detrisör işlevi bozulur. Detrisörde ekstrasellüler matriks birikir ve düz kasın yerini fibrotik doku alır. Aynı bulgular yaşlanma sonucu da ortaya çıkmaktadır.

İdrar inkontinansı, BPH'nin en çok korkulan komplikasyonlarından biridir. Taşma (overflow) şeklinde olabildiği gibi, detrisör instabilitesine bağlı sıkışma (urge) şeklinde de olabilir. BPH'li olguların %4 ile 6'sında geliştiği rapor edilmiştir.

Böbrek yetmezliği, cerrahi öncesi üst üriner sistemlerinin görüntülendiği 6102 olgunun %7,6'sında hidronefroz ve bunların da üçte birinde böbrek yetmezliği saptanmıştır.

Cinsel işlev bozukluğu, yaşlanma ile BPH/AÜSS ve cinsel işlev bozukluğu (CİB) görülme sıklıkları artmaktadır. Elli yaş üstü 12000'den fazla erkeği kapsayan bir epidemiyolojik araştırmada

(MSAM-7) **AÜSS, ED ve EjD görülme oranları sırasıyla %90, %49 ve %46 olarak saptanmıştır.** BPH/AÜSS, ED ve EjD için bağımsız risk faktörüdür.

BPH/AÜSS DOĞAL SEYİR

Bir hastalığın doğal seyri, o hastalığın zaman içindeki prognozunu gösterir. Tedavi edilmiş veya edilmemiş BPH/AÜSS'li olgularda biyolojik ve semptomatolojik parametrelere bakılarak hastalığın doğal seyri ortaya çıkarılabilir. Doğal seyrin belirlenmesinde parametrelerin izlenme süresi, hangi olgularda izleneceği ve hangi parametrelerin izleneceği meta-analiz için sorun oluşturmaktadır.

BPH, daima AÜSS ile birlikte değildir ve her olguda progresyon göstermez. İlk kez 4-7 yıl izlenen ortalama yaşı 70 yıl olan BPH'li 212 olgunun yarısında cerrahi tedavi gerekmediği ve semptomların ilerlemediğini rapor edilmiştir. AÜSS'li 107 olgunun 5 yıl süreyle izlendiği başka bir araştırmada 10 olgunun cerrahi gerektirdiği, olguların %52 sinde semptomlarda değişme olmadığı ve %32 sinde semptomların düzeldiği gösterilmiştir.

Baltimore çalışmasında ise akut idrar retansiyonu (AİR) ve cerrahi tedavi gerektiren BPH'li olgularda üç risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar a) **azalmış idrar akım hızı ve kuvveti**; b) **artık idrar hissi** ve c) **parmak ile rektal muayenede büyük bulunan prostat**'tır. Birden fazla risk faktörü taşıyan olguların AİR'ye girme ve cerrahiye gereksinim duyma olasılığı daha yüksektir. AİR ve cerrahi gerekliliği oranı sadece bir adet risk faktörü var ise %9, iki adet risk faktörü varlığında %16 ve üç adet risk faktörünün varlığında ise %37 olarak bulunmuştur. **Yaş, AİR ve cerrahi gerekliliği için bağımsız önemli bir risk faktörüdür.** Üç risk faktörü taşıyan 70 yaş üzerindeki BPH'li olgularda AİR ve cerrahi tedavi gerekliliği oranı, üç risk faktörü taşıyan 40 yaşındaki olgulara göre 11 kat daha yüksektir.

Olmsted çalışması, BPH'nin doğal seyri konusunda toplum temelli uzunlamasına yapılmış önemli çalışmalardan biridir. Daha önce üriner işlevini etkileyen hastalık geçirmeyen 40-70 yaşlarında 2000 erkeği kapsayan bu çalışmada pik idrar akım hızının (Qmax) her 10 yıllık yaşlanma ile 2

mL/sn azaldığı ve prostat volümünün de yılda 0,6 mL arttığı gösterilmiştir. Prostat volümü 40 mL'nin üzerinde olan erkeklerde AUS Skorundaki artış oranı, prostatı küçük olanlara göre 3 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca prostat volümü 30 mL'nin üzerinde olan erkeklerde AIR gelişme riski, prostatı daha küçük olanlara göre 3 kat daha yüksektir. Olmsted çalışmasından AÜSS'nin fiziksel ve mental sağlığı önemli oranda bozduğu anlaşılmıştır.

Dört yıl izlem süreli Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS)'in 1516 olguyu kapsayan plasebo grubunda AIR oranı prostat volümü 14-41 mL olanlarda %8,9 iken, prostat volümü 58-150 mL olanlarda %22'ye çıkmaktadır. Serum PSA değeri 1,4 ng/mL ve prostat volümü 40 mL'nin üzerinde olanlarda AIR gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. AIR gelişme olasılığı yüksek serum PSA seviyeli olgularda (%3,9), normal serum PSA seviyeli olgulara (%0,5) göre daha fazladır. Yüksek semptom skorlu olgularda cerrahi tedavi olasılığı daha fazladır.

AÜSS ve BPH'li 3047 olguyu kapsayan ve 4,5 yıl ortalama izlem süresi olan The Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS) çalışmasının plasebo (737), doksazosin (756), finasterid (768) ve doksazosin+finasterid (786) grupları karşılaştırılmıştır. Olgular total IPSS'de 4 puanlık artış, AIR, idrar inkontinansı, böbrek yetmezliği, üriner enfeksiyon ve ürosepsis parametrelerine bakılarak değerlendirilmiştir. Plasebo grubunda olguların %17'si progresyon göstermiştir. Progresyon gösteren olguların %80'inde IPSS 4 puan artarken, %15'inde AIR, %5'inde inkontinans, %0,8'inde ürosepsis gelişmiştir. Bu olguların hiçbirinde böbrek yetmezliği gelişmemiştir.

Toplum kesitli uzunlamasına bir araştırma olan Olmsted çalışmasına katılan semptom skoru >7 ve Qmax'ı <15 mL/sn olan AÜSS'li erkeklerin uzun dönem sonuçları ile MTOPS'un plasebo grubunu karşılaştırılmıştır. Bin olgu göz önüne alındığında Olmsted çalışmasında akut idrar retansiyonu 19,2'ye karşılık 6, semptomatik ilerleme 89,2'ye karşı 39, cerrahi veya minimal invazif tedavi gerekliliği 17,7'ye karşı 13 daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırma toplum kesitli doğal seyir çalışmaları ile plasebo kontrollü çalışmalardaki farkı göstermesi

açısından önemlidir. Bu farkın plasebo etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

BPH/AÜSS doğal seyri ile ilgili önemli noktalar

- BPH/AÜSS için uygulanan medikal tedavi BPH'nin doğal seyrini değiştirmektedir.
- Orta ve şiddetli semptomları olan erkeklerde semptom skorları yaşlanma ile artar.
- TRUS ile tespit edilen prostat volümü çok yavaş artar, ancak ileri yaşlarda istikrarlı bir şekilde büyür.
- Din, sosyoekonomik faktörler, cinsel aktivite, alkol, hipertansiyon, diyet ve diğerlerinin BPH gelişiminde sınırlı rolleri vardır. Sigara, bazı yiyecekler, obezite ve artmış BKİ'nin BPH şiddeti ile ilişkileri tartışmalıdır.
- Semptom şiddeti ve sıklık, sıkıntı, hastalığa özgü yaşam kalitesi, maksimum akım hızı, prostat volümü gibi parametreler yaşın ilerlemesi ile kötüleşme eğilimindedir. IPSS, sıkıntı ve yaşam kalitesi (QoL) ile sıkı korelasyon gösterir.
- **BPH/AÜSS progresyon riskini belirlemede yaş, semptom şiddeti, akım hızı, prostat volümü ve serum PSA değeri kullanışlı parametrelerdir.**
- İzlenen hastalarda mortalite, enfeksiyon, mesane dekompenzasyonu, mesane taşı, hematurisi, inkontinans ve böbrek yetmezliği gibi BPH/AÜSS komplikasyonları nadiren gelişir.
- En önemli iki progresyon olayı AIR ve cerrahi tedavi gerekliliğidir. Çok sık olmasa da izleme süresine bağlı olarak bu iki progresyon olayının insidansı doğrusal olarak artar.
- **Bazal değerlendirmede ileri yaş, artmış prostat volümü ve yüksek PSA seviyesi progresyon-AIR ve cerrahi gerekliliği-için en önemli risk faktörleridir.**

TANI ve DEĞERLENDİRME

Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik bir tanımdır. Histolojik BPH prostatın stromal ve epitelial elemanlarının proliferasyonunu gösterir.

Proliferasyon transizyonel zonda periüretral bezlerden kaynaklanır. Otopsi çalışmalarında histolojik BPH yaşa bağlı olarak artmakta, yedinci ve sekizinci dekadlarda sırasıyla %70 ve %90 oranında görülmektedir. Yukarıda da anlatıldığı gibi BPH her zaman AÜSS'ye yol açmaz. Prostat büyümesi ile AÜSS arasında da korelasyon kurmak güçtür. Prostat büyümesi parmakla rektal muayenede (PRM) kolayca anlaşılabilir ve transrektal ultrason (TRUS) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanan prostat boyutuyla kabaca korelasyon gösterir. Prostat boyutunun bilinmesi tedavi verilecek hastalarda tedavinin şeklinin belirlenmesine yardım eder. **Prostat boyutu ile serum PSA değerleri arasında kuvvetli korelasyon vardır ve adenokarsinoma yokluğunda PSA değeri, prostat volümü yerine kullanılabilir.** BPH dokusunun çoğunluğunu oluşturduğu için transizyonel zon volümü TRUS veya MRG ile ölçülebilir. BPH gelişmeden önce prostat volümü yaklaşık 20 mL kadardır ve 100 mL ve üzerine çıktığında klinik kabul edilir. Prostat volümü 30-40 mL üzerine çıkarsa AÜSS ve BPH progresyon riski artar.

Erkeklerde BPH'ye bağlı AÜSS'yi tanımlamada diğer patolojilerden ayırım için **klirik BPH** deyimi kullanılmıştır. Ancak International Consultation on Urological Diseases'in (ICUD) altıncı uluslararası konsültasyonu klinik BPH veya BPH'li hasta yerine AÜSS, BPH, BPE ve BPO terimlerinin kullanılmasını önermiştir. AÜSS terimi etiyoloji, cins, yaş ve hastalıklara özgü olmayan semptomlar bütünüdür.

Başlangıç öyküde AÜSS'nin benign prostatik hastalıklara bağlı olup olmadığı ayrıt edilmelidir. Deneysel, epidemiyolojik ve klinik veriler AÜSS'nin-özellikle depolama semptomlarının multifaktöryel kaynaklı olduğunu göstermektedir. AÜSS'nin prostat dışı nedenlerinin çoğu öykü, fizik bakı ve idrar incelemesi ile ayrıt edilebilir. Başlangıç değerlendirmede kesin tanıya ulaşamaz ise ek tanı testlerine başvurulur. Amerikan Üroloji Derneği en son 2010 yılında BPH Kılavuzu yayımlarken, Avrupa Üroloji Derneği son olarak 2017 yılında güncellenen BPH'yi de içeren non-nörojenik erkek AÜSS'lerinin yönetimi üzerine kılavuz yayımlamıştır. Bu kılavuzlara göre değerlendirme tıbbi öykü ile başlamalıdır.

a. Tıbbi Öykü: AÜSS'e yol açan medikal ve nörolojik hastalıkları da kapsamalıdır. Kullandığı ilaçlar, yaşam biçimi alışkanlıkları, emosyonel ve psikolojik faktörler gözden geçirilir. Hastaların tedavi beklentileri anlaşılmaya çalışılır. Öykü alırken AÜSS'nin objektif olarak belirlenmesi ve şiddetinin ortaya konulması için Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) hasta tarafından doldurulmalıdır. Noktüri ve/veya depolama semptomları olan olgularda işeme günlüğü yararlıdır. AÜSS'li olgularda cinsel işlevler uluslararası erektil işlev indeksi (IIEF) ile ölçülmelidir.

b. Semptom skor anketleri:

- **IPSS**, yedi semptom ve bir adet yaşam kalitesi sorusundan oluşan toplam sekiz soruluk dünyada en sık kullanılan sorgulama formudur. 0 puan asemptomatik, 1-7 puan hafif, 8-19 puan orta ve 20-35 puan şiddetli AÜSS'yi gösterir. İnkontinans, işeme sonrası semptomlar ve her ayrı semptomun yol açtığı sıkıntıyı ölçmemesi IPSS'in kısıtlılığıdır.
- **Uluslararası Konsültasyon İnkontinans Anketi (ICIQ-MLUTS):** Uluslararası İnkontinans Derneğinin Erkek Sorgulama formundan türetilmiş, noktüri ve aşırı aktif mesane alanlarını da sorgulayan 13 soruluk bir ankettir. Her semptomun sıkıntı derecesi ölçülür
- **Danimarka Prostat Semptom Skoru (DAN-PSS):** Kuzey Avrupa ülkelerinde kullanılır ve semptomların sıkıntı derecelerini ölçer.

c. Sıklık-hacim çizelgesi (SHÇ) ve Mesane günlüğü: SHÇ'de işenen idrar volümü ve işeme zamanı kaydedilirken, mesane günlüğünde bunlara ek olarak içilen sıvı ve miktarı, kullanılan pet sayısı, semptom sırasında veya kaydederken ne yaptığını kaydedilir. Mesane günlüğünden ve SHÇ'den uyanırken (gündüz) ve uyurken (gece) işeme sıklıkları, total işeme volümü, gece sırasında üretilen idrar miktarı (Nokturnal Poliüri İndeksi) ve her işenen idrar volümü öğrenilebilir. Yirmi dört saatlik idrar üretimi birçok nedenle değişkenlik gösterdiği için SHÇ ve Mesane günlüğü üç ve daha fazla peşi sıra günü kapsamalıdır. **Depolama semptomlarının ve noktürinin belirgin olduğu olgularda SHÇ ve Mesane günlüğü belirlenmelidir.**

d. Fizik bakı ve parmakla rektal muayene

(PRM): Alt karın bölgesi (suprapubik alan), genitalleri (penis) ve alt ekstremiteleri (pretibial ödem) içeren fizik bakı ile PRM yapılmalıdır. PRM'de prostat kıvamı, prostat büyüklüğü ve anal sfinter tonusu araştırılır. Küçük prostatların volümü TRUS ile daha iyi ölçülürken, PRM ile prostat volümünün 50 mL'den büyük veya küçük olması ayrıntı edilebilir.

e. İdrar tetkiki: AÜSS'li erkeklerde **enfeksiyon, mikroskopik hematüri ve diyabet gibi parametreleri tanımlamak için mutlaka idrar analizi yapılmalıdır.** İdrar analizi dipstick ile yapılabilir ve idrar sedimenti incelenmelidir.

f. PSA: PSA prostat bez epitelinden salgılanan kallikrein benzeri bir enzimdir. Serum seviyesi yaşa, prostat volümü, prostatik patolojiler ve transuretral girişimlere bağlı olarak değişebilir. **PSA prostat patolojilerine değil, prostat dokusuna özgül bir enzimdir.** Prostat volümünün 40 mL'nin üzerinde olduğu 50, 60 ve 70'li yaşlardaki BPH'li erkeklerde PSA değerlerinin sırasıyla 1.6 ng/mL, 2 ng/mL ve 2.3 ng/mL'den büyük olması durumunda PSA, prostat volümünü %70 özgüllük ve %65-70 duyarlılıkla gösterir. PSA değerinin 1.5 ng/mL olması, 30 mL üzerindeki prostat volümünü %78 oranında pozitif öngörmektedir. Total ve serbest PSA formları da TRUS ile ölçülen prostat volümünün (\pm %20) olguların %90'ında öngörebilir.

Prostat kanseri prostatın periferal zonundan geliştiği için erken dönemde işeme sorunları oluşturmayabilir. Ancak prostat kanseri de BPH gibi AÜSS üretebilir ve lokalize kanserler çoğunlukla BPH ile birlikte dir. Prostat kanser tanısında PSA testi ve PRM, sadece PRM'den daha duyarlıdır. Dolayısı ile AÜSS'li erkeklerde serum PSA ölçümü kanser bulma olasılığını artıracak ve AÜSS tedavisinin şeklini değiştirecektir. Histolojik BPH'li erkeklerin %28'inde serum PSA değeri 4 ng/mL üzerinde bulunmuştur. PSA velositesi, kompleks PSA ve PSA dansitesi BPH'li olgularda PSA özgüllüğünü artırabilir. BPH ile prostat kanseri ayrımı p2PSA ve Prostat Sağlık İndeksi Skoru veya idrar PCA3 testleri gibi yeni testler ile yapılabilir. Prostat kanseri yokluğunda PSA değeri, prostat volümü-

nü iyi öngördüğünden, BPH progresyonunu ve 5 alfa redüktaz tedavi etkinliğini gösterebilen bir araçtır. Özellikle akut idrar retansiyonu ve BPH'ye bağlı cerrahi girişim gerekliliğini gösterebilir. Dolayısı ile **PSA testi sadece prostat kanseri tanısı konulduğunda tedaviyi değiştirecek veya BPH progresyon riski olan hastalarda karar vermeye yardım edecekse istenmelidir.**

g. Böbrek işlev testleri: Serum kreatinin ölçümü ve hesaplanmış GFR (eGFR) testleri öykü ve fizik bakıda böbrek yetmezliği, hidronefroz saptanan ve cerrahi girişim planlanan tüm olgularda çalışılmalıdır. Orta ve şiddetli AÜSS'li olan olgularda Qmax ile eGFR arasında korelasyon vardır.

h. Postvoiding artık idrar (PVR): Yüksek PVR, MÇT yanında mesane kası zayıflığına bağlı olabilir. Transabdominal ultrasonografi, mesane scan'i veya kateterizasyon ile ölçülebilir. Elli mL'lik PVR'nin MÇT'nı %63 oranında pozitif ve %52 oranında negatif öngördüğü gösterilmiştir. Yüksek PVR'li AÜSS'li olgular bekle-gör ile izlenmemelidir. **AÜSS'li tüm olgularda PVR ölçülmelidir.**

i. İdrar akım hızı: Temel parametreleri Qmax ve akım paterni olan non-invaziv ürodinamik testtir. Test yapılırken işenen idrar miktarının 150 mL'nin üzerinde olması gerekmektedir. Qmax değerine bakarak MÇT'nin varlığını ve derecesini söylemek güçtür. Ancak akım paterni uretral darlık, infravezikal obstrüksiyon ve detrisör kasılmalarını göstermede yararlı olabilir. **Herhangi bir tedavi başlanacak hastalara tedaviden önce idrar akım hızı ölçümü yapılmalıdır.**

j. Görüntüleme:

- Üst üriner sistem: Hematüri, üriner sistem taş hastalığı ve fazla miktarda PVR varlığında BPH/AÜSS'li olgularda üst üriner sistem ultrasonografi ile görüntülenmelidir.
- Prostat: Prostat büyüklüğü veya orta lob varlığı tedavi seçiminde yol göstericidir. **Medikal veya cerrahi tedavi planlanan olgularda uygun ilacın veya cerrahi yöntemin seçimi için prostat, TRUS veya transabdominal**

ultrasonografi ile görüntülenmelidir. Prostat büyüklüğü en iyi TRUS ile belirlenir.

k. Sistöretroskopi: BPH/AÜSS'li olgularda süpheli mesane ve uretral patolojileri dışlamak için ve/veya tedavi şeklini değiştirecekse minimal invaziv/cerrahi tedavilerden önce uygulanmalıdır.

l. Ürodinami: Dolum sistometri ve basınç akım çalışması en sık uygulanan ürodinamik testlerdir. Mesane ve sfinkterik işlevler ile MÇT'nin gösterilmesinde en sık kullanılan test basınç akım çalışmasıdır. BPH/AÜSS'li şu hastalarda basınç akım çalışması yapılmalıdır:

- Daha önceki invazif tedavilerin başarısız kaldığı olgular
- İnvazif tedavi planlanan ve işenen idrar miktarının 150 mL'nin altında kaldığı olgular
- İnvazif tedavi planlanan, işeme semptomları belirgin ve PVR'nin 300 mL'nin üzerinde olan olgular
- İnvazif tedavi planlanan işeme semptomları belirgin 80 yaş üzerinde ve 50 yaş altındaki olgular

m. Non-invazif testler: AÜSS'li olgularda MÇT'yi belirlemek için basınç akım çalışmasına alternatif olarak prostatik konfigürasyon/intravezikal protürüzyonun belirlenmesi, mesane/derüsör duvar kalınlığı ve ultrason ile mesane ağırlığının hesaplanması, non-invazif basınç akım testi gibi testler önerilmemektedir.

BPH/AÜSS'li olgularda standart değerlendirilmenin komponentleri tablo 1'de gösterilmiştir.

BPH/AÜSS TEDAVİ

AÜSS'li olgularda semptomların şiddeti ve oluşturduğu sıkıntılar tedavi gereksinimini ortaya çıkartır. Tedavide AÜSS'nin şiddetinin azaltılması (yaşam kalitesinin düzeltilmesi), akut idrar retansiyonu oranının düşürülmesi veya önlenmesi, cerrahi tedavi gerekliliği oranının düşürülmesi, mesane fonksiyonunun korunması, cinsel işlevlerin korunması-düzeltilmesi amaçlanır (Şekil 8). Tedaviye bağlı yan etki oranlarının da düşük olması

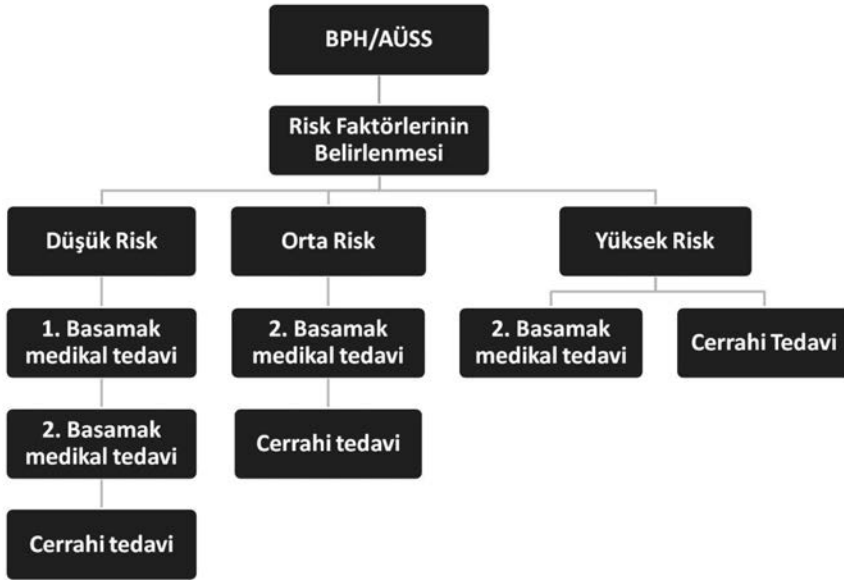
TABLO 1. BPH/AÜSS'li olgularda standart değerlendirilmenin komponentleri

Yakınmalara odaklanmış öykü
AÜSS varlığı ve semptomların şiddeti (IPSS)+Cinsel işlevlerin durumu (IIEF)
Fizik muayene (+PRM)
İdrar incelemesi
Serum PSA
İdrar akım hızı
PVR
Prostat volüm saptanması
Depolama semptomları belirgin ise mesane günlükü

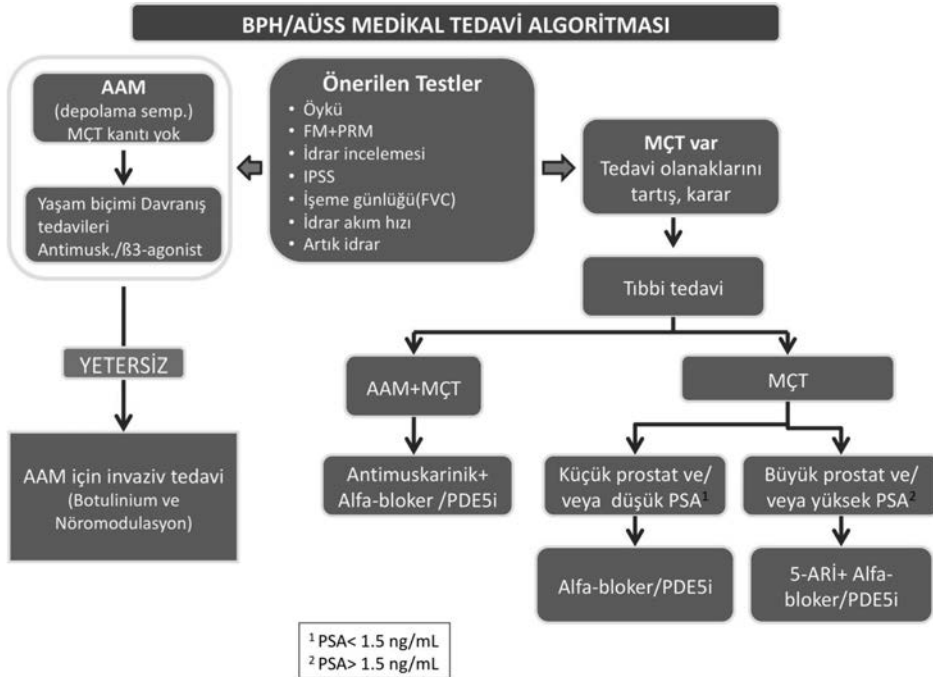
hedeflenir. Genellikle IPSS'i 8'den büyük olgular tedavi gereksinimi duyarlar. BPH/AÜSS'li olguların tedavisinde bekle-gör ile izleme, medikal, minimal invazif ve cerrahi yöntemler kullanılabilir. En sık kullanılan tedavi yöntemi medikal tedavidir. Medikal tedavi algoritması şekil 9'da gösterilmiştir. Kanıta dayalı medikal tedavide alfa blokerler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, antikolinerjikler, beta 3 adrenoreseptör agonistleri, fosfodieseraz enzim inhibitörleri ve bu ilaçların kombinasyonları kullanılır (Tablo 2).

TABLO 2. BPH/AÜSS'nin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar

• Alfa-adrenerjik blokerler
– <i>Alfuzosin</i>
– <i>Doxazosin</i>
– <i>Tamsulosin</i>
– <i>Terazosin</i>
– <i>Silodosin</i>
• 5 Alfa-redüktaz inhibitörleri (5ARİ)
– <i>Finasteride</i>
– <i>Dutasteride</i>
• Antikolinerjikler
• PDE5İ-Tadalafil 5mg
• Beta-3 reseptör agonistleri
• Kombinasyon tedavileri
– <i>Alfa bloker + 5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri</i>
– <i>Alfa bloker + Antikolinerjik</i>
– <i>5ARİ+PDE5İ</i>



Şekil 8. Erkeklerde BPH/AÜSS tedavi şeması



Şekil 9. BPH/AÜSS'nin medikal tedavi algoritması

TABLO 3. Alfa blokerlerin subtip selektivitesi ve ticari dozları

	Alfuzosin	Doksazosin	Silodosin	Tamsulosin	Terazosin
α_1 -AR subtip selektivite	$\alpha_{1A}=\alpha_{1D}=\alpha_{1B}$	$\alpha_{1A}=\alpha_{1D}=\alpha_{1B}$	$\alpha_{1A}>\alpha_{1D}>>\alpha_{1B}$	$\alpha_{1A}=\alpha_{1D}>\alpha_{1B}$	$\alpha_{1B}=\alpha_{1D}>\alpha_{1A}$
Farmakolojik selektivite	-	-	+	+	-
Klinik selektivite	-	-	+	+	-
Hipertansiyon tedavisinde kullanılma	-	+	-	-	+
Artmış kan basıncını düşürme	+	+	-	-	+
Günlük doz	1x10 mg	1x4-8 mg	1x8 mg	1x0.4 mg	1x1-10 mg
Yavaş salınımlı formülasyon	+	+	-	+	-

Naftopidil: $\alpha_{1D} \geq \alpha_{1A} > \alpha_{1B}$

Alfa blokerler

Selektif alfa 1A reseptör blokerleri prostat ve mesane boynu düz kaslarını gevşeterek mesane çıkım tıkanıklığının dinamik komponentini düzeltirler. Ayrıca alfa 1D reseptör üzerine etki ederek mesane, medulla spinalis ve santral düzeyde işeme semptomlarında değişime yol açarlar. BPH/AÜSS tedavisinde kullanılan alfa blokerlerin selektiviteleri ve dozları Tablo 3'de gösterilmiştir. Silodosin alfa 1A selektivitesi en yüksek ilaç (alfa 1A'ya alfa 1B'den 162 ve alfa 1D'den 55 kat daha selektif) olmasına rağmen, etkinliği diğerleri ile benzerdir. Alfa blokerler orta ve şiddetli BPH/AÜSS'li olguların tedavisinde yaygın olarak kullanılır ve genellikle etkileri bir haftadan daha kısa sürede başlar. Etkinliklerinin (semptomlarda iyileşme, akım hızında düzelme) erken başlaması, uzun süreli AÜSS

tedavisinde alfa blokerlerin intermitan kullanıma olanağını vermiştir. Etkinlikleri beş yılı aşan kontrollü ve açık uçlu çalışmalarda sürmektedir. Alfa blokerler Qmax'da %16-25 (2-2.5 ml/s)'lik artış, ortalama IPSS'de %30-40 (4-6 puan)'lik düşüş sağlar (Tablo 4). Tedavi etkinliği ilacın başlamasından 2-4 hafta sonra değerlendirilmelidir.

Benzer etkinliğe sahip alfa blokerlerin farklı etkileri alfa 1A dışındaki adrenerjik reseptöle olan afiniteleri ile ilişkilidir. Alfa 1B selektivitesi yüksek olanlar hipotansiyon, alfa 1A selektivitesi yüksek olanlar (silodosin ve tamsulosin) ejakulasyon bozukluğu oluşturmaktadır. Tamsulosin ve silodosin iris kaslarında yaptığı süregelen gevşeme nedeniyle özellikle katarakt cerrahisinde intraoperatif flopi iris sendromu (IFIS) ortaya çıkabilir (Tablo 5).

TABLO 4. Alfa blokerlerin etkinliği

	Alfuzosin	Doksazosin	Silodosin	Tamsulosin	Terazosin
IPSS 3-9/10-16 ay	-4.44	-5.1/-5.6	-6.4/-7.8	-4.6/-7.5	-6.2/-5.9
Qmax 3-9/10-16 ay	2.05	3.1/2.98	2.6	1.85/1.86	2.5/1.9
QoL 3-9/10-16 ay	-1.1	-1.25/-1.47	-1.1	-1.43	-1.7/-1.37

TABLO 5. Alfa blokerlerin yan etkileri

	Asteni (%)	Baş dönmesi (%)	Baş ağrısı (%)	Hipotansiyon (postural) (%)	EjD (%)	IFIS (%)
Terazosin	12	15	7	6	1	
Doxazosin	15	13	8	4	-	
Alfuzosin	4	6	5	1	-	
Tamsulosin	7	12	12	3	10	<1
Silodosin	-	3,2	2,4	2,6	28,1	?

5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri

Tip1 ve tip2 5AR enzimini bloke eden dutasterid ve sadece tip2 5AR'yi bloke eden finasterid intraprostatik DHT düzeyini %85-90 oranında düşürerek prostat büyümesini inhibe ederken, apoptozisi ve involüsyonu uyarırlar. Prostat volümünü altı ay içinde maksimal düzeyde azaltırlar. Tedaviden 6-12 ay sonra serum PSA düzeyi %50 azalırken, prostat volümü %18-28 küçülür. Tedaviden 2-4 yıl sonra IPSS'de %15-30 oranında azalma ve idrar akım hızında da 1.5-2 mL/sn'lik artış saptanır (Tablo 6). Uzun dönemde (bir yıldan uzun süre)

kullandıklarında akut idrar retansiyonu ve cerrahi tedavi gerekliliğini (BPH progresyonu) önlerler. Plasebo ile karşılaştırıldığında finasterid dört yıl sonra AİR ve cerrahi gerekliliği risklerini sırasıyla %57 ve %55 oranında azaltmaktadır. Tedavinin etkinliği ilaç kullanılmaya başladıktan üç ay sonra değerlendirilmelidir. En önemli yan etkileri libido azalması, erektil disfonksiyon, ejakulat volümünde azalma ve meme başı duyarlılığıdır (Tablo 7). Prostat kanserini önleme (PCPT) çalışmasında dutasterid ile yüksek grade prostat kanseri sıklığı artmış bulunmasına rağmen aralarında nedensel ilişki saptanmamıştır.

TABLO 6. 5ARİ'nin etkinliği

Tedavi	IPSS de iyileşme (puan)	Qmax'da artış mL/s	Prostat V. değ. (%)	AUR (%)	Cerrahi gerek. (%)
Finasterid	- 3.3	+ 1.9	- 18	3	5
Plasebo	- 1.3	+0.2	+14	7	10
Dutasterid	- 4.5	+2.2	- 26	1.8	4.2
Plasebo	- 2.3	+0.6	- 2	2.2	4.1
5ARİ'ler	%15-30	+ (1.5-2)	- (18-28)		

TABLO 7. 5ARİ yan etkileri

Yan etkiler	12 aya kadar				12 aydan sonra			
	FIN (%)	PLA(%)	DUT(%)	PLA(%)	FIN (%)	PLA(%)	DUT(%)	PLA(%)
ED	8.1	3.7	6	3	5.1	5.1	1.7	1.2
Libido ↓	6.4	3.4	3.7	1.9	2.6	2.6	0.6	0.3
Ej V ↓	3.7	0.8	1.8	0.7	1.5	0.5	0.5	0.1
Jinekom.	0.5	0.1	1.3	0.5	1.1	1.8	1.3	0.3

5ARİ'ler AÜSS/BPH'li büyük prostatı (>40mL) olan olgularda uygun ve etkili tedavi sağlarlar. 5ARİ tedavisi başlamadan önce olguların PRM'si yapılmalı, prostat volümü (ultrason ile) ve serum PSA değeri ölçülmelidir. **5ARİ'ler prostatı büyük olmayan AÜSS'li olgulara önerilmemelidir.**

Antimuskarinikler

BPH/AÜSS hastalarında antikolinergik (antimuskarinik) ilaç kullanımının gerekçesi BPH'ye bağlı detrisör aşırı aktivitesinin (DAA) yol açtığı sık idrara gitme, urgensi ve inkontinans gibi aşırı aktif mesane semptomlarının bulunmasıdır. MÇT'ı olan olguların %40-70'inde DAA vardır. Beş tip muskarinik (M) reseptörden mesanede M2 (%80) subtipi baskın olmasına rağmen, mesane kontraksiyonlarından M3 (%20) uyarımı sorumludur. Oxybutynin, tolterodine, darifenacine, propiverine, trospium, solifenacine, and fesoterodine en sık kullanılan ilaçlardır.

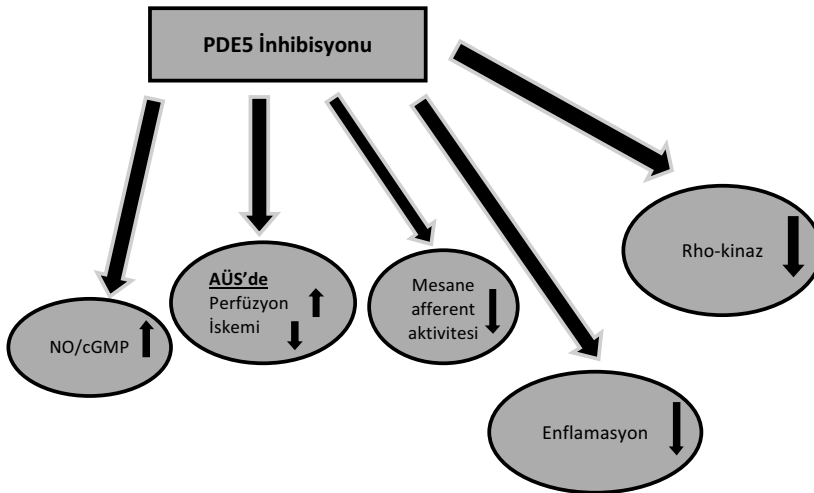
İşeme sonrası artık idrar miktarı (PVR) yüksek olmayan ve depolama (irritatif) semptomları öne çıkan AÜSS/BPH'li olgularda uygun tedavi alternatifidirler. Tedaviye başlamadan önce mutlaka PVR ölçülmelidir. PVR>150mL olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır.

Beta-3 adrenoceptör agonistleri

Beta-3 adrenoceptörlerin uyarımı detrisörde relaksasyon sağlamaktadır. İlk kez beta-3 agonist olarak mirabegron 50 mg klinik kullanıma verilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar mirabegronun özellikle kadınlarda aşırı aktif mesane semptomlarını önemli oranda düzelttiğini göstermiştir. Buna karşın AAM'li erkek olgulardaki etkinliği ayrıca araştırılmamıştır. Tamsulosin 0.2 mg ve mirabegron'un kullanıldığı küçük bir erkek olgu serisinde semptom skorunu düzeltmiştir. En önemli yan etkileri hipertansiyon, üriner sistem enfeksiyonu, baş ağrısı ve nazofarenjitir. EAU kılavuzunda depolama semptomlarının daha belirgin olduğu orta-şiddetli AÜSS'li erkeklerde beta-3 agonistlerinin kullanılabilceği önerilmektedir.

Fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörleri (PDE5i)

Detrisör, prostat ve uretra düz kaslarında cGMP'yi artırarak gevşemeye yol açarlar ve spinal kord ve periferde duyuşal nörotransmisyon inhibe ederek işeme refleksini değiştirirler. PDE5 inhibisyonunun alt üriner sistemde yaptığı etkiler şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Alt üriner sistemde PDE5i etkileri

BPH/AÜSS tedavisinde birçok PDE5i denenmiş olmasına rağmen, sadece günlük tadalafil 5 mg lisans almıştır. Günlük tadalafil 5 mg'ın etkinliği olguların %75'inde dördüncü haftasında başlamaktadır. IPSS'de ortalama %22-37 oranında azalma saptanırken, işeme ve depolama semptomlarının her ikisinde de plaseboya göre önemli düzelme sağlamaktadır. Bir metaanalizde IPSS'de plasebodan 2.8 puan daha fazla düşüş sağladığı gösterilmiştir. Yaş, semptom şiddeti, prostat boyutu, önceki alfa bloker tedavisi, testosteron seviyesi ve ED varlığından bağımsız olarak BPH/AÜSS semptomlarında düzelme sağlarlar. BPH/AÜSS nedeniyle tadalafil 5 mg tedavisi IPSS'yi doğrudan (%92.5) ve dolaylı (%7.5) olarak düzeltmektedir. İşenen idrar miktarına bağlı olarak Qmax'da bir iyileşme görülürken, genel olarak Qmax'ı düzeltmez. PVR'ye etkisi yoktur. BPH/AÜSS ve ED'li olgularda hem IIEF-EF hem de IPSS'de önemli düzelmeler sağlamaktadır.

Yan etkisi yüz kızarması, gastroözefajial reflü, baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve nazal kojesyondur. Nitrat kullananlarda, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Kombinasyon tedavileri

Alfa bloker+5ARİ kombinasyonu: Orta ve şiddetli AÜSS'li ve büyük prostatlı olgularda AB+5ARİ kombinasyonu uygun ve etkin tedavi yöntemidir. Tedavi önermek için prostat volümü ultrason, PSA veya PRM ile saptanmalıdır. Finasterid+doksazosin (MTOps) ve dutasterid+tamsulosin (CombAT) çalışmaları ile etkinlikleri gösterilmiştir (Tablo 8). Tamsulosin ve dutasterid'in fiks dozlarda kulla-

nıldığı CONDUCT çalışmasında da süregelen semptom ve progresyon riski azalması saptanmıştır. Kombinasyon tedavisi monoterapiye göre IPSS ve Qmax'ı düzeltmede, retansiyon riskini azaltmada daha etkili bulunmuştur. Alfa bloker kesildiğinde semptomlardaki düzelme devam ederken, 5ARİ kesildiğinde prostat büyümeye devam etmektedir. Kombinasyon tedavisi en az bir yıl sürmelidir.

Alfa bloker+antimuskarinik kombinasyonu: Depolama semptomları öne çıkan, antimuskarinik veya alfa bloker tedaviye rağmen düzelmeyen orta ve şiddetli BPH/AÜSS'li olgulara önerilmelidir. Tedaviye başlamadan önce mutlaka PVR ölçülmelidir. Kombine tedavi aciliyet inkontinansı, işeme sıklığı, noktüri ve IPSS'yi plasebo veya tek başına alfa blokere göre önemli oranda düzeltmektedir. Semptom düzelmesi PSA konsantrasyonundan bağımsız olmasına rağmen, tolterodin serum PSA değeri 1.3 ng/mL altındaki olgularda daha etkin bulunmuştur. DAA bulunan BPH/AÜSS'li olgularda süregelen semptomlar alfa bloker veya 5ARİ'ye antimuskarinik eklenmesi ile düzeltilebilir. Depolama semptomları belirgin PVR'si 150 mL'den az olgularda plasebo ve tek başına alfa blkerlere göre yaşam kalitesini önemli oranda düzeltir. Kombinasyon tedavisi idrar akım hızında önemli bir değişiklik oluşturmaz.

5ARİ+PDE5i kombinasyonu: Tadalafil 5mg ve finasterid 5mg kombinasyonu plasebo kontrollü randomize kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır. Tadalafil ve finasterid kombinasyonu üriner semptomlardaki düzelme süresini kısaltırken, işeme ve depolama semptomları ile erektil işlevi ve yaşam kalitesini önemli oranda düzeltmektedir.

TABLO 8. 5ARİ'lerin BPH progresyonu üzerine etkileri

	MTOps (Finasterid)	CombAT (Dutasterid)
IPSS'de düzelme (%)	64	41
Akut retansiyon riskinde azalma (%)	81	68
İnkontinansı önleme (%)	65	26
Cerrahi riski azaltma (%)	67	71
Toplam progresyon riskini azaltma (%)	66	44

Alfa bloker+PDE5i kombinasyonu: Beş rando- mize kontrollü çalışmanın (iki çalışma tadalafil 20 mg, iki çalışma sildenafil 25 mg ve bir çalışma vardenafil 20 mg) metaanalizinde plaseboya karşı kombinasyon tedavisinin IPSS (-1.8), IIEF (+3.6) ve Qmax (+1.5 mL/s)'de önemli düzeltilmeler sağladığı gösterilmiştir. Tadalafil 5mg ile fiks doz tadalafil 5 mg+tamsulosin 0.4/0.2 mg kombinasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada tadalafil 5mg+tamsulosin 0.4 mg fiks doz grubunda AÜSS iyileşmesinin sadece tadalafil 5 mg grubuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Okunması Önerilen Kaynaklar

1. 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
2. McNicholas TA, Speakman MJ, Kirby RS. Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. In Campbell-Walsh Urology (Editors: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA), 11th Edition, Elsevier, Philadelphia 2016, Chap 104, 2463-2503
3. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res 2008; 20(Suppl. 3):S11-18.
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):279-88.
5. Füllhase C, Schneider MP. 5-Alpha-Reductase Inhibitors and Combination Therapy. Urol Clin North Am 2016;43(3):325-36.
6. Chughtai B, Thomas D, Kaplan S. α -Blockers, 5- α -Reductase Inhibitors, Acetylcholine, β 3 Agonists, and Phosphodiesterase-5s in Medical Management of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: How Much Do the Different Formulations Actually Matter in the Classes? Urol Clin North Am 2016;43(3):351-6.
7. Mazur DJ, Helfand BT, McVary KT. Influences of neuroregulatory factors on the development of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction in aging men. Urol Clin North Am 2012; 39(1):77-88.
8. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. BJU Int 2006; 97 (Suppl 2):23-8.
9. Köhler TS, McVary KT. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. Eur Urol 2009; 55(1):38-48.
10. Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. Nat Rev Urol 2011; 8(9):483-94.
11. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, McVary KT, Mirone V, Porst H, Roehrborn CG. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2011; 60(4):809-25.
12. Cruz F and Desgrandchamps F. New concepts and pathophysiology of lower urinary tract symptoms in men. Eur Urol Suppl 2010; 9:472-76.
13. Mirone V, Sessa A, Giuliano F, Berges R, Kirby M, Moncada I. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events. Int J Clin Pract 2011; 65(9):1005-13.
14. Andersson KE, Uckert S, Stief C, Hedlund P. Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. NeuroUrol Urodyn 2007; 26(6 Suppl):928-33.
15. Bell JR, Laborde E. Update on the sexual impact of treatment for benign prostatic hyperplasia. Curr Urol Rep 2012; 13(6):433-40.
16. Fusco F, D'Anzeo G, Sessa A, Pace G, Rossi A et al. BPH/LUTS and ED: Common pharmacological pathways for a common treatment. J Sex Med 2013; DOI: 10.1111/jsm.12261
17. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Vignozzi L, Corona G, McVary KT, Kaplan SA, Oelke M, Maggi M, Carini M. PDE5-Is for the Treatment of Concomitant ED and LUTS/BPH. Curr Bladder Dysfunct Rep 2013; 8(2):150-159.
18. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2013; 63(3):506-16.
19. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med 2011; 9:48-60.
20. Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. Korean J Urol 2011; 52(10):657-63.
21. Gravas S (Chair), Bach T, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Hermann TRW, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KAO. Guidelines Associates: Karavitakis M, Malde S, Sakkalis V, Umbach R. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), Uroweb 2017. Available at: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> Accessed July 7, 2017

22. McVary K, Roehrborn CG, Avins AL et al. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), 2010, reviewed and validity confirmed 2014. Available at: [http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014)). Accessed July 3, 2017
23. Kendirci M, Asci R, Yaman O, Cayan S, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kadioğlu A. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. *Andrology* 2014; 2(2):219-24.
24. La Vignera S, Condorelli RA, Russo GI, Morgia G, Calogero AE. Endocrine control of benign prostatic hyperplasia. *Andrology*. 2016;4(3):404-11.
25. Berkseth KE, Thirumalai A, Amory JK. Pharmacologic Therapy in Men's Health: Hypogonadism, Erectile Dysfunction, and Benign Prostatic Hyperplasia. *Med Clin North Am*. 2016;100(4):791-805.
26. Dimitropoulos K, Gravas S. New therapeutic strategies for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Res Rep Urol*. 2016; 8:51-9.
27. Wang JY, Fu YY, Kang DY. The Association Between Metabolic Syndrome and Characteristics of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(19):e3243.
28. Alukal JP, Lopor H. Testosterone Deficiency and the Prostate. *Urol Clin North Am*. 2016; 43(2):203-8.
29. Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, Lipshultz LI. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69(6):1083-90.
30. Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, Giannarini G, Novara G, Longo N, Verze P, Creta M, Mirone V. α 1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. *Eur Urol* 2016; 69(6):1091-101.
31. Gacci M, Andersson KE, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, Porst H, Roehrborn C, Stief C, Giuliano F. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2016; 70(1):124-33.
32. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2016; 13(2):108-19.
33. Wynder JL, Nicholson TM, DeFranco DB, Ricke WA. Estrogens and Male Lower Urinary Tract Dysfunction. *Curr Urol Rep*. 2015; 16(9):61-8.
34. Wang XH, Wang X, Shi MJ, Li S, Liu T, Zhang XH. Systematic review and meta-analysis on phosphodiesterase 5 inhibitors and α -adrenoceptor antagonists used alone or combined for treatment of LUTS due to BPH. *Asian J Androl*. 2015; 17(6):1022-32.
35. Kim SW, Park NC, Lee SW, Yang DY, Park JK, et al. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination Therapy of Tamsulosin and Tadalafil for Patients With Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: Results of a Randomized, Double-Blinded, Active-Controlled Trial. *J Sex Med* 2017; 14(8):1018-1027.
36. Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta MF, Ekmekçiöğlü O, Kadioğlu A. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. *Turk J Urol* 2017;43(2):122-129.

Benign Prostat Hiperplazisinde Cerrahi Tedavi

38

Önder YAMAN, Mehmet İlker GÖKCE

Giriş

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan önemli bir sağlık problemi olup özellikle hastaların yaşam kalitesinde önemli düzeyde bozulmaya neden olabilmektedir. Dünya nüfusunun yaşlanması ve bireylerin bilinçlenmesi ile birlikte AÜSS nedeniyle hekime başvuran hasta sayısında da artış gözlenmektedir. AÜSS hastaların büyük kısmında çok fazla şikayete neden olmasa ya da ilaç tedavileri ile hastaların şikayetleri giderilebilse de azımsanmayacak bir hasta grubunda cerrahi tedavi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bu bölümde iyi huylu prostat büyümesine bağlı gelişen AÜSS olgularının tedavisinde uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri anlatılacaktır.

Cerrahi tedavi endikasyonları

Cerrahi tedavi için kesin endikasyonlar:

- 1) Tekrarlayan üriner retansiyon
- 2) Mesane çıkım tıkanıklığına bağlı gelişen hidronefroz ve böbrek yetmezliği
- 3) Prostat kaynaklı makroskopik hematüri
- 4) Mesanede taş oluşumu
- 5) Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları olarak sıralanabilir.

Ancak günümüzde cerrahi tedavi için en sık endikasyon medikal tedaviye dirençli AÜSS' dir.

Cerrahi tedavi yöntemleri

1. Monopolar Transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) ve Transüretal prostat insizyonu (TUIP): Monopolar TURP de cerrah rezektoskop bıçağından geçen elektrik akımı yardımı sayesinde prostat dokusunu kesip koagule eder. Elektrik akımı rezektoskop üzerindeki aktif elektrotta başlar, hastanın bedeninden geçer ve topraklama plağı ile akım tamamlanır. Prostat dokusu kesilerek parçalar halinde dışarı çıkarılır. TUIP de ise doku kesilerek dışarı çıkarılmaz, prostat üzerine insizyon yapılarak obstruksiyonun giderilmesi amaçlanır. Bu yöntem özellikle orta lobu büyük olmayan ve prostat hacmi <30 ml olan olgularda TURP yerine uygulanabilmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, monopolar TURP yönteminin diğer endoskopik cerrahi yöntemler ile karşılaştırması yapılmıştır. Bu meta-analizde, 2005-2009 yılları arasında yayınlanan 20 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir ve TURP yapılan 954 hastaya ait veriler mevcuttur. TURP sonrasında hastaların ortalama akım hızında (Qmax) %162 oranında artış olduğu, ortalama

IPSS düzeyinde %70 düşüş olduğu, yaşam kalitesi skorlamasında %69 artış olduğu ve işeme sonrası rezidü idrar miktarında %77 azalma olduğu tespit edilmiştir. TURP uygulaması sonrası etkinliğin uzun dönemde devam ettiği de gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ortalama 8-22 yıllık takipte hastaların semptom skorlarındaki düzelenin devam ettirilebildiği tespit edilmiştir.

TUIP etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların güncel bir meta-analizinde 10 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan beşinde dahil etme kriteri olarak prostat hacmi <30ml, 3 çalışmada ise prostat hacmi <60ml kabul edilmiştir. TURP ile karşılaştırıldığında TUIP AÜSS açısından benzer oranlarda düzelmeye sağlarken, Qmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük artış göstermiştir.

TURP etkinliğinin değerlendirilmesinde dikkate alınan bir diğer önemli parametre de tekrar operasyon gerekliliğidir. Madersbacher ve Marberger tarafından yapılan bir derlemede, ortalama 16 aylık takip sonunda tekrar operasyon gerekliliği hastaların %2.6' sında tespit edilmiştir. Yapılan daha güncel bir çalışmada da 20671 hastanın verileri değerlendirildiğinde 1, 5 ve 8 yıllık takip sonrasında tekrar cerrahi (TURP, ürotomi ya da mesane boynu insizyonu) gereklilik oranları %5.8, %12.3 ve %14.7 olarak bulunmuştur. Yalnızca tekrar TURP operasyonu yapılması sıklığı ele alındığında ise bu oranlar %2.9, %5.8 ve %7.4 olarak bulunmuştur. Tekrar tedavi oranları açısından TUIP ve TURP karşılaştırıldığı bir meta-analizde, TUIP yapılan olgularda tekrar cerrahi gerekliliği %18.4 hastada, TURP yapılan hastalarda ise %7.2 oranında izlenmiştir.

Peri-operatif mortalite ve morbidite oranları açısından değerlendirildiğinde zaman içinde tekniğin gelişmesi ile bu oranlarda azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak halen %11.1 oranında komplikasyon gelişme ihtimali olduğu rapor edilmiştir. Mortalite oranları açısından açık prostatektomi ile karşılaştırma yapılan bir çalışmada 23000'in üzerinde hasta verisi değerlendirilmiştir ve iki yöntem ile mortalite oranları açısından uzun ve kısım dönem mortalitede anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Güncel serilerde TUR sendromu riski %1 seviyesinin altına düşmüştür. TUIP sonrasında ise TUR sendromu bildirilmemiştir. TURP sonrasında transfüzyon gerektiren kanama ise %2.9 oranında izlenmiştir. TUIP sonrasında ise bu oran yok kabul edilebilir düzeydedir. TURP sonrası komplikasyon oranlarının değerlendirildiği güncel bir meta-analizde transfüzyon gerektiren kanama ortalama %2 olguda rapor edilmiştir. Tur sendromu %0.8 hastada akut üriner retansiyon %4.5 hastada, pıhtıya bağlı retansiyon %4.9 hastada ve üriner sistem enfeksiyonu da %4.1 hastada bildirilmiştir. Uzun dönem komplikasyonlar değerlendirildiğinde üriner inkontinans TURP için %2.2, TUIP için %1.8, mesane boynu darlığı TURP için %4.7, üretral darlık TURP için %3.8, TUIP için %4.1, retrograd ejakülasyon TURP için %65.4, TUIP için %18.2, erektil disfonksiyon TURP için %6.5 oranında rapor edilmiştir.

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) 2017 klavuzlarında monopolar TURP prostat hacmi 30-80 ml olan hastalarda güncel standart cerrahi yöntem olarak önerilmektedir. Öznel ve nesnel tedavi yanıtı parametreleri açısından medikal ya da minimal invaziv tedavi yöntemlerine göre daha başarılı olduğu belirtilmiştir.

2. Bipolar TURP

Bipolar TURP yönteminde elektrik akımı monopolar TUR yönteminin aksine astanın vücudunu dolaşarak devreyi tamamlamak yerinde kesici bıçak üzerinden devresini tamamlar. Bu sayede normal salin solüsyon ile işlemin yapılmasına olanak sağlar. Prostat dokusunun kesilmesi ve dışarı alınması monopolar TURP ile birebir aynıdır. Ancak daha az enerji ile bu işlem gerçekleştirilmektedir. Elektrik akımının kesici buçaktan geçmesi ile sodyum iyonlu uyarılır, moleküller de ayrışma meydana gelir ve kesme işlemi düşük enerji ile gerçekleştirilmiş olur. Koagülasyon işlemi sırasında da ısı damar duvarında birikir, kolajende çekilme yapar ve mühürleme etkisi gösterir. Akımın dokuya ulaşım şekline göre pek çok farklı bipolar TUR sistemi günümüzde kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin temel çalışma prensibi benzerdir.

Bipolar TUR sistemi ile monopolar TURP kırım üzerinde randomize çalışmada karşılaştırılmış ve bu çalışmaların metaanalizleri de yayınlanmıştır. Erken dönem çalışmalarda kısa dönem takipte iki yöntemin IPSS, yaşam kalitesi ve Q max açısından sonuçlarının karşılaştırılabilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir. takip süresi 12-60 arasında olan çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde de Qmax, IPSS ve yaşam kalitesi parametreleri açısından monopolar TURP ile bipolar TURP arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir.

Transurethral Resection in Saline (TURis) sisteminin kullanıldığı çalışmaların dahil edildiği başka bir metaanalizde de 10 çalışmadan 1870 hastanın verileri incelenmiştir. Bu meta-analizde de monopolar TURP ve TURis sistemlerinin etkinlik açısından farklı olmadıkları belirtilmiştir.

Güvenlilik açısından bipolar sistemlerin kullanımı üzerine yapılmış çalışmaların sonuçları incelendiğinde kısa dönem takipte üretra darlığı ve mesane boynu darlığı açısından iki yöntem arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak bipolar TURP kullanılması ile TUR sendromunun görülmemesi, pıhtıya bağlı retansiyonun az olması, transfüzyon ihtiyacının daha az olması ve kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresinin daha kısa olması gibi sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle bipolar sistemlerin perioperatif güvenlik açısından daha üstün olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır. Ancak bu çalışmaların sonuçları değerlendirilirken bazı çalışmaların metodolojik eksiklikler içerdiği, bazı komplikasyonların rapor edilmesinde problemler olabileceği ve özellikle pek çok çalışmada orta ve uzun dönem sonuçların verilmemesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Yapılan bir randomize çalışmada üretral darlık oranı bipolar TURP ye göre daha yüksek olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada birincil sonlanım noktası yöntemin güvenliliği olup hastalar 36 ay süre ile takip edilmiştir. Üretral darlık oranı monopolar TURP de %6.6 olarak bulunurken, bipolar TURP grubunda %19 olarak tespit edilmiştir. Ancak hastalar prostat hacimlerine göre gruplandırıldığında prostat hacmi 70 ml ve altında olan hastalarda üretral darlık oranları açısından iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak pros-

tat hacmi 70 ml den daha büyük olan hastalarda üretral darlık oranı bipolar TURP grubunda %39.1 olarak bulunmuştur ve bu oran monopolar TURP grubunda tespit edilen %4.6 lık orandan daha yüksektir.

Eretil fonksiyonlar üzerine olan etkinin IIEF-5 ile değerlendirildiği bir çalışmada monopolar TURP ve bipolar TURP yöntemleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. IIEF-15 kullanılarak yapılan başka bir çalışmada da hiçbir cinsel fonksiyon alt grubunda iki yöntem arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.

Daha önce bahsedilen TURis yönteminin güvenliliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde TUR sendromu, transfüzyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve cerrahi sonrası tekrar hastaneye başvuru açısından bipolar TURP nin avantajlı olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu karşılaştırma için eldeki verilerin sınırlı sayıda çalışmaya dayandığı akılda tutulmalıdır.

EAU 2017 kılavuzlarında bipolar TURP nin kısa ve orta dönemde monopolar TURP ile karşılaştırılabilir düzeyde başarı gösterdiği, perioperatif güvenliliğin ise monopolar TURP den daha iyi olabileceği belirtilmiştir.

3. Açık Prostatektomi: Açık prostatektomi prostat cerrahisindeki en eski yöntem olup, prostat loblarının mesane açılarak ya da mesane dışından prostat kapsülü açılarak çıkarılmasıdır. Günümüzde özellikle Holmium lazer bulunmaması durumunda büyük hacimli (>80-100ml) prostatların tedavisinde önerilmektedir.

Açık prostatektomi, Holmium lazer prostat enükleasyonu, fotoselektif prostat vaporizasyonu ve bipolar enükleasyon yöntemleri ile pek çok randomize kontrollü çalışmada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda bahsedilen endoskopik yöntemlerin açık prostatektomi ile benzer etkinlik gösterdiği, ancak komplikasyon oranlarının ve özellikle hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir.

Açık prostatektomi sonrasında IPSS düzeyinde %63-86 oranında azalma izlenmiştir. Ayrıca yaşam kalitesinde %60-87 oranında artış ve Qmax düzeyinde %375 artış olduğu bildirilmiştir. İşeme

sonrası rezidü idrar miktarında ise %86-98 azalma bildirilmiştir. Tedavi etkinliğinin ise uzun dönemde takipte devam ettirildiği ortaya konulmuştur.

Güncel bir meta-analizde açık prostatektominin endoskopik enükleasyon (4 çalışma) ve Holmium lazer enükleasyon (3 çalışma) ile karşılaştırıldığı 7 çalışmadan 735 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Endoskopik enükleasyon ile açık prostatektomi arasında büyük prostatların tedavisinde IPSS, Q max, yaşam kalitesi ve işeme sonrası idrar miktarı açısından fark olmadığı belirtilmiştir.

Açık prostatektomi sonrasında transfüzyon gerektiren kanama oranları %7-14 olarak bildirilmiştir. Geçici üriner inkontinans olguların %10'unda, mesane boynu darlığı ve üretra darlığı ise %6'ya varan oranlarda izlenmiştir.

Açık prostatektomi AÜSS nedeniyle yapılan prostat cerrahileri arasında en invaziv karakterli olan yöntemdir. Ancak etkinliği yüksek ve uzun dönem takipte etkinliğinin devam ettiği gösterilmiştir. Holmium lazer ya da bipolar enükleasyon cihazı bulunmadığı durumlarda büyük prostatların tedavisinde uygulanabilecek bir yöntemdir.

4. Lazer Prostatektomi yöntemleri

a. Holmium lazer enükleasyon (HoLEP):

Holmium:yttrium-aluminium garnet (Ho:YAG) lazer dalga boyu 2,140 nm olan bir lazerdir ve enerjisi su ya da su içeren dokular tarafından emilir. 3-4 mm lik koagülasyon nekrozu ile doku üzerine etki eder. Bu etki etkin bir şekilde kanama kontrolü yapılmasına olanak sağlar.

Holmium lazer rezeksiyon ile TURP nin karşılaştırıldığı erken dönem çalışmaların meta-analizinde holmium lazer rezeksiyon etkinliğinin TURP ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirtilmiştir. Yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada holmium lazer rezeksiyon ile TURP etkinlikleri 48 aylık takip sonunda karşılaştırılmıştır ve iki yöntem arasında ürodinamik parametreler açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Daha sonraki dönemde yapılan HoLEP ile TURP yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde semptomlardaki düzelme HoLEP ile TURP ile kıyaslandığında daha iyi düzeyde ya da eşit olarak bulunmuştur.

HoLEP ile fotoselektif vaporezasyonun karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada prostat hacmi>60 ml olan hastalar dahil edilmiştir. İki tedavi grubunda semptomatik düzelme açısından fark izlenmezken Q max da artış ve işeme sonrası rezidü idrar miktarında azalmanın HoLEP grubunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Holmium lazer ablasyon ile fotoselektif vaporezasyonun karşılaştırıldığı başka bir randomize prospektif çalışmada da ortalama 71 ay takip sonrasında fonksiyonel iyileşme iki tedavi grubunda benzer olarak bulunmuştur.

HoLEP ile açık prostatektominin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda iki yöntem fonksiyonel sonuçlar ve tekrar operasyon gerekliliği açısından benzer düzeyde bulunmuştur. Ortalama 62 aylık takipleri olan hastaları içeren bir retrospektif çalışmada da HoLEP etkinliğinin uzun dönem takipte de devam ettiği gösterilmiştir.

HoLEP sonrasında en sık görülen komplikasyon dizüridir. TURP ile karşılaştırıldığında Holmium lazer rezeksiyon daha kısa kateterizasyon ve hastanede kalış süresi sağlamaktadır. Erektile fonksiyon ve kontinans sonuçları açısından TURP ve holmium lazer rezeksiyon benzer bulunmuştur. Ayrıca transfüzyon gerektiren kanama oranları açısından da bu iki yöntem benzer bulunmuştur. Ancak ameliyat süreleri karşılaştırıldığında holmium lazer rezeksiyon ile TURP ye göre ameliyat süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

HoLEP ile TURP nin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde üretral darlık, stres inkontinans ve tekrar tedavi oranları açısından iki yöntem arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Antikoagulan tedavi alan hastalarda HoLEP in güvenle uygulanabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Seksenüç hastalık bir seride 7h astada transfüzyon gerektiren kanama olduğu tespit edilmiştir. Antikoagulan tedavi alan hastaların almayan hasta grubu ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da iki grup arasında kanama oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

EAU 2017 klavuzlarında HoLEP ile uzun dönem sonuçların TURP ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ancak özel olarak endoskopik eğitim gerektiren bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

b. 532 nm ('Greenlight') lazer vaporizasyon

Hem Kalium-Titanyl-Phosphate (KTP) hem de Lihium triborate (LBO) lazer 532 nm dalga boyunda ışın ile işlev görmektedir. Lazer enerjisi holmiyum lazerden farklı olarak su tarafından değil, hemoglobin tarafından emilir. Bu nedenle dokuyu vaporeze edici etki gösterir. Günümüzde standart 532nm lazer vaporizasyon yöntemi 180 Watt-XPS lazerdir. Ancak elimizdeki çalışmaların öök önemli bir kısmı daha önce kullanılan 80 Watt KTP ve 120 Watt LBO sistemlerden elde edilmiştir. Bu üç sistem yalnızca verdikleri enerji miktarı ile değil aynı zamanda kullanılan lazer probunun yapısı ve enerjinin doku üzerindeki etkisi açısından da farklıdır.

TURP ile 80 Watt ve 120 Watt cihazların karşılaştırıldığı çalışmaların metaanalizinde Q max ve IPSS skorlarında herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmaların yalnızca üç tanesinde 12 aylık takip süresi verisi bulunmaktadır. TURP nin 180 Watt-XPS lazer ile karşılaştırıldığı bir çalışmada da iki yöntem, IPSS, Q max, işeme sonrası rezidü idrar miktarı, prostat hacminde azalma, PSA düşüşü ve yaşam kalitesi skoru açısından benzer bulunmuştur. Ancak lazer prostatektomi ile kateterizasyon süresi, hastanede kalış süresi ve normal yaşantıya dönüş süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir.

KTP lazer ile yapılan prospektif randomize çalışmalardan en uzun süre takip süresine sahip olan çalışmada takip süresi 12 ay ile sınırlıdır. Bu nedenle tedavi etkinliğinin uzun dönemde değerlendirilmesi için vaka serilerinden elde edilen verilerin kullanılması gerekmektedir. KTP lazer sonrasında hastaların 5 yıl takip edildiği bir çalışmada tekrar tedavi oranı %8.9 olarak saptanmıştır. 120 Watt-LBO lazer ile TURP nin karşılaştırıldığı bir çalışmada 36 aylık takip sonrasında IPSS, Q max ve işeme sonrası rezidü idrar miktarı parametrelerinde benzer düzeyde düzelme olduğu tespit edilmiştir. Ancak tekrar cerrahi tedavi oranı lazer prostatektomi grubunda daha yüksek bulunmuştur (%11 vs. %1.8, p=0.04). Yapılan daha güncel bir çalışmada hastalar 2 yıl süre ile takip edilmiştir. TURP ve 120 Watt-LBO lazer gruplarında IPSS, Q max, yaşam kalitesi ve diğer ürodinamik paramet-

reler açısından benzer değişim izlenmiştir. 180 Watt lazerin 80 ve 120 Watt lazerler ile karşılaştırıldığı çok merkezli bir vaka serisinde 180 Watt sistem ile önceki sistemlere benzer güvenilirlik ve fonksiyonel düzelme sonuçları elde edilmiştir.

TURP ile 80 ve 120 Watt lazerlerin karşılaştırıldığı randomize prospektif çalışmaların metaanalizinde ameliyat süresinin lazer cerrahide daha uzun olduğu ancak ameliyat sonrası kateterizasyon süresinin lazer cerrahide daha kısa olduğu belirlenmiştir. Ayrıca transfüzyon gerekliliği, pıhtıya bağlı retansiyon ad lazer tedavi grubunda daha nadir olarak görülürken, ameliyat sonrası üriner sistem enfeksiyonu, üretral meatus stenozu, üretra darlığı ve mesane boynu stenozu açısından fark saptanmamıştır. 180 Watt-XPS ile TURP nin karşılaştırıldığı bir çalışmada da iki yöntem arasında perioperatif komplikasyonlar açısından fark olmadığı ancak postoperatif Clavien III tekrar tedavi gerektiren komplikasyonların ilk 30 günlük dönemde TURP için daha yüksek olduğu, 12 ayın sonunda ise iki grubun eşit olduğu gösterilmiştir.

Lazer vaporizasyon sonrasında cinsel fonksiyon bozukluğu ve ejakülasyon problemlerinin TURP ile benzer olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca erektil disfonksiyon açısından TURP ve açık prostatektomi ile lazer vaporizasyon karşılaştırıldığında yine anlamlı fark saptanmamıştır. IIEF skorlarının etkilenmediği ancak ameliyat öncesi IIEF skoru >19 olan hastalarda ameliyat sonrasında IIEF skorunda düşme olduğu gözlenmiştir.

EAU 2017 klavuzlarına göre 180 Watt-XPS standart yöntem olarak kabul edilmektedir. 80 Watt ve 120 Watt cihazlar ile yapılmış olan çalışmaların sonuçlarının bu özellik göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu yöntemin özellikle antikoagulan kullanan koroner arter hastalığı bulunan olgularda uygulanması önerilmektedir.

c. Diode lazer vaporizasyon

Prostat cerrahisinde diode lazer kullanılan iletim sisteminin özeliğine göre 940, 980, 1,318, ve 1,470 nm dalga boyunda enerji ile vaporizasyon ve enükleasyon için kullanılmaktadır. Ancak diode lazer ile yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Diode la-

zer ile yapılan vaka serisi çalışmalarında ameliyat sonrasında ameliyat öncesi döneme göre IPSS, yaşam kalitesi, Q max, ve işeme sonrası rezidü idrar miktarında anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir. 120 Watt LBO lazer ile yapılan karşılaştırmada da 6 ve 12 aylık takipte sonuçların benzer olduğu gözlenmiştir.

Plazma kinetik enükleasyon ile 980 nm diode lazer enükleasyonun karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada 12 aylık takip sonunda iki yöntemin klinik sonuçlar açısından benzer etkinlikte olduğu tespit edilmiştir. Diode lazer ile TURP nin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da hastalar 24 ay süre ile takip edildiğinde diode lazer ile komplikasyon oranları ve kateter süresi daha kısa olarak bulunurken, tekrar operasyon yapılma gerekliliği diode lazer grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bipolar enükleasyon ile diode lazer enükleasyonun karşılaştırıldığı bir randomize prospektif çalışmada da 6 aylık takip sonunda etkinlik ve güvenilirlik açısından iki yöntem benzer bulunmuştur. Kan kaybı ve hastanede kalış süresi parametreleri açısından lazer enükleasyonun daha üstün olduğu belirtilmiştir.

Yapılmış olan çalışmalarda diode lazerin güvenli bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Özellikle antikoagulan kullanan hastalar da dahil olmak üzere hiçbir kanama olgusu rapor edilmemiştir. Ameliyat sonrası dönemde görülen en önemli yan etki dizüri olarak görülmektedir. Kullanılan probun modifikasyonu ile dizüri görülme sıklığında azalma sağlanmıştır. Ancak en önemli dezavantaj olarak tekrar cerrahi gerekliliğinin yüksek olması görülmektedir. EAU klavuzlarında Diode lazerin özellikle kanama yatkınlığı olan ya da antikoagulan kullanan hastalarda güvenle kullanılabilmesi belirtilmiştir. Ancak diode lazer kullanımı üzerine öneride bulunulabilmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

d. Thulium:yttrium-aluminium-garnet lazer:

Thulium lazer 1940 ve 2013 nm dalgaboyunda enerji veren ve devamlı enerji vererek çalışan bir lazerdir. Thulium lazer kullanılarak vaporizasyon, vaporeksiyon ve enükleasyon yapılabilmektedir.

dir. Ancak thulium lazer kullanımı üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Monopolar TURP ile thulium lazer vaporizasyonu karşılaştıran bir çalışmada iki yöntemin etkinliklerinin benzer olduğu ve thulium lazer ile tekrar cerrahi gereksiniminin düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda semptomatik iyileşme ve ürodinamik parametreler açısından ameliyat öncesine göre thulium lazer vapo-enükleasyon ile de başarılı sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir. Thulium lazer enükleasyon ile Holmium lazer enükleasyonu karşılaştıran başka bir çalışmada da 18 aylık takip sonunda iki yöntemin sonuçlarının benzer olduğu belirtilmiştir.

Thulium lazer yapılan çalışmalarda oldukça güvenli bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Özellikle antikoagulan kullanan hastalarda güvenle uygulanabileceği belirtilmektedir. TURP ile karşılaştırıldığında kateterizasyon süresi, hastanede kalış süresi, ve kanama oranları daha düşük bulunmuştur. Ayrıca üretral darlık oranı thulium lazer vaporeksiyon sonrasında %1.9, mesane boynu darlığı ise %1.8 olarak bildirilmiştir. Yine bu yöntem ile tekrar cerrahi gereksinimi de %0-7.1 olarak bulunmuştur. Thulium lazer vapo-enükleasyon yöntemi ile üretral darlık %1.6 olarak bildirilmiştir ve tekrar cerrahi gereksinimi de %3.4 olarak rapor edilmiştir. Daha güncel bir seride vapo-enükleasyon sonrasında istenmeyen etkiler hastaların %31'inde tespit edilmiştir ve hastaların %6.6'sında Clavien derece II' den daha yüksek derecede komplikasyon izlendiği belirtilmiştir.

Thulium lazer vapo-enükleasyon ile 48 aylık takipte tekrar cerrahi gereksiniminin %2.4 olduğu bildirilmiştir ve sonuçların uzun dönemde de kalıcı olduğu belirtilmiştir. thulium lazer vapo-enükleasyonun cinsel fonksiyonlar üzerine olan etkisinin incelendiği çalışmalarda erektil fonksiyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ancak retrograd ejakülasyona neden olabileceği belirtilmiştir.

5. Diğer minimal invaziv yöntemler

a. Transüretral mikrodalga termoterapi (TUMT)

bu yöntemde intraüretral yol ile mikrodalga enerji veren bir anten sistemi kullanılır. Doku içine verilen enerji ile dokuda oagülasyon nekrozu oluşturur.

lur. Doku sitotoksik eşik değer olan 45 dereceden daha yüksek sıcaklığa kadar ısıtılır. Isı sonrasında alfa reseptörlerde de denervasyon meydana gelir. Böylece prostatik üretradaki düz kas tonusu da düşürülmüş olur.

Bu yöntemi uygulamak üzere değişik jenerik markalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların meta-analizinde semptom skorunda 12 ayın sonun da %65 düşüş olduğu gösterilmiştir. TURP ile karşılaştırıldığında Qmax daki artış TURP için daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (%119 vs. %70). Yapılan erken dönem çalışmalarda üriner retansiyon öyküsü TUMT için bir kontraendikasyon olarak belirtilmiştir. Ancak günümüzde kısa dönem takipte hastaların %77-93 oranında tekrar idrar yapabildikleri gösterilmiştir. Uzun süre takipli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada üriner retansiyon öyküsü olmayan hastalarda beş yıllık takipte tekrar tedavi gereksinimi %42 iken, üriner retansiyon öyküsü olan hastalarda bu oran %59 olarak tespit edilmiştir. Randomize prospektif çalışmaların meta-analizinde TUMT uygulaması ile tekrar tedavi gerekliliğinin TURP ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. TURP ile karşılaştırıldığında TUMT nin benzer sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar olsa da bu çalışmalarda hastaların önemli bir bölümünün takip dışı kaldığı ve takibe devam eden hastaların muhtemelen başarılı sonuçlara sahip olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

TUMT sonrasında sıklıkla perineal ağrı ve sıkışma tipi semptomlar görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların sıklıkla ağrı tedavisine ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir. Yapılan bir meta-analizde dizüri, üriner retansiyon oranlarının TURP ile daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir. Diğer taraftan, hastanede kalış süresi, pıhtıya bağlı retansiyon, transfüzyon gereksinimi cinsel yan etkiler ve üretral darlık parametreleri açısından da TUMT TURP ye göre daha başarılı olarak bulunmuştur.

Güncel EAU klavuzlarında bu yöntemin yalnızca anestezi alamayacak kaar morbiditesi bulunan hastalarda ameliyata alternatif olarak uygulanabileceği belirtilmiştir.

b. Transüretral iğne ablasyon (TUNA)

Bu yöntemde transüretral yoldan yerleştirilen iğneler vasıtası ile radyofrekans enerji prostat pa-

rankimine direk görüş altında verilir. Bu işlem için standart sistoskoplara özel bir parça eklenmesi gerekmektedir. Enerji verildikten sonra dokuda koagulasyon nekrozu görülür. Böylece prostat hacminde azalma ve AÜSS de düzelme görülür.

Yapılan gözlemsel, randomize olmayan karşılaştırmalı ve randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde TUNA uygulaması ile IPSS skorunda %50 oranda, Qmax da ise %70 oranında düzelme bildirilmiştir. Başka bir meta-analizde ise tekrar tedavi oranları değerlendirilmiş ve %19 olarak bulunmuştur. Bu oranın TURP yapılan olgular-daki tekrar tedavi oranından daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

TUNA yöntemi ile hematüri, üriner enfeksiyonlar, inkontinans, erektil disfonksiyon, ejakülasyon problemleri gibi yan etkilerin TURP ye göre daha düşük oranlarda gerçekleştiği bildirilmiştir.

Güncel EAU klavuzlarında TUNA yönteminin lokal anestezi ya da sedasyon altında gününbirlik bir prosedür olarak uygulanabileceği belirtilmiştir. Ancak prostat hacmi 75 ml den daha yüksek olan hastalarda yapılmaması önerilmektedir. Ayrıca belirgin orta lobu olan hastalarda etkinliğinin düşük olacağı belirtilmiştir. Uzun dönem takiplerde de etkinliliğin devamlılığının yeterli düzeyde olmayabileceği belirtilmiştir.

c. Prostatik üretral lift

Bu yöntem güncel olarak uygulanmaya başlamış minimal invaziv bir yöntemdir. Genel ya da lokal anestezi altında uygulanabilmektedir. Prostatın idrar akımına engel olan yan lobları küçük, kalıcı, sütür benzeri implantlar yardımı ile sıkıştırılır. Böylece üretral akım açılmış olur. İşlem sistoskopik görüntü altında yapılır.

Yapılan çalışmalarda IPSS de %39 ila %52 azalma, Qmax de %32 ila %59 artış ve yaşam kalitesinde %48 ila %53 artış izlenmiştir. Sham prosedürü ile karşılaştırmalı yapılmış yalnızca bir tane kontrollü çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada AUA semptom skorunda % 50 azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca etkinliğin 12 aylık takipte de devam ettiği bildirilmiştir. Semptom skorundaki düzelmenin Sham prosedürü grubuna göre 588 daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. Qmax de

elde edilen artışında 12 aylık takipte devam ettiği bildirilmiştir. İşeme sonrası rezidü idrar miktarında ise anlamlı düzeyde bir azalma gösterilememiştir.

Yapılan çok merkezli bir randomize çalışmada prostatik üretral lift yöntemi ile TURP karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 12 aylık takip sonunda IPSS skorunda azalma prostatik üretral lift için 11.4 puan, TURP için ise 15.4 puan olarak bulunmuştur. Prostatik üretral lift işlemi sonrasında hastaların hiçbirinde retrograd ejakülasyon izlenmemiştir. TURP grubunda ise hastaların %40'ının ejakülasyon yeteneğini kaybettiği belirtilmiştir. Çok merkezli prospektif randomize olmayan başka bir çalışmada da hastalar 24 ay süre ile takip edilmiş ve erken dönemdeki etkinliğin devam ettirildiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada Qmax değerinin de 8.3 ml/sn den 12 ml/sn ye çıktığı tespit edilmiştir. Güncel prospektif randomize çok merkezli bir çalışmada da TURP ile prostatik üretral lift yöntemi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada toplam 80 hasta 2 yıl süre ile takip edilmiştir. Çalışmanın sonunda TURP yapılan grupta IPSS ve maksimum akım hızındaki düzelleme prostatik üretral lift grubuna göre daha fazla bulunurken, ameliyat sonrası iyileşme ve ejakülasyon fonksiyonları açısından prostatik üretral lift daha başarılı bulunmuştur.

Prostatik üretral lift uygulaması sonrasında en sık görülen komplikasyonlar hematüri, dizüri, pelvik ağrı, sıkışma tipi semptomlar, geçici inkontinans ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Semptomlarının çoğunun hafif ve orta şiddette olduğu ve işlem sonrası 2-4 hafta sonra düzeldiği belirtilmiştir. PUL uygulaması sonrası cinsel işlevler IIEF-5, ile değerlendirildiğinde işlem öncesine göre herhangi bir yan etki izlenmemektedir. Ayrıca ejakülasyon fonksiyonunun da korunduğu bildirilmiştir.

EAU klavuzlarında obstruksiyona neden olan bir median lob varlığında işlemin etkili olamayacağı belirtilmiştir. Ayrıca büyük prostatlarda etkinliğin de düşük düzeyde olabileceği belirtilmiştir. Standart invaziv yöntemler ile karşılaştırma yapan yeterli çalışma olmadığı vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. 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.
2. Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol.* 2006 Jun;49(6):970-8; discussion 8. PubMed PMID: 16481092.
3. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol.* 2010 Feb;28(1):23-32. PubMed PMID: 20033744.
4. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int.* 1999 Feb;83(3):227-37. PubMed PMID: 10233485.
5. Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nationwide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol.* 2005 Apr;47(4):499-504. PubMed PMID: 15774249.
6. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):246-9. PubMed PMID: 18499179.
7. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):969-79; discussion 80. PubMed PMID: 16469429.
8. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1066-96. PubMed PMID: 24972732.
9. 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. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):160-6. PubMed PMID: 17869409.
10. Naspro R, Suardi N, Salonia A, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol.* 2006 Sep;50(3):563-8. PubMed PMID: 16713070.
11. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen-month results of a randomized prospective study

- comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol.* 2008 Oct;22(10):2333-40. PubMed PMID: 18837655.
12. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2007 Apr;177(4):1419-22. PubMed PMID: 17382744.
 13. Oberlin DT, Flum AS, Bachrach L, Matulewicz RS, Flury SC. Contemporary surgical trends in the management of upper tract calculi. *J Urol.* 2015 Mar;193(3):880-4. PubMed PMID: 25219700.
 14. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology.* 2004 Aug;64(2):306-10. PubMed PMID: 15302484.
 15. Chen S, Zhu L, Cai J, et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol.* 2014 Aug;66(2):284-91. PubMed PMID: 24502959.
 16. Toohar R, Sutherland P, Costello A, Gilling P, Rees G, Maddern G. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004 May;171(5):1773-81. PubMed PMID: 15076275.
 17. Westenberg A, Gilling P, Kennett K, Frampton C, Fraundorfer M. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term followup. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):616-9. PubMed PMID: 15247745.
 18. Lourenco T, Pickard R, Vale L, et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;337:a449. PubMed PMID: 18595932. Pubmed Central PMCID: PMC2443595.
 19. Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg.* 2007 Oct;94(10):1201-8. PubMed PMID: 17729384.
 20. Yin L, Teng J, Huang CJ, Zhang X, Xu D. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endourol.* 2013 May;27(5):604-11. PubMed PMID: 23167266.
 21. Elmansy H, Baazeem A, Kotb A, et al. Holmium laser enucleation versus photoselective vaporization for prostatic adenoma greater than 60 ml: preliminary results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):216-21. PubMed PMID: 22591968.
 22. Elshal AM, Elmansy HM, Elhilali MM. Two laser ablation techniques for a prostate less than 60 mL: lessons learned 70 months after a randomized controlled trial. *Urology.* 2013 Aug;82(2):416-22. PubMed PMID: 23791215.
 23. Elmansy HM, Kotb A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 10 years of followup. *J Urol.* 2011 Nov;186(5):1972-6. PubMed PMID: 21944127.
 24. Elzayat E, Habib E, Elhilali M. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1428-32. PubMed PMID: 16516015.
 25. Tyson MD, Lerner LB. Safety of holmium laser enucleation of the prostate in anticoagulated patients. *J Endourol.* 2009 Aug;23(8):1343-6. PubMed PMID: 19575692.
 26. Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A, Woo HH. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):315-23. PubMed PMID: 22575913.
 27. Hai MA. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. *Urology.* 2009 Apr;73(4):807-10. PubMed PMID: 19200589.
 28. Al-Ansari A, Younes N, Sampige VP, et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):349-55. PubMed PMID: 20605316.
 29. Pereira-Correia JA, de Moraes Sousa KD, Santos JB, et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8):1184-9. PubMed PMID: 22257240.
 30. Bachmann A, Muir GH, Collins EJ, et al. 180-W XPS GreenLight laser therapy for benign prostate hyperplasia: early safety, efficacy, and perioperative outcome after 201 procedures. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):600-7. PubMed PMID: 22153927.
 31. Bruyere F, Puichaud A, Pereira H, et al. Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. *Eur Urol.* 2010 Aug;58(2):207-11. PubMed PMID: 20466480.

32. Chiang PH, Chen CH, Kang CH, Chuang YC. Green-Light HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience. *Lasers Surg Med.* 2010 Sep;42(7):624-9. PubMed PMID: 20806388.
33. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, et al. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state high-intensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensive diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2009 Sep;104(6):820-5. PubMed PMID: 19239441.
34. 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 Sep;84(3):526-32. PubMed PMID: 25168526.
35. Xu A, Zou Y, Li B, et al. A randomized trial comparing diode laser enucleation of the prostate with plasmakinetic enucleation and resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Endourol.* 2013 Oct;27(10):1254-60. PubMed PMID: 23879477.
36. Lusuardi L, Myatt A, Sieberer M, Jeschke S, Zimmermann R, Janetschek G. Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report. *J Urol.* 2011 Nov;186(5):1967-71. PubMed PMID: 21944122.
37. Cui D, Sun F, Zhuo J, et al. A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. *World J Urol.* 2014 Jun;32(3):683-9. PubMed PMID: 23913094.
38. 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 Apr;79(4):869-74. PubMed PMID: 22342411.
39. Netsch C, Stoehrer M, Bruning M, et al. Safety and effectiveness of Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP) in patients on anticoagulant therapy. *World J Urol.* 2014 Feb;32(1):165-72. PubMed PMID: 23657354.
40. Wang Y, Shao J, Lu Y, Lu Y, Li X. Impact of 120-W 2-mum continuous wave laser vapoenucleation of the prostate on sexual function. *Lasers Med Sci.* 2014 Mar;29(2):689-93. PubMed PMID: 23828495.

KISIM 6

ÜROONKOLOJİ

Mesane Tümörü Tanı ve Sınıflama

39

Çetin DİNÇEL

Mesane tümörleri bilindiği gibi ilk önce mesane mukozasından başlar. Birçok maligniteye kıyasla mesane tümörleri bu tutulum nedeniyle hematüri ve/veya iritatif mesane semptomları sonucunda erken bulgu verebilmektedir. Bu sebeple mesane tümörü tanısında anamnez alınması önem arz etmektedir.

Belirti ve bulgular

Mesane tümürlü hastalarda en yaygın semptom hematüridir ve tipik olarak ağrısız, intermitant ve makroskopiktir. Ağrısız ve makroskopik hematüri yeni tanı alan hastaların %85'inde ilk semptom olarak görülürken mikroskopik hematüri olguların hemen hemen hepsinde görülmektedir. (1,2)

Mikroskopik hematüri, makroskopik hematürinin aksine bir semptom değil bir bulgudur. Mikroskopik incelemede büyük büyütme altında 3 ten fazla eritrosit görülmesi mikroskopik hematüri olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı bireylerde prevalansı %6,5 oranında görülürken, bu oran erkek cinsiyet, ileri yaş ve sigara kullanımı durumunda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca mesane tümörüne bağlı görülen mikroskopik hematüri aralıklı hematüri şeklinde görülebilmektedir. Meta-analizlerde pozitif tek bir idrar analizi sonrası malignite

saptanma oranı %3,6 olarak raporlanmıştır. Bu nedenle AUA kılavuzu pozitif tek bir idrar analizi sonrası hastanın incelenmesi için yeterli olduğunu belirtmektedir. (3) Hematürinin değerlendirildiği 1930 hastalık bir çalışmada hastaların %61'inde açıklanabilir bir neden bulunmazken hastaların %20'sinde ürolojik bir malignite, %12'sinde mesane kanseri tespit edilmiştir.(4) Mesane tümör saptanma ihtimali makroskopik hematüride %10-20 iken (4-6), mikroskopik hematüride bu oran %2-5 olarak raporlanmıştır. (4,6-8) Ayrıca ilk tanı anında makroskopik hematürisi olanların mikroskopik hematürisi olanlara göre daha ileri evrede oldukları belirtilmiştir. (9)

Mesane kanserinde ağrı genellikle lokal ileri veya metastatik hastalıkla ilişkilidir. Ağrı lokalizasyonu primer tümörün yerleşim yeri, büyüklüğü ve metastaz bölgesine bağlıdır. Flank ağrı üreter, pelvis renalis veya mesanede tümör kaynaklı bir obstrüksiyon sonrası oluşur. Genellikle invaziv mesane tümörü ile ilişkilidir. Ancak non-invaziv tümörün orifisi obstrükte etmesi sonucunda da oluşabilir. Suprabaik ağrı mesane tümörünün perivesikal yağ ve sinir dokusuna direk invazyonu ya da mesane çıkım obstrüksiyonu sonrası gelişen idrar retansiyonuna bağlı görülebilir. Metastaz bölgesine göre hastalarda sağ kadranda ağrısı (KC metastazı),

kemik ağrısı ya da baş ağrısı gibi semptomlar da görülebilir.(10)

Mesane kanseri dizüri, sık idrara çıkma, ani sıkışma, noktüri gibi irritatif semptomlar ile de karşımıza çıkabilir. Bu hasta grubunda özellikle yüksek oranda karsinoma in situ(CIS) varlığı düşünülür. İritatif semptom varlığında CIS riski iki katına çıkar. (%5 vs. %10.5) (11)

Yapılan bir çalışmada CIS tanısı alan hastaların %80'inde irritatif semptom saptanmıştır. (12) Bir diğer çalışmada ise interstisyel sistit tanılı hastaların %1'inde atlanmış ürotelyal kanser saptandığı bildirilmiştir. (13)

Fizik muayene

Çoğu mesane kanseri hastasında fizik muayeneden yararlanılamaz. Ancak ileri evre hastalıkta perivezikal kitle palpe edilebilir ya da tümörün mesane boynu veya prostat bezi invazyonu sonucu rektal muayenede endürasyon hissedilebilir.

Görüntüleme yöntemleri

Üriner sistemde görüntüleme yöntemleri tümörün yerleşim yerini, genişliğini tanımlamak ve aynı zamanda multifokalyerleşimli tümörleri tespit etmek için kullanılır.

Ultrason

Ultrason(US) renal kitlelerin tanımlanması, hidronefroz tespiti ve mesane lümeninde yer alan kitlelerin görüntülenmesine olanak sağlar. US hematüri hastalarda mesane içi kitle ve obstrüksiyon tespitinde kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir. Ancak ultrason üst üriner tümör(ÜÜT) varlığını ekarte edemez ve BT ürografi yerine kullanılamaz. (14)

Bilgisayarlı tomografi ürografi ve intravenöz pyelografi

BT ürografi, kontrast madde enjeksiyonu sonrası üriner sistemin görüntülenerek epitelyal kaynaklı tümörlerin tespitinde kullanılır. Ürografi-de, tümöral lezyonlar kontrastla dolu lümen-

dolum defekti olarak görülürken mesane tümör obstrüksiyonu nedeniyle oluşan hidronefroz da saptanabilir. BT ürografi tümör tespitinde yüksek doğruluğa sahip olması nedeniyle üriner sistem görüntülenmesinde intravenöz pyelografi(IVP) 'nin yerini almıştır ancak BT'nin olmadığı durumlarda IVP halen alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kalmaktadır. (15) Özellikle kas-invaziv mesane tümörlerinde ve üst üriner sistem tümörlerinde BT ürografi, lenf nodu ve komşu organ tutulumu hakkında bilgi vermesi nedeni ile de IVP'ye üstündür. (16)

Mesane tümörü saptanan her hastaya üst üriner sistem incelemesi yapılması tartışmalıdır. Mesane tümörü saptandığında eşzamanlı üst üriner sistem tümörü görülme insidansı %1,8'dir, ancak trigon yerleşimli tümörü olanlarda bu olasılık %7,5'a yükselir. (17) EAU kılavuzu trigon yerleşimli, multiple ya da yüksek dereceli tümörü olan hastalarda ÜÜST insidansı arttığından dolayı bu hasta gruplarının BT ürografi ya da IVP ile değerlendirilmesini önermektedir. CIS tanısında hiç bir görüntüleme yönteminin yeri yoktur. (16)

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme mesane kanserinin lokal evrelemesi için kullanılır, ancak her iki görüntüleme yöntemi de mesane dışı mikroskobik invazyonları(T3a) tespit etmede yetersiz kalmaktadır. (18) Bu nedenle lokal evrelemede temel amaç T3b ve daha ileri evreleri tespit etmektir. Lenf nodu tutulumu, üst üriner sistem tutulumları ve diğer organ tutulumlarının ortaya konması açısından önemlidir.

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografinin avantajları; yüksek çözünürlük, kısa çekim süresi, tek bir nefes tutumunda geniş alanların görüntülenmesi ve hasta kaynaklı faktörlerden daha az etkilenmesidir. T3a ve daha düşük evredeki tümörleri ayırt etmede yetersiz olsa da perivezikal yağ doku invazyonlarını(T3b) tespit etmede gayet kullanışlıdır. BT'nin ekstravezikal tümör yayılımını tespit etmedeki doğruluk

oranı %55 ile %92 arasında değişmektedir ve evre ilerledikçe bu oran artmaktadır. (19,20)

Manyetik Rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku çözünürlüğü BT ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına karşın genel çözünürlük BT'den daha düşüktür. Lokal evrelemede MR görüntülenmenin daha iyi olduğu yönünde veriler olsa da bu çalışmalar daha çok multidetektör BT öncesine dayanmaktadır. MR görüntülenmenin mesane tümöründe doğru evreleme oranı %73 ile %96 arasında değişmektedir. Bu oranlar BT'ye göre %19 daha fazladır. (21) Dinamik kontrastlı MR mesane tümörünün çevre dokudan ayrılmasında ve rezeksiyon ya da biyopsi sonrası gelişen reaktif dokunun değerlendirilmesinde faydalıdır. (22-24) Ayrıca difüzyon ağırlıklı MR ve dinamik kontrastlı MR'ın kas invaziv tümörlerin indüksiyon tedavisine cevabını değerlendirmede kullanılabilir olduğu gösteren bir çalışma yayınlanmıştır. (25)

Godolinium bazlı kontrast ajanların, hastalarda fatal seyredabilen nefrojenik sistemik fibrozise (NSF) neden olduğu yönünde çalışmalar yayınlanmıştır. Özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar risk altındadır. NSF'den korunmak için non-iyonik godolinium bazlı kontrast madde kullanımından kaçınılmalıdır (gadodiamide, gadopentetatdimeglumin ve gadoversetamid). Bunların yerine stabil makrosiklik ajanlar kullanılmalıdır (gadobutrol, gadoteratmevlumine ya da gadoteridol). (26)

Lenf nodu ve uzak metastazların görüntülenmesi

Lenf nodu metastazlarını değerlendirmede sadece boyut baz alındığı için BT ve MR ile normal boyutlardaki patolojik lenf nodlarını tespit etmek olanaksızdır. Her iki görüntüleme yöntemi de lenf metastazı tespitinde benzer sonuçlara sahiptir, duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. (27-32) BT ve MR görüntüleme pelviste >8 mm, batında >10 mm lenf nodu saptanması patolojik olarak kabul edilmektedir. (33,34) PET-CT'nin nodal evrelemede kullanımını ile ilgili farklı sonuçlara sahip küçük

çaplı çalışmalar olsada, rutin kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur. (35-38)

Uzak metastaz değerlendirilmesi invaziv mesane tümörü tanısı olan hastalarda tedavi öncesi mutlaka yapılmalıdır. Akciğer ve karaciğer mesane tümör metastazının en çok görüldüğü iki organdır. Akciğer için BT daha spesifikken, karaciğer için de MR daha spesifiktir. (39,40) Beyin ve kemik metastazı nadir görüldüğünden metastaza yönelik radyolojik inceleme rutin olarak önerilmemektedir. Sadece spesifik semptomları olan hastalarda kemik ve beyin metastazına yönelik sırasıyla kemik sintigrafisi ve beyin BT/MR önerilmektedir. (41,42) MR görüntüleme kemik metastazı tespitinde kemik sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. (43,44)

Yukarıda bahsedilen görüntüleme yöntemlerinin yanında Florodeoksiglukoz(FDG)-PET/CT'nin metastatik mesane kanseri evrelemede kullanılabileceğini belirten çalışmalar giderek artmaktadır. (45,46)

Sitoloji

Sistoskopi sırasında mesane yıkama sıvısı ya da işeme ile elde edilen idrar örneğinin sitolojik incelemesi tümör tanısında sistoskopiye yardımcı bir tetkiktir. Sitolojik incelemede idrara dökülen ürotelyal hücreler morfolojik olarak incelenir; hücresel kümelenme, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, nükleol yapısı ve atipi gibi özellikler değerlendirilir. Sitolojik incelemenin duyarlılığı yüksek dereceli/G3 tümörlerde yüksek(%84) iken düşük dereceli/G1 tümörlerde duyarlılık düşüktür(%16). (47) Sitolojinin CİS saptamada ki duyarlılığı ise %28-100'tür. (48)

Sistoskopi ile birlikte sitolojik inceleme yapılması özellikle üst üriner sistem tümörlerinin araştırılmasında önem arz etmektedir. Takipteki mesane tümör olgularının %3-8'inde üst üriner sistemde tümör gelişmektedir. Sistoskopi ile tümör görülemeyen olgularda saptanacak sitoloji pozitifliği üst üriner sistem tümörü açısından değerlidir ve bir tümör varlığını gösterir. (49) Sitolojinin negatif olması ise tümör varlığını dışlamaz. Yetersiz hücre sayısı, üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistem taş hastalığı ve intravezikal tedaviler

sitolojinin optimum değerlendirilmesini zorlaştırır. Sitolojinin yorumlanması patolojik bağımlıdır. Fakat deneyimli ellerde sitolojinin özgüllüğü %90'lara kadar çıkmaktadır. (50)

Paris çalışma grubu tarafından 2016 yılında üriner sitoloji tanı kategorilerini yeniden tanımlayan standart bir raporlama sistemi yayınlandı. (51)

Yetersiz/Tanısal olmayan idrar sitolojisi (Non-diagnostik);

Yüksek dereceli ürotelyal karsinom için negatif (Negatif);

Atipik ürotelyal hücreler (AUC);

Yüksek dereceli ürotelyal karsinom için şüpheli (Şüpheli);

Yüksek dereceli ürotelyal karsinom (HGUC);

Düşük dereceli ürotelyal neoplazi (LGUN).

İdrarda moleküler belirteçler

İdrar sitolojisinin mesane tümörü tanısında düşük duyarlılığa sahip olmasından dolayı idrarda ölçülebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, basit, hızlı sonuç alınabilen, düşük değişkenlik gösteren ideal belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur ve bu konuda birçok moleküler belirteç geliştirilmiştir. (52,53) Geliştirilen tümör belirteçleri ve tümör saptamadaki duyarlılıkları ve özgüllükleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu başlık altında günümüzde en sık kullanılan tümör belirteçleri özetlenecektir.

BTA Stat ve BTA-TRAK

Kalitatif ölçüm yapan BTA Stat ve kantitatif ölçüm yapan BTA-TRAK idrarda insan kompleman faktör-H ilişkili protein testpitinde kullanılır. BTA Stat testinin overall sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %29-83 ve %56-86 olarak raporlanmıştır. (16) Her iki testin genel duyarlılığı %50 ile %80, spesifitesi ise %50 ile %75 arasında değişmektedir. Bu testler sitolojiden daha duyarlıdır, ancak inflamasyon, enfeksiyon ya da hematüri gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir. (54)

İmmunosit (ImmunoCyt)

İmmünohit, sitoloji ile bir immünofloresan testi kombine etmektedir. İki mesane tümör hücre iliş-

kili müsin ve karsinoembrionik antijene karşı gelişen üç florasan monoklonal antikorlar kullanarak idrara dökülen ürotelyal hücrelerin içerisinde mesane tümörü hücrel biomarkerlarını tespit eder. Duyarlılığı ve spesifitesi sırasıyla %86 ve %79'dur. Test benign durumlardan etkilenmemektedir ancak yorumlanması zordur ve teknisyen bağımlıdır (55,56).

Nükleer Matriks Proteini (NMP) 22

Nükleer Matriks Protein (NMP) hücre çekirdek iskeletinin önemli bir parçasıdır. Ürotelyal hücrelerin apoptozisi ile hücre çekirdeğinin parçalanması sonucunda ortaya çıkarlar. İdrardaki nükleer mitotik protein 22'yi tespit etmek için kullanılan iki farklı NMP22 testi vardır. Orijinal NMP22 mesane kanser test kiti bir laboratuvar tabanlı, kantitatif, sandviç tip bir enzim immünoassaydır. İkinci test ise NMP22 bladdercheck olup bu test kalitatif, NMP22 tespit eden antikor içerir. Testlerin genel sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %68,5-88,5 ve %65,2-91,3 olarak raporlanmıştır. (54). Çok merkezli 1331 hastayı içeren bir çalışmada NMP22 testinin sitolojiden daha duyarlı olduğu, spesifitesinin ise daha düşük gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada sistoskopinin duyarlılığının NMP22 ile kombine edildiğinde %93,7'ye yükseldiği belirtilmiştir. (57)

DNA ve Floresan in situ hibridizasyon analizi (Urovysion)

FISH moleküler bir test olup, ürotelyal karsinomlarda en yaygın görülen kromozal değişiklikleri idrar dökülen hücrelerde tespit etme esasına dayanır. Urovysion, p16 tümör süpresör geninin 9p21 lokus kaybı ile birlikte 3,7 ve 17. Kromozomlardaki anoploidiyi tespit eden çok hedefli florasan in situ hibridizasyon testidir. (58) Karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen veriler FISH yönteminin sitoloji ile karşılaştırıldığında duyarlılığın sırasıyla grade 1 için %58, %19, grade 2 için %77, %50, grade 3 için %96, %71 olduğunu göstermiştir. Tümör evresinde benzer sonuçlar raporlanmıştır. (59)

Urovysion en yüksek spesifiteye sahip tümör belirtecidir. Karşılaştırmalı çalışmalarda sitoloji

ile CIS vakalarının sadece %67'si tespit edilirken, FISH ile %100'ü tespit edildiği raporlanmıştır. FISH yönteminin henüz malignite fenotipik olarak ortaya çıkmadan önce kromozom değişikliklerini saptayabileceğinden bahsedilmiş ve bu durumun yanlış pozitiflik değil aksine ileriye dönük bir pozitiflik olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu hastaların çoğunda 3 ile 15 ay sonra klinik tümör saptanma ihtimalinin yüksek olduğu (60) FISH testi negatif gelen hastalarda ise 1 yıldan daha az sürede tümör rekürrensi görülme olasılığı düşük olduğu belirtilmiştir. Bu testin rekürrens riski yüksek hastaları belirleyerek takip protokolünü düzenlemede yardımcı olabileceği düşünülmektedir. (61)

Urovysion diğer markerlarda yanlış pozitifliğe neden olan hematüri, inflamasyon gibi durumlardan etkilenmemektedir. Bu nedenle BCG'ye cevabın değerlendirilmesinde kullanışlı bir marker olarak gözükmemektedir. (62,63)

Testlerin geneline bakıldığında belirteçler sitolojiye göre yüksek duyarlılıkta olmalarına karşın düşük özgüllüğe sahiptir. BCG tedavisi ve bazı benign durumlar çoğu testte yanlış pozitifliğe neden olmaktadır.(64) Ayrıca her testin hasta seçimine bağlı olarak farklı performans gösterdiği görülmektedir. Toplum taramasında NMP22, UroVysion kullanımıyla ilgili çalışmalar raporlanmıştır. Ancak mesane tümör insidansının düşük olması ve fiyat performans oranının yüksek olması nedeniyle rutin önerilmemektedir.(16,57,65) Hastaların primer

tanısında sitolojinin spesifitesi yüksek olmasına karşın belirteçlerin düşük spesifiteye sahip olması nedeniyle belirteçler primer tanıda önerilmemektedir.(16,66) Ancak sistoskopik incelemesi ve üst üriner sistem taraması negatif olan hastalarda sitoloji yada tümör belirteçlerin pozitifliği nüks (57,67-69) ve progresyon (57,65,67-69) gelişme olasılığı yüksek hastaları belirlemede fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak geliştirilen testlerin hiçbiri tanı ve takipte kabul görmüş ya da sistoskopinin yerini almış değildir.

Sistoskopi

Sistoskopi mesane tümörü tanısında altın standart tanı yöntemidir. Fleksible sistoskopinin rijite göre pek çok avantajı bulunmaktadır. Bunların en önde gelenleri (70): Ofis şartlarında oldukça rahat uygulanması, anestezi gerekliliğinin minimal olması, hasta tarafından daha kolay tolere edilebilir olması ve işlemin supin pozisyon gibi oldukça rahat bir pozisyonda uygulanmasıdır. Fleksible sistoskopun başarısını kısıtlayan en önemli neden ise aktif hematüridir. Bu tip durumlarda rijit sistoskop kullanılmalıdır. Rijit veya fleksible olsun yapılan sistoskopi sonucunda mesane tümörü ön tanısına ulaşılır. Mesane tümörü araştırılan bir olguda sistoskop ile mesanenin tüm duvarları sistematik olarak taranmalıdır. Fleksible sistoskop ile tüm duvarlar kolaklıkla değerlendirilebilirken 30 derece rijitsistoskop özellikle ön

TABLO 1. Mesane tümöründe kullanılan tümör belirteçleri (16)

Belirteçler (testler)	Duyarlılık	Özgüllük	Yüksek dereceli tümör için duyarlılık	Hasta başında uygulanabilirlik	Kanıt düzeyi
UroVysion(FISH)*	30-86	63-95	66-70	Hayır	2b
Mikrosatellite analiz	58-92	73-100	90-92	Hayır	1b
İmmunocyt/uCyt +*	52-100	63-79	62-92	Hayır	2a
Nuclearmatrix Protein 22*	47-100	55-98	75-92	Evet	2a
BTA stat*	29-83	56-86	62-91	Evet	3
BTA TRAK*	53-91	28-83	74-77	Hayır	3
Sitokeratinler	12-88	73-95	33-100	Hayır	3

BTA= Mesane tümör antijeni

*FDA tarafından onaylanan testler

duvarın değerlendirilmesinde yeterli olmayabilir. Bu durumda 70 derece optik kullanılarak mesane duvarları net olarak değerlendirilmelidir. Sistoskopide saptanan tüm makroskopik lezyonlar ve mukozal anormallikler lokalizasyon, boyut, sayı ve görünüm yönünden tarif edilmeli ve mesane diagramına kaydedilmelidir. Büyük çoğunluğu papiller olan mesane tümörleri sistoskopide net olarak izlenir. Özellikle tecrübeli gözler ile yapılan sistoskopide mesanenin papiller lezyonlarının atlanması neredeyse olanaksızdır. Bununla birlikte ana sorun mesanenin düz(flat) lezyonlarının tanısıdır. Düz mesane tümörlerinden kasıt şüphesiz karsinomainsitu(CIS) lezyonlarıdır. Tedavisiz kaldıklarında 5 yıl içinde olguların %54'ü invaziv mesane tümörüne dönüşen bu lezyonların erken tanınması bu nedenle çok önemlidir. (71-73) CIS tanısı sistoskopi ile birlikte, sitoloji ve multiple mesane biyopsilerinin histolojik olarak değerlendirilmesi ile konmaktadır. (74)

Rezeksiyon

Mesane tümörlerinin kesin tanısında rezeksiyon mutlak gereklidir. Mesane tümörünün rezeksiyonu ile birlikte tümörün kesin tanısı, evrelemesi, histopatolojisi açığa çıkarılırken kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin de tedavideki ilk basamağı gerçekleştirilmiş olur. (75-77)

Rezeksiyon stratejisi

Transüretal mesane rezeksiyonu(TUR-M) sistematik bir şekilde yapılmalıdır. Öncelikle anestezi altında bimanuel muayene yapılarak mesanede palpe edilebilir kitle varlığı ve mesanenin mobilitesi değerlendirilir. TUR-M ile tamamen rezeke edilen bir olguda bimanuel muayenede halen palpe edilen kitle yada fiske bir mesane varlığında evre T2-T3 hastalık olasılığı düşünülmelidir. Rezektoskop ile direk bakı altında tüm üretra, mesanenin ürotelyumla kaplı tüm yüzeyi değerlendirilmelidir. Tümörün anatomik yerleşimine göre rezeksiyonu planlanırken flexible sistoskop ya da 70 derece optik kullanılarak mesanenin tam görüntülenmesi sağlanmalıdır. Endikasyon varsa prostatiküretra ve mesane biyopsileri rezeksiyon

öncesinde alınmalıdır. Ardından tümör rezeksiyonu yapılmalıdır. Tümörler tek seferde altındaki detrüsör ile birlikte rezeke edilebileceği gibi, fraksiyonlar halinde tümörün önce egzofitik kısmı, ardından tümör tabanı(detrüsör tabakası) ve son olarak da tümör sınırları rezeke edilebilir.(78-80) Rezeksiyon tercihi tümörün boyutuna, yerleşim yerine ve cerrahın deneyimine bağlıdır.(16)

Rezeksiyon spesmenin detrüsör kas dokusunun olması iyi bir rezeksiyon için zorunludur. (TaG1/Düşük derece hariç) Detrüsör kas dokusunun yokluğunda hastalar artmış rezidü hastalık, erken rekürrens ve tümörün düşük evreleme riski ile karşı karşıyadır. (81)

Monopolar ve bipolar rezeksiyon

Bipolar rezektoskopun monopolarlara göre dokularda daha az koter harabiyeti yaparak histolojik inceleme için daha iyi doku sağladığı(82) ve mesane perforasyonu gibi komplikasyonlara daha az neden olduğu yönünde çalışmalar olmakla birlikte bu konu halen tartışmalıdır.(83-85)

Ofis şartlarında tümör koterizasyonu

TaG1/Düşük dereceli tümörlü hastalarda, nüks eden küçük papiller tümörlerin ofis şartlarında koterizasyonu hastaların tedavi yükünü önemli derece azaltabilir. Bu konuda onkoloji sonuçlarını karşılaştıran bir prospektif çalışma yoktur.(82,86)

Mesane ve prostatiküretra biyopsisi

Karsinoma in situ özellikle trigon bölgesinde inflamasyon benzeri kadifemsi ve hiperemik bir alan olarak izlenebileceği gibi normal mukozaya görünümüne de sahip olabilir. Bu nedenle özellikle sistoskopide tümör saptanamayan ve sitolojinin pozitif olduğu olgularda yada papiller görünümü olmayan yüksek riskli egzofitik tümörlü olgularda tüm duvarları içeren random biyopsi almak gerekmektedir. Ayrıca parsiyel sistektomi planlanan olgularda eşlik eden karsinom varlığını dışlamak için sağlam mukozadan sistematik biyopsiler alınmalıdır. Floresan sistoskopi şüpheli

li alanların tespiti ile biyopsiye yön vermesi açısından kullanışlıdır.(16)

Prostatiküretra biyopsisi mesane boynunda ve trigonda tümör saptandığında, mesanede CIS varlığı yada şüphesi olduğunda, tümör saptanmayan ancak sitolojinin pozitif olduğu durumlarda ve prostatik üretrada şüpheli lezyonların varlığında alınmalıdır. (87,88) Biyopsi prekolliküler alandan saat 5-7 arasında rezeksiyon şeklinde ya da stromal invazyonun düşünülmediği primer non-invaziv mesane tümörü varlığında soğuk biyopsi şeklinde alınabilir.(16)

Tümör görüntülemesinde yeni yöntemler

Transüretal rezeksiyon ve sistoskopi standart olarak beyaz ışık altında yapılmaktadır. Beyaz ışık ile yapılan sistoskopilerde bazı lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kasa invaziv olmayan tümörlerin yaklaşık %33-55'inde rezeksiyon sonrası rezidü tümör kaldığı raporlanmıştır. (89-92) Bu sorunu önlemek amacıyla bazı görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir.

Fotodinamik tanı (PDD)

Fotodinamik tanı mesaneye 5-aminolevulinik asit(ALA) yada heksaminolevulinik asit(HAL) insitilasyonu sonrası mor ışık altında sistoskopi ile mesanenin değerlendirilmesi esasına dayanır. Fotodinamik tanının konvansiyonel beyaz ışık sistoskosisine göre tümör saptamadaki duyarlılığı daha yüksektir. (93,94)Meta-analizlerde floresan sistoskopinin(FS) tümör saptama duyarlılığı %92 iken konvansiyonel sistoskopinin duyarlılığı %71'dir. Ancak özgülüğü beyaz ışık sistoskosisine kıyasla daha düşüktür.(%63 vs %81) (94) Özgülüğü düşük olmasının diğer bir anlamı bilindiği gibi yanlış pozitiflik oranının yüksekliğidir. Bunun nedenine yönelik olarak yapılan çalışmalardaki en sık sonuç deneyim yetersizliğidir. Protoporfirin ve ALA normal mukozada tümörlü mukozadan 5 ile 10 kat daha az da olsa tutulmaktadır. Deneyimsiz gözler bu renk değişikliğini flat lezyon olarak algılayabilmektedir. Geçirilmiş rezeksiyon alanlarında oluşan granulasyon ve fibrotik dokularda da yine

renklenme ve yanlış pozitiflik izlenmektedir. (95) Bu ışınım özellikle rezeksiyondan sonraki ilk 6 haftada maksimum düzeyde izlenmektedir. İntravezikal olarak uygulanan instilasyon tedavileri yine yanlış pozitifliğe neden olmaktadır. BCG sonrası 3 ay yanlış pozitiflik görülebilmektedir. (96, 97,98) HAL FS rekürrens oranları azalttığı çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalarla gösterilmiştir. (99) Ancak tek doz intravezikal kemoterapi alan hastalarda HAL FS'nin sadece düşük ve orta risk grubunda rekürrensi azalttığı gösterilmiştir.100 ALA FS'nin rekürrens oranlarını azalttığına dair çelişkili çalışmalar vardır. (94,101,102)

Dar bant görüntüleme (Narrow-Band Imaging, NBI)

Mavi ve yeşil dalga boyunda ışık kaynağı kullanılarak normal mesane epiteli ile hipervasküler kanser dokuları arasında kontrast farkı yaratarak tümöral dokuların daha iyi tanınmasını sağlamaktadır. Nüksleri önlemede katkısı halen tartışmalıdır. Sadece düşük risk(pTaLG, <30 mm) grubunda 3 ve 12 aylık takipte rekürrens oranlarında azalma sağlamıştır. (103)

PDD ve NBI tekniğinin yanında gelişen teknoloji ile birlikte non-invaziv görüntüleme teknikleri gündeme gelmektedir. Bu alanda Optik Koherans Tomografi (OCT) (104,105), Konfokal Laser Endomikroskopi (CLE) (108,109) ve Raman Spektroskopisi (RS) (110-112) yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler sayesinde doku biyopsisine gerek duymadan histopatolojik tanıya yakın sonuçlar elde edilebilmektedir. Yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip bu tekniklerin günlük pratikte ne ölçüde kullanılabilir olduğu ilerleyen yıllarda netlik kazanacaktır.(106,107,111,112)

Tekrar rezeksiyon (Re-TUR)

Yapılan çalışmalarda TaT1 tümörlerde ilk TUR sonrası rezidü tümör kaldığı gösterilmiştir. (75) T1 tümör rezeksiyonu sonrası rezidü tümör oranı %33-55 iken, TaG3 tümörlerde %41.4 saptanmıştır. (89-92) Ayrıca, ilk rezeksiyon sonrası tümör yanlış evrelendirilebilmektedir (Understaging). T1 tümör sonrası kas invaziv tümör saptanma oranı

TABLO 2. Mesane tümörlerinde WHO 2016 sınıflama sistemi

Ürotelyal tümörler İnfiltratifürotelyal tümörler Nested, büyük nested Mikrokistik Mikropapiller Lenfoepitelyoma benzeri Lenfoma benzeri Plazmasitoid/taşlı yüzük hücreli/diffüz Sarkomatoid Dev hücreli Kötü diferansiye Yağdan zengin Şeffaf hücreli	Nöroendokrin tümörler Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli karsinom İyi diferansiye nöroendokrin tümör Paraganglioma
İnvaziv olmayan ürotelyal kanserler Ürotelyalkarsinoma in situ Non-invaziv papiller ürotelyalkarsinom, düşük dereceli Non-invaziv papiller ürotelyalkarsinom, yüksek dereceli Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi Ürotelyal papillom İnverted ürotelyal papillom Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon Ürotelyal displazi	Melanositik tümörler Malign melanom Nevüs Melanozis
Skuamoz hücreli neoplaziler Saf skuamoz hücreli karsinom Verrüköz karsinom Skuamoz hücreli papillom	Mezankimal tümörler Rabdomyosarkom Leiomyosarkom Anjiosarkom İnflamatuvar myofibroblastik tümör Perivezikalepiteloid hücreli tümör Benign Malign Soliter fibröz tümör Leiomyoma Hemanjioma Granüler hücreli tümör Nörofibroma
Glandüler neoplaziler Adenokarsinom Enterik Musinöz Mixed Villöz adenom	Üriner sistemin hematopoetik ve lenfoid tümörleri Diğer tümörler Skene, Cowper ve Litre bezlerinin karsinomları Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayımları Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler Üretranın ürotelyal tümörleri
Urak karsinom Müllerian tip tümörler Şeffaf hücreli karsinom Endometrioid karsinom	

%1,3 - 25 iken, rezeksiyon spesmeninde kas yokluğunda bu oran %45'lere kadar yükselebilmektedir. (114-118) TaT1 tümörler ile T2 tümörlerin tedavisi birbirinden çok farklıdır. Bu yüzden doğru bir evreleme çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda tekrar TUR(Re-TUR) yapılmasının rekürrensiz sağ kalımı arttırdığı (89,90), BCG tedavisi sonuçlarında iyileşme sağladığı (119) ve prognoz açısından bilgi

verdiği gösterilmiştir.(120) Re-TUR ilk rezeksiyondan sonra 2-6 hafta içinde yapılması önerilmektedir. (121)

EAU kılavuzlarında inkomplet TUR varlığı veya şüphesinde, ilk rezeksiyon spesmeninde kas saptanamaması durumunda(CIS ve TaG1/düşük derece tümörler hariç) ve tüm T1 tümörlerde Re-TUR yapılması önerilmektedir. (16)

Mesane tümörlerinin evrelendirilmesi ve sınıflandırılması

Mesane tümörlerinin çoğunu değişici epitelyal karsinom (TCC) (%90-95) oluşturmaktadır. Nadirde olsa skuamoz hücreli karsinom (%2-5), adenokarsinom (%0,5-2), küçük hücreli karsinom (<%1) ve farklı histolojik özellikte bir çok tümör tanımlanmıştır. WHO 2004 yılındaki mesane tümör sınıflamasını güncelleyerek 2016 yılında mesane tümörü sınıflamasının 4. versiyonu yayınladı. Tablo 2'de mesane tümörünün histolojik sınıflaması gösterilmiştir. (122)

TNM evreleme sistemi

Tümör evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Unionfor International Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilen TNM sistemi kullanılmaktadır. 2009 yılında yayınlanan TNM sistemi 2017 yılında güncellenerek 8. versiyonu yayınlanmıştır ancak mesane tümörü evrelemede değişiklik yapılmamıştır. (Tablo 3) (123)

TABLO 3. 2017 Mesane tümörü TNM evreleme sistemi

Tx	Primer tümör değerlendirilememiş
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Ta	Non-invazivpapillerkarsinom
Tis	Karsinoma in situ: flat tümör
T1	Subepitelyal bağ doku(laminapropria) invazyonu
T2	Kas dokusu invazyonu
	T2a Yüzel kas dokusu (iç yarısı)
	T2b Derin kas dokusu (dış yarısı)
T3	Perivezikal doku invazyonu
	T3a Mikroskopik
	T3b Makroskopik (ekstravezikal kitle)
T4	Tümörün prostat stroması, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvardan herhangi birine invazyonu
	T4a Prostat stroması, seminal vezikül, uterusyada vajina invazyonu
	T4bPelvik duvar veya abdominal duvar invazyonu

T1 alt sınıflandırılması

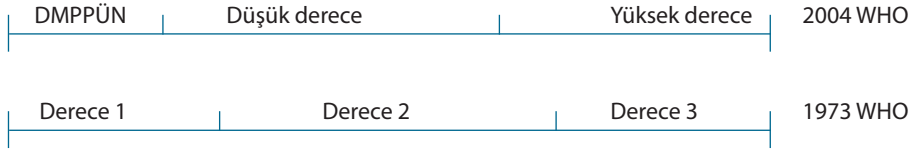
Retrospektif çalışmalarda T1 tümörün invazyon derinliğinin ve genişliğinin prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. (124,125) 2016 Dünya sağlık örgütü (WHO) tümör sınıflaması ve 2017 AJCC tümör sınıflaması kılavuzunda T1 alt sınıflandırılmasının henüz optimize olmadığını belirtilmiş buna rağmen kullanılmasını kuvvetle önermektedir.(126)

Histolojik sınıflama ve derecelendirme

WHO ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2004 yılında ürotelyalkarsinomları 1973 yılında yayınlanan sınıflamadan farklı bir şekilde kategorize eden yeni bir histolojik sınıflamayı yayınladı. Bu sınıflamada ürotelyalkarsinomlar düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılırken ayrıca düşük malign potansiyelli ürotelyalneoplazi olarak adlandırılan yeni bir grup eklendi. WHO 2016 yılında bu sınıflamayı güncelledi ancak bu konudaki tüm yayınlar şuan için 1973 ve 2004 yılındaki sınıflamaları kapsadığından bu bölümde bu iki sınıflama baz alınmıştır. (127,128) Her iki sınıflamanın prognostik değeri doğrulanmasına rağmen birbirlerine üstünlükleri açısından tartışmalı sonuçlar vardır. (129-131) EAU kılavuzu her iki sınıflamanın da kullanılmasını önermektedir. Tablo 4'te 1973 ve 2004 WHO KİOMK papillertümör histolojik derecelendirmesi, Tablo 5'te 2004 WHO flat tümör histolojik sınıflaması gösterilmiştir. Resim 1'de tümör derecelerinin her iki sınıflama sistemine göre karşılaştırılması şematize edilmiştir.

TABLO 4. 1973 ve 2004 WHO KİOMK papiller tümör histolojik derecelendirmesi

1973 derecelendirme sistemi
Derece 1: iyi diferansiye
Derece 2: orta diferansiye
Derece 3: Kötü diferansiye
2004 derecelendirme sistemi
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN)
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papillerürotelyalkarsinom



Şekil 1. Tümörlerin WHO 1973 ve 2004 sınıflama sistemindeki derecelere göre ayrılması (132)

TABLO 5. WHO 2004 flat tümör histolojik sınıflaması

Malign potansiyeli belirsiz ürotelyalproliferasyon (atipi ve papiller görünüm içermeyen flat lezyon)
Reaktif atipi (atipi içeren flat lezyon)
Önemi bilinmeyen atipi
Ürotelyaldisplazi
Ürotelyalkarsinoma in situ

Karsinoma in situ ve sınıflaması

Karsinoma in situflat, yüksek dereceli, noninvasiv bir ürotelyalkarsinomdur. Makroskopik olarak sistoskopide atlanabilir yada biyopsi alınmazsa inflamatuvar lezyon olarak düşünülebilir. Genellikle multifokaldır ve mesane de görülebileceği gibi üst üriner sistem, prostatiküretra ve prostatikdudusta da görülebilir.(133)

CİS klinik sınıflaması (134)

Primer: Eşzamanlı papiller tümörün eşlik etmediği, yeni tespit edilen CIS

Sekonder: Mesane tümörlü(CIS olmayan) hastanın takibi esnasında saptanan CIS

Eşzamanlı (Concurrent): Mesanede herhangi bir ürotelyal tümör ile birlikte CIS

Diğer patolojik parametreler

Retrospektif çalışmaların meta analizinde TUR spesmeninde lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı patolojik upstaging ile ilişkili bulunmuş ve T1 tümörlerde kötü prognostik faktör olarak raporlanmıştır. (135) Ayrıca bazı ürotelyal karsinom varyantları (mikropapiller, plasmasitoid, nested,

sarkomatoid, mikrokistik, skuamoz ve adeno) klasik ürotelyal karsinomdan daha kötü prognoza sahiptir. (136-144)

KAYNAKLAR

1. Olsson H, Hultman P, Rosell J, Jahnsen S. Population-based study on prognostic factors for recurrence and progression in primary stage T1 bladder tumours. *Scand J Urol.* 2013 Jun;47(3):188-95.
2. Johnson EK, Daignault S, Zhang Y, et al. Patterns of hematuria referral to urologists: does a gender disparity exist? *J Urol.* 2008;72:498–503.
3. 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.
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.
5. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, Shen Y. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 2005 Feb 16;293(7):810-6.
6. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol.* 1989 Feb;141(2):350-5.
7. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, Hricak H, Shuller 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.
8. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Roecker EB, Vailancourt AM, Hisgen WJ, Greenberg EB, Kuglitsch ME, Wegenke JD. Home screening for hematuria:

- results of a multiclinic study. *J Urol*. 1992 Aug;148(2 Pt 1):289-92.
9. Ramirez, D., et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 783.
 10. Lotan Y, Choueiri T.K. Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer. In T.W. Post, Lerner S.P., Ross M.E. *Uptodate*. 2016
 11. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, et al. Asymptomatic microhematuria and urologic disease: a population-based study. *JAMA* 1986;256:224-9.
 12. Zincke H, Utz DC, and Farrow GM: Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology* 1985;26: 39-46.
 13. Tissot WD, Diokno AC, and Peters KM. A referral center's experience with transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis. *J Urol* 2004;172: 478-480.
 14. Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002 May;84(3):203-5.
 15. Nolte-Ernsting, C., et al. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol*, 2006. 16: 2670.
 16. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BW, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R. *EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):447-461.
 17. Palou, J., et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*, 2005. 174: 859.
 18. Paik, M.L., et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000. 163: 1693.
 19. Kundra, V., et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180: 1045.
 20. Kim, B., et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology*, 1994. 193: 239.
 21. Barentsz, J.O., et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol*, 1996. 6: 129.
 22. Barentsz, J.O., et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1996. 201: 185.
 23. Mallampati, G.K., et al. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2004. 12: 545.
 24. Rajesh, A., et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol*, 2011. 66: 1140.
 25. Yoshida, S., et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: e21.
 26. Thomsen, H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am*, 2009. 47: 827.
 27. Kim, J.K., et al. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*, 2004. 231: 725.
 28. Jager, G.J., et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. 167: 1503.
 29. Yang, W.T., et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2000. 175: 759.
 30. Kim, S.H., et al. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology*, 1994. 190: 807.
 31. Kim, S.H., et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology*, 1990. 175: 45.
 32. Oyen, R.H., et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology*, 1994. 190: 315.
 33. Barentsz, J.O., et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol*, 1999. 9: 1722.
 34. Dorfman, R.E., et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*, 1991. 180: 319.
 35. Swinnen, G., et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 641.
 36. Kibel, A.S., et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 4314.
 37. Lu, Y.Y., et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2012. 81: 2411.
 38. Vargas, H.A., et al. Prospective evaluation of MRI, (1)C-acetate PET/CT and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer. *Eur J Radiol*, 2012. 81: 4131.

39. Girvin, F., *et al.* Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: 1057.
40. Heidenreich, A., *et al.* Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int*, 2010. 85: 1.
41. Braendengen, M., *et al.* Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol*, 1996. 77: 36.
42. Brismar, J., *et al.* Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*, 1988. 29: 251.
43. Lauenstein, T.C., *et al.* Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology*, 2004. 233: 139.
44. Schmidt, G.P., *et al.* Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol*, 2005. 55: 33.
45. Yang, Z., *et al.* Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? *Ann Nucl Med*, 2012. 26: 571.
46. Maurer, T., *et al.* Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol*, 2012. 61: 1031.
47. Yafi, F.A., *et al.* Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015. 33: 66 e25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037483>
48. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: S53.
49. Takaoka E, Hinotsu S, Joraku A, Oikawa T, Sekido N, Miyanaga N, Kawai K, Shimazui T, Akaza H. Pattern of intravesical recurrence after surgical treatment for urothelial cancer of the upper urinary tract: a single institutional retrospective long-term follow-up study. *Int J Urol*. 2010 Jul;17(7):623-8.
50. Raitanen, M.P., *et al.* Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol*, 2002. 41: 284.
51. Rosenthal DL., *et al.*, The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland.
52. Lotan, Y., *et al.* Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol*, 2010. 28: 441.
53. Yutkin, V., *et al.* Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010. 10: 787.
54. Liou LS. Urothelial cancer biomarkers for detection and surveillance. *Urology* 2006;67(3 Suppl. 1):25–33.
55. Toma MI, Friedrich MG, Hautmann SH, *et al.* Comparison of the Immuno-Cyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. *World J Urol* 2004;22(2):145–9.
56. Têtu B, Tiguert R, Harel F, *et al.* ImmunoCyt/uCyt+ improves the sensitivity of urine cytology in patients followed for urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 2005;18(1):83–9.
57. Grossman, H.B., *et al.* Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*, 2005. 293: 810.
58. Junker K, Boerner D, Schulze W, Utting M, Schuberth J, Werner W. Analysis of genetic alterations in normal bladder urothelium. *Urology*. 2003 Dec;62(6):1134-8.
59. Jones JS, Patel A, Angie M, *et al.* Office cystoscopy more tolerated with patient visualized real-time video monitoring. Abstract 94765. Presented at: AUA annual meeting. Atlanta, GA: 2006.
60. Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, *et al.* Clinical evaluation of a multi-target fluorescent *in situ* hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002;168:1950–4.
61. Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R, *et al.* Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. *Am J Clin Pathol* 2007;127(2):295–301.
62. Kipp BR, Karnes RJ, Brankley SM, *et al.* Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence *in situ* hybridization. *J Urol* 2005;173:401–4.
63. Whitson J, Berry A, Carroll P, *et al.* A multicolour fluorescence *in situ* hybridization test predicts recurrence in patients with high-risk superficial bladder tumours undergoing intravesical therapy. *BJU Int* 2009;104: 336–9
64. Lokeshwar, V.B., *et al.* Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.
65. Kim, P.H., *et al.* Reflex fluorescence *in situ* hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int*, 2014. 114: 354.
66. Lotan, Y., *et al.* Should we screen for bladder cancer in a high-risk population?: A cost per life-year saved analysis. *Cancer*, 2006. 107: 982.
67. Todenhofer, T., *et al.* Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. *BMC*

- Cancer, 2015. 15: 155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884545>
68. Van der Aa, M.N., *et al.* Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). *Eur Urol*, 2009. 55: 659
 69. Roupret, M., *et al.* A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int*, 2008. 101: 1448.
 70. Young MJ, Soloway MS. Office evaluation and management of bladder neoplasms. *Urol Clin North Am*. 1998 Nov;25(4):603-11.
 71. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug;19(3):499-508.
 72. Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):68-72
 73. Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2408-12.
 74. Kurth, K.H., *et al.* Current methods of assessing and treating carcinoma *in situ* of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*, 1995. 2 Suppl 2: 8.
 75. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffloux C, Sylvester RJ; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002 May;41(5):523-31.
 76. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM; Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):843-9.
 77. Levi AW, Pottter SR, Schoenberg MP, Epstein JI. Clinical significance of denuded urothelium in bladder biopsy. *J Urol*. 2001 Aug;166(2):457-60.
 78. Richterstetter, M., *et al.* The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2012. 110: E76.
 79. Kramer, M.W., *et al.* En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*, 2015. 33: 1937.
 80. Hurler, R., *et al.* "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology*, 2016. 90: 126.
 81. Mariappan, P., *et al.* Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*, 2010. 57: 843.
 82. Gupta, N.P., *et al.* Bipolar energy for transurethral resection of bladder tumours at low-power settings: initial experience. *BJU Int*, 2011. 108: 553.
 83. Venkatramani, V., *et al.* Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2014. 191: 1703.
 84. Sugihara, T., *et al.* Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355.
 85. Mashni, J., *et al.* Prospective evaluation of plasma kinetic bipolar resection of bladder cancer: comparison to monopolar resection and pathologic findings. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1699.
 86. Herr, H.W., *et al.* Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*, 2007. 178: 1201.
 87. Mungan, M.U., *et al.* Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
 88. Palou, J., *et al.* Female gender and carcinoma *in situ* in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.
 89. Grimm, M.O., *et al.* Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, 2003. 170: 433.
 90. Divrik, R.T., *et al.* The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2006. 175: 1641.
 91. Lazica, D.A., *et al.* Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. *Urol Int*, 2014. 92: 131.
 92. Vasdev, N., *et al.* The impact of early re-resection in patients with pT1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer. *Ecancermedalscience*, 2012. 6: 269.

93. Kausch, I., *et al.* Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010. 57: 595.
94. Mowatt, G., *et al.* Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3.
95. Filbeck T, Roessler W, Knuechel R, Straub M, Kiel HJ, Wieland WF. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. *Urology*. 1999 Jan;53(1):77-81.
96. Grimbergen MC, van Swol CF, Jonges TG, Boon TA, van Moorselaar RJ. Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosis of transitional cell carcinoma after previous intravesical therapy. *Eur Urol*. 2003 Jul;44(1):51-6.
97. Draga, R.O., *et al.* Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010. 57: 655.
98. Ray, E.R., *et al.* Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789.
99. Burger, M., *et al.* Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*, 2013. 64: 846.
100. Mariappan, P., *et al.* Real-life Experience: Early Recurrence With Hexvix Photodynamic Diagnosis-assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour vs Good-quality White Light TURBT in New Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology*, 2015. 86: 327.
101. Schumacher, M.C., *et al.* Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol*, 2010. 57: 293.
102. Stenzl, A., *et al.* Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2011. 117: 938.
103. Naito, S., *et al.* The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*, 2016. 70: 506.
104. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF ve ark. Optical biopsy in human urologic tissue using optical coherence tomography. *J Urol* 1997;157:1915-9
105. Jesser CA, Boppart SA, Pitris C ve ark. High resolution imaging of transitional cell carcinoma with optical coherence tomography: feasibility for the evaluation of bladder pathology. *Br J Radiol* 1999;72:1170-6
106. Manyak MJ, Gladkova ND, Makari JH ve ark. Evaluation of superficial bladder transitional-cell carcinoma by optical coherence tomography. *J Endourol* 2005;19:570-4.
107. Lerner SP, Goh AC, Tresser NJ ve ark. Optical coherence tomography as an adjunct to white light cystoscopy for intravesical real-time imaging and staging of bladder cancer. *Urology* 2008;72:133-7.
108. Sonn GA, Jones SN, Tarin TV ve ark. Optical biopsy of human bladder neoplasia with in vivo confocal laser endomicroscopy. *J Urol*. 2009;182(4):1299-305. 26.
109. Wiesner C, Jager W, Salzer A ve ark. Confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of urothelial bladder neoplasia: a technology of the future? *BJU Int*. 2011;107(3):399-403.
110. De Jong BW, Bakker Schut TC, Wolffenbuttel KP ve ark. Identification of bladder wall layers by Raman spectroscopy. *J Urol* 2002;168:1771-8.
111. De Jong BW, Schut TC, Maquelin K ve ark. Discrimination between nontumor bladder tissue and tumor by Raman spectroscopy. *Anal Chem* 2006;78:7761-9.
112. Koljenovic S, Bakker Schut TC, Wolthuis R ve ark. Tissue characterization using high wave number Raman spectroscopy. *J Biomed Opt* 2005;10:031116.
113. Crow P, Uff JS, Farmer JA ve ark. The use of Raman spectroscopy to identify and characterize transitional cell carcinoma in vitro. *BJU Int* 2004;93:1232-6
114. Neuzillet, Y., *et al.* Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1135.
115. Angulo, J.C., *et al.* Second transurethral resection and prognosis of high-grade non-muscle invasive bladder cancer in patients not receiving bacillus Calmette-Guerin. *Actas Urol Esp*, 2014. 38: 164.
116. Gendy, R., *et al.* Repeat transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a contemporary series. *BJU Int*, 2016. 117 Suppl 4: 54.
117. Hashine, K., *et al.* Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann*, 2016. 8: 10.

118. El-Barky, E., et al. The importance of second-look transurethral resection for superficial bladder cancer. *J Clin Urol*, 2015. 8: 299.
119. Sfakianos, J.P., et al. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2014. 191: 341.
120. Bishr, M., et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8: E306.
121. Baltaci, S., et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2015. 116: 721.
122. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-19.
123. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C (Eds). 2017, Wiley-Blackwell.
124. Orsola, A., et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol*, 2005. 48: 231.
125. van Rhijn, B.W., et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*, 2012. 61: 378.
126. Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. ed. O. H. 2016, Lyon, France
127. Sauter G, A.F., et al., Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs., 2004, IARCC Press: Lyon.
128. Epstein, J.I., et al. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22: 1435.
129. van Rhijn, B.W., et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol*, 2010. 57: 1052.
130. May, M., et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*, 2010. 57:
131. Otto, W., et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int*, 2011. 107: 404.
132. MacLennan, G.T., et al. Histologic grading of non-invasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol*, 2007. 51: 889.
133. Sylvester, R.J., et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 2005. 66: 90.
134. Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*, 1998. 4: 130.
135. Cho, K.S., et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol*, 2009. 182: 2625.
136. Witjes, J., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines 2017. Edn presented at the 32nd EAU Annual Congress London
137. Comperat, E., et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*, 2010. 42: 650.
138. Kaimakliotis, H.Z., et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? *Urol Oncol*, 2014. 32: 833.
139. Willis, D.L., et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. *Urol Oncol*, 2014. 32: 826.
140. Beltran, A.L., et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*, 2014. 465: 199.
141. Soave, A., et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol Oncol*, 2015. 33: 21 e1.
142. Masson-Lecomte, A., et al. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. *World J Urol*, 2015. 33: 1087.
143. Seisen, T., et al. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 524.
144. Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129.

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserleri

40

Murat BOZLU

Giriş

Ürotelyal kanserlerin %90'ı mesane kaynaklıdır. T. C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde mesane kanserlerinin yaşa göre standardize edilmiş hızı (100.000 kişide) erkek ve kadınlarda sırasıyla 19, 3 ve 2, 8'dir. Amerika Birleşik Devletleri 2017 yılı verilerine göre 79, 030 yeni vaka ve 16, 870 ölüm bildirilmektedir. Yeni tanı konulan mesane kanserlerinin yaklaşık %70-75'i kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK)'dir (<T2). KİOMK tanısı konulan hastaların %70-75'i mukozayla sınırlı papiller egzofitik (Ta), %20-25'i submukozayla sınırlı (T1) ve %5-10'u yüksek dereceli flat lezyonlardır (insitu karsinom, CİS). Günümüzde bu tümörlerin hemen hepsinin tanısı ve tedavisi transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) ile yapılmaktadır.

Tanı

KİOMK'de tanı sistoskopi ve beraberinde rezeksiyon yapılan tümörün histopatolojik incelemesiyle konulmaktadır. Her hastalıkta olduğu gibi KİOMK olan hastalarda anamnez önem taşımaktadır.

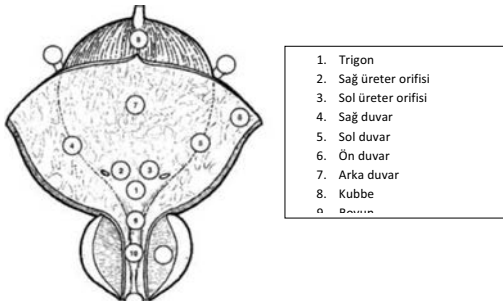
Hematüri en sık gözlenen yakınmadır. Mikroskobik ya da makroskobik hematürinin yanı sıra lezyona bağlı işeme semptomları da gözlenebilir. KİOMK'de fizik muayenede sıklıkla özel bir bulgu saptanamaz. Hematüri nedeniyle başvuran hastalar genellikle üriner sistem ultrasonografisi ile değerlendirilir. Seçilmiş olgularda (müльтиpl ve nüks riski yüksek hastalar) bilgisayarlı tomografi veya intravenöz ürografi uygulanabilir. KİOMK hastalarının klasik değerlendirilmesinde sistoskopi incelemesi önem taşımaktadır. Bu işlem sırasında sitolojik inceleme için idrar örneği alınabilir. Sitoliz nedeniyle sabah ilk idrarı uygun değildir. Yüksek dereceli tümörlerde idrar sitolojisinin duyarlılığı yüksek (%84); düşük derecelilerde ise daha düşüktür (%16). CİS olanlarda da idrar sitolojisinin duyarlılığı %28-100 oranlarındadır. İdrar sitolojisinin pozitif olması ürotelyal tümörün üriner sistemde herhangi bir yerde olduğunu gösterirken; sitolojinin negatif olması tümör olmadığı anlamına gelmemektedir. Sitolojik incelemenin standardize olması için 2016 yılında Paris Working Group tarafından yeni bir raporlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 1). Bu sisteme göre yeterli, negatif, atipi,

TABLO 1. Paris Working Group İdrar Sitoloji Kategorileri

Yeterli: İdrar örneklerinin yeterli olması
Negatif: Yüksek dereceli ürotelyal karsinom yok
Atipi: Atipik ürotelyal hücreler
Şüpheli: Yüksek dereceli ürotelyal karsinom şüphesi
Yüksek dereceli ürotelyal karsinom
Düşük dereceli ürotelyal karsinom

şüpheli, yüksek dereceli ürotelyal karsinom ve düşük dereceli ürotelyal karsinom olarak sınıflama yapılmıştır.

KİOMK hastalarında sitolojinin duyarlılığının istenen düzeyde olmaması nedeniyle idrarda değişik belirteçler çalışılmasına rağmen; tanı ve takipte kılavuzlar tarafından rutin önerilen özel bir belirteç mevcut değildir. Yapılan çalışmalar mikrosatellit analizleri, Immunocyt/uCyt, NMP22 ve UroVysion (FISH) testlerinin duyarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu belirteçlerin yüksek riskli hastaları tarama, hematüri sonrası hastaların araştırılması ve tanı almış hastalarının takibinde kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Günümüzde tanı için sistoskopinin yerini tutacak bir belirteç yoktur. Sistoskopi sırasında gözlenen tümörün yeri, büyüklüğü, sayısı ve özelliklerinin belirtilmesi ve bunun için de mesane diyagramının kullanılması önerilmektedir (Figür 1). Günümüzde çoğu merkezde standart olarak beyaz ışıkla sistoskopi yapılmaktadır. Papiller lezyonlar için sensitivitesi oldukça yüksektir. Papiller olmayan ve flat lezyonlarda beyaz ışıkla yapılan sistoskopinin doğruluk değeri azalmaktadır. Bu amaçla mavi sistoskopi ve dar bant görüntüleme yöntemleri

**Figür 1.** Mesane diyagramı

geliştirilmiştir. Bu yöntemler mültifokal veya küçük lezyonlarda da beyaz ışıkla yapılan sistoskopinin doğruluk değerini artırabilmektedir. Her iki yeni tekniğin yararlarının yanı sıra teknik donanım gereksinimi ve yüksek yanlı pozitiflik gibi dezavantajları vardır.

Tedavi

TUR-MT. KİOMK'de doğru tanı ve tümörün tamamen rezeke edilebilmesi için temel tedavi TUR-MT'dir. Buna ek olarak intravezikal kemoterapi veya immünoterapi uygulanabilir. TUR-MT'de amaç tanı, evreleme ve tümörün tedavisidir. Bunun için Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu anestezi altında bimanuel muayeneyle yapılmasını ve invazyon derinliğinin belirlenebilmesi için detrusör kas örneğinin de alınmasını önermektedir. Komplet ve doğru yapılan TUR-MT iyi prognozla yakın ilişkilidir. En-blok rezeksiyonlarda standart monopolar veya bipolar enerji kaynakları gibi Thulium-YAG ya da Holmium-YAG lazer de kullanılabilir. Patoloji örneğinde detrusör kas örneğinin olmaması; rezidüel hastalık, erken nüks ve düşük evreleme ile yakından ilişkilidir. KİOMK olan hastalarda prostatik üretra ve prostatik duktusların invazyonu bildirilmiştir. Mesane boynu ve trigonda yerleşmiş tümörlerde bu risk daha da yüksektir. Özellikle yüksek dereceli T1 tümörlerin %11.7'sinde prostatik üretrada CİS görülmektedir. Bu nedenle risk taşıyan bazı olgularda prostatik üretra biyopsisi gerekmektedir. Ürotelyal dokunun anormal olduğu bölgelerden de biyopsi alınması önerilmektedir. Sitoloji pozitif olgularda normal görünen bölgelerden (trigon, kubbe, yan duvarlar ve arka duvar) biyopsi alınabilir. Eğer fotodinamik tanı için yeterli ekipman varsa bu olgularda uygulanabilir.

Sekonder TUR-MT. KİOMK ile kasa invaze olmuş tümörlerin tedavileri tamamen farklılık göstermektedir. 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 gözlemlenir. İlk rezeksiyonda T1 gelen hastaların ikincil rezeksiyonunda %4-25 kasa invaze mesane kanseri görülmektedir. İlk rezeksiyonda kas yoksa bu

oran %45'e çıkmaktadır. İlk rezeksiyonu komplet olmayanlarda, örnekte kas dokusu yoksa, tüm T1 ve tüm yüksek dereceli tümörlerde sekonder TUR önerilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'na göre bu işlemin ilk TUR-MT operasyonundan 2-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışma, 14-42 gün arasında sekonder rezeksiyon yapılanlarda 43-90 gün arasında yapılanlardan daha az nüks ve progresyon gözlemlendiğini ortaya koymuştur.

Fulgurasyon. Karşılaştırmalı çalışma olmakla beraber; küçük ve düşük dereceli Ta tümör hikayesi olanlarda gözlenen küçük papiller nükslerde uygulanabilir.

Monopolar-Bipolar Rezeksiyon. Bipolar ile monopolar elektrokoter sistemi kullanılarak yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda obturator sinir uyarılmasına bağlı mesane perforasyonu komplikasyonlarının daha az geliştiği bildirilmektedir,

Adjuvan Tedaviler

Mesane tümürlü hastalarda başlangıç tedavisi tümörün endoskopik rezeksiyonudur. Her ne kadar KİOMK için başlangıç tedavisi olarak TUR-MT yapılırsa da, bu hastaların önemli bir kısmına adjuvan tedaviler gerekebilir. Mukoza veya submukozayla sınırlı tümörü olan hastaların 5 yıllık takiplerinde %31-78 oranında tümör nüksü veya yeniden tü-

mör gelişimi gözlenirken; %0.8-45 oranında progresyon gelişebilir. Bunun için risk grupları (Tablo 2) ve skorlar (Tablo 3) tanımlanmıştır. Bu tablolara Ta ve T1 hastalar dahil edilmiş olup, tek başına CİS olan hastalar alınmamıştır. Hastaların %78'i intravezikal tedavi almış olup, sekonder TUR yapılan veya idame BCG alan hastalar dahil edilmemiştir.

İspanya Ürolojik Onkoloji Grubu, BCG tedavisi alan hastalarda cins, yaş, nüks durumu, tümör sayısı, T kategorisi, eşlik eden CİS ve tümör derecesi faktörlerini içeren CUETO tablosunu oluşturmuştur. Hastalar 5-6 ay içerisinde on iki doz BCG almışlardır. Bu hasta grubuna erken intravezikal tedavi alan veya sekonder TUR-MT yapılanlar dahil edilmemiştir. Bu tabloya göre idame BCG tedavisi alan hastalarda hastalık nüksü için en önemli faktörler nüks durumu ve tümör sayısıdır. KİOMK hastalarında intravezikal tedavi için Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu önerileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

İntravezikal Kemoterapi. Sıklıkla profilaktik veya komplet rezeksiyon sonrası adjuvan amaçlı yapılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan ajan mitomisin-C, epirubisin, doksorubisin, pirarubisin ve thiotepadır. Tek doz erken postoperatif intravezikal kemoterapiyle TUR-MT sonrası sirküle eden tümör hücrelerine ve rezeksiyon alanındaki rezidü tümörlere ablatif etkilidir (kemorezeksiyon). Tümör hücrelerinin implantasyonunu önlemek için

TABLO 2. KİOMK hastalarında risk grupları

Risk grubu	Özellikler
Düşük risk	Primer, tek, Ta, G1 (PNLMP, düşük dereceli), < 3 cm, CİS yok
Orta risk	Düşük ve yüksek risk sınıfı arasında kalan tümörler
Yüksek risk	Aşağıdakilerden herhangi biri: -T1 tümör -G3 (YD) -CİS -Müльтиpl, nüks ve > 3 cm Ta, G1G2 tümörler
En Yüksek Risk	-T1G3/YD tümörle beraber CİS -Müльтиpl ve/veya büyük T1G3/YD ve/veya nüks T1G3/YD tümör - T1G3/YD ile prostatik üretrada CİS -Ürotelyal karsinomların varyant formları, lenfovasküler invazyon

CİS: Karsinoma insitu, PUNLMP: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm, YD: Yüksek dereceli

TABLO 3. Nüks ve progresyonda EORTC skorlaması

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümör Sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör Boyutu		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Nüks Sayısı		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
T Kategorisi		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşzamanlı CİS		
Hayır	0	0
Evet	1	6
Tümör Derecesi		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam Skor	0-17	0-23

TUR-MT sonrası mümkün olduğu kadar kısa bir sürede uygulanması gerekmektedir (maksimum etki yaklaşık 2 saat içerisinde). Çalışmaların çoğunda ilk 24 saat uygulaması yapılmıştır. Önceki nüks sayısı az ve EORTC skoru <5 olan hastalarda tek doz erken postoperatif intravezikal kemoterapiyle nüks riski azalmaktadır. Rekürrens oranı >1 ve EORTC skoru ≥5 olanlarda tek başına etkili değildir. Perforasyon riski olan veya geniş rezeksiyon yapılanlarda uygulanmamalıdır.

KIOMK hastalarında prognostik faktörlere göre ek intravezikal kemoterapi gerekebilir. Süresi ve sıklığı ile ilgili değişik çalışmalar olmakla beraber, bir yıldan fazla önerilmemektedir. İntravezikal kemoterapinin etkinliğini artırmak için idrar pH ayarlama, idrar ekskresyonunu azaltma ve intravezikal solüsyonun tamponlanması gibi yöntemler uygulanabilir. Yüksek riskli hastalarda

mitomisin-C'nin etkinliğini artırmak için mikrodalgaya uyarımlı hipertermi ve elektromotiv ilaç uygulaması (EMDA) çalışmaları yapılmaktadır. İntravezikal kemoterapi sonrası nüks gözlenen hastalar intravezikal BCG tedavisinden yarar görebilir.

İntravezikal BCG. Yapılan çalışmaların çoğu orta ve yüksek risk tümörlü hastalarda intravezikal BCG uygulamasının intravezikal kemoterapiden üstün olduğunu göstermektedir. Metaanalizlere göre BCG suşları arasında etkinlik açısından fazla fark yoktur. İntravezikal kemoterapiye nazaran daha çok yan etki gözlenebilir. BCG indüksiyon tedavisi Morales tarafından 6 hafta olarak tanımlanmıştır. Optimal etkinlik için idame BCG tedavisi gereklidir. İntravezikal BCG etkili bir tedavi olmasına rağmen; sadece risk gruplarına uygun olarak verilmelidir (Tablo 4). Özellikle CİS saptana hastalarda tek başına endoskopik rezeksiyon yeterli değildir. Bu hastalara intravezikal BCG veya radikal sistektomi önerilmektedir.

İntravezikal BCG tedavisinde intravezikal kemoterapiden daha fazla yan etki gözlenmektedir. TUR-TM'den sonra ilk iki hafta içerisinde, makroskopik hematürisi olanlarda, travmatik kateterizasyonlarda ve semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarında intravezikal BCG uygulanmamalıdır. Ciddi yan etki oranı <%5 olup sistemik absorpsiyon nedeniyle gelişmektedir. İdame tedavilerde tedavinin durdurulmasını gerektiren yan etkiler sıklıkla ilk bir yıl içerisinde gözlenmektedir. Lökositüri, mikroskopik hematüri veya asemptomatik bakteriürinin BCG uygulaması için kontrendike olmadığı bildirilmektedir. Bağışıklık sistemiyle ilgili hastalığı olanlarda (immünsüpresyon ve HIV gibi) dikkatli olunmalıdır.

İntravezikal BCG Tedavisinde Başarısızlık.

Kas invaziv tümör gelişimi, BCG refrakter tümör görülmesi ve intravezikal BCG tedavisi sonrası yüksek dereceli rekürrens görülmesi başarısızlık olarak tanımlanmaktadır. BCG refrakter tümör ifadesi şu durumlar için kullanılır:

1. Üçüncü ay kontrolünde yüksek dereceli KIOMK. Bu hastalarda tekrar BCG ile konservatif tedavi progresyon riskini artırır.

2. Hem 3. hem de 6. ay kontrollerde CİS. Üçüncü ayda görülen CİS hastalarının BCG ile tekrar tedavisinde >%50 başarı elde edilmektedir.

TABLO 4. KİOMK hastalarında risk gruplarına göre tedavi önerileri

Risk grubu	Tedavi önerileri
Düşük riskli tümör	TUR-MT sonrası tek doz intravezikal kemoterapi
Orta riskli tümör	Nüks riski düşük ve EORTC skoru <5 olanlarda TUR-MT sonrası tek doz intravezikal kemoterapi. Sonrasında 1 yıllık tam doz intravezikal BCG veya optimal doz intravezikal kemoterapi
Yüksek riskli tümör	1-3 Yıl tam doz intravezikal BCG veya sistektomi
En Yüksek riskli tümör	Radikal sistektomi Radikal sistektomi istemeyen veya uyumlu olmayan hastalara 1-3 yıl tam doz intravezikal BCG. BCG başarısız hastalara radikal sistektomi

3. BCG tedavisi sırasında yüksek dereceli tümör

Ciddi yan etkiler nedeniyle ilaca devam edilememesi başarısızlık olarak değil *BCG İntoleransı* olarak tanımlanır.

BCG tedavisinin başarısız olduğu durumlarda tekrar BCG uygulaması yararlı olmayacağından radikal sistektomi önerilebilir. Bazı hastalarda mesane koruyucu tedavi alternatifi olarak immünoterapi, kemoterapi, araç yardımcı tedavi ve kombine tedaviler uygulanabilir.

KİOMK Hastalarında Radikal Sistektomi. Seçilmiş olgularda kasa invaziv tümöre progresyon olmadan radikal sistektomi uygulanabilir. TUR-MT patolojisi T1 olup radikal sistektomi yapılan hastaların %27-51'inde kasa invaziv tümör izlenmektedir. Bazı hastaların başlangıç tanısı KİOMK olsa da, takiplerde kasa invazyon şeklinde progresyon gözlenmektedir. Özellikle BCG refrakter tümörlerde erken radikal sistektomi önerilmektedir.

Takip

KİOMK hastalarında takip işlemi sistoskopiyle yapılmaktadır. Düşük riskli Ta tümörlerde ilk kontrol 3. ayda yapılır. Eğer negatifse 9. ayda ve yine negatifse yılda bir yapılır (5 yıl süreyle). Yüksek risk tümörlerde 3. ayda sistoskopi ve sitoloji kontrolü önerilir; negatifse 3 ayda bir kontrol sistoskopi yapılır (2 yıl süreyle). Daha sonra 5. yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık yapılır. Orta risk Ta tümörlerde sistoskopi ve sitoloji takibi bireysel faktörle-

re göre yapılır. Yüksek risk tümörlerde yıllık görüntüleme yöntemleriyle üst üriner sistem kontrolü yapılır.

Kaynaklar

1. Kamat AM, Bağcıoğlu M, Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? Turk J Urol. 2017;43:9-13.
2. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol. 2017;71:447-461.
3. Bladder Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 5. 2017.
4. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Adv Anat Pathol. 2016;23:193-201.
5. Goodison S, Rosser CJ, Urquidí V. Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine- and blood-based marker tests. Mol Diagn Ther. 2013;17(2):71-84.
6. Abdulmajed MI, Sancak EB, Resorlu B, et al. What are the currently available and in development molecular markers for bladder cancer? Will they prove to be useful in the future? Turk J Urol 2014; 40: 228-232.
7. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, de la Rosette J; CROES Narrow Band Imaging Global Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multi-centre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. Eur Urol. 2016;70:506-515.

8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation *Eur Urol*. 2016;69:231-244.
9. Baltacı S, Bozlu M. , Yıldırım A, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU Int*. 2015;116:721-726.
10. Sylvester, RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49:466-477.
11. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*. 2009;182: 2195-2203.
12. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976;116:180-183.
13. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000;163:1124-1129.
14. Zlotta A, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer: An update. *Can Urol Assoc J* 2009;3(Suppl4): S199-205.
15. Kamat AM, Colombel M, Sundi D, et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nat Rev Urol*. 2017;14:244-255.

Kasa İnvaze Mesane Kanseri

41

Orhan KOCA

Mesane kanseri sık görülen ürogenital kanserlerden biridir. Kanser tanısı alan erkeklerde 7. sıradadır. Erkeklerde kadınlara nazaran 5 kat daha sık gözlenir. İnsidansı ve prognozu ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir. Mesane kanserlerinin 1/4'ü tanı anında kasa invazedir. Bu oran kadınlarda daha yüksektir. Etiyolojisinde erkeklerde (%50-65) ve kadında (%20-30) sigara kullanımı yer almaktadır. Sigara kullanım süresi ve miktarı ile doğru orantılı olarak risk artmaktadır. Sigara bırakıldığında kanser riski ilk yıl %40 oranında azalmaktadır. Bu nedenle düzeltilebilir risk faktörlerinin başında aktif ve pasif sigara kullanımı bulunmaktadır. Etiyolojisinde ayrıca aromatik aminler gibi kimyasallar, radyoterapi öyküsü, genetik faktörler, diyet, mesane şistosomiasisi, kronik idrar yolu enfeksiyonu ve cinsiyet gibi faktörler bulunmaktadır.

Kasa invaze mesane kanserinin (KIMK) tanısının daha doğru yapılabilmesi için transüretal rezeksiyon (TUR) esnasında patolojik spesmen; yüzeysel doku ve derin doku olarak iki ayrı kaptan gönderilmelidir. Yine random biyopsiler alınması durumunda örnekler ayrı ayrı gönderilmelidir. Patoloğun doğru derecelendirme yapmasının, hastalığın tedavi modalitesini değiştirebileceği bilinmelidir. Bu amaçla WHO'nun 2004 yılında revize ettiği derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (tablo 1).

TABLO 1. WHO derecelendirme sistemi 1973 ve 2004

(Randomize çalışmaların çoğu eski WHO 1973 derecelendirme sistemini kullandığı için güncel kılavuzlarda her iki sınıflandırma da kullanılmaktadır.)

1973 WHO derecelendirme

Ürotelyal papillom

Derece 1: İyi diferansiyasyon

Derece 2: Orta diferansiyasyon

Derece 3: Kötü diferansiyasyon

2004 WHO derecelendirme

Düz lezyonlar

- Hiperplazi (Atipik olmayan veya papiller komponenti olmayan flat lezyon)
- Reaktif Atipi (Atipik hiperplazi)
- Önemi bilinmeyen atipi
- Ürotelyal displazi
- Ürotelyal CIS (Her zaman yüksek dereceli)

Papiller lezyonlar

- Ürotelyal papilloma (Tamamen iyi huylu lezyon)
- Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal karsinom (PUNLPM)
- Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
- Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

EVRELEME

Evrelemede WHO 2017 TNM sınıflandırması kullanılmaktadır (tablo 2). Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu invazyonunun bağımsız prognos-

tik faktörler olduğu bilinmeli ve rapor edilmelidir. Hastaya yapılacak doğru bir evreleme sonrası tedavi yöntemlerinin değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bağlamda evrelemeye azami önem gösterilmelidir. Lokal evrelemede MR'ın BT'ye üstünlüğü bulunmaktadır. Lenf nodu varlığı tespitinde ise her iki inceleme arasında fark yoktur. Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş >8mm pelvik ve >10mm abdominal lenfadenopatiler anlamlı olarak kabul edilmelidir. Üst üriner sistem incelemesinin gerekli olduğu durumlarda ise BT ürografi ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Kemik ve beyin metastaz incelemesi gerekli hastalarda yapılmalıdır. Kemik metastazlarının araştırılmasında MR'ın kemik sintigrafisine karşı üstünlüğü bulunmaktadır.

TANI

Hastalar en sık ağrısız hematüri kliniği ile hekime başvururlar. Ayrıca dizüri, sık idrara çıkma gibi depolama semptomları bulunabilirken ileri dönem hastalarda lokal invazyona bağlı olarak boşaltma semptomları veya pelvik ağrı gibi semptomlar ile de karşılaşılabilmektedir. Bimanuel muayene ile ileri evre tümörler tespit edilebilirken, erken evre tümörlerde daha çok görüntüleme yöntemleri ile tanı konulabilmektedir. Ultrasonografinin mesane kanseri tanısında sensitivitesi oldukça yüksektir. Bu nedenle günlük pratikte ilk başvuru tanı araçlarından biridir. Üriner sitoloji ve diğer markırların özellikle düşük gradeli tümörlerde tanı değerleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle negatif üriner sitoloji ile tümör dışlanmamaktadır. Kasa invaze mesane kanseri tanısında herhangi bir spesifik markır yoktur.

TABLO 2. Mesane kanseri 2017 TNM evrelemesi

T - Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
Tis	Karsinoma insitu: flat tümör
T2	Tümör kasa invaze
	T2a Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuştur (iç yarı)
	T2b Tümör derin kas dokusunu tutmuştur (dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuyu tutmuştur
	T3a Mikroskobik tutulum
	T3b Makroskobik tutulum (mesane dışı yayılım)
T4	Tümör bu dokulardan herhangi birini tutmuştur: prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajen, pelvik duvar, karın duvarı
	T4a Tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus veya vajeni tutmuştur
	T4b Tümör pelvik duvar veya batın duvarını tutmuştur
N – Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelviste tek lenf nodu tutulumu (hipogastrik, obturatuvar, eksternal iliak veya presakral)
	Gerçek pelviste multiple lenf nodu tutulumu (hipogastrik, obturatuvar, eksternal iliak veya presakral)
N2	Ana iliak lenf nodu(lar) tutulumu
N3	
M – Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
	M1a Bölgesel olmayan lenf nodları tutulumu
	M1b Diğer uzak metastazlar

Mesane kanseri tanısı sistoskopi ve histolojik inceleme ile kesinleştirilir. Ancak özellikle flat lezyonlar açısından sistoskopinin tanı değerinin yetersiz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Sistoskopik inceleme sonucu raporlandırılırken tümör büyüklüğü, lokalizasyonu, sayısı, natürü ve mukozanın durumu belirtilmelidir. Bu amaçla mesane diagramı kullanılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri ile lezyonun tespit edilebildiği durumlarda sistoskopik inceleme atlanarak TUR yapılabilir. TUR sonrası taban biyopsileri mutlaka alınmalı ve patoloğa ayrı olarak gönderilmelidir. Gerekli durumlarda prostatik üretra örnekleme yapılmalıdır. T1 tümörlerde ikincil TUR yapılmalı ve de tedavi yönetimine karar verilmelidir. Bu hastalarda ikincil TUR sonrası evre yükselmesi %10-20 oranında görülmektedir.

Kasa invaze mesane kanseri tanısı konulduktan sonra hastalığın bölgesel yayılımı, lenf nodu, üst üriner sistem ve diğer organ tutulumlarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MR) kullanılır. Bölgesel evrelemede MR'ın BT'ye üstün yönleri bulunmaktadır. Lenf nodu tutulumu açısından BT ve MR benzer etkinliğe sahiptir.

TEDAVİ

KIMK tedavisi stratejisi belirlenirken birçok değişken göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın ve tedavinin olası morbiditeleri hasta ile tartışılmalıdır. Bu kapsamda hastanın ASA skorunun post-operatif komplikasyonları öngörmede değeri olduğu bilinmeli ve hasta bilgilendirilmelidir. Özellikle 80 yaş sonrası radikal sistektomi yapılacak olan hastalarda daha dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Yüzeysel mesane kanseri ile KIMK arasında önemli oranda kanser spesifik sağkalım (KSS) farkı olması erken sistektominin rasyonelini oluşturmaktadır. EORTC risk hesaplama aracı ile hesaplanmış olan progresyon riski, yüksek riskli tümörlerde, %50'ye yaklaşmaktadır. Bu nedenle bu grup hastalarda (T1, yüksek grade, CIS, multiple ve rekürren büyük tümörler) sistektomi hasta ile tar-

tışılmalıdır. Bu hasta grubunda intrakaviter BCG uygulaması (indüksiyon + idame) progresyon riskini düşürmektedir. Ancak bu olumlu etki, hastalık spesifik sağkalım üzerinde gösterilememiştir. İntrakaviter BCG uygulamasının başarısız olduğu hastalarda (takiplerde T2 tümör tespit edilmesi, 3. ayda yüksek gradeli tümör, 3 ve 6. aylarda CIS tespiti) sistektomi, ön planda düşünülmesi gereken tedavi modalitesi olmalıdır. Bu hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %80 düzeyinde bildirilmiştir.

Kas invaze mesane kanserinde (KIMK) altın standart tedavi radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonudur. Tedavi sonrası 5 yıllık KSS oranı %50 civarında bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle bazı çekinceler olmakla birlikte neoadjuvan kemoterapi gündeme gelmiştir. Sistektomi sürecinin geciktirilmesi ve cerrahi komplikasyon oranının artması bu çekincelerin temelini oluşturmaktadır. Ancak 5 yıllık sürede %5-8 sağkalım avantajı sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi sisplatin bazlıdır ve aday hastaların bu açıdan (performans skoru <2 ve/veya GFR >60 mL/dk) değerlendirilmesi gerekmektedir.

Preoperatif ve postoperatif radyoterapi uygulanmasının avantajları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle radikal sistektomi öncesi RT uygulanmasının T0 oranlarını %9'dan %34'lere çıkardığı bildirilmiştir. Gerek peroperatif komplikasyonları arttırması gerekse de sağkalım üzerine etkisinin gösterilememiş olması nedeni ile sağkalımı arttırmak için preoperatif RT uygulanması önerilmemektedir. Ancak tümör volümünü düşürerek daha düşük evrede radikal sistektomi yapılması gibi özel durumlarda önerilebilir.

T2 ve üzeri mesane kanseri tanısı alan hastalara, farklı tedavi modalitesi seçilmediyse, 3 ay içerisinde radikal sistektomi operasyonu yapılmalıdır (tablo 3). Yine intrakaviter tedavi başarısızlığı olmuş kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde veya mesane koruyucu tedaviler sonrası mesane gelişmiş olan tümör nüksünde (yüzeysel nükslerde konservatif tedaviler uygulanabilir) radikal sistektomi önerilmelidir. Cerrahi için barsak hazırlığı standart olarak önerilirken son dönemlerde barsak hazırlığı olmadan da yapılabileceği bildi-

ılmaktadır. Erkeklerde standart radikal sistektomi esnasında mesane, prostat, seminal vezikül, distal üreter ve bölgesel lenf nodları çıkarılmalıdır. Kadınlarda ek olarak uterus, üretra ve komşu vajen bölümü çıkarılmalıdır. Standart lenf nodu diseksiyonunda üst sınır üreter ve ana iliak arterin çaprazladığı seviyedir. Eksternal iliak, internal iliak, obturator ve presakral lenf nodları eksize edilmelidir. Doğru evreleme için en az 10 lenf nodunun çıkartılması gerekliliği akılda tutulmalıdır. Ekstended (genişletilmiş) lenf nodu diseksiyonunda üst seviye aortik bifurkasyon iken, süperextendedda bu seviye inferior mezenterik arterin aorttan çıktığı seviyedir. Seksüel fonksiyon koruyucu olarak 4 teknik tanımlanmıştır. Bunlar; prostat koruyucu sistektomi, kapsül koruyucu sistektomi (prostatik kapsül), seminal vezikül koruyucu sistektomi ve de sinir koruyucu sistektomi olarak sıralanabilir. Kadınlarda ise nörovasküler bundle, vajen veya uterus koruyucu teknikler bulunmaktadır.

Bazı alt verilerde (kısa hastane yatış süresi vb.) anlamlı farklar olmasına rağmen, mevcut bulgular ışığında radikal sistektominin laparoskopik veya robot yardımlı yapılmasının açık cerrahiye karşı üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. Özellikle intrakorporal üriner diversiyon tercihlerinde cerrahi sürenin uzayacağı bilinmelidir.

Radikal sistektomi sonrası farklı üriner diversiyon alternatifleri mevcuttur. Abdominal diversiyon yöntemleri (Üretero-kütanostomi, ileal konduit vb.), üretral diversiyon yöntemleri (ortotopik üriner diversiyonlar vb.) ve rekto-sigmoid diversiyonlar. Tümörün evresi, fonksiyonel durum, sosyo-ekonomik seviye gibi birçok etken yöntem seçimini etkilemektedir. N1 hastalara ortotopik diversiyon önerilebilirken N2 ve N3 hastalara önerilmemelidir. Nörolojik ve psikiyatrik hastalığı, kısa yaşam beklentisi, bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonu ve üretra cerrahi sınır pozitifliği olan hastalara ortotopik diversiyon yapılmamalıdır. Yüksek doz RT öyküsü olanlar, komplike üreter darlığı olanlar ve eksternal sfinkter yetmezliği olanlar da görece kontrendikasyonları oluşturmaktadır. Diversiyon yöntemlerinin onkolojik sonuçlar üzerine etkisi yoktur.

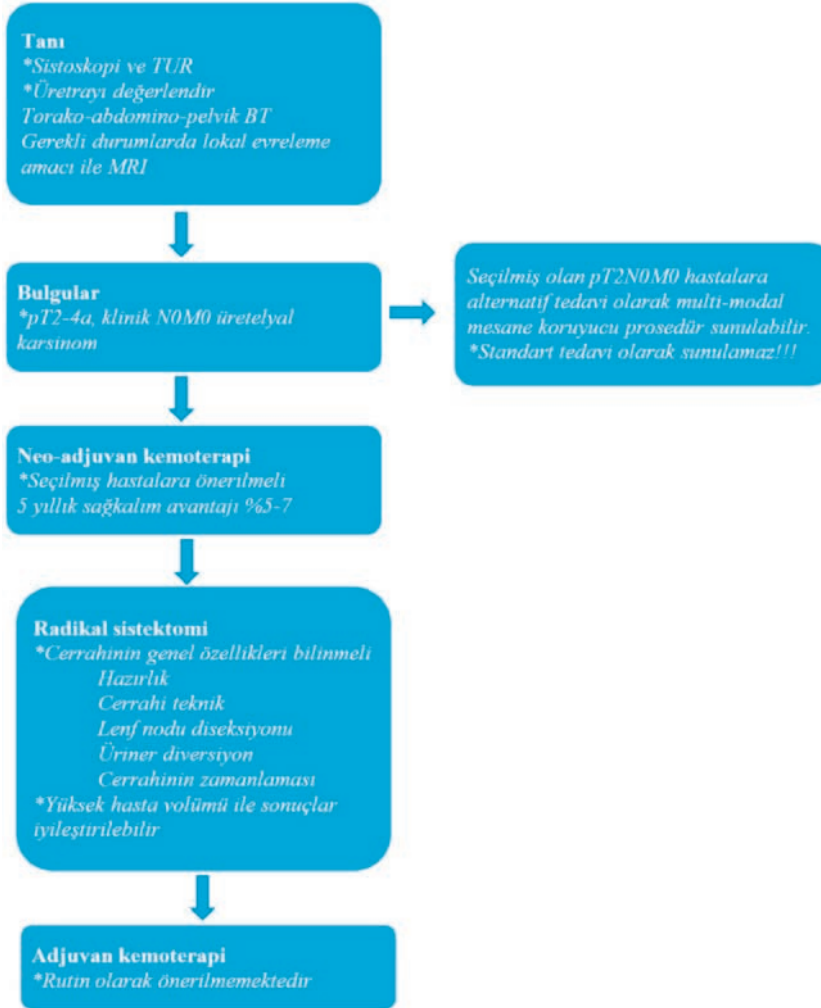
Cerrahi sonrasında erken mobilizasyon, erken oral alım ve sakız çiğnemek barsak iyileşme hızını arttırıp ve komplikasyon oranını azaltmaktadır. Komplikasyon oranları seçilen diversiyon yöntemine göre değişiklik göstermektedir (üreterokütanostomide ileal konduite göre daha fazla asendan üriner sistem enfeksiyonu ve stomal darlık olması gibi). Komplikasyon oranı daha az olan ileal konduitte dahi erken komplikasyon (kanama, anastomoz kaçağı, barsak segmentinde kanlanma bozukluğu vb) sıklıkla görülebilirken, geç komplikasyonlarında (stromal darlık, anastomoz darlığı, üst üriner sistemde etkilenme, taş vb.) eklenmesi durumunda bu oran daha da artmaktadır.

Patoloji raporu T3/T4 veya nod pozitif hastalarda adjuvan kemoterapi kullanılabilir. Gereksiz tedavi ve post operatif komplikasyonları arttırma olasılığı nedeni ile standart olarak uygulanmamaktadır. Bu nedenle adjuvan KT olgu bazında değerlendirilmelidir. Özellikle nod pozitif veya mesane dışı yayılımı olan hastalarda etkinlik bir miktar ön plana çıkmaktadır. Standart kemoterapi rejimi olan MVAC (metotreksat, vinblastin, adriamisin, sisleptin) ve GS (gemstabin, sisleptin) karşılaştırıldığında benzer etkinlikte oldukları gözlenmiştir. Ancak yan etki profilinin GS lehine daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca GS tedavisine paklitaksel eklenmesiyle (PGS) sağkalımın arttırılabileceği yeni çalışmalar ile gösterilmiştir ve birinci basamak tedavi alternatifleri arasındaki yerini almıştır.

MESANE KORUYUCU YAKLAŞIM

Kasa invaze mesane kanserinde mesane koruyucu cerrahi standart bir tedavi yöntemi değildir. Radikal sistektomiye uygun olmayan veya bu cerrahi kabul etmeyen hastalara tedavi alternatifi olarak sunulabilir. Bu amaçla tek başına agresif TUR-M; yüzeysel kas dokusu tutulumu olup re-TUR patolojisinde tümör tespit edilmeyen hastalarda gündeme gelebilir. Ancak tek başına kullanımından çok RT ve KT kombinasyonları ile birlikte kullanımı daha başarılı sonuçlar vermektedir. Bu multimodal tedavi yönteminde TUR-M ve RT hastalığın lokal kontrolü için uygulanırken KT mikro-

TABLO 3. Kasa invaze mesane kanserinde tedavi algoritması



TUR: Trans üretral rezeksiyon; BT: Bilgisayarlı tomografi; MRI: Magnetik rezonans inceleme

metastazların tedavisi amacı ile kullanılmaktadır. Multimodal mesane koruyucu yaklaşım ile 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı %50-82 olarak bildirilirken salvage sistektomi gerekliliği %10-30 olarak bildirilmiştir. Ancak non-invaziv nükslerin konservatif yöntemlerle tedavi edilebileceği akılda tutulmalıdır. Multimodal tedavi yöntemi seçilirken CIS ve kötü mesane fonksiyonunun olmaması büyük önem arz etmektedir.

PROGNOZ

Hastalığın evresi kadar hastanın komorbiditeleri de önemlidir. Özellikle yaşlı hastalarda anastomotik sıkıntılar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda Charlson Comorbidity Index kullanılarak karar verilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır. Batın cerrahi yükü, patolojik evre ve RT öyküsü komplikasyon oranını arttırmakta-

dir. Yine preoperatif albümin seviyesinin prognostik önemi bulunmaktadır. Tümörün mesane içi lokalizasyonu (trigonal tümör) ve pozitif lenf nodu varlığı kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir.

Kasa invaze mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi operasyonu yapılmış olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %60'lar civarındadır. Bu oran nod pozitif hastalarda %40'ın altına düşmektedir.

LOKAL İLERİ EVRE HASTALIK

Klinik evre T4b hastalığı olup kanama, ağrı, üriner obstrüksiyon gibi semptomları olan hastalarda palyatif tedavi düşünülmelidir. Bu amaçla RT uygun bir seçenektir. Palyatif sistektomi ve üriner diversiyon, yüksek oranda morbiditesi nedeni ile lokal ileri evre hastalar için diğer tedavi seçenekleri uygun değilse gündeme gelmelidir. Üriner sistem obstrüksiyonu bulunan hastalara tek taraflı veya iki taraflı nefrostomi kateteri önerilebilir. Hematüri varlığında antikoagülan kullanımı sorgulandıktan sonra mesane içerisine gümüş nitrat veya allum solüsyonu verilebilir. Kanamanın devam etmesi durumunda anestezi altında mesane içerisine formalin verilebilir. Yine bu amaçla RT kullanılabilir. Kanamanın devam etmesi durumunda selektif arter embolizasyonu uygulanabilir. Tüm bu uygulamalara dirençli hematüri varlığında sistektomi ve üriner diversiyon açısından hasta değerlendirilmelidir.

METASTATİK HASTALIK YÖNETİMİ

Kasa invaze mesane kanseri tanısı almış hastaların %10-15'i tanı anında metastatiktir. Ayrıca radikal sistektomi yapılmış hastaların da yaklaşık yarısı nüks edecektir. Nüks alanı %30 oranında lokal bölgededir. Nüks için lenf nodu tutulumu ve primer tümörün evresinin öngörü değeri mevcuttur. Bu hasta grubunda tedavisiz sağkalım 3-6 ay kadardır. Metastatik hastalığın primer tedavisi

sisplatin bazlı KT dir. Bu tedaviye yanıt açısından prognostik faktörler Karnofsky performans skorunun ≤ 80 olması ve viseral metastaz oranıdır. İkinci basamak tedavisinde vinflunin Avrupa'da onaylanmış ek tedavi seçeneğidir. Ateziluzumab ise ikincil tedavi açısından FDA onayı almıştır. Kemik metastazları bulunan hastalara bifosfonat tedavisi metastaza bağlı kemik olayını azaltmaktadır. Bir insan monoklonal antikoru olan denosumab, bifosfonatlara benzer etkinliktedir. Bu hastalarda hayat kalitesini bozan semptomlardan birinin ağrı olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu tedavinin önemi daha iyi anlaşılabilir.

TAKİP

Hasta takibine yön verebilmek için hastalığın doğal nüks zamanının, olası nüks yerinin bilinmesi önemlidir. Yine üriner diversiyona bağlı fonksiyonel değerlendirme ve nüks durumunda olası tedavi yöntemlerinin bilinmesi, takip sıklığını ve yöntemlerini belirlemede önemlidir. Radikal sistektomili hastalarda %5-15 oranında pelvik nüks gözlemlenir. Bu nüksler genellikle ilk iki yıl içerisinde görülür. Üretrektomi yapılmamış hastaların %1-6'sında 3 yıl içerisinde üretral nüks olabileceği bilinmelidir. Yine üst üriner sistemde %2-6 oranında nüksler gözlemlenebilir. Uzak metastazlar ise hastaların yaklaşık yarısında görülür. Bu durum için en önemli iki prognostik gösterge patolojik evre ve lenf nodu tutulumudur. Lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemik olası metastaz alanlarıdır. Bu nedenle hastaların ilk yıl 4 ayda bir, sonrasında 3yyla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık BT ile kontrolleri yapılmalıdır. Rutin kontrollere rağmen hastaların yarısında nüksler semptomlar sonrasında tanı alır.

OKUNULACAK KAYNAKLAR

1. Mesane Kanseri Güncelleme, Türk Üroloji Akademisi Yayınları
2. Campbell-Walsh Urology 11. Baskı
3. EAU kasa invaze mesane kanseri klavuzu

Üriner Diversiyonlar ve Rekonstrüksiyonlar

42

Evren SÜER, 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 sıkıntılar 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 katkıda 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).

Preoperatif Hazırlık

- 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 hipalbuminemi olan hastalarda kansere özgü sağkalım(KÖS) ve genel sağkalım(GS) oranlarının albumin seviyeleri normal hastalara göre daha çok etkilendiğini göstermişlerdir (14). Uygulanacak olan erken dönem hiperalimentasyonun bu hastalarda olumlu bir etkisi gösterilememiştir (15). RS öncesi yapılacak hasta eğitimi ve oryantasyonu sayesinde hastalarda postoperatif dönemde erken ambulasyon ve adaptasyonun mümkün olabileceği gösterilmiştir (16). Benzer olarak erken mobilizasyon, solunum egzersizleri ve stomal bilgilendirme, hastalara özellikle erken postoperatif dönemde faydalı olacaktır.

- Barsak Hazırlığı

Barsak hazırlığı özellikle yara yeri enfeksiyonları, enterik anastomoz kaçakları ve intra-abdominal enfeksiyonları önlediği gerekçesiyle halen kullanılmaktadır. Güncel bir makalede özellikle GoLLYTELY solüsyonunun kullanımı ile yukarıda bahsedilen komplikasyonlarda herhangi bir azalma gösterilememiştir (17). Randomize prospektif bir çalışmada hastaların bir kısmına 3 gün boyunca barsak hazırlığı yapılmış, geri kalan kısmı ise sadece önceki geceden aç bekletilerek operasyona alınmıştır. Gruplar arası komplikasyonlar açısından herhangi bir fark gösterilememiştir (18). Bu çalışmalara bakılarak mekanik barsak hazırlığının komplikasyonları önlemede çok etkili olmadığına kanaat getirilebilir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalar ileal diversiyonlarla ilgili olup kolonik diversiyonlar için genelleme yapılması doğru olmayacaktır.

- Antibakteriyel Tedavi

Postoperatif dönemde izlenen enfeksiyonlar oldukça sık olup hastaların neredeyse %25'ini

etkilemektedir (4). Bu nedenle hastalarda gelişebilecek bu komplikasyona karşı tedbir amaçlı profilaktik antibiyotik kullanımı elde yeteri kadar kanıt olmasa da önerilmektedir. Özellikle kullanılacak olan ajanların hangisi olması gerektiği, ne kadar süre ve dozda kullanılması gerektiği 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 Segment'inin Seçimi

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.

Jejunum'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 çıkarılması ile ilgili diğer bir potansiyel komplikasyon ise yağ ve B12 malabsorbsiyonu ile diaredir.

Üriner Diversiyon Tipleri

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 kaçığınınabağlı 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 gerilmesine bağlı olarak 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 kaçağı izlendiği için, özellikle transvers kolon kullanılarak bu işlem gerçekleştirilebilir. Komplikasyon oranları ileal kondüite benzer olsa da reflülü olmayan anastomoz bu hastalarda daha kolaydır.

Sonuç olarak RS yapılan hastalarda NKD'lar güvenli ve kabul edilir komplikasyon oranlarına

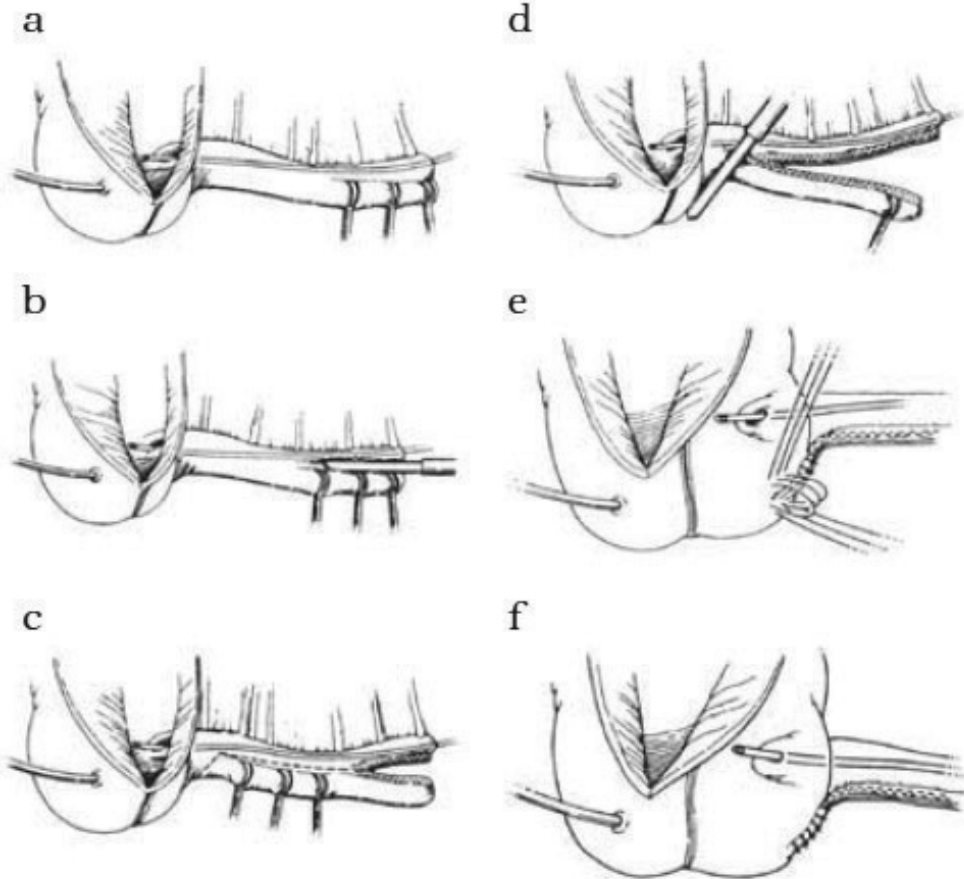
sahip bir diversiyon yöntemidir(26). Unutulması gereken, bu işlemde vücut imajının dışta bir kollektör bulunmasına bağlı olarak bozulacağıdır.

- Kontinan Kutanöz Diversiyonlar

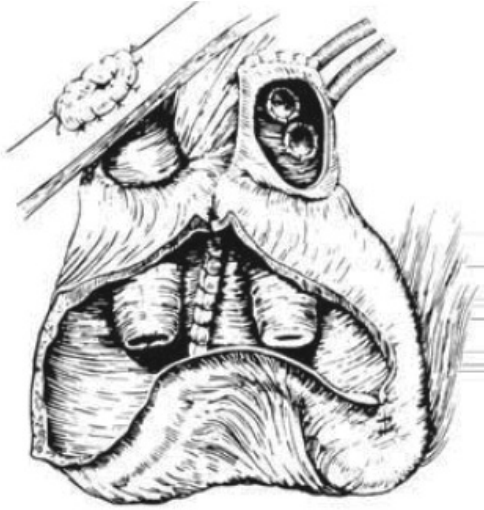
Bu işlemde bir barsak segmenti kullanılarak geniş bir internal rezervuar meydana getirilir ve cilt seviyesine kontinan bir stoma ile anastomoz gerçekleştirilir. İlk olarak 1950'li yıllarda yapılsa da erken 1980'lerde bu yöntem daha çok kullanılan bir yöntem haline almıştır (27). Bu işlemde özellikle 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.

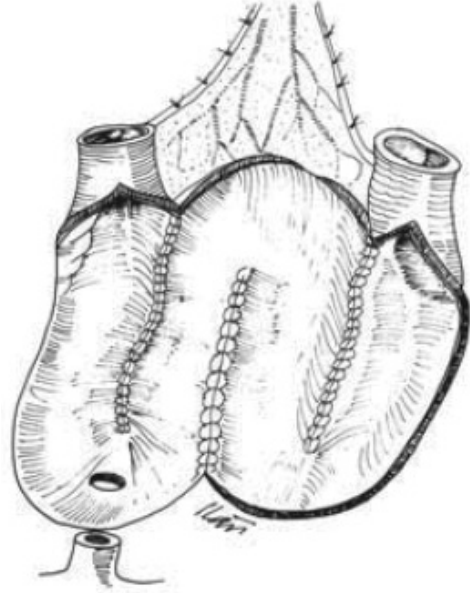
Indiana poş ilk olarak 1985 yılında tanımlanmış, zamanla modifiye edilmiştir (Şekil 1) (29). Bu işlemde ileal segment ileo-çekal valv seviyesine kadar plike edilmekte, bu sayede kontinan bir stoma yapılmakta, detübüleriye edilen kolon ise dü-



Şekil 1. Tüm çıkan kolon ve 10 cm'lik ileum izole edilir. Appendektomi yapılır ve kolon antimezenterik hattan açılır. İleum çift taraftan imbrike edilip fazla ileum segmenti çıkarılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)



Şekil 2. 10-15 cm'lik çıkan kolon ve eşit boyda iki ileum segmenti ile serbest 20 cm'lik ileum segmenti izole edilir. Serbest ileumun ileo-çekal valv'den içeri alınır ve stapler yardımı ile sabitlenir. Dışarıda kalan segment ise umbilikusa anastomoz edilir. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)



Şekil 3. 70 cm'lik ileum segmenti izole edilir. İleum antimezenterik olarak açılır ve W olacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler direk anastomoz edilir. Düğme deliği şeklinde bir delik açılarak üretra anastomozu yapılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)

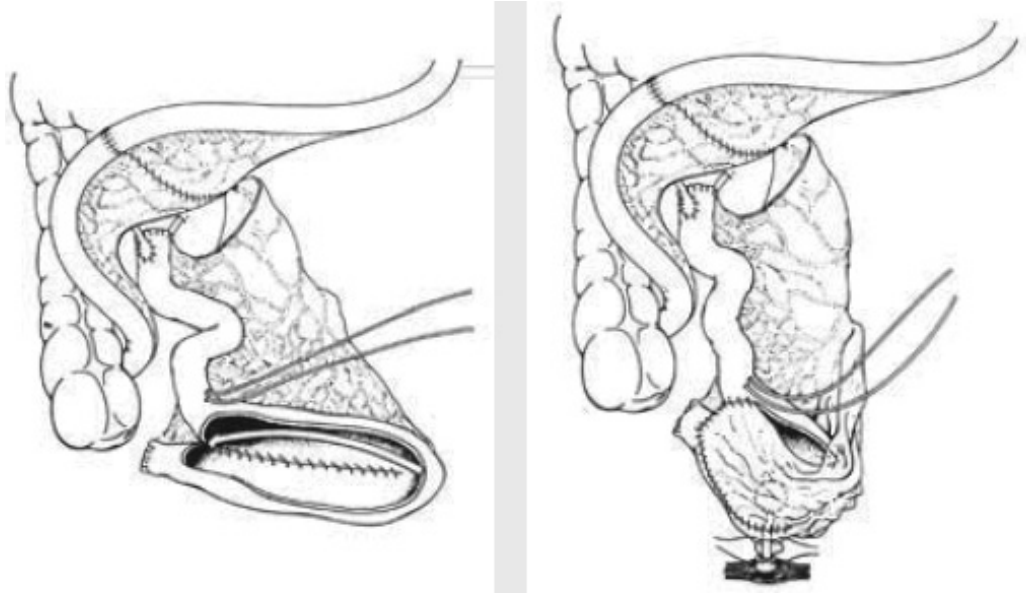
şük basınçlı bir rezervuar olarak kullanılmaktadır (30). İşlemin kolaylığının yanı sıra uzun dönemde bildirilen %98'lik bir kontinans oranında bu yöntemi cazip kılmaktadır (31). Blute ve ark %15 reoperasyon oranı bildirmiş, geç komplikasyon oranı ise %17 olarak tespit edilmiştir (32). Bu komplikasyonlar stomal darlık ve herni, poş taşı, inkontinans ve KBY olarak bildirilmiştir.

Kock poş KKD olarak kullanılan diğer bir yöntemdir (Şekil 2). İleo-çekal valv kontinans bir kateterize edilebilir stoma oluşturmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte intüpsiyonlu 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 işlemden 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 detübülize edilir ve W şeklinde hazırlanarak sferik bir poş oluşturacak şekilde rekonstrükte edilir. Üreterler ya direk olarak poşa ya da izoperistaltik



Şekil 4. 60-65 cm'lik ileum izole edilir ve 45 cm'lik kısım antimezenterik hattan açılır ve U şekli verilir. Afferent ileum intakt bırakılır ve üreterler anastomoz edilir. En kaudal kısımda üretra anastomozu için düğme deliği şeklinde delik açılır. (Wiking Mansson, Thomas Davidsson, Fredrik Liedberg, Asa Mansson, Bjorn Wullt. Lower Urinary Tract Reconstruction. Invasive Bladder Cancer, 1st Edition, Editör: Francesco Pagano, Springer 2007; 239-77)

tübülerize ileuma 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 üreterlerin 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 detübülerize edilir, U şekline getirilir

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.

Diversiyon Seçimi ve Kriterleri

Üriner diversiyon seçimi komplike bir karar olup bu seçimde hastanın yaşı, mental durumu, fiziksel durumu, böbrek fonksiyonu, hastanın tercihi, cerrahın tecrübesi, kanserin evresi, prognoz ve önceki tedaviler önemli yer tutmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı diversiyonlara uygun seçim ve planlama ile adapte olmaktadır. Eğer RS amacı palyasyonu içeriyorsa ilk düşünülmesi gereken en basit diversiyon tipidir. Eğer mevcut kanserin tedavisi mümkünse her türlü diversiyon hastaya uygulanabilir. Geniş tek merkezli bir histopatolojik

çalışmada Stein ve ark mesane boynu tutulumunun üretra ve vajen tutulumu ile birliktelik gösterme ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir(39). Üretradan cerrahi 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, inflamatuar barsak hastalığı ve anormal üretra sayılabilir. Kontinan diversiyon planlanan her hasta kendi kendine kateterizasyon yapabilecek yeterlilikte olmalı, bu özellikle bayan hastalar için daha da önemlidir. Bu hastalarda unutulmaması gereken diğer bir nokta ise rezervuara olan sıvı kaybı ve birçok solütün yeniden emilmesi nedeniyle iyi renal rezerv ve konsantrasyon kabiliyetinin olması gerektiğidir. Kontinan diversiyonlar için minimum kreatinin klirensi minimum 40-50 ml/dk olmalı veya serum kreatinin en fazla 2,0 mg/dl olmalıdır. Bu seviyenin üstünde değerleri olan hastalar mutlaka kontinan diversiyonlar açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir(33). İleri yaş her ne kadar bir rölatif kontrendikasyon olarak bildirilmişse de hastanın değerlendirilmesinde günümüzde artık psikolojik ve fizyolojik değerlendirim daha önem kazanmıştır. Yapılan analizde yaş kontinans için bağımsız bir predictor olarak bulunmamıştır(42). Ancak bu hastalarda boşaltımın tam sağlanamaması ve gece inkontinans 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 tutu-

lum açısından fark bulunmamakta, bu durumlarda tercih KKD lehine olmalıdır.

Barsak ve Üretero-İntestinal Anastomozları

Barsak anastomozu üriner diversiyonlar için kritik bir aşama olup postoperatif anastomoz kaçağı ciddi morbidite 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 kaçağı ve darlığını azalttığını göstermişse de bu görüşün karşısında bulunan görüşlerde mevcuttur (47-49). Net olmayan diğer bir konu ise anastomoz sütürlerinin tek-tek veya devamlı halde atılmasıdır. Large ve ark tek-tek ve devamlı olarak yapılan anastomozlarda sırasıyla %8,5 ve %12,7 oranında darlık tespit etmiş, enfeksiyon ve devamlı suture tekniğinin darlık gelişimi için bağımsız değişken olarak bildirmişlerdir (50). Ancak kısıtlı sayıda çalışma nedeniyle bu veriler dikkatle değerlendirilmelidir.

Kontinans ve Hayat Kalitesi

Üriner diversiyonlar için diğer önemli bir konu ise kontinansın sağlanmasıdır. NKD için idrar kaçağı stomanın uygun olmayan alana yapılması veya eksternal torbanın iyi yerleştirilememesine bağlı olabilir. Bu problemin üstesinden cerrahi öncesi ve sonrası enterostomal terapi ve doğru cerrahi teknik ile gelinebilir. KKD için ise durum biraz daha farklıdır. Indiana poş uygulanan olgularda inkontinans riski düşük olsa da kateterizasyon zorluğu ile sık karşılaşılabilmekte ve %15-20 hasta

komplikasyonlar nedeniyle yeniden opereedilebilmektedir(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 kontinans 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

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1, 054 patients. *J Clin Oncol*;19(3):666, 2001
2. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int*;92(1):12. 2003
3. Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol*;169(1):101. 2003
4. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*;55(1):164. 2009
5. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of populationbased data. *Urology*. 68(1):58. 2006;
6. Hemal AK, Abol-Enein H, Tewari A, et al. Robotic radical cystectomy and urinary diversion in the management of bladder cancer. *Urol Clin North Am*;31(4):719. 2004
7. Wang GJ, Barocas DA, Raman JD, et al. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int*;101(1):89. 2008
8. Guru KA, Kim HL, Piacente PM, et al. Robotassisted radical cystectomy and pelvic lymph node dissection: initial experience at Roswell Park Cancer Institute. *Urology*;69(3):469. 2007
9. Dasgupta P, Rimington P, Murphy D, et al. Robotically assisted radical cystectomy. *BJU Int*;101(12):1489. 2008
10. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol*. 64(1):52. 2013
11. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*;349:2117-27, 2003
12. Whitmore WF, Marshall VF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol*;87:853-68, 1962
13. 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
14. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, et al. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology*;81(3):587-92. 2013

15. Terry WJ, Bueschen AJ. Complications of radical cystectomy and correlation with nutritional assessment. *Urology*;27:229–32. 1986
16. Koch MO, Seckin B, Smith Jr JA. Impact of a collaborative care approach to radical cystectomy and urinary reconstruction. *J Urol*;154:996–1001. 1995
17. Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro JG, et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. *J Urol*;188:1801–5. 2012
18. Hashad MM, Atta M, Elabbady A, et al. Safety of no bowel preparation before ileal urinary diversion. *BJU Int*;110:1109–13. 2012
19. Wolf Jr JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*;179:1379–90. . 2008
20. Clément C, Rossi P, Aissi K, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of lower extremity venous thromboembolism after urological cancer surgery. *J Urol*;186:2293–7. 2011
21. Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P, et al. AUA best practice statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol*;181:1170–7. . 2009
22. Kurzrock EA, Baskin LS, Kogan BA. Gastrocystoplasty: is there a consensus? *World J Urol*;16(4):242–50. 1998
23. Gong EM, Steinberg GD. Urinary diversions and reconstructions. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. p. 507–16. Chapter 28A
24. Bricker E. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*;30:1511. 1950
25. Persky L. Large and small bowel urinary conduits. In: Glenn JF, editor. *Urologic surgery*. 4th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; p. 1004–12, 1991
26. Bachor R, Hautmann R. Options in urinary diversion: a review and critical assessment. *Semin Urol*;11:235–50, 1993
27. Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH, Rieger IT. Construction of a substitute bladder and urethra. *Surg Gynecol Obstet*;90:752–60. 1950.
28. Benson MC, Olsson CA. Cutaneous continent urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; p. 3789–834. 2002.
29. Rowland RG, Mitchell ME, Bihrlé R, et al. Thececoileal continent urinary reservoir. *World J Urol*;3:185. 1985.
30. Rowland RG, Kropp BP. Evolution of the Indiana continent urinary reservoir. *J Urol*;152:2247–51. 1994.
31. Bihrlé R. The Indiana Pouch continent urinary reservoir. *Urol Clin North Am*;24:773–9. 1997.
32. Steinberg GD, Rinker-Schaeffer CW, Sokoloff MH, Brendler CB. Highlights of the urologic oncology meeting, June 2, 2001. *J Urol*;168:653–9. 2002.
33. Benson MC, Olsson CA. Cutaneous continent urinary diversion. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; p. 3789–834. 2002.
34. Weijerman PC, Schurmans JR, Hop WC, Schroder FH, Bosh JL. Morbidity and quality of life in patients with orthotopic and heterotopic continent urinary diversion. *Urology*;51(1):51–6. 1998.
35. Lippert CM, Theodorescu D. The Hautmann neobladder with chimney: a versatile 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, Depetroni 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 Üroteliyal Kanserleri

43

Reha GİRĞİN, Bülent AKDUMAN

Giriş

Üreteliyal kanserlerin üst üriner sistemde görülmesi görece olarak daha nadirdir. Multifaktöriyel etiolojik nedenlerin rol oynadığı gösterilmiş olup daha ziyade ileri yaş hastalığı olarak gösterilmektedir. Minimal invazif tedavi seçeneklerin de konuşulduğu günümüzde halen radikal nefroüretrektomi (RNU) ve mesaneden cuff çıkarılması üst üriner sistemin üroteliyal kanserlerinin (ÜÜSK) altın standart tedavisi olma özelliğini korumaktadır. Burada ÜÜSK epidemiolojik verilerinden tanı aşamasına, tedavi yöntemlerinden, patolojik alt sınıflarına, prognostik belirteçlerinden takip şemasına kadar detaylara güncel veriler ışığında değinilecektir.

A) Epidemioloji

Üreteliyal kanserler beşinci en sık kanserlerdendir. Yıllık insidansı 1-2/100.000 dir. ÜÜSK, üreteliyal kanserlerinin %5-10 kadarını oluşturmaktadır. Pelvikaleksiyel sistemde üretere göre 2 kat daha sık görülmektedir. ÜÜSK olan vakalarda % 22-47 mesane rekürrensi, %17 eş zamanlı mesane tümörü ve % 2-6 oranında karşı taraf ÜÜSK görülmektedir. Daha tanı anında ÜÜSK vakalarının % 60 oranında kasa invazif olarak izlenmektedir. En sık 70 ile 90 yaş aralığında ve erkeklerde üç kat daha fazla görülmektedir.

ÜÜSK ile heretider non-polipozis kolorektal karsinoma (HNPKK) arasında gösterilmiş bir ilişki mevcuttur. 60 yaş altında ÜÜSK, HNPKK özgeçmiş, 50 yaş altında birinci derece akraba HNPKK ya da en az iki tane birinci derece akrabada HNPKK varlığı durumunda DNA analizi yapılması ve diğer HNPKK ile ilişkili kanser yönünden taranması önerilmektedir.

B) Risk Faktörleri

Üreteriyal kanserler, çevresel etiolojik faktörler ile ilişkisi en iyi tanımlanmış kanserlerdendir. Tütün kullanımı bilinen en iyi kanserojendir ki kanser gelişim riskini yaklaşık 7 kat arttırmaktadır. Mesleki aromatik aminlere maruziyet nedeni ile oluşan üreteriyal kanserlere amino kanserler denmektedir. Aromatik aminlere birçok meslek grubunda maruz kalınmaktadır ki bunlar boya, tekstil, lastik, kimya, petrokimya ve kömür sanayi dallarıdır. Maruziyet riski 8.3 kat arttırmaktadır. Ancak kanser gelişimi için en az 7 yıllık maruziyet süresi gerekmektedir ve maruziyet sona erdikten sonra bu etki yaklaşık 20 yıl devam etmektedir. Fenasetin kullanımına bağlı ÜÜSK vakaları 1970 ve benzidin ile beta-naftilamin kullanımına bağlı ÜÜSK vakaları da 1960'lardan beri bu ajanların yasaklı listeye alınması nedeni ile oldukça azalmıştır. Bazı corafi bölgelerde ÜÜSK vakalarının artış göstermesi yine

çevresel ajanlara maruziyet ile açıklanmaktadır. Tayvan da görülen Siyah Ayak Hastalığı içme suyuunda bulunan yüksek arsenik oranı ile, Balkan ülkelerinde görülen Balkan Endemik Nefropatisi ise aristoloşik asid derivelerine maruziyet ile açıklanmaktadır. Kişiler arası genetik polimorfizm nedeni ile karsinogen maruziyetine bağlı hastalık gelişim ve progresyon riski farklılık göstermektedir.

C) Histolojik Tipler

Üreteriyal kanserlerin yaklaşık % 95 kadarı üroepitelial (Transizyonel hücreli) kökenlidir. Bunun dışında üst üriner sistemde non-üroepitelial histolojiye sahip varyant histolojik alt tipler de görülmektedir. Patolojik raporlarda ancak %25 oranında saf histolojik varyant izlenebilmektedir. Varyant histolojide en sık skuamöz hücreli patern izlenmekle beraber daha az sıklıkla adenokanser, nöroendokrin kanser ve sarkomlar görülmektedir. Varyant histoloji varlığı kötü prognoz ile direkt ilişkilidir.

D) TNM Evrelemesi

ÜÜSK evrelemesi temelde mesane kanser evrelemesi ile benzerdir. Patolojik T evresinde T3a ve T3b, ÜÜSK varlığında peripelvik yağ dokusu veya renal parankime mikroskopik ve makroskopik infiltrasyonu ifade eden bir alt sınıflama olup, özellikle pT3b evresi agresif davranış ve yüksek rekürrens ile beraberdir. N kategorisi bölgesel lenf nodu varlığını ifade etmektedir. ÜÜSK-renal pelvis seviyesinde ise hiler, para-aortik, perikaval lenf nodları; üreter seviyesinde ise intrapelvik lenf nodları değerlendirilmekte olup, lateralite N sınıflamasını değiştiren bir parametre değildir. TNM sınıflaması tablo 1 de gösterilmiştir.

E) Histolojik Sınıflama

1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) üroteliyal kanserleri histolojik farklılaşmalarına göre derece 1, 2, 3 olarak üç sınıfa ayırmıştır. Genetik bilimindeki gelişmelere paralel olarak 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Üropatoloji Birliği (ISUP) ortaklaşa aldıkları karar

TABLO 1. ÜÜSK TNM sınıflaması 2017

T – Primer Tümör
TX Primer tümör değerlendirilemedi
T0 Primer tümör varlığı gösterilemedi
Ta invaze olmayan papiller tümör
Tis karsinoma in situ
T1 Tümör subepitelial bağ dokusuna invaze
T2 Tümör muskularis tabakasını invaze etmiş
T3 (Renal pelvis) Tümör musküler tabakayı geçip peripelvik yağ veya böbrek parankimine invaze (Üreter) Tümör musküler tabakayı geçip periüreterik yağ dokusuna invaze
T4 Tümör komşu organları ya da perinefritik yağ dokusuna invaze
N – Bölgesel Lenf Nodları
NX Bölgesel Lenf Nodları değerlendirilemedi
N0 Bölgesel Lenf Nodu izlenmedi
N1 Tek lenf noduna 2 cm veya daha küçük metastaz
N2 Tek lenf noduna 2 cm den daha büyük veya multiple metastaz
M – Uzak Metastaz
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

ile üreteriyal kanserleri düşük malign potansiyelli papiller üreteriyal neoplazi, düşük malign potansiyelli üreteriyal kanser, yüksek malign potansiyelli üreteriyal kanser olarak yine üç gruba ayırmışlardır. Her ne kadar son zamanlarda 2004 yılında tanımlanan histolojik sınıflamanın update çalışmaları bildirilmeye başlansa da günümüzde halen 1973 ve 2004 sınıflamaları geçerliliğini korumaktadır. ÜÜSK olguları hemen daima yüksek malign potansiyel taşımaktadır. Tanı anında düşük malign potansiyelli kanser son derece nadirdir.

F) Tanı

Klinik Yöntemler

Tanıda, klinik şüphe önemlidir. Spesifik bir semptomdan söz etmek mümkün olmamakla birlikte en sık semptom makroskopik veya mikroskopik hematüridir (%70-80). Lumbar ağrı hastaların %20-40 ve lumbar kitle hastaların %10-20 kadarında rastlanabilmektedir. Sistemik belirtiler (anoreksi, yorgunluk, kas ağrısı, kilo kaybı, ateş, gece terle-

mesi, öksürük) varlığında ÜÜSK vakaları özellikle metastaz açısından değerlendirilmelidir. Tanıda öncelikle görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. İlk başları intravenöz ürografi (İVP) ve üriner ultrasonografi (USG) popüler iken günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi yüksek doğruluk oranı ile tercih edilir olmuştur. 5-10 mm arası lezyonlarda duyarlılığı %96 civarındadır. 5 mm altındaki lezyonlarda duyarlılığı %40 seviyelerine kadar düşmektedir. Radyasyon temasının veya kontrast madde enjeksiyonunun kontraendike olduğu durumlarda magnetik rezonans inceleme (MRI) ürografi tercih edilebilecek görüntüleme yöntemidir. 2 cm altında olan lezyonlarda MRI ürografi duyarlılığı %75 civarındadır. Şiddetli renal yetmezlikli vakalarda Gadolinium içeren kontrast madde ile yapılan MRI ürografi nefrojenik sistemik sklerozis komplikasyon riski taşıdığı için önerilmemektedir. Halen ÜÜSK tanısında BT ürografi altın standart görüntüleme olarak tercih edilmektedir.

Endoskopik Yöntemler

Tanısal amaçlı sistoskopi ile mesane ve prostatik üretrada karsinoma in situ (CİS) varlığından uzaklaşıldığında beraberinde pozitif idrar sitolojisi mevcut ise ÜÜSK varlığı konusunda dikkatli olunmalıdır. Sistoskopik olarak alınan idrar sitolojisi ÜÜSK tanısında duyarlılığı düşüktür. Mümkün ise intrarenal yıkama sıvısı tercih edilmelidir. Retrograd piyelografi (RGP) ÜÜSK tanısında ancak üreterorenoskopi ile beraber kullanıldığında BT ürografi ile benzer duyarlılık taşımaktadır. Fleksible üreterorenoskopi (URS) üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin direkt görüş altında incelenmesine, gerektiğinde şüpheli alandan biopsi alınmasına olanak sağlamaktadır. Fleksible URS ile alınan biopsi patolojilerinde %90 düşük evreleme yapılmaktadır. Bu nedenle böbrek koruyucu tedavi yaklaşımları planlanıyor ise daha yoğun takip protokolü uygulanması önerilmektedir. Fleksible URS, idrar sitolojisi ve radyolojik görüntülemelerden elde edilen verilerin kombine edilmesi cerrahın radikal nefroüretrektomi (RNU) ile endoskopik tedaviler arasında karar vermesinde yol gösterici olmaktadır. Düz lezyonların tespitinde

Narrow Band Imaging (NBI) – Dar Bant Görüntüleme şimdiye kadar tanımlanmış yöntemler içinde en umut vaat edeni olmakla beraber daha çok veriye ihtiyaç vardır.

G) Prognostik Belirteçler

ÜÜSK varlığında hastalığın seyrini öngörmeye yönelik tanımlanmış belirteçler iki ana grupta incelenmektedir.

1. Preoperatif Belirteçler

• Yaş ve Cinsiyet

Cinsiyet ÜÜSK için bağımsız risk faktörü olmakla beraber, yaş halen bağımsız risk faktörüdür. Çalışmalarda RNU uygulanmış bir hastanın yaş arttıkça kanser spesifik süresinin azaldığı gösterilmiş olmasına rağmen klinik pratikte yalnızca hasta yaşını dikkate alarak operasyon kararı tartışılmamalıdır.

• Etnik Yapı

Çok merkezli bir çalışma ırklar arasında prognostik açıdan bir fark olmadığını gösterse de toplum bazı çalışmaları ise afro-afrikan kökenlilerde prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir.

• Tümör Yerleşim Yeri

İlk tanı anındaki ÜÜSK yerleşim yerinin prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Tümör evresinin prognoz üzerine olan etkisi kaldırıldığında renal pelvis yerleşimli tümörler, üreter yerleşimli ve multifokal olan tümörlere göre daha iyi prognostik davranış sergilemektedirler.

• Cerrahi Zamanlaması

Tanı ile cerrahi arası süre prognoz üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılmış çalışmalarda 90 gün üzerinde gecikmenin prognoz üzerinde olumsuz olduğu bildirilmiştir.

• Sigara Kullanımı

Sigara içme öyküsü olma veya aktif sigara içicisi olmak mortalite oranlarını, RNU sonrası rekürrens oranlarını arttırmaktadır.

- **Biyolojik Değişkenler**

RNU uygulanacak hastalarda Amerikan Anesteziyologları Derneği (ASA) skoru, vücut kitle endeksi, nötrofil-lenfosit oranı kanser spesifik sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Hastaların genel performans durumunu yansıtan Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (ECOG) skoru genel sağkalım üzerinde etkili bulunmuştur.

2. Postoperatif Belirteçler

- **Tümör evre ve derecesi**

ÜÜSK prognozunu öngörmeye hali hazırda kabul görmüş en etkili faktör tümör evre ve derecesidir.

- **Lenf Nodu Tutulumu**

Tutulan lenf nodu sayısının artması prognoz üzerinde negatif etkiye sahiptir. Bu nedenle RNU ile eş zamanlı lenf nodu diseksiyonu yapılmasının cerrahi sonuçlar üzerinde bir etkiye sahip olmamakla beraber detaylı bir evreleme imkanı sağlamaktadır.

- **Cerrahi Sınır**

Tümör rekürrens oranları cerrahi sınırdaki tümör varlığında artmaktadır. RNU spesimeninde cerrahi sınırların tümör açısından durumunun patoloji uzmanınca detaylıca belirtilmesi önerilmektedir.

- **Patolojik Veriler**

Berberinde eş zamanlı CIS (karsinoma in-situ) veya mesane CIS hikayesi varlığı yüksek rekürrens oranları ve kötü prognoz ile beraberdir. %10 üzerinde nekroz varlığı ve solid büyüme paterni RNU için bağımsız prognostik göstergelerdir.

Lenfovasküler invazyon sürvi üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinen bağımsız bir prediktör olmakla beraber patoloji raporlarında mutlaka belirtilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

- **Moleküler Belirteçler**

Hücre adezyonu, diferansiyasyonu, çoğalması, mitoz, apoptoz, angiogenez, vasküler invazyon, epitel mezenkim transizyonu, mTOR yolağı ile ilgili moleküler düzeyde hastalık prognozunu öngörmeye kullanılan belirteçler mevcuttur. Mikrosatellite instabilite (MSI), herediter kanser varlığını tespit etmede yardımcı bağımsız bir moleküler belirteçtir.

Moleküler belirteçler ile ilgili veriler, yapılmış çalışmaların yetersiz ve retrospektif olmaları nedeniyle yeterli güvenilir değildir.

H) Nomogramlar

ÜÜSK varlığında hastalık seyrini öngören parametre son derece nadirdir. Preoperatif olarak lenf nodu tutulum durumunu ve RNU için uygun adayları öngörmeye çalışan araçlar mevcuttur. RNU sonrası patolojik verilere dayanarak sürviyi öngörmek için kullanılan tanımlanmış dört nomogram mevcuttur.

I) Risk Sınıflaması

Klinik şartlarda ÜÜSK evresini kesin olarak tanımlamak mümkün değildir. Ancak bazı klinikopatolojik veriler ile hastalığı düşük ve yüksek risklere ayırarak cerrahi stratejiyi belirlemek mümkündür. Tek odakta 1 cm altında hastalık, düşük gradeli sitoloji ve üreterorenoskopik biopsi ile bilgisayarlı tomografi (BT) ürografide invazif görünüm olmaması "düşük risk hastalık" ile hidronefroz varlığı, çok odakta hastalık, yüksek gradeli sitoloji ve üreterorenoskopik biopsi, varyant histoloji ile radikal sistektomili olmak "yüksek risk hastalık" kriterleri olarak tanımlanmaktadır.

H) Tedavi

Lokalle hastalık

Bu aşamada hastaları düşük riskli ve yüksek riskli hastalık şeklinde ayırmak uygun olacaktır. Düşük riskli hastalarda kitlenin lokalizasyonundan bağımsız olarak organ koruyucu cerrahi ile RNU arasında benzer onkolojik sonuçlar bildirilmiştir. Soliter böbrek ve renal yetmezlik durumunda veya yüksek risk hastalık varlığında seçilmiş olgularda organ koruyucu cerrahi düşünülebilir. Organ koruyucu cerrahi alternatifleri retrograd yaklaşım (üreterorenoskopi) ve antegrad yaklaşım (peruktan rezeksiyon) olarak iki gruba ayrılır.

- **Üreterorenoskopi (URS)**

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak ÜÜSK tedavisinde endoskopik araçlardan yararlanılmak-

tadır. İlk defa 1981 yılında Goodman tarafından tanımlanan bu yöntem ilk olarak distal üreterde bulunan küçük lezyonlar için tanımlanmış olsa da yeni aletlerin geliştirilmesi ile beraber tümör lokalizasyonu çoğunlukla problem olmaktan çıkmıştır. Düşük morbidite ve tümör ekim riski gibi avantajları olsa da, daha küçük çalışma alanı gibi dezavantajı bulunmaktadır. Fleksible URS ile beraber lazer probu ve biopsi alabilecek forseps varlığında, tümör tam olarak rezeke edilebilecek ve hasta daha sıkı takip ihtiyacı olacağı konusunda bilgilendirilmiş ise bu yöntem tercih edilebilir.

• Perkutan Rezeksiyon

İlk defa Tomera ve ekibince 1982 yılında tanımlanmış olan bu yöntem düşük risk varlığında renal pelvis yerleşimli tümörlerde ve özellikle alt kaliks gibi ulaşılması zor yerleşimli ise tercih edilir. Kullanılan enstrümanların daha büyük olması, kitleden daha büyük örnek alma imkanı olması ve nefroskopi traktından topikal ajanların uygulanabilir olması gibi avantajları olsa da morbiditenin ve tümör ekim riskinin yüksek olması gibi dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle özellikle fleksiyon ve defleksiyon açılarındaki artıştan dolayı fleksible URS endoskopik yöntemler içinde en tercih edilen yöntem olmaktadır.

• Adjuvan Topikal Tedaviler

Perkuttan cerrahi sonrası nefrostomi kateteri yardımı ile antegrad olarak veya üreter kateter vasıtası ile retrograd olarak sistem içine BCG veya mitomisin c verilmesi mümkün olmaktadır. Bu bağlamda DJ katater konarak reflü akımdan yararlanarak üst sisteme ilaç tatbiki, yeterli ilaç konsantrasyonunun sağlanamaması sebebi ile önerilmemektedir.

• Açık Cerrahi

ÜÜSK varlığında RNU halen altın standart yöntemdir. Standart bir RNU, renal ünitenin gerota fasyası ile beraber perirenal yağ dokusunun, üreterin ise üreter orifini içine alacak şekilde mesaneden kaf çıkarılmasını da içeren onkolojik kuralları gözeterek uygulanan bir işlemdir. Üreterektomi bu işlemin en önemli ayağını oluşturmaktadır.

Zira tanımlanmış çeşitli teknikler mevcuttur. İlk önce Pluck tekniği olmak üzere, soyma (stripping) tekniği, transüretral rezeksiyon ve intususepsiyon teknikleri tanımlanmıştır. Çalışmalarda, soyma tekniği dışında hiçbir teknik cerrahi kuf eksizyonundan daha başarısız olarak gösterilememiştir. Distal üreterektomi ile beraber neosistostomi düşük riskli hastalarda ancak endoskopik yöntemler yetersiz kalır ve organ koruyucu cerrahi endikasyonu var ise tercih edilmelidir. Orta ve proksimal üreter cerrahisi ise bu tanımlanmış şartlarda bile başarısız onkolojik sonuçlar ile beraberdir. Renal pelvis ve kalikslere yerleşmiş tümörlerde, parsiel veya segmental rezeksiyon endikasyonu günümüzde artık konmamaktadır. Lenf nodu diseksiyonu hastalığın evrelemesine katkısı olduğu gibi prognoz üzerinde de olumlu katkısı mevcuttur. Zira çalışmalar hastalığın pT evresi arttıkça lenf nodu tutulum ihtimali de arttığını göstermektedir (pT1 %2.2, pT2-4 %16). Ancak diseksiyon genişliği ve çıkarılması gerekli lenf nodu sayısı konusunda halen tanımlanmış bir sınır bulunmamaktadır. Ancak böbrek ve üreterlerin lenfatik drenaj yolları dikkate alınarak yapılacak bir diseksiyon çoğunlukla yeterli gelebilmektedir. Günümüzde laparoskopik RNU ancak çok usta ellerde açık cerrahi ile benzer sonuçlar gösterebilmektedir. Laparoskopik RNU planlandığında mutlak onkolojik kurallara uyulmalıdır, zira trokar giriş traktı ve pnömoperitoneal alanda tümör ekimi bildiren olgular mevcuttur. T3 ve yüksek grade tümörlerde hali hazırda laparoskopik RNU kontraendikedir. RNU sonrası mesanede rekürrens görülme oranı %22-47 dir. İki tane prospektif randomize çalışmada operasyondan hemen sonra uygulanan intravezikal kemoterapetik ajanların ilk yıl rekürrens oranlarını azalttığı gösterilmiştir.

İlerlemiş Hastalık

Metastatik ÜÜSK varlığında küratif RNU endikasyonu bulunmamaktadır ancak paliyatif amaçlı önerilmektedir. Mesane tümörlerinde olduğu gibi ÜÜSK varlığında da Platin bazlı kemoterapi kombinasyonlarının etkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, yakın zamanlı yapılmış bir çalışma sisplatinli kemoterapetik ajanların perioperatif

kullanımının overal ve hastalısız sağ kalım üzerinde olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir. Hastaların radikal cerrahi geçirdiği ve renal rezervlerinin düştüğü göz önünde bulundurulduğunda oldukça nefrotoksik olan platin bazlı kemoterapetik ajanların hastalar tarafından tolere edilmesi son derece güçtür. Şimdiye kadar yayınlanmış tek çalışmada kemoterapinin neoadjuvan verilmesinin hastalar tarafından tolere edilebileceği gösterilmiş olsa da süvri üzerine katkısını bildirmek için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır. Adjuvan kemoterapi rekürrensizlik oranlarını yaklaşık %50 arttırmaktadır. Ancak toplam sağ kalıma etkisini göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

• Radyoterapi

İster tek başına ister kemoradyoterapi protokolünün bir parçası olsun, radyoterapinin etkinliği henüz şimdiye kadar kanıtlanamamıştır. Radyoterapi seçilmiş olgularda lokal veya mesane nükslerinde kullanılabilir.

Takip

Tedavi sonrası rekürrens ve uzak metastaz gelişme ihtimali zaman içinde azalmakla beraber sıkı takip gerektirmektedir. Takip protokolleri uygulanan tedavi ve hastalığın evresine göre şekillenmelidir. Amaç yeni gelişecek mesane tümör, lokal rekürrens ve uzak metastazı erken tespit etmektir. Sistoskopi ve sitoloji ile takip en az beş yıl sürdürülmelidir. Yüzeysel ve invazif bir tümörü olan hastada RNU uygulanmış ise ilk üçüncü ay sistoüretroskopi ile beraber idrar sitolojisi alınması, takibinde bu işlemlerin yılda bir tekrar edilmesi önerilmektedir. Yüzeysel tümörlerde yıllık, invazif tümörlerde ise ilk iki yıl altı ayda bir, sonrası yıllık multidedektör bilgisayarlı tomografi ürografi ile görüntüleme yapılması önerilmektedir.(tablo2) Özellikle organ koruyucu cerrahi uygulanmış ise aynı tarafın takibi endoskopik cihazların gelişmelerine rağmen son derece zordur, sık ve tekrarlayan kontroller gereklidir. Hatta ilk cerrahi sonrası hastaların 6-8 hafta sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

TABLO 2. RNU sonrası takip protokolü

a) Non invazif ÜÜSK
İlk üçüncü ay sistoüretroskopi ile beraber idrar sitolojisi alınması
Yıllık multidedektör bilgisayarlı tomografi ürografi
b) İnvazif ÜÜSK
İlk üçüncü ay sistoüretroskopi ile beraber idrar sitolojisi alınması
İlk iki yıl altı ayda bir, sonrası yıllık multidedektör bilgisayarlı tomografi ürografi

Sonuç

Üst üriner sistemin kanserleri, mesane kanserlerinden daha nadir görünmekle beraber daha agresif davranışlı olma eğilimleri ve fonksiyonel sonuçları nedeni ile özel olarak değerlendirilmeyi hak etmektedir. RNU altın standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Ancak lenf nodu diseksiyon gerekliliği ve sınırları konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak erken evre hastalıkta yüksek sağ kalım oranlarına ulaşılabilmektedir. Rekürrens oranları nedeni ile hem sistoskopik ve sitolojik hem de tomografik takibi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin, 2016. 66: 7.
2. Roupşt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol. 2011 Apr;59(4):584-94.
3. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol, 2016.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin, 2015. 65: 5.
5. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol, 2000. 164: 1523.
6. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol, 2013. 31: 141.

7. Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2015. 67: 1122.
8. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, 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: 963.
9. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Galfano A, Bouygués V, Gardiman M, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol*, 2009. 16: 187.
10. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*, 2009. 115: 1224.
11. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budäus L, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology*, 2010. 75: 321.
12. 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.
13. Roupret M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol*, 2015. 68: 868.
14. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*, 2009. 104: 1436.
15. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, Zavadil J, Sidorenko VS, Edwards KL, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109: 8241.
16. Roupret, M Drouin SJ, Cancel-Tassin G, Comperat E, Larré S, Cussenot O. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol*, 2012. 187: 424..
17. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005;95:791–3.
18. Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Comploj E, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 188: 398.
19. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006;19:494–503.
20. Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Comploj E, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 188: 398.
21. Roscigno M, Cha EK, Rink M, Seitz C, Novara G, Chromcecki TF, et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int*, 2012. 110: 674.
22. Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017, Oxford.
23. Sauter G, Algaba F, Amin MB, Busch C, Chevillet J, Gasser T, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France; IARCC Press, 2004
24. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France.
25. Cowan, N.C. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 218.
26. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, 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: 716.
27. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, Ellis JH, Francis IR, Schipper MJ. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008; 33:707–16.
28. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;104:1436–40.
29. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010;183:1330–65.
30. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy

- for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621.
31. Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2011. 108: 701.
 32. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Huang CC, Pang ST. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol*, 2009. 181: 524.
 33. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Santos Cortes JA, Bird V, Rodriguez S, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urologic oncology*, 2013. 31: 1696.
 34. Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, Larson BT, Thomas AA, Gong MC, et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology*, 2011. 78: 82.
 35. Clements T, Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J Endourol*, 2012. 26: 398.
 36. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2010. 184: 69.
 37. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupert M, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 100.
 38. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2010. 105: 1672.
 39. Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, Pummer K, Zigeuner R, Seitz C, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2011. 29: 473.
 40. Matsumoto K, Novara G, Gupta A, Margulis V, Walton TJ, Roscigno M, et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*, 2011. 108: E304.
 41. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Liberman D, Sun M, Lughezzani G, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2009. 182: 2177.
 42. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int*, 2012. 110: E7.
 43. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, Wood CG, Matin SF, Dinney CP, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol*, 2012. 30: 266.
 44. Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Lee RK, Elghouayel M, Ficarra V, et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2014. 114: 56.
 45. Berod AA, Colin P, Yates DR, Ouzzane A, Audouin M, Adam E, et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int*, 2012. 110: E1035.
 46. Liu JY, Li YH, Liu ZW, Zhang ZL, Ye YL, Yao K, et al. Influence of body mass index on oncological outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Int J Urol*, 2014. 21: 136.
 47. Dalpiaz O, Pichler M, Mannweiler S, Martín Hernández JM, Stojakovic T, Pummer K, et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*, 2014. 110: 2531.
 48. Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, Chromecki TF, Ficarra V, Fritsche HM, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*, 2012. 109: 1155.
 49. Mbeutcha A, Roupert M, M. Kamat A, I. Karakiewicz P, Lawrentschuk N, Novara G, et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol*, 2016.
 50. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, Donner G, Chromecki TF, Margulis V, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: 845.
 51. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, Lotan Y, Margulis V, Shariat SF, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 776.
 52. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, François A, Pignot G, Arvin-Berod A, et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 3613.

53. Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Pizá P. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int*, 2010. 106: 1319.
54. Remzi M, Haitel A, Margulis V, Karakiewicz P, Montorsi F, Kikuchi E, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int*, 2009. 103: 307.
55. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Mikami S, Lotan Y, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 612.
56. Bagrodia A, Krabbe LM, Gayed BA, Kapur P, Bernstein I, Xie XJ, et al. Evaluation of the prognostic significance of altered mammalian target of rapamycin pathway biomarkers in upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2014. 84: 1134.
57. Roupret M, Fromont G, Azzouzi AR, Catto JW, Vallancien G, Hamdy FC, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*, 2005. 65: 1233.
58. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol*. 2011
59. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Wood CG, Zigeuner R, et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*, 2010. 184: 453.
60. Favaretto RL, Shariat SF, Savage C, Godoy G, Chade DC, Kaag M, et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2012. 109: 77.
61. Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, Novara G, Chromcecki TF, Scherr DS, et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2012. 61: 818.
62. Roupret M, Colin P, Yates DR. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol*, 2014. 66: 181.
63. Seisen T, Colin P, Rouprêt M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol*, 2015. 12: 155.
64. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, Léon P, Nison L, Bozzini G, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol*, 2014. 40: 1629.
65. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008;53:720–31.
66. Sagalowsky AI, Jarrett TW. Management of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al, editors. *Campbell's urology*, vol. 3. 8th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p. 2845–75.
67. Shvarts O, Perry KT, Goff B, Schulam PG. Improved functional deflection with a dual-deflection flexible ureteroscope. *J Endourol* 2004; 18:141– 144
68. Ankem MK, Lowry PS, Slovick RW, Munoz del Rio A, Nakada SY. Clinical utility of dual active deflection flexible ureteroscope during upper tract ureteropyeloscopy. *Urology* 2004; 64:430–434.
69. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*, 2012. 110: 614.
70. Tomera KM, Leary FJ, Kinke H: Pyeloscopy in urothelial tumors. *J Urol* 1982;127:1088–1089.
71. Eskiçorapçı SY, Tuncay ÖL. Üst üriner sistem üroteliyal karsinomlarında endoskopik tedavi. *ÜROONKOLOJİ BÜLTENİ* 2006; 3:12-15.
72. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Studer UE. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol*, 2011. 60: 955.
73. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, Ohkawa A, Uchida T, Baba S. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology*, 2002. 59: 53.
74. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1224-33.
75. Steimberg GD. Nephroureterektomy. In Graham SD, Glenn JF (eds). *Glenn's Urologic Surgery*, 5th edition. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1998:147-155
76. Phe V, Cussenot O, Bitker MO, Rouprêt M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int*, 2011. 108: 130.
77. Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial

- carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int*, 2012. 110: E7.
78. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Ravier E, Crouzet S, Ariane MM, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int*, 2012. 110: 1134.
 79. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, Donner G, Chromecki TF, Margulis V, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: 845.
 80. Abe T, Takada N, Matsumoto R, Osawa T, Sazawa A, Maruyama S, et al. Outcome of regional lymphadenectomy in accordance with primary tumor location on laparoscopic nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a prospective study. *J Endourol*, 2015. 29: 304.
 81. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Audouin M, Cornu JN, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 301.
 82. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol*, 2009. 56: 520.
 83. Fradet V, Mauermann J, Kassouf W, Rendon R, Jacobsen N, Fairey A, et al. Risk factors for bladder cancer recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial tumors: results from the Canadian Upper Tract Collaboration. *Urol Oncol*, 2014. 32: 839.
 84. O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*, 2011. 60: 703.
 85. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2010. 75: 118.
 86. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A Systematic Review and Meta-analysis of Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2014. 66: 529.
 87. Matin SF, Margulis V, Kamat A, Wood CG, Grossman HB, Brown GA, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer*, 2010. 116: 3127.
 88. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer*, 2011. 117: 5500.
 89. Jwa E, Kim YS, Ahn H, Kim CS, Lee JL, Kim SO, et al. Adjuvant radiotherapy for stage III/IV urothelial carcinoma of the upper tract. *Anticancer Res*, 2014. 34: 333.
 90. Ploussard G, Xylinas E, Lotan Y, Novara G, Margulis V, Rouprêt M, et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur Urol*, 2015. 67: 803.
 91. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 141.
 92. Mandalapu RS, Remzi M, de Reijke TM, Margulis V, Palou J, Kapoor A et al. Update of the ICUD-SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: treatment of low-risk upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2016.
 93. Villa L, Cloutier J, Letendre J, Ploumidis A, Salonia A, Cornu JN, et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol*, 2016. 34: 1201.

Renal Tümörlerde Tanı, Evreleme ve Sınıflandırma

44

Fatih YANARAL, Murat BİNBAŞ

1. TANI

Böbreğin retroperitoneal yerleşimi nedeniyle, birçok renal kitle, lokal ileri evreye kadar asemptomatik kalır ve palpe edilemez. Böbrek hücreli karsinom (BHK) ile ilişkili semptomlar, lokal tümör büyümesi, kanama, paraneoplastik sendromlar veya metastatik hastalığa bağlı olabilir (Tablo 1). BHK'ların %50'den fazlası tesadüfen, non-spesifik semptomları ve diğer abdominal hastalıkları araştırırken yapılan görüntüleme yöntemleri ile saptanır (1).

Klasik semptom tiradı olan yan ağrısı, makroskopik hematüri ve palpabl abdominal kitle nadirdir (%6-10) ve agresif ve ileri evre hastalık ile ilişkilidir. Bazı hastalar, kemik ağrısı veya sürekli öksürük gibi metastatik hastalığa bağlı semptomlarla başvurur (2). Paraneoplastik sendromlar semptomatik BHK'lı hastaların yaklaşık %30'unda bulunur.

Görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve BHK'ların insidental saptanmasının artması tedavi başarısını artırır. Toplam 701 hastadan oluşan bir seride, insidental tanı alanlarda beş yıllık hastalıkla özgü sağ kalımın daha iyi olduğu belirtilmiş (insidental

tanı alanlarda %76, semptomatik olanlarda %44) ve bu farkın tanı anındaki düşük evre ve histolojik derece ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Metastatik hastalarda, semptomlar metastatik tümör odaklarından kaynaklanabilir. En sık rastlanan metastaz yerleri akciğer, lenf nodları, kemik, karaciğer ve beyindir. Bu durumda, tanı çoğunlukla metastaz alanından yapılan biyopsi ile veya radyolojik görüntüleme saptanan böbrek kitlesi ile yapılır.

TABLO 1. Böbrek hücreli kanserlerde görülen semptomlar

İnsidental tanı

Lokalize hastalığa bağlı semptomlar; hematüri, yan ağrısı, abdominal kitle, perirenal hematom

İnferior vena kava obstrüksiyonuna bağlı semptomlar; bilateral alt ekstremitte ödemi, redükte olmayan varikozel

Sistemik hastalığa bağlı semptomlar; sürekli öksürük, kemik ağrısı, servikal lenfadenopati, kilo kaybı, ateş, halsizlik, paraneoplastik sendromlar

1.1. Semptomlar

Hematüri: Yalnızca toplayıcı sisteme tümör invazyonu olduğunda gözlenir. Aşırı olduğunda, pıhtı-lara ve kolik ağrılara neden olabilir.

Paraneoplastik semptomlar: BHK'lı hastaların %20-30'u sistemik semptomlar veya paraneoplastik sendromlar ile başvurur. Bu durum çeşitli hormonların (örn, eritropoetin, paratiroid hormon ilişkili protein, gonadotropinler, insan koryonik somatomammotropin, ACTH benzeri madde, renin, glukagon, insülin) ektopik üretimine bağlı olabilir (4).

Anemi: İleri evre BHK hastalarının %29-88'inde tanıdan birkaç ay önce olan anemi bildirilmiştir (4).

Hepatik disfonksiyon: BHK'lı hastalarda, karaciğer metastazı yokluğunda Stauffer sendromu olarak adlandırılan nadir bir durumdur. Ateş, kilo kaybı, yorgunluk ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Disfonksiyon, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ve muhtemelen interlökin-6 gibi sitokinlerin tümörden üretiminden kaynaklanabilir. Nefrektomi hepatik disfonksiyonun iyileşmesine neden olabilir (5).

Ateş: Hastaların %20-30'unda ortaya çıkan ateş genellikle aralıktır ve sıklıkla gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk eşlik eder. Kaynağı net değildir (4).

Hiperkalsemi: Hiperkalsemi ileri evre hastalıkta daha yaygın olmakla birlikte tüm olguların %10-20'sinde ortaya çıkar ve litik kemik metastazları, paratiroid hormon ilişkili proteinin aşırı üretilmesi ve kemik rezorpsiyonunu arttıran prostaglandin üretiminin artması gibi bir takım farklı mekanizmalardan kaynaklanabilir.

Kaşeksi: Diğer tümörlerde olduğu gibi BHK'lı hastalar da önemli kaşeksi çekebilir.

Eritrositoz: BHK'lı hastaların %1-8'inde rapor edilmiştir. Serumdaki eritropoietin artışından kaynaklandığı düşünülmektedir (6).

Amiloidoz: Sekonder (AA) amiloidoz hastaların %5'inde bulunur.

Trombositoz: BHK'lı hastalarda trombositoz nadirdir ancak varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir.

Kemik ağrısı, sürekli öksürük: Akciğer ve kemik metastazı olan hastalarda görülebilir. Bu semptomların varlığında metastaz taraması yapılmalıdır.

1.2. Fizik Muayene

BHK tanısında fizik muayene sınırlı bir role sahiptir. Bununla birlikte, aşağıdaki bulgular saptandığında radyolojik inceleme yapılmalıdır.

- Palpe edilebilen abdominal kitle (Alt pol kaynaklı tümörler zayıf insanlarda daha sık palpe edilir. Kitle genellikle sert, homojen, ağrısızdır ve solunum ile hareket eder),
- Palpabl servikal lenfadenopati,
- Redükte olmayan varikozel (çoğunluğu sol taraf olan varikozeller, hasta yatarken boşalmaz) ve venöz tutulumu düşündürülen bilateral alt ekstremitte ödem.

1.3. Laboratuvar Bulguları

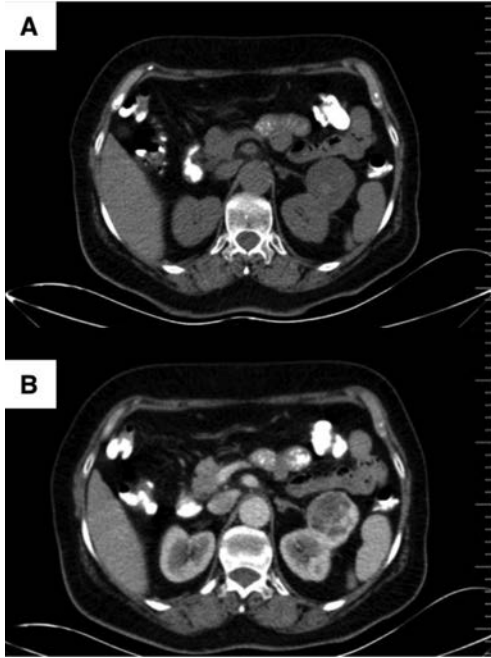
Genellikle değerlendirilen laboratuvar parametreleri serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon oranı, karaciğer fonksiyon testleri, alkalın fosfataz, laktat dehidrogenaz, kalsiyum, pıhtılaşma testleri ve idrar tahlilidir.

Toplayıcı sisteme bitişik veya invaze olan santal böbrek kitleleri için ürotelyal kanseri dışlamak için üriner sitoloji ve endoskopik değerlendirme düşünülmelidir.

1.4. Radyolojik Değerlendirme

Çoğu böbrek tümörü, diğer tıbbi nedenlerle yapılan abdominal ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile teşhis edilir (1). Geleneksel olarak, renal kitleleri tespit ve karakterize etmek için USG, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) kullanılır. Tanıda USG, BT'den daha az duyarlı olmasına rağmen, basit kisti kompleks kist veya solid tümörden ayırt etmede yardımcıdır.

Solid böbrek kitlelerinde malignitenin en önemli kriteri kontrast tutulumudur (7). Kont-



Figür 1. A, Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü; solid-kistik, sol böbrek üst pol kitlesi. B, Kontrast madde enjeksiyonu sonrası BT görüntüsü; kitlenin 20 HU'den fazla kontrast tutulumu görülmekte. Böbrek hücreli karsinom (BHK) ön tanısı ile kitle eksize edildi ve berrak hücreli BHK olduğu doğrulandı.

rast tutulumunu değerlendirmek için intravenöz kontrast madde verilmesinden önce ve sonra görüntüleme yapılmalıdır. BT'de, kitlenin bu görüntüler arasında ki >15 Hounsfield unit (HU) fark kontrast tutulumunu ve BHK'yı gösterir (Figür 1). Negatif yönde değişimler (-20 HU'nun altında) ise yağ göstergesidir ve AML için tanısaldır (8).

BT veya MR, BHK'da tanı koydurucu tetkiklerdir, ancak onkositom ve yağdan fakir AML'yi malign böbrek tümörlerinden kesin olarak ayırt edemezler (9). BHK'yı düşündüren özelliklere sahip, küçük, solid, kontrast tutan renal kitlelerin %10-20'si cerrahi eksizyon sonrası benign olduğu unutulmamalıdır (10).

Abdominal BT; karşı böbreğin fonksiyonu ve morfolojisi, primer tümör yayılımı, venöz tutulum,

bölgesel lenf nodu tutulumu, adrenal bezlerin ve diğer solid organların durumu hakkında bilgi sağlar. Nefron koruyucu cerrahiden önce renal vasküler anatomi ile ilgili preoperatif ayrıntılı bilgi gerekiyorsa abdominal kontrastlı BT veya MR anjiyografi yapılmalıdır. BT'nin lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü, şüpheli nodların boyutuna bağlıdır. Radyolojik olarak saptanan 1-2 cm büyüklüğündeki lenf nodları olan hastaların yaklaşık %50'sinde metastaz bulunmadığını gösterilmiştir (11). BT sonuçları şüpheli ise, kontrastlı ultrason renal lezyonların karakterize edilmesinde değerli bir alternatiftir.

MR görüntüleme, BT kontrast maddesine alerjisi olan hastalarda ve böbrek yetmezliği olmayan gebelerde endikedir. Ayrıca inferior vena kava tümör trombusunun BT'de yetersiz tanımlanması durumunda, venöz tutulum hakkında ek bilgi sağlayabilir (12).

Böbrek sintigrafisi, komorbid hastalıklardan dolayı gelecekte böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda ek bir tanı seçeneğidir. Böbrek fonksiyonu bozukluğu varlığında (artmış serum kreatinin veya anlamlı derecede azalmış GFR) veya böbrek fonksiyonu klinik olarak önemli olduğunda (soliter böbrek tümörü veya multipl tümörlü veya bilateral tümörlü hastalarda) split renal fonksiyonu hesaplamak gereklidir (13).

BHK tanısında ve evrelendirilmesinde pozitron emisyon tomografisi kullanılması önerilmektedir (14).

Akciğer evrelemesi için en hassas ve kesin yöntem toraks BT'dir. Çoğu kemik metastazı tanı anında semptomatiktir. Bu nedenle, asemptomatik hastalarda rutin kemik taramasına gerek yoktur. Bununla birlikte, metastaz şüphesi oluşturan klinik veya laboratuvar bulguların ve semptomların varlığında (serum alkalin fosfataz yüksekliği, kemik ağrısı veya kötü performans durumu, baş ağrısı, kuvvetsizlik gibi) kemik taraması, beyin BT veya MR kullanılabilir (15).

Böbrek kistik kitlelerde Bosniak sınıflaması

Bosniak'ın geliştirdiği bu sınıflandırma sistemi böbrek kistlerini malignite riskini tahmin etmek

TABLO 2. Renal kistlerde Bosniak sınıflaması

Bosniak Kategori	Radyolojik Özellikler	Malignite Riski	Tedavi
I	İnce duvarlı, septa, kalsifikasyon ya da solid komponent içermeyen, kontrast tutulumu olmayan, su dansitesinde, homojen basit benign kist	Yok	Takip gerekmez
II	İnce septa içerebilen, kist duvarında veya septada ince kalsifikasyonlar bulunabilen benign kist. < 3 cm, kontrast tutulumu yoktur.	Minimal	Takip gerekmez
IIIF	Daha fazla ince septa içerir. İnce septalarda veya duvarda minimal kontrastlanma görülebilir. Septa veya kist duvarında minimal kalınlaşma bulunabilir. Nodüler veya kalın, kontrast tutmayan kalsifikasyon içerebilir. Kontrast tutan yumuşak doku parçaları içermez. Düzgün sınırlıdır. Ek olarak tamamen intrarenal, kontrast tutmayan, ≥ 3 cm lezyonları da içerir.	%3-5 %5-10	Periyodik Takip
III	Kontrast tutan, kalın, düzensiz duvarı veya septası olan kistler.	%50	Cerrahi veya aktif izlem
IV	Kontrast tutan yumuşak doku komponentleri içeren kistler.	%75-90	Cerrahi

için beş kategoriye ayırmaktadır. Bu sistem öncelikle USG ve BT bulgularına dayanmaktadır ancak tedavi kararı verilirken hastanın yaşı, klinik durumu değerlendirilmeli ve gereklilik halinde MR ve kist aspirasyonu gibi tanısal işlemlerden de faydalanılmalıdır (16). Ek olarak bu sistem her kategori için tedavi sunar (Tablo 2).

1.5. Böbrek tümör biyopsisi

Biyopsi sonuçlarına bakılmaksızın yalnızca konservatif tedavi (watchful waiting) düşünülen komorbid ve zayıf hastalar için böbrek biyopsisi yapılmamalıdır. Ayrıca rezeke edilebilir renal lezyonlarda ameliyat öncesi biyopsi önerilmez.

Perkütan renal tümör biyopsisi, radyolojik olarak ayırımı yapılamayan renal kitlelerin histolojisini ortaya çıkarır. Küçük kitlesi olan, aktif izlem için aday olan hastalarda düşünülebilir. Ablatif tedavi öncesi histolojik tanı için ve metastatik hastalıkta tedavi planlaması için yapılabilir (17). Yapılan bir meta-analizde, biyopsinin malignite tanısında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %99.1 ve %99.7 olarak bildirilmiş. Bununla birlikte, biyopsilerin

%0-22, 6'sı tanı koydurucu değildir (meta-analizde %8) (18).

İlk başvuruda metastatik hastalık şüphesi varsa, tedaviye başlanmadan önce patolojik doğrulama gereklidir. Metastatik lezyon biyopsisi, primer tümör biyopsisinden daha kolay ve bilgilendirici niteliktedir. Biyopsilerin ideal sayısı ve yeri tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, en azından iki iyi kalite doku alınmalı ve tanı doğruluğunu artırmak için nekrotik alanlardan kaçınılmalıdır (17). Özellikle kompleks kistik lezyonlarda ince iğne aspirasyonu ve tru-cut biyopsilerin beraber kullanımı, tanıda birbirini tamamlayıcı olabilir (19).

Genel olarak, perkütan biyopsilerin morbiditesi düşüktür. Literatürde subkapsüler / perinefrik hematomlar %4.3, klinik olarak anlamlı kanama nadir (%0-1.4) olarak bildirilmiştir (18).

2. EVRELEME

Böbrek tümörlerinin klinik evrelemesi kapsamlı bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile yapılır. Son versiyonu 2017'de yayınlanan Tümör Nod Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemi

TABLO 3. 2017 TNM sınıflama sistemi

T - Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair belirti yok
T1	Tümör ≤ 7 cm ve böbrek içine sınırlı
T1a	Tümör ≤ 4 cm
T1b	Tümör > 4 cm ve ≤ 7 cm
T2	Tümör > 7 cm ve böbrek içine sınırlı
T2a	Tümör > 7 cm ve ≤ 10 cm
T2b	Tümör > 10 cm, böbrek içine sınırlı
T3	Tümör büyük venler içine uzanıyor veya perinefrik dokuya yayılıyor ancak adrenal beze veya Gerato fasyası dışına yayılmamış
T3a	Tümör renal ven veya segmental dalları içine uzanmış veya perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusuna yayılmış ancak Gerato fasyasını aşmamış
T3b	Tümör diyafram altı vena kava içine uzanmış
T3c	Tümör diyafram üstü vena kava içine yayılmış veya vena kava duvarını tutmuş
T4	Tümör Gerota fasyası dışına yayılmış (ipsilateral adrenal gland tutulumu dahil)
N - Bölgesel Lenf Düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümüne (lerine) metastaz
M - Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
TNM Evreleri	
Evre I	T1 N0 M0
Evre II	T2 N0 M0
Evre III	T3 N0 M0
	T1/T2/T3 N1 M0
Evre IV	T4 N(Herhangi) M0
	T(Herhangi) N(Herhangi) M1

böbrek kanserlerinin tüm histolojik tiplerinin evrelendirilmesinde kullanılır. Bu sistem hem Amerikan Kanser Komitesi hem de Uluslararası Kanser Kontrol Birliği tarafından desteklenmektedir (20). Tümör boyutu, venöz tutulum, renal kapsüler invazyon, adrenal tutulum, lenf nodu ve uzak metastaz TNM sınıflandırma sistemine dahildir.

Bu sistemde, böbrek ile sınırlı tümörler tümör boyutuna bağlı olarak T1 veya T2 olarak sınıflandırılır. T3 tümörler renal ven veya perinefrik dokulara uzanır, ancak Gerota fasyası geçmez. T4 evre

ise, ipsilateral adrenal invazyonu da kapsayan, Gerota fasyasını geçen tümörlerdir. Lenf nodu ve uzak metastazlar basitçe var ya da yok şeklinde sınıflandırılır (Tablo 3).

3. SINIFLAMA

Böbrek kitleleri patolojik olarak malign, benign veya inflamatuvar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 4) (21). Ayrıca radyolojik olarak da (basit kist, kompleks kist, solid) sınıflandırılabilirler (Tablo 5).

TABLO 4. Patolojik özelliklere göre böbrek kitleleri sınıflaması

MALİGN	BENİGN	İNFLAMATUAR
Renal hücreli karsinom	Kistik lezyonlar	Abse
Ürotelyum kaynaklı kanserler (Ürotelyal karsinom, Skuamöz hücreli karsinom, Adeno-karsinom)	Solid lezyonlar (Anjiyomiyolipom, Onkositom, Renal adenom, Metanefrik adenom, Kistik nefroma, Mikst epitelyal-stromal tümör, Reninoma, Leiomyom, Fibrom Hemanjiyom)	Fokal piyelonefrit
Sarkomlar	Vasküler lezyonlar (Renal arter anevrizması, Arteriyovenöz malformasyon)	Ksantogranulomatöz pyelonefrit
Wilms tümörü	Psödötümör	Enfekte renal kist
Primitive nöroektodermal tümör		Tüberküloz
Karsinoid tümör		Granülom
Lenfoma/lösemi		
Metastaz		
İnvazyon		

TABLO 5. Böbrek kitlelerinde radyolojik ve patolojik ilişki

BASİT KİST	SOLİD KİTLE (Çok Kontrast tutan)	İNFLİTRATİF KİTLE
Benign kist	Berrak hücreli BHK	Lenfoma
Parapelvik kist	Anjiyomiyolipom	Yüksek dereceli ürotelyal karsinom
Hidronefroz		Sarkomatoid diferansiyasyon
Kalisiyel divertikül	SOLİD KİTLE (Kısmi Kontrast tutan)	Collecting duct karsinom
	Papiller BHK	Renal medullary karsinom
KOMPLEKS KİST	Kromofob BHK	Ksantogranulomatöz pyelonefrit
Kistik BHK	Onkositom	
Hemorajik kist	Yağdan fakir anjiyomiyolipom	KALSİFİYE KİTLE
Hiperdens kist	Adenom	BHK
Kistik nefroma	Unifokal lenfoma	Ürotelyal karsinom
Mikst epitelyal -stromal tümör	Sarkom	Benign kompleks kist
Kistik Wilms tümörü	Enfarkt	Ksantogranulomatöz pyelonefrit
Enfekte kist/abse		Renal arter anevrizması
Hidrokaliks	MULTİFOKAL/BİLATERAL KİTLELER	Eşlik eden nefrolithiazis
Arteriyovenöz malformasyon	Ailesel BHK	
Renal arter anevrizması	Metastaz	YAĞ İÇEREN KİTLE
	Sporadik, multifokal BHK	Anjiyomiyolipom
	Lenfoma	Liposarkom
	Anjiyomiyolipom (Tüberoskleroz)	Lipom
	Kistik tümör (OD polikistik böbrek hastalığı)	

Böbrek tümörlerinin tanımını standardize etmek için çeşitli objektif anatomik sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical) sınıflama sistemi, R. E. N. A. L. nefrometri skoru, C-indeksi, ABC (Arterial Based Complexity) skorlama sistemi ve Zonal NePhRO skorlama sistemidir (22). Bu sistemler ile, tümör boyutu, ekzofitik - endofitik özellikleri, toplayıcı sisteme ve böbrek sinüsüne yakınlığı ve anterior - posterior veya alt - üst pol yerleşimi değerlendirmesi yapılır.

Böyle bir sistemin kullanılması, nefron koruyucu cerrahinin ve tümör ablasyon tekniklerinin olası morbiditesinin objektif olarak tahmin edilmesine yardımcı olur. Tedavi planlaması, hasta bilgilendirilmesi ve parsiyel nefrektomi ve tümör ablasyonunun karşılaştırılması için bilgi sağlar. Bununla birlikte, en uygun tedaviyi belirlerken anatomik skorlar daima hasta özellikleri ve cerrah deneyimi ile birlikte değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Jayson, M, Sanders H. et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51(2):203-205.
- Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2003;44(2):226-232.
- Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology*. 2005;66(6):1186-1191.
- Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996;14(4):216-222.
- Liu B, Mao Q, Wang X, Zhou F, Luo J, Wang C, et al. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2013;65(5):668-676.
- Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P, Casadevall N, Leporrier M, Camilleri JP, et al. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood*. 1990;75(3):577-582.
- Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236(2):441-450.
- Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. 2008;28(5):1325-1338.
- Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, 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):468-477.
- Corcoran AT, Russo P, Lowrance WT, Asnis-Alibozek A, Libertino JA, Pryma DA, et al. A review of contemporary data on surgically resected renal masses--benign or malignant? *Urology*. 2013;81(4):707-713.
- Sokhi HK, Mok WY, Patel U. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. *Br J Radiol*. 2015;88(1045):20140504.
- Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010;28(3):253-261.
- Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):735-740.
- Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;103(5):615-619.
- Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1997;24(3):507-522.
- Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*. 1997;157(5):1852-1853.
- Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. *Eur Urol*. 2015;68(6):1007-1013.
- Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*. 2016;69(4):660-673.
- Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, 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.
- Rini BI, McKiernan JM, Chang SS, et al. Kidney. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB. (Ed), Springer, New York 2017. p. 739.
- Barbaric ZL. Principles of genitourinary radiology. 2nd ed. New York: Thieme Medical; 1994. p. 154.
- Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2015;68(6):980-992.

Lokalize ve Lokal İleri Böbrek Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları

45

Volkan SELMİ, Hasan BAKIRTAŞ

LOKALİZE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

Renal Hücreli Karsinom (RHK), tüm solid tümörlerin %3'ünü oluşturan ve tanıda gecikildiğinde oldukça agresif olabilen, ürolojik maligniteler arasında en ölümcül seyreden tümördür. Gerek görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler gerekse de bu yöntemlerin daha yaygın kullanılmaya başlanmasıyla birlikte böbrek tümörü insidansı son yıllarda artış göstermiştir. Bu durum aynı zamanda böbrek tümörlerine daha erken evrede tanı konulmasına yol açmıştır. Artık dünyada böbrek tümörlerinin neredeyse yarısından fazlası böbreğe lokalize aşamada tanı almaktadır. Nitekim yaklaşık 20 yıl öncesine kadar malign olduğu düşünülen tüm renal kitlelere radikal nefrektomi (RN) gibi agresif bir tedavi yöntemi uygulanmaktayken, tanıdaki evre kaymasına paralel olarak tedavi yaklaşımlarında da ciddi değişiklikler meydana gelmiştir. Bugün modern dünyada böbrek kapsülünü aşmamış kitlelerin çoğu parsiyel nefrektomi (PN), termal ablasyon (TA) ve aktif izlem (Aİ) gibi nefron koruyucu yöntemlerle tedavi edilmektedir.

Radikal Nefrektomi

Böbrek kitlelerinde küratif seçenek olarak cerrahi girişim halen ana tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi tedavinin temel prensipi; tümörlü dokunun tümünü güvenilir bir cerrahi sınırla birlikte çıkarmaktır. Bu amaçla daha önceleri basit nefrektomi uygulanırsa da 1969 yılında Robson tarafından radikal nefrektomi altın standart tedavi yöntemi olarak tanımlanmıştır. İlk tanımlanmış haliyle radikal nefrektomide renal arter ve venin erken bağlanması takiben böbreğin gerota fasyasıyla birlikte çıkarılması, aynı taraf böbrek üstü bezinin eksizyonu ve diyafram krusu ile aortik bifurkasyonu arasında yapılan lenfadenektomi yer almakla birlikte; günümüzde adrenalektomi ve lenfadenektomi özel durumlar dışında rutin olarak önerilmemektedir. Radyolojik tetkiklerde veya direk gözlemlerde adrenal bez tutulumuna ait bulgu yoksa aynı taraf adrenalektominin sağ kalıma katkısı olmadığı düşünülmekte ve rutin yapılması önerilmemektedir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun da uzun dönem sağ kalıma etkisi tartışmalıdır ve RN sırasında hiler nodların çıkarılması yeterli kabul edilmektedir. RN öncesi rutin embolizasyon da günümüzde kullanılmamaktadır. Güncel kılavuzlarda

10 cm. den büyük olan veya 10 cm. den küçük olmasına rağmen teknik olarak parsiyel nefrektomi yapılamayacak hastalara radikal nefrektomi yapılması önerilmektedir.

Radikal nefrektomi prosedürü teknolojinin gelişmesiyle açık, laparoskopik ve robot yardımcı tekniklerle uygulanmaktadır. Açık radikal nefrektomi; tümörün boyutu lokalizasyonu ve hastanın vücut yapısı göz alınarak transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşımla yapılabilen olup onkolojik sonuçlar ve hayat kalitesi skorları bu yaklaşımlarda benzerdir.

Literatürdeki veriler eşliğinde açık ve laparoskopik radikal nefrektomi karşılaştırıldığında; iki teknik benzer onkolojik sonuçlara, komplikasyon oranlarına ve hayat kalitesi (QoL) skorlarına sahiptir. Diğer yandan laparoskopik radikal nefrektomi uygulanan hastaların hastanede kalış süresinin ve nekahat döneminin daha kısa olduğu, analjezik ihtiyacının ve peri-operatif kanamanın daha az olduğu bildirilmiştir. İki yöntem arasında kan transfüzyon oranları benzer bulunsun da kan kaybı laparoskopik RN'de daha az olmaktadır. Yine laparoskopik radikal nefrektomiyi tanımladığı 1990'larda ameliyat süresi bu yöntem için oldukça önemli bir dezavantaj iken günümüzde deneyimli ellerde açık operasyondan daha kısa sürede gerçekleştirilebilmektedir. Laproskopik radikal nefrektomi transperitoneoskopik veya retroperitoneoskopik yöntemle yapılabilir. Retroperitoneoskopik yöntem dar çalışma alanı dezavantajına sahipken, erken arteriel kontrol avantajı sunar. Transperitoneoskopik yöntem çalışma alanı rahatlığı nedeniyle daha büyük kitlelere ve grade 1-2 tümör trombüslü olgulara da yaklaşım imkanı verir. Transperitoneoskopik yöntemin en önemli dezavantajı ise peritonun açılması ve barsak diseksiyonu zorunluluğudur.

El yardımcı ve standart laparoskopik radikal nefrektomi karşılaştırıldığında ise 5 yıllık genel sağ kalım (OS), kansere özgü sağkalım (CSS) ve rekürrensiz sağ kalım (RFS) değerleri gibi onkolojik sonuçlar benzer bulunmuştur. El yardımcı yöntemde operasyon süresinin biraz daha kısa fakat hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır.

Robot yardımcı laparoskopik radikal nefrektomi ile standart laparoskopik radikal nefrektomiyi karşılaştıran yakın zamanlı çalışmalarda onkolojik sonuçlar açısından iki yöntem arasında fark bulunmazken, açık ameliyata konversiyon oranı, sıvı iskemisi süresi, GFR oranlarında değişim ve hastanede yatış süresi açısından robot yardımcı yöntem daha avantajlı bulunmuştur. Diğer yandan serum kreatinin değişimi, kan kaybı ve cerrahi sınır pozitifliği açısından iki yöntem benzer bulunmuştur. Üst üriner sistemin özellikle ekstirpatif cerrahisindeki standart laparoskopik yöntemin ulaştığı mükemmel seviye maliyeti nedeniyle robot yardımcı yaklaşımın yaygınlaşmasına engel olmaktadır.

Parsiyel Nefrektomi

Yeni tanı almış böbrek kitlelerinin %48-66'sını 4 cm'den küçük olanlar oluştururlar. Gelişmiş görüntüleme yöntemlerine rağmen, bu kitlelerin azımsanamayacak bir bölümünün (%20-25) benign olduğu bir gerçektir. Bu hastalara radikal nefrektomi kabul edilebilir bir seçenek değildir. Çünkü RN sonrası en önemli problem kronik böbrek hastalığıdır (KBH). Bazı çalışmalarda RN sonrası evre 3 KBH oranı %65'lere ulaşmaktadır. Bu olumsuz durum zamanla nefron koruyucu cerrahi kavramının doğmasına yol açmıştır. Nefron koruyucu cerrahinin bir türü olan parsiyel nefrektomi (PN) ilk olarak 1890 yılında Czerny tarafından tanımlanmış ancak yüksek morbidite oranları o zaman için kullanımını sınırlamıştır. Parsiyel nefrektomi başlangıçta sadece tek böbrekli, bilateral kitlesi olan veya karşı böbrek fonksiyonları yetersiz olgularla sınırlı endikasyon alanına sahipken, genitoüriner sistem dışı birçok solid organ kanserinde organ koruyucu yaklaşımın ön plana çıkmasıyla böbrek kitlelerinde de kullanım alanını genişletmiştir. Böylece elektif endikasyonla önceleri T1a (≤ 4 cm) kitlelerde standart tedavi olmuş, sonra ise T1b (4-7 cm) evresindeki olgularda da önerilen bir yöntem haline gelmiştir. Ancak lokal ileri olgularda, böbrekteki anormal tümör lokalizasyonunda ve genel sağlık durumu bozuk olanlarda önerilmemektedir. Tıpkı RN de olduğu gibi PN'de de laparoskopik ve robotik yöntemler yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir.

Nefron koruyucu cerrahinin temel prensipi; maksimum fonksiyonel böbrek parankimi geride bırakmak şartıyla tümörün tamamının çıkartılmasıdır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak erken evre böbrek tümörü insidansının artması, kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) yıkıcı etkilerinin daha iyi anlaşılması ve iskemik hasarı azaltan yöntemlerin geliştirilmesi ve daha da önemlisi parsiyel nefrektominin klinik lokalize (kT1) tümörlerde radikal nefrektomiye eşdeğer uzun dönem onkolojik başarıya sahip olduğunun gösterilmesi bu yönetime olan ilgiyi artırmıştır.

Böbreğe lokalize tümörlerde yapılacak bir radikal nefrektominin hastayı anefrik bırakacağı ya da yüksek ihtimalle diyaliz ihtiyacı gerektireceği durumlarda parsiyel nefrektomi yöntemi zorunlu endikasyondur. Diğer yandan tümörün bilateral olması ya da soliter böbrekte karşımıza çıkması, tek taraflı RHK olmasına rağmen diğer böbreğin fonksiyonunu tehdit eden hidronefroz, taş hastalığı, kronik piyelonefrit, renal arter stenozu, üreteral reflü veya diabet gibi sistemik hastalıkların bulunması durumlarında da zorunlu parsiyel nefrektomi endikasyonu vardır. Parsiyel nefrektomi sonrası son dönem kronik böbrek yetmezliğinden (SDKBY) sakınmak için en az %20-30 iyi fonksiyon gösteren parankim geride bırakılmalıdır. Diğer yandan zorunlu endikasyonlar dışında, karşı taraf böbreği normal olan (kT1a) küçük böbrek tümörlerinin tedavisinde elektif endikasyonla standart tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Bu hastalarda radikal nefrektomi ile karşılaştırıldığında uzun dönem benzer onkolojik sonuçlar gösterilmiştir. Nitekim elektif parsiyel nefrektomi uygulanan T1a RHK hastalarında kansersiz sağ kalım oranının ise %90'ın üzerinde olduğu ortaya konmuştur. Parsiyel nefrektomi sonrası lokal rekürrens ortalama %1-2 oranında görülürken, hiler tümöral yerleşime sahip olanlarda bu oran %3-5 arasında değişmektedir. İlginç olarak parsiyel nefrektomi sonrası karşılaşılan lokal rekürrenslerin büyük bölümünün eksizye edilen primer tümör bölgesinde değil, multifokal RHK'e bağlı olarak diğer parankim alanlarından kaynaklandığı gözlenmiştir. Bazı serilerde %45'lere varan oranlarda satelit lezyon

bildirilmesine rağmen lokal rekürrens oranlarının bu kadar az görülmesi satelit lezyonların düşük malignite potansiyeline sahip olmasına veya parsiyel nefrektomi sonrası spontan rezölüsyonuna bağlanmıştır. Diğer yandan rutin tümör yatağı biyopsilerinin lokal nüksü azlatmaktaki etkisi tartışmalıdır ancak eksizyon sırasında rezidü tümör kalındığından şüphelenildiğinde frozen biyopsi yapılarak gerekirse eksizyonun genişletilmesi önerilmektedir.

Preoperatif görüntüleme yöntemlerinin cerrah tarafından detaylı analiz edilerek cerrahi planlamanın yapılması oldukça önemlidir. Diğer yandan gereksiz parankim kaybını engelemek için endofitik tümörlerde intraoperatif USG kullanımı mutlak gerekmektedir.

Parsiyel nefrektomi endikasyonu bulunan ancak tümör boyutu ve anatomik yerleşim nedeniyle nefron koruyucu cerrahiye uygun olmayan hastalara radikal cerrahi yapmak yerine tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi uygulanıp tümör yükü azaltılarak parsiyel nefrektomi yapılması tartışılmaya başlanmıştır.

Parsiyel nefrektomi planlanan hastaların preoperatif incelemesinde metastatik ya da lokal invazif hastalığa sahip olup olmadığı, tümörün lokalizasyonu itibarıyla toplayıcı sistem ve besleyici damarlarla komşuluğu araştırılmalıdır. Bu amaçla üç boyutlu bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MR) noninvazif şekilde böbrek parankimini ve damarlanmasını anatomik olarak ortaya koymaktadır. Ayrıca RHK olgularının prognozunu tahmin etmek için bazı nomogramlar geliştirilmiştir. Bu nomogramların bazıları lokalize hastalığı olan olgulara bazıları da metastatik hastalığa yöneliktir. Lokalize hastalığa ait nomogramlar ise nefrektomi öncesi veya sonrası dönemi ilgilendirebilmektedir. Nefrektomi öncesi modellerden biri Johns Hopkins Üniversitesi'nde geliştirilen ve nüks olasılığını veren model olup, takiben Avrupa'da da metastaz ihtimalini veren bir model geliştirildiğini görüyoruz. Ülkemizde de nüksüz sağkalımı öngören bir model geliştirilmiştir. Daha sonraları geliştirilen R. E. N. A. L (R: radius- en büyük tümör uzunluğu, E: yerleşim, N: toplayıcı sisteme uzak-

lık, A: ön-arka yerleşim yerleşim, L: tümör lokalizasyonun polar hat ile olan ilişkisini temsil eder) sistemi parsiyel nefrektomi yapıp yapılamayacağı ve malignite riski konusunda fikir verirken, PADUA sistemi ise benzer özellikleri kullanarak komplikasyon gelişimini öngörmektedir. Rezeksiyon zorluğunu ölçen bir diğer nomogram ise C indeksidir.

Yapılan bir çalışmada lokalize RHK tedavisinde Parsiyel nefrektomi uygulanan 485 hasta ortalama 4 yıl süresince takip edilmiş ve genel sağ kalım %81, kansere özgü sağ kalım ise %92'5 olarak saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında nefron koruyucu cerrahi başarılı uzun dönem onkolojik sonuçlara sahip olan ve böbrek fonksiyonlarını korumaya yardımcı bir tedavi yöntemidir.

Daha güncel yaklaşımlar ise parsiyel nefrektominin laparoskopik ve robotik olarak minimal invaziv yöntemlerle yapılması yönündedir. Uygun hastalarda ve deneyimli ellerde uygulanan laparoskopik veya robotik parsiyel nefrektomi cerrahi sınır ve onkolojik sonuçlar açısından açık parsiyel nefrektomiyle karşılaştırılabilir sonuçlar ortaya koymaktadır.

Birçok çalışmanın çok değişkenli, analizinde parsiyel nefrektomi sonrası böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede iki değiştirilebilir faktör ortaya çıkmaktadır; birincisi korunan nefron sayısı, ikincisi ise iskemik hasardır. Yöntemde daha iyi görüntü altında negatif cerrahi sınırla tümör rezeksiyonu sağlayabilmek için renal artere veya böbrek hilumuna klempleme yapılarak geçici iskemi oluşturulmaktadır. Renal hasarın oluşmaması için maksimum sıcak iskemi süresinin ne olduğu konusu tam olarak açığa kavuşmamış olmak birlikte 20-25 dakikayı geçmemesi önerilmektedir. Klempleme işlemi öncesi mannitol kullanımının iskemik hasarın önlenmesine katkı sunduğu düşünülmektedir. Kompleks olgularda ise sıcak iskemi için verilen maksimum süre aşılacağından soğuk iskemi kullanımı önerilmektedir. Tersine özellikle ekzofitik, <4cm tümörlerde iskemisiz parsiyel nefrektominin erken dönem akut böbrek yetmezliği riskini ve geç dönem KBY riskini bir kaç kat azalttığı gösterilmiştir. Sıcak iskemi süresini azaltmaya yönelik olarak yakla-

şık 10 yıl kadar önce erken klemp açma tekniği tanımlanmıştır. Bu teknikte tümör eksizyonu ve tümör yatağı onarımı tamamlanır tamamlanmaz klemp açılmakta ve renorafı süturleri iskemisiz dönemde tamamlanmaktadır. Böylece sıcak iskemi süresi 15 dakika dolaylarına inmektedir. Bir diğer tanım ise Gill tarafından son yıllarda tanımlanan sıfır iskemi tanımıdır. Sıfır iskemi tekniğinde, renal arter hilusta disseke edilerek sadece tümöre giden segmental arter klemp edilme ve bu durum aynı zamanda anestezi tarafında kontrollü geçici hipotansiyonla desteklenmektedir. İlk sonuçlar bu yöntemin renal fonksiyonları özellikle erken dönemde daha iyi koruduğunu göstermiştir. Sıcak iskemi süresi dışında postoperatif dönemde renal fonksiyonların korunmasına etki eden faktörler arasında hasta yaşı, soliter böbrekli olmak, preoperatif böbrek fonksiyonu, tümör çapı ve yerleşimi ile cerrahın tecrübesi önemli yer tutar. Postoperatif erken dönemde renal fonksiyonlardaki kötüleşme ne kadar fazlaysa uzun dönemde renal fonksiyonların geri kazanımının da o kadar az olacağı gösterilmiştir. Diğer yandan minimal invaziv parsiyel nefrektominin ilk tanımlandığı yıllarda sıcak iskemi süresinin daha uzun olması nedeniyle renal fonksiyonların kötü etkileneceği beklentisi zaman içerisinde deneyimin artması ile kaybolmuş ve günümüzde yöntemler arasında bu yönden fark görülmemektedir.

Pozitif cerrahi sınır (PCS) parsiyel nefrektomilerin yaklaşık %8 kadarında görülmektedir. Teknikleri karşılaştıran çalışmalar hangi teknikte PCS ile karşılaşmanın daha yüksek ihtimal olduğunu net şekilde ortaya koyamamıştır. Cerrahi sınır pozitifliği bulunan hastalara daha yakın takip uygulanması gerektiği ve yeniden tedavi görme olasılıkları olduğu anlatılmalıdır. Literatür incelendiğinde NKC cerrahide özellikle peroperatuar dönemde komplikasyon oranlarının radikal nefrektomiye göre daha sık olduğu görülmektedir. Bunların en sık görülenleri ise kanama ve idrar kaçığıdır. Kanama genellikle konservatif yaklaşımla çözülebilirken, nadiren selektif embolizasyon ve reoperasyon gerektirir. Üriner kaçak ise çoğu zaman basit olarak double J katetrizasyonu ile çö-

zülmekte nadiren perkütan nefrostomi gibi daha invazif yaklaşımlara gerek görülmektedir.

Özellikle insan ömrünün uzaması ile organ korumanın önemi bir kat daha artmıştır. Nitekim güncel kılavuzlar parsiyel nefrektominin endike olduğu evre T1 tümörü olan hastalara radikal nefrektomi uygulanmaması gerektiğini ısrarla vurgulamaktadır. Gelişen teknolojiyle birlikte bazı enerji kaynakları kullanılarak ablatif cerrahiler sayesinde parsiyel nefrektominin morbiditelerinden hastayı korumak yaklaşımı gün geçtikçe ilgi çekici hale gelmektedir.

Ablatif Tedaviler

Küçük ve lokalize böbrek tümürlü hastalarda PN'ye alternatif olarak perkütan veya laparoskopik olarak uygulanabilen ve düşük morbiditeye sahip minimal invaziv tedavi yöntemleri ortaya çıkmıştır. Ancak klasik ekstirpatif cerrahi yöntemlerle karşılaştırıldığında lokal rekürrens oranları da daha yüksek saptanmış ve uzun dönem etkinlikleri tam olarak ortaya konamamıştır. Tersine ekstirpatif cerrahiye göre hasta toleransı daha iyi, peroperatuvar komplikasyon riski daha az ve yatış süresi daha kısadır. Minimal invaziv tedavi yöntemlerinin başlıcaları aşağıda sıralanmıştır.

- Kriyoablasyon (KA)
- Radyofrekans ablasyon (RFA)
- Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU)
- Mikrodalga Ablasyon
- Lazer Ablasyon
- Radyocerrahi Ablasyon (CyberKnife)
- İrreverzibl Elektroporation

Ablatif tedavi yöntemlerinin endikasyonları arasında; ileri yaş veya eşlik eden komorbid hastalık nedeniyle konvansiyonel cerrahi uygulanamaması, nefron koruyucu cerrahi sonrası lokal rekürrens gelişmesi, birden çok tümörü olan ve çoklu PN'ye uygun olmayan herediter böbrek tümörü olgular ve küçük renal kitlesi olup da aktif izlemi kabul etmeyen hastalar sayılabilir. Tedavi yöntemi seçiminde hastanın isteği kadar tümör boyutu da önemlidir. Güncel teknolojik imkanlarla 4 cm'nin

üzerindeki lezyonlara bu tedavi pek önerilmemektedir. Tümör çapı 2.5 cm'nin altında olan olgularda başarı oranları çok yüksektir. Bu yöntemler arasında en yaygın kullanılanlar Kriyoablasyon ve Radyofrekans ablasyon'dur. Diğer yöntemler halen deneysel olarak kabul edilmektedir.

KRYOABLASYON

Kriyoablasyon (KA) için gerekli basamaklar; işlem öncesi alınan biyopsi sonrasında hızlı dondurma ve kademeli ısıtma uygulanması ve bu işlemlerin birkaç döngü halinde yapılmasını içerir. Bu yöntemde doku yıkımının altında yatan mekanizma mikrodolaşım bozukluğuna bağlı membran ve hücre hasarıdır. Yapılan çalışmalarda doku ölümünün -20 C'de gerçekleştiği, eş zamanlı yapılan ultrasonografi ile buz küresi oluşumunu izleyerek ve tümörün 1 cm dışına çıktığında tüm hücrelerin ölümünün gerçekleştiği gösterilmiştir. Sınırlı izlem süresine ait çalışma sonuçları incelendiğinde, T1a tümörlerde kriyoablatif tedavi sonrası hastaların yaklaşık %90'ında lokal kontrol sağlandığı görülmüştür. Ablatif tedavi sonrası takipte en önemli zorluk, işlem sonrası tümör yatağında gelişen fibrozisin görüntüleme yöntemlerinde lokal nükle karışmasıdır. Örneğin KA sonrası BT'de kontrast tutulumu 3. ayda %20 oranında görülürken, bu oran 1. yılda %5'e düşmektedir. Görüntüleme yöntemleriyle sağlıklı nüks değerlendirilmesi işlemden 12-15 ay sonra yapılabilmektedir ancak postoperatif izlemde önerilen standart bir protokol bulunmamaktadır. Yine bazı yazarlar ablatif tedaviler sonrasında rutin biyopsi ile onkolojik durumun değerlendirilmesini önerirken, diğerleri kitle boyutunda artış, tedavi edilen alan etrafında yeni nodularite saptanması, tedavi uygulanan tümörün zamanla regrese olmaması gibi lokal rekürrensi düşündüren durumlarda biyopsi önermektedir. Cleveland klinik tecrübesi işlem günü, 3, 6, 12, 24. aylarda MRI ve 6. ayda BT klavuzluğunda biyopsiyi içermektedir.

Güncel çalışmalar 3 cm'den küçük kitlelerde sağlanan lokal kontrolün cerrahi tedavilere göre suboptimal seviyelerde olduğunu göstermektedir. Aron ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalış-

mada 5 yıllık lokal rekürrens oranı %9, Lusch ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise %8 bulunmuş olup, cerrahi tedavide sağlanan %1-2 oranındaki 5 yıllık lokal nüksün başarısına ulaşamamışlardır.

Ablatif tedaviler konusundaki diğer çekinceler ise tekniğe bağlı gelişen morbidite ve cerrahi gereksinimidir. Lokal rekürrenslerin çoğu tekrarlayan ablatif tedavilerle kontrol altına alınabilirken, hastalığın progressif seyrettiği bazı hastalara cerrahi uygulamak gerekebilmektedir. Yine ablatif tedaviler sonrası yapılan parsiyel nefrektomilerde işlem başarısının daha az, komplikasyon oranlarının daha yüksek, laparoskopik yöntemlerde ise açığa konversiyonun daha yüksek olduğunu unutmamak gerekir.

Kryoablasyona bağlı gelişen komplikasyonlar arasında böbrek yetmezliği, kanama, komşu organ yaralanması, ileus ve yara yeri enfeksiyonu sayılabilir. Tümör çapı, kompleksitesi ve yüksek RENAL skorlaması işlem başarısızlığını ve gelişen komplikasyonları etkileyen faktörlerin başında gelmektedir.

RADYO FREKANS ABLASYON

Yüksek frekans elektrik akımı uygulanması iyon çıkışını uyarmakta ve gelişen yüksek ısı ile intraselüler proteinler denatüre olarak ve hücre membranı eriyerek hücre ölümü meydana gelmektedir. Bu değişiklikler 41°C'nin üzerindeki doku sıcaklıklarında gerçekleşmektedir. RFA'nın en önemli dezavantajı kryoablasyonda olduğu gibi tedaviyi eş zamanlı takip etmeyi sağlayacak buz küresi benzeri bir görüntünün olmayışıdır. Daha önceki uygulamalardan elde edilen deneyime bağlı olarak bu yöntemle de 4 cm'den küçük kitlelerin tedavisi önerilmektedir.

RFA sonrası izlemde lokal kontrol daha zordur. Takiplerde tümör alanında kontrast tutulumu olmaması genel olarak işlem başarısı sayılsa da Weight ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 6. ay takibinde çekilen MR' da 6 hastada kontrast tutulumu olmamasına rağmen biyopsilerde kanser hücrelerine rastlamışlardır. Ablatif tedaviler sonrası yapılan biyopsilerde saptanan bu potansiyel

yalancı negatiflik ya da yalancı pozitiflik büyük sorun teşkil etmektedir.

RFA'ya bağlı komplikasyonlar nadir görülmekle birlikte, akut böbrek yetmezliği, üreteropelvik bileşke striktürü, nekrotizan pankreatit ve lomber radikülopati gibi durumlar gelişebilmektedir.

Yayınlanan yeni bir çalışmada kT1 tümör nedeniyle PN uygulanan 1057 hasta, RFA uygulanan 180 hasta ve KA uygulanan 187 hastanın verileri karşılaştırılmış ve üç teknik arasında rekürrensiz sağ kalım açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Ancak mevcut çalışmaların verileri kryoablasyon ve RFA tedavilerinin morbiditesi ve onkolojik sonuçları hususunda net sonuçlara varılmasına yetecek kaliteye ulaşabilmiş değildir. Düşük kaliteli çalışmalarda PN ile kıyaslandığında, ablatif tedavilerin daha yüksek lokal rekürrens oranına sahip olduğu raporlanmıştır. Yine literatür incelendiğinde kriyoablasyonda RFA'nın tersine daha çok laparoskopik yaklaşımın tercih edildiği, perkütan yaklaşımın ise daha çok posterior tümörlerde uygulandığı görülmektedir.

Küçük böbrek kitleleri tedavisinde HIFU (high-intensity focused ultrasound), Mikrodalga Ablasyon, Lazer Ablasyon, Radyocerrahi Ablasyon (CyberKnife) ve İrreversibl gibi gelişmekte olan teknolojiler mevcut olmakla birlikte bu yöntemler halen deneysel aşamadadırlar.

Aktif İzlem

Aktif izlem (AI), tümör saptandıktan sonra hasta ya herhangi bir girişim yapılmayıp, görüntüleme yöntemleriyle periyodik olarak (ultrason, BT, MR) yapılan takipte klinik progresyon gelişmesi durumunda aktif tedavinin yapılması olarak tanımlanmıştır. Yani aktif tedavi bir nevi ertelenmektedir. İnsidental olarak saptanan, asemptomatik, küçük böbrek kitleleri olan, ileri yaşta ve/veya cerrahi açısından yüksek risk taşıyan ve cerrahi düşünmeyen hastalarda AI ile bu tümörlerin doğal seyri izleme imkanı doğmuştur. Bosniak ve arkadaşları 3.5 cm'den küçük böbrek kitlesi olan 68 hastaya aktif izlem uygulamıştır. Seri görüntüleme yöntemleriyle 2 ile 10 yıl takip edilen hastalarda, 0-1.1 cm (median 0,36 cm) gibi düşük oranda bir

yıllık büyüme saptanmıştır. Takipte 3 cm'den fazla büyüme olan 32 hastaya cerrahi uygulanmış ve hepsi patolojik T1a ve düşük dereceli tümör olarak rapor edilmiştir. İzlem süresince hiçbir hastada metastaz gelişmemiştir. Birçok merkez tarafından yapılan çalışmalar da, küçük böbrek kitlelerinin çoğunun yıllık 0,12-0,34 cm kadar yavaş büyüdüğünü ve nadiren metastaza (%1,2-2) neden olduğunu doğrulamıştır (5, 68-70). Ancak bu çalışmalar için seçilen hastaların çoğunun iyi sınırlı, küçük ve homojen kitlelere sahip olduğunu, ayrıca takiplerinin 2-4 yıl gibi kısa sürelerle yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Buna karşın Volpe yaptığı çalışmada izlem esnasında hastaların %25'inde kitlenin ilk yıl sonunda iki kat boyuta ulaştığını, %22'sinin ise 4 cm'i aşarak cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyduğunu raporlamıştır. Buna rağmen literatürdeki çoğu çalışma küçük, solid, kontrast tutulumu olan, iyi sınırlı, homojen lezyonu olan yaşlı veya cerrahi açıdan riskli hastalar 6 ay – 1 yıllık böbrek görüntülemeleri uygulanarak izlenebileceğini raporlamıştır. Diğer yandan 75 yaş üstü hastalarda küçük böbrek kitlelerinin cerrahi yöntemle tedavi edilmesinin aktif izleme kıyaslandığında sağ kalıma olumlu bir katkısı olmadığı bildirilmiştir. Çok merkezli prospektif yapılan "Delayed Interventional Surveillance for Small Renal Masses" (DISSRM) çalışmasına 4 cm'den küçük solid böbrek kitlesi olan 497 hasta dahil edilmiş olup, yayınlanan ilk sonuçlara göre, müdahale uygulanan ve aktif izlem yapılan hastaların genel sağkalımı 2 yıl sonunda sırasıyla %98 ve %96 iken, 5 yıl sonunda sırasıyla %92 ve %75 olarak saptanmıştır. 5 yıllık kansere özgü sağ kalım ise sırasıyla %99 ve %100 olarak rapor edilmiştir. Aktif izlem küçük renal kitleye sahip genç ve sağlıklı hastalara, 3 cm'den büyük ve biyopsi ile agresif olduğu saptanan tümörlere uygulanmamalıdır.

LOKAL İLERİ BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

Vena Kava İnfierior Tutulumu

Böbrek hücreli kanserler venöz tümör trombusü oluşturarak renal venöz dolaşıma doğru intralümenal olarak büyüyebilir. Bu büyüme inferior vena

kava'ya (VKİ) ilerleyip sağ atriya kadar devam edebilir. İlginç olarak birçok hastada bu durum uzak metastaz oluşmadan meydana gelebilmektedir. VKİ trombus tutulumu olan RHK olgularının %45-70'i RN ve trombektomi içeren agresif bir cerrahiyle tedavi edilebilir.

Venöz sistemde tümör trombusü, RHK'lu hastaların %4-10'unda bulunur. Alt ekstremitte ödemi, izole sağ taraf varikoseli, dilate yüzeysel abdominal venler, proteinüri, pulmoner embolizm, sağ atrial kitle yada tutulan böbreğin fonksiyonunu kaybetmesi gibi durumlarda VKİ'de tümör trombusünden şüphelenilmelidir. Her ne kadar venöz trombus seviyesinin prognostik önemi tartışmalı olsa da VKİ tutulumu 4 farklı düzeyde değerlendirilebilir;

- 1) Renal venin VKİ'e açıldığı noktanın 2 cm ötesine ilerlememiş,
- 2) Renal venin VKİ açıldığı noktanın 2 cm'den ötesine ilerlemiş ancak hepatik ven düzeyini geçmemiş,
- 3) Hepatik ven düzeyine ilerlemiş ancak intrahepatik vena cava inferiorü aşmamış,
- 4) VKİ'de diyafram üzerine geçmiş veya atriya kadar uzanmış

Yapılan çalışmaların çoğunda evre 3-4 trombusü olan hastalarda loko-rejyonel ya da sistemik progresyon insidansının yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer serilerde ise seviyeye bakılmaksızın VKİ tutulumunun renal ven tutulumundan daha kötü olduğu; ayrıca nodal veya metastatik tutulumun sağkalımı venöz tutulumdan daha fazla etkili olduğu rapor edilmiştir. Ancak evre 4 VKİ tutulumu olan hastaların bile gerçekleştirilebilecek bir cerrahi tedaviden faydalanabileceği bilinmektedir.

Venöz trombus varlığını ve tutulum genişliğini ortaya koymada MR en yaygın kullanılan non invazif tanı yöntemidir. Kontrastlı MR uygulamasında aterom plaklarında kontrast tutulumu görülmezken, tümör trombusünde tutulum saptanmaktadır. Diğer yandan trombus her an progresse olabileceğinden, görüntüleme yöntemleri mümkün olduğunca operasyona en yakın zamanda çekilmelidir.

Cerrahi yaklaşımda renal arter klemlenerek kan akımının kesilmesinden hemen sonraki hedef, trombüsün bittiği seviyeye klemp konarak trombektomi yapmaktır. Eğer tümör trombüsü vena kava duvarına invaze ise o zaman daha agresif bir cerrahi uygulamak gerekir. Bu durumda negatif cerrahi sınır elde edilecek şekilde ven duvarı çıkarılmalı ve gerekirse vena kava rekonstrüksiyonu ya da VKİ grefti uygulanmalıdır.

Evre 3 ve 4 VKİ trombüslerinde daha geniş disseksiyon gerektiğinden; venö-venöz veya kardiyo-pulmoner bypass ve hipotermik dolaşım arresti gerekebilir. Evre 3 trombüslerde karaciğer serbestlenip intrahepatik VKİ'ye ulaşılarak tümör trombüsü mobilize edilebilirse, trombüs kaudale doğru ilerletilerek evre 2 tümör trombüsü haline getirilebilir. Hastanın eşlik eden hastalıkları ve tümör karakteristiğine bağlı olarak diyafram üzeri trombüsü bulunan hastalarda uygulanan RN ve VKİ trombektominin %5-10 oranında mortalitesi bulunduğu unutulmamalıdır.

Lokal İnvaziv Tümör

Karşılaşılan RHK olgularının %2'den daha azı lokal olarak çevre dokulara yayılmış (T4) hastalarından oluşmaktadır. Lokal ileri RHK hastalarının büyük kısmı posterior abdominal duvara, sinir köklerine ya da paraspinöz kaslara olan invazyon nedeniyle ağrı ile başvururlar. Preoperatif görüntülemelerde çevre organ tutulumu olduğu düşünülen hastaların sadece %40'ında patolojik olarak gerçekten lokal ileri tutulum olduğu gösterilmiştir. Duodenal ve pankreatik invazyon az görülmeyle birlikte kötü prognoz işaretidirler. Geniş, invaziv kitleleri olan hastalarda RHK dışında adrenokortikal karsinoma, ürotelyal karsinoma, sarkoma ve lenfoma da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

RHK hastalarında cerrahi tedavinin küratif olduğu göz önüne alındığında endikasyonu bulunan lokal ileri hastalarda çevre organ ve dokularla en-bloc rezeksiyon yapmak gerekebilir. Ancak agresif yapılacak cerrahiye rağmen prognoz kötüdür. Margulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi uygulanan 12 adet evre T4 RHK hastasının 10'unda 2 aylık süreçte nüks saptanmıştır. Yine

benzer olarak cerrahi sınır negatifliği sağlanması na rağmen 12 aylık takipte 38 hastanın 34'ü hastalık sebebiyle hayatını kaybetmiştir. Bu nedenlerden ötürü neoadjuvan sistemik tedavi bu hasta grubunda geçerli bir düşünce olabilir.

Lenf Nodu Disseksiyonu

RN veya PN ile birlikte lenf nodu disseksiyonu (LND) uygulanması halen tartışmalı bir konudur. Lenf nodlarının klinik değerlendirmesi preoperatif olarak BT veya MR görüntülemesinde lenf nodunda büyüme saptanması ya da intraoperatif olarak büyümüş lenf nodu palpe edilmesi temeline dayanır. Ancak klinik olarak metastaz şüphesi olan lenf nodlarının (kN+) %20'den daha azında patolojik olarak metastatik hastalık saptanmıştır (pN+). Nodal tutulumla ilgili verilerde oldukça değişiklik görülmektedir. Bunun ana nedeni tanımlanmış standart bir disseksiyon sınırının olmamasıdır. Doğal olarak hiler bölgeyle sınırlı disseksiyonlarda daha az oranda tutulum saptanırken, diafragma krusundan aortik bifurkasyon bölgesine uzanan genişletilmiş LN disseksiyonlarında tutulum oranları doğal olarak yüksek bulunmuştur. Diğer yandan LN tutulumu, <4cm küçük erken evre tümörlerde nadir (%4) görülürken, Gerota fasyasını aşmış ilerlemiş tümörlerin yarısına yakınında LN tutulumuna rastlanmaktadır.

Retrospektif olarak olarak 9000'den fazla hastayı içeren SEER verilerine dayanan çalışma göstermiştir ki patolojik olarak negatif lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda, genişletilmiş LND uygulanmasının hastalığa özgü sağ kalıma katkısı saptanmamıştır (89). Sadece patolojik olarak 10'dan fazla lenf nodunda tutulum saptanmış küçük bir hasta grubunda hastalığa özgü sağ kalımda ancak %10 oranında bir artış saptanmıştır.

Sadece bir randomize kontrollü çalışmada RHK hastalarında cerrahiye ek olarak LND uygulanmasının klinik sonuçları araştırılmıştır. Bu çalışmada lenfatik yayılım %4 gibi çok düşük oranda bulunmuş ve LND uygulanmasının sağkalıma katkısı olmadığı, sadece evrelemeye yardımcı olacağı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmaya dahil edilen has-

hastaların büyük bir çoğunluğunun lenf nodu metastazı riski yüksek olmayan pT2 hastalar tarafından oluşturulması dikkat çekicidir. Yine pT3 tümörü olan hastaların ise sadece %25'ine tam LND uygulanmış ve çalışmada hangi LND şablonu uygulandığı net olarak belirtilmemiştir.

Cerrahi uygulanacak olan RHK olgularında LND sınırları tartışmalıdır. Retrospektif bazı çalışmalar genişletilmiş LND'nin ipsilateral büyük damarların çevresini ve diyafram krusundan komon iliak artere kadar inter-aortakaval bölgeyi kapsamı gerektiğini belirtmektedir. Güncel kılavuzlarda ise genişletilmiş LND'nin geniş çapta primer tümörü olan ve sarkomatoid histolojik özelliklere sahip hastalara uygulanmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir.

Adrenalektomi

RHK'de adrenal tutulum olguların %2-5'inde rastlanmaktadır ve neredeyse tamamına yakını ilerlemiş kanserlerde görülmektedir. İpsilateral adrenalektomi uygulanmış veya uygulanmamış PN ve RN sonuçlarını karşılaştıran prospektif bir çalışmada ilginç olarak adrenal tutulum için böbrek tümörünün üst pol lokalizasyonu prediktif değere sahip değilken, tümör çapı prediktif bulunmuştur. Yine adrenalektomi yapılsın ya da yapılmıyın 5 ve 10 yıllık genel sağ kalımlar arasında bir fark saptanamamıştır. Adrenal tutulum RHK'de kötü pronozu işaret eder ve adrenalektomi yapılsa bile prognoz oldukça kötüdür. Adrenal tutulumu göstermede BT'nin duyarlılığı (%85-100) ve özgüllüğü (%75-99) oldukça yüksektir. Güncel kılavuzlar da adrenal beze invazyon olduğuna dair preoperatif radyolojik bulgu veya intraoperatif bir şüphe olmadığı sürece adrenalektomi yapılmasını önermemektedir.

Lokal Nüks Durumunda Tedavi

Radikal nefrektomi sonrasında renal fossada, ipsilateral adrenal bezde veya retroperitoneal lenf nodlarında lokal nüks gelişmesi nadir bir durumdur ve hastaların %2-4'ünde gözlenir. Lokal nüks risk faktörleri arasında lokal ileri hastalık ve olumsuz histopatolojik özellikler sayılabilir. Lokal nüks

gelişen hastaların yaklaşık %40'ı izole nüks olup, çoğunda ise sistemik hastalık mevcuttur. Bu yüzden metastaz açısından mutlaka sistemik değerlendirme yapılması uygun olacaktır.

İzole lokal nüks saptanan hastaların neredeyse %30-40'ında uzun dönem kansersiz sağ kalım sağlandığı gösterilmiş olduğundan cerrahi rezeksiyon uygulanması önerilmektedir (92).

Parsiyel nefrektomi sonrası remnant böbrek parankiminde ortaya çıkan lokal nüks hastaların %1.4-10'unda rapor edilmiştir. Bu açıdan en büyük risk faktörü ise ileri T evresidir. Bu lokal nükslerin çoğunluğu cerrahi başarısızlıktan çok ana tümör yatağından uzakta tanımlanamamış multifokal tümör odaklarından kaynaklanmaktadır (93-95). PN sonrası izole lokal nüks ile karşılaşılan hastalarda tekrardan PN, tamamlayıcı nefrektomi, termal ablasyon yöntemleri veya aktif izlem uygulanabilir. Günümüzde, renal fossada karşılaşılabilecek fibrozis nedeniyle termal ablasyon yöntemleri daha fazla kullanılmaktadır ancak tümör karakteristiği ve anatomi izin veriyorsa PN uygulanması önerilmektedir.

Termal ablatif yöntemler sonrasında lokal nüks genelde tümör yatağında gelişir ve tedavi başarısızlığının bir sonucudur. Lokal nüks oranları kryoablasyon için %3-10, RFA içinse %5-10 arasındadır. Doğrusunu söylemek gerekirse bu yöntemler sonrası gerçek nüks oranlarını radyolojik faktörler nedeniyle saptamak güçtür. Nükslerin çoğunun tekrardan ablasyon ile tedavisi mümkün olabilirken, bazıları için kurtarıcı cerrahi uygulanması gerekebilmektedir. Ancak bu tip durumlarda cerrahinin daha kompleks ve komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu akıld tutulmalıdır.

Böbrek Hücreli Karsinomda Adjuvan Tedavi

Cerrahi sınır negatifliği olan hastaların azımsanamayacak bir kesiminde mikrometastatik hastalığa bağlı olarak nüks gelişmektedir. Düşük evreli ve organa sınırlı hastalıkta cerrahi sonrası nüks nadir görülürken, lokal ileri ve kötü histopatolojik özelliklere sahip RHK hastalar nüks açısından artmış

risk altındadırlar. Hastalığın geneline bakılınca %20-35 uzak metastaz, %2-5 lokal nüks gelişme riski mevcuttur. Bu bilgiler ışığında yüksek riskli hastalara sistemik adjuvan tedavi uygulanması gerektiği düşünülmektedir. Ancak kanıta dayalı tıp açısından şu ana kadar öneri için yeterli çalışma bulunmamaktadır. İnterleukin-2 ve interferon-alfa adjuvan tedavi olarak araştırılmış ancak herhangi bir ek fayda sağlamadıkları gözlenmiştir. Yine bu alanda araştırılan otolog-tümör aşılmasının da herhangi bir yarar sağlamadığı saptanmıştır. Daha güncel olarak ise hedefe yönelik tedaviler adjuvan tedavi alanında denenmekte ve çalışmalar devam etmektedir.

Böbrek Metastazı Yapmış Tümörlere Yaklaşım

Vaskülarizasyondan zengin yapısı nedeniyle böbrek tümöral hücrelerin depolanıp büyümesi için uygun ortam sağlamakta ve birçok organ kanserinin metastaz yapmasına zemin oluşturmaktadır. Böbreğe en çok metastaz yapan kanserler arasında akciğer, meme, gastrointestinal kanserler, malign melanoma ve hematolojik maligniteler sayılabilir.

Böbrek metastazlarının tipik özellikleri; çoğunlukla klinik olarak sessiz seyreden ancak bazı durumlarda hematüri ve flank ağrısına sebep olabilen multiple renal lezyonlar olmalarıdır. Bilgisayarlı tomografide orta derecede kontrastlanan (5-30 HU) izodens böbrek lezyonu olarak gözlenirler.

Böbrek metastazı olan pek çok hasta sistemik tedavi ya da palyatif bakım ile takip altına alınır. Nefrektomi, emboliye cevap vermeyen hemorajiler dışında neredeyse hiç uygulanmaz.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
2. Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A, Gill IS, Jewett MA, Joniau S, et al. Contemporary management of small renal masses. *Eur Urol.* 2011;60(3):501-15.
3. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):662-72.
4. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer.* 2008;113(10):2671-80.
5. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009;182(4):1271-9.
6. Aron M, Kamoi K, Remer E, Berger A, Desai M, Gill I. Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes. *J Urol.* 2010;183(3):889-95.
7. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969;101(3):297-301.
8. Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004;45(6):692-705.
9. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009;181(5):2009-17.
10. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol.* 2007;177(3):862-6.
11. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009;104(4):470-5.
12. Brewer K, O'Malley RL, Hayn M, Safwat MW, Kim H, Underwood W, 3rd, et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. *J Endourol.* 2012;26(3):244-8.
13. Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, Touijer KA, Dalbagni G, Russo P, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol.* 2012;61(3):593-9.
14. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology.* 2004;64(5):919-24.
15. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005;173(1):38-41.
16. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, Batler RA, Gonzalez CM, Vardi IY. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol.* 2006;175(4):1230-3; discussion 4.

17. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, Roberts WW, Wolf JS, Jr. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2009;182(3):874-80.
18. Park YH, Kang MY, Jeong MS, Choi H, Kim HH. Laparoendoscopic single-site nephrectomy using a homemade single-port device for single-system ectopic ureter in a child: initial case report. *J Endourol.* 2009;23(5):833-5.
19. Soga N, Kato M, Masui S, Nishikawa K, Hasegawa Y, Yamada Y, et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. *Int J Urol.* 2008;15(11):1018-21.
20. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001;166(1):6-18.
21. Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol.* 1994;152(1):39-42.
22. Russo P, Jang TL, Pettus JA, Huang WC, Eggener SE, O'Brien MF, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer.* 2008;113(1):84-96.
23. Nguyen CT, Campbell SC, Novick AC. Choice of operation for clinically localized renal tumor. *Urol Clin North Am.* 2008;35(4):645-55; vii.
24. Gorin MA, Ekwenma O, Soloway MS, Ciancio G. Dramatic reduction in tumor burden with neoadjuvant sunitinib prior to bilateral nephron-sparing surgery. *Urology.* 2012;79(2):e11.
25. Kroon BK, de Bruijn R, Prevoo W, Horenblas S, Powles T, Bex A. Probability of downsizing primary tumors of renal cell carcinoma by targeted therapies is related to size at presentation. *Urology.* 2013;81(1):111-5.
26. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009;181(2):518-23; discussion 23.
27. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol.* 2009;181(1):55-61; discussion -2.
28. Lane BR, Poggio ED, Herts BR, Novick AC, Campbell SC. Renal function assessment in the era of chronic kidney disease: renewed emphasis on renal function centered patient care. *J Urol.* 2009;182(2):435-43; discussion 43-4.
29. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am.* 2008;35(4):635-43; vii.
30. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179(2):468-71; discussion 72-3.
31. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol.* 1999;162(6):1930-3.
32. Permpongkosol S, Bagga HS, Romero FR, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR. Laparoscopic versus open partial nephrectomy for the treatment of pathological T1N0M0 renal cell carcinoma: a 5-year survival rate. *J Urol.* 2006;176(5):1984-8; discussion 8-9.
33. Lane BR, Gill IS. 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2007;177(1):70-4; discussion 4.
34. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr, et al. Comparison of 1, 800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007;178(1):41-6.
35. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol.* 2008;22(5):953-7.
36. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol.* 2010;183(2):473-9.
37. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol.* 2009;55(5):1171-8.
38. Campbell SC. A nonischemic approach to partial nephrectomy is optimal. *No. J Urol.* 2012;187(2):388-90.
39. Lane BR, Gill IS, Fergany AF, Larson BT, Campbell SC. Limited warm ischemia during elective partial nephrectomy has only a marginal impact on renal functional outcomes. *J Urol.* 2011;185(5):1598-603.
40. Mir MC, Campbell RA, Sharma N, Remer EM, Simmons MN, Li J, et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology.* 2013;82(2):263-8.
41. Simmons MN, Fergany AF, Campbell SC. Effect of parenchymal volume preservation on kidney function after partial nephrectomy. *J Urol.* 2011;186(2):405-10.
42. Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol.* 2009;181(1):48-53; discussion -4.

43. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology*. 2012;79(2):356-60.
44. Weight CJ, Thompson RH. The role of ischemia, or the lack thereof, during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2012;61(1):75-6; discussion 6-7.
45. Shah PH, Moreira DM, Okhunov Z, Patel VR, Chopra S, Razmaria AA, et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *J Urol*. 2016;196(2):327-34.
46. Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, et al. Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. *J Urol*. 2004;172(3):874-7.
47. Murphy DP, Gill IS. Energy-based renal tumor ablation: a review. *Semin Urol Oncol*. 2001;19(2):133-40.
48. Sterrett SP, Nakada SY, Wingo MS, Williams SK, Leveillee RJ. Renal thermal ablative therapy. *Urol Clin North Am*. 2008;35(3):397-414, viii.
49. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):461-6.
50. del Cura JL, Zabala R, Iriarte JJ, Unda M. Treatment of renal tumors by percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation using a multitined electrode: effectiveness and complications. *Eur Urol*. 2010;57(3):459-65.
51. Tanagho YS, Roytman TM, Bhayani SB, Kim EH, Benway BM, Gardner MW, et al. Laparoscopic cryoablation of renal masses: single-center long-term experience. *Urology*. 2012;80(2):307-14.
52. Tracy CR, Raman JD, Donnally C, Trimmer CK, Cadeddu JA. Durable oncologic outcomes after radiofrequency ablation: experience from treating 243 small renal masses over 7.5 years. *Cancer*. 2010;116(13):3135-42.
53. Stein RJ, Kaouk JH. Renal cryotherapy: a detailed review including a 5-year follow-up. *BJU Int*. 2007;99(5 Pt B):1265-70.
54. Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G, Hale J, Myles J, Novick AC. Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters. *Urology*. 1998;52(1):29-33; discussion 4.
55. Gill IS, Novick AC, Soble JJ, Sung GT, Remer EM, Hale J, et al. Laparoscopic renal cryoablation: initial clinical series. *Urology*. 1998;52(4):543-51.
56. Campbell SC, Palese MA. Laparoscopic cryoablation for a 3 cm nonhilar renal tumor. *J Urol*. 2011;185(1):14-6.
57. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol*. 2005;173(6):1903-7.
58. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol*. 2012;61(5):899-904.
59. Bolte SL, Ankem MK, Moon TD, Hedican SP, Lee FT, Sadowski EA, et al. Magnetic resonance imaging findings after laparoscopic renal cryoablation. *Urology*. 2006;67(3):485-9.
60. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol*. 2008;179(4):1277-81; discussion 81-3.
61. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):407-16.
62. Lusch A, Graversen JA, Liss MA, Landman J. Ablative techniques: Radiofrequency and cryotherapy, which is the best? *Arch Esp Urol*. 2013;66(1):71-8.
63. Sidana A, Aggarwal P, Feng Z, Georgiades CS, Trock BJ, Rodriguez R. Complications of renal cryoablation: a single center experience. *J Urol*. 2010;184(1):42-7.
64. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, Weisbrod AJ, Boorjian SA, Carter RE, et al. Usefulness of R. E. N. A. L. nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. *J Urol*. 2013;189(1):30-5.
65. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol*. 2015;67(2):252-9.
66. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*. 2004;100(4):738-45.
67. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology*. 1995;197(3):589-97.
68. Graversen JA, Mues AC, Perez-Lanzac de Lorca A, Landman J. Active surveillance of renal cortical neoplasms: a contemporary review. *Postgrad Med*. 2011;123(1):105-13.
69. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*. 2011;60(1):39-44.

70. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012;118(4):997-1006.
71. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*. 2010;116(13):3119-26.
72. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, 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(3):408-15.
73. Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol*. 2007;177(3):849-53; discussion 53-4.
74. Gettman MT, Blute ML. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. *Urology*. 2002;60(2):209-17.
75. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am*. 2008;35(4):657-71; viii.
76. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):588-91.
77. Quek ML, Stein JP, Skinner DG. Surgical approaches to venous tumor thrombus. *Semin Urol Oncol*. 2001;19(2):88-97.
78. Sosa RE, Muecke EC, Vaughan ED, Jr., McCarron JP, Jr. Renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava: the prognostic significance of the level of vena caval involvement. *J Urol*. 1984;132(6):1097-100.
79. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1649-57.
80. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*. 2004;94(1):33-41.
81. Terakawa T, Miyake H, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcome of surgical management for patients with renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Int J Urol*. 2007;14(9):781-4.
82. Blute ML, Boorjian SA, Leibovich BC, Lohse CM, Frank I, Karnes RJ. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol*. 2007;178(2):440-5; discussion 4.
83. Gallucci M, Borzomati D, Flammia G, Alcini A, Albino G, Caricato M, et al. Liver harvesting surgical technique for the treatment of retro-hepatic caval thrombosis concomitant to renal cell carcinoma: perioperative and long-term results in 15 patients without mortality. *Eur Urol*. 2004;45(2):194-202.
84. Ciancio G, Manoharan M, Katkooori D, De Los Santos R, Soloway MS. Long-term survival in patients undergoing radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: single-center experience. *Eur Urol*. 2010;57(4):667-72.
85. Navia JL, Brozzi NA, Nowicki ER, Blackstone EH, Krishnamurthi V, Sinkewich MG, et al. Simplified perfusion strategy for removing retroperitoneal tumors with extensive cavoatrial involvement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(5):1014-21.
86. Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer*. 2007;109(10):2025-30.
87. Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJU Int*. 2009;103(2):160-4.
88. Capitano U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard JJ, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(6):1212-20.
89. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int*. 2012;110(10):1438-43; discussion 43.
90. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009;55(1):28-34.
91. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*. 2009;181(6):2430-6; discussion 6-7.
92. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;181(5):2044-51.
93. Campbell SC, Novick AC. Management of local recurrence following radical nephrectomy or partial nephrectomy. *Urol Clin North Am*. 1994;21(4):593-9.
94. Krambeck A, Iwaszko M, Leibovich B, Cheville J, Frank I, Blute M. Long-term outcome of multiple ipsilateral renal tumours found at the time

- of planned nephron-sparing surgery. *BJU Int.* 2008;101(11):1375-9.
95. Lane BR, Novick AC. Nephron-sparing surgery. *BJU Int.* 2007;99(5 Pt B):1245-50.
96. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol.* 2005;173(6):1889-92.
97. Gittes RF, Blute RD, Jr. Repeat bench surgery on a solitary kidney. *J Urol.* 1982;127(3):530-2.
98. Moll V, Becht E, Ziegler M. Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 1):319-23.
99. Pollack HM, Banner MP, Amendola MA. Other malignant neoplasms of the renal parenchyma. *Semin Roentgenol.* 1987;22(4):260-74.

Metastatik Böbrek Tümöründe Tedavi Yaklaşımları

46

Taylan OKSAY, Sedat SOYUPEK

Renal hücreli karsinom (RHK) erişkin çağda görülen tümörlerin yaklaşık %3'ünden sorumludur. Son yıllarda, özellikle görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla her evreden RHK görülme insidansı ve hastalıktan dolayı mortalite oranlarında artış görülmektedir. RHK'lu hastaların birçoğu radyolojik tetkikler sırasında rastlantısal olarak lokalize tümör şeklinde tanı alsada, halen %20 hasta tanı esnasında metastatiktir. Bu metastazlar genellikle büyük, multiple ve sıklıkla lenf nodu, renal ven ve/veya vena kava invazyonu ile birlikte ve histolojik olarak yaklaşık %90'ı şeffaf hücreli tiptir. Bu hastalarda ortalama sağkalım 10-12 ay, 2 yıllık sağkalım oranı ise %18-20'dir.

Metastatik RHK (mRHK) tedaviye en dirençli tümörlerden biridir. Klasik sitotoksik kemoterapinin RHK'da anti tümöral aktivitesi minimaldir. Son 10 yıla kadar metastatik hastalığın prognozu oldukça kötüydü. İnterloklin-2 (IL-2) ve interferon alfa (IFN- α) bazlı sitokin tedavilerinde ciddi yan etkilerle birlikte, objektif cevap oranları ise sadece %15-30 arasındaydı. 2005 yılından beri hedef tedaviler RHK patogenezindeki yolakları hedef alarak, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, axitinib ve Rapamisin Protein

Kompleksinin Memeli Hedef (mammalian target of rapamycin (mTOR)) inhibitörleri temsirolimus ve everolimusun onaylanmasıyla sonuçlanmıştır. Hedefe yönelik tedaviler (HYT) daha önce kullanılan immünoterapilere göre genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve cevap oranları açısından üstünlükleri gösterilmiştir.

Metastatik Renal Hücreli Karsinomda Lokal Tedavi Seçenekleri

Sitoredüktif Nefrektomi

Tarihsel süreç içinde mRHK tedavisinde cerrahinin rolü birçok değişim geçirmiştir. Başlangıçta metastatik hasta grubunda nefrektomi ağır palyasyonu, hematüri tedavisi ve paraneoplastik sendromları engelleme amacıyla yapılmaktaydı. Bazı yayınlarda radikal nefrektomi sonrasında spontan metastaz regresyonu bildirilse de bu fenomen olguların %2'sinden azında saptanmıştır. 1970'lerde mRHK'de palyatif nefrektomi ile ortalama 6 aylık sağkalım ve nefrektomi ile %6'lık mortalite oranları bildirilmiş, dolayısıyla nefrektomi gerekmedikçe önerilmemiştir.

mRHK'de hedefe yönelik tedaviler açısından bu kadar güzel gelişmeler yaşanırken, cerrahi girişimin etkilerinin araştırılmasında yeterli ve kanıt değeri yüksek çalışma bulunduğu söylenemez. İmmünoterapi kullanıldığı yıllarda birkaç retrospektif derleme çalışmasında, cerrahi için dikkatli hasta seçiminin cerrahi mortalite oranının düşmesini (ort.%2.5) sağladığı ve immunoterapinin tolerabilitesini arttırdığı (ort.%70) saptanmıştır. mRHK'de sitoreduktif nefrektominin (SN) rolü ile ilgili 2001 yılında yayınlanan iki önemli randomize Faz III çalışma cerrahiye popülarize etmiştir. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü'nün (EORTC) Genitouriner Grup 30947 çalışması ve Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) 8949 çalışmaları sistemik IFN- α immunoterapisi öncesinde nefrektomi uygulanan grubun sağkalım oranının, sadece sistemik immunoterapi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermiştir. SWOG 8949 çalışmasında, 246 hasta SN ile birlikte IFN- α 2b ve yalnız IFN- α 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. Ölüm riski açısından bulunan %31'lik fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 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. Teorik olarak immünoterapi açısından SN'nin avantajları; lenfosit dolaşımında tuzağın ortadan kaldırılması, tümörü infiltre etmiş lenfositlerin toplanması ve büyük aynı zamanda immünsupresif potansiyeli olan tümörün azaltılması sayılabilir. Bunun yanında günümüzdeki standart tedavilere eklenebilir diğer avantajları da vardır. Bunlar sistemik tedaviler sırasındaki komplikasyonların önlenmesi, hastanın performans

durumunun artırılması ve hemoraji, semptomlar veya metastazların yayılması için olası kaynağın ortadan kaldırılmasıdır.

Hedefe Yönelik Tedavi (HYT) Çağında Sito-reduktif Nefrektomi SN geçerliliği belirsizliğini korumaktadır. Çünkü bu çağda SN ilgili datalar sistemik tedavi faydalarını araştıran yayınlardan edinilen ikincil sonuçlardır. Çünkü bu tedaviyle ilgili yapılan klinik çalışmalarda hastaların %90'ı daha önce nefrektomi uygulanmış hastalardan oluşmaktadır. Herhangi bir randomize çalışmanın olmaması, dataların retrospektif olarak sağlanmasına neden olmuştur. Son yıllarda yayınlanan İnternasyonal Metastatik Renal Hücreli Karsinom Database Konsorsiyum (IMDC)'un çok merkezli ve 1658 hastanın incelendiği bir çalışmasında 982 SN uygulanan ve 676 SN uygulanmayan hastanın karşılaştırılmıştır. SN yapılanlarda OS 20.6 ay iken, SN yapılmayanlarda 9.5 ay olarak bulunmuştur. Bu fayda prognostik faktörlere göre korele edildiğinde dahi gözlenmiştir. Çalışmada ek olarak sağkalım süreleri <12 ay olan ve 4 veya daha fazla IMDC prognostik faktörü olan hastaların SN'den fayda sağlamayacakları belirtilmiştir.

Bu çalışmaların yanında, diğer bazı çalışmalar SN açısından değişik soru işaretleri ortaya koymaktadır. Kutikov ve ark. SN uygulanan hastalarda sistemik tedaviler ve sağkalımı derledikleri bir çalışmada SN uygulanan hastaların üçte birinin bir sebeple sistemik tedavi alamadığını ortaya koymuştur. Bu sebepler arasında %18.6 periorbitatif ölüm, %30.2 hızlı progresyon önemli bir kısmı oluşturduğu görülmektedir. Dolayısıyla HYT öncesi böyle bir cerrahinin sistemik tedavi alımında zorluğa veya gecikmeye neden olup olmayacağı önemli bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır. Rickey SL ve ark. SN yapılmamış hastalarda HYT etkinliklerini inceledikleri retrospektif bir derlemede artmış LDH, artmış serum Ca, performans durumu 2 veya yüksek olması, retroperitoneal LN, trombositoz, multiple metastaz, sigara, lenfopeni gibi prognostik faktörlerden 0-1 risk faktörü olanlarda 30.3 ay, 2-3 olanlarda 10.4 ay, > 3 olanlarda 5.5 ay OS bulmuşlardır. Prognostik faktörleri iyi olanlardaki HYT'nin yalnız başına sağkalım başarısı, SN gerekliliğini açısından bir başka soru işareti oluşturmaktadır.

mRHK'de HYT'lerinde görülen yüz güldürücü sonuçlar SN öncesi HYT'lerin kullanımını gündeme getirmiştir. Cerrahi öncesi HYT kullanımında esas amaç; primer tümörün küçültülmesi, rezekte edilebilir tümör miktarını arttırmak ve operatif riski azaltmaktır. Aynı zamanda bu uygulamayla HYT cevap vermeyecek hastalar ayırt edilerek, cerrahiden de fayda sağlamayacak hastalar belirlenebilir. Yapılan çalışmalarda HYT sonrası cerrahinin güvenle yapılabilmesi ancak postoperatif dönemde oluşabilecek ciddi komplikasyonların göz önünde bulundurulması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Operasyon öncesi dönemde bevacizumab uzun yarılanma ömrü nedeniyle en az 4-6 hafta önce, sunitinib ve sorafenib kısa yarılanma ömürlerinden dolayı operasyondan birkaç gün önce kesilmelidir.

Laparoskopik ve hatta robotik radikal nefrektominin yaygınlaşmasından sonra, mRHK hastalarına uygulanan SN'de laparoskopi gibi minimal invaziv yöntemlerin kullanılabilirliği ile ilgili bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Minimal invaziv tedavi uygulanan grupta perioperatif kan kaybı ve hastanede kalış süreleri daha az bulmuşlardır. Sistemik tedavi alabilen hasta sayısı arasında fark gözlenmezken, özellikle sistemik tedaviye başlama süresinde 1 aylık bir avantaj bildirmişlerdir. Laparoskopik SN'nin tümör boyutu 10 cm. altındaki vakalarda daha uygulanabilir olduğu, çevre organlara invaze olan ve iri lenf nodu olan vakalarda açık sitoredüktif nefrektominin daha uygun olacağı sonucuna varmışlardır. Son yıllarda tecrübeli ellerde laparoskopik SN yanında venöz trombüslerinde laparoskopik olarak çıkarılabilirliğini gösteren çalışmalarda literatüre girmiştir.

Literatürde mevcut olan bu çalışmaların oluşturduğu belirsizliği ortadan büyük ölçüde kaldırması beklenen iki yürüyen randomize kontrollü Faz 3 çalışma mevcuttur. Bunlardan Fransızların yürüttüğü CARMENA çalışmasında 500 hastanın SN ve günlük 50 mg. Sunitinib alan ve sadece günlük 50 mg. Sunitinib alan olarak randomize edilmesi planlanıyor. Çalışmada amaç Sunitinibin OS açısından tek başına etkinliğinin SN+sunitinibe göre değerlendirmektir. Bu çalışma bize daha güçlü bir çalışmayla SN'nin HYT çağında etkili bir tedavi olup olmayacağını ortaya koyacaktır.

Diğer çalışma, EORTC tarafından planlanan SURTIME çalışmasıdır. Bu çalışmada esas olarak nefrektominin zamanlamasının (erken ve geç) değerlendirilmesi planlanıyor. Çalışmada 458 mRHK hastası SN takiben Sunitinib tedavisi ve 3 siklus sunitinib tedavisini takiben SN şeklinde randomize edilip progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırılmaları planlanmaktadır. Bu çalışmayla ayrıca her iki çalışmadaki dokular gen ve protein ekspirasyon analizleri için saklanarak SN fayda sağlayacak hastalarla ilgili yeni veriler elde edilebilecektir.

Literatür çalışmalarının retrospektif olması ve gücünün yetersizliğinden dolayı HYT döneminde sitoredüktif nefrektomi net önerilir bir tedavi haline henüz gelememiştir. Birçok hastada SN'nin yararı görülmesine karşın ayırım yapmaksızın her hastaya uygulanamaz ve küratif değildir. SN'den en fazla fayda sağlanacak hasta grubu; çıkarılan böbrekteki tümör hacmi toplam tümör yükünün %75'inden fazlasını oluşturduğu, performans durumu iyi olan (ECOG 0-1), kardiyak ve pulmoner fonksiyonları yeterli olan, semptomatik santral sinir sistemi ve yaygın karaciğer metastazları olmayan hasta grubudur. Cerrahi öncesi değerlendirilmesi gereken ana kriterlerden birkaçı da kitlenin çıkarılabilirliği ve potansiyel morbiditesini belirleyen tümörün yaşamsal yapılarla komşuluğu, renal hilusu tutması, renal ven trombusu varlığı gibi kriterlerdir. SN kötü performans durumu veya Metastatik Böbrek Kanseri Database Konsorsyumu (IMDC) riski olan, küçük primer tümörü ve yüksek metastatik hacmi olan ve/veya sarkomatoid tümörü olanlarda önerilmez.

Metastazektomi

RHK metastazlarının rezeksiyonu sonucu hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %35-%60 arasında değişmektedir. RHK tanısıyla metastaz arasında geçen sürenin >1 yıl olması, tek metastaz ve <60 yaş mRHK'de metastazektomi sonrası sağkalım açısından iyi prediktif faktörler olarak kabul edilir. Akciğer mRHK'de lezyonların en sık görüldüğü organdır. Pulmoner rezeksiyon ile 5 yıllık sağkalım oranları (%54), beyin rezeksiyonundan (%18) daha iyi görülmektedir. Hoffman ve ark. göre hastalısız dönemi uzun, akciğerde 6 veya daha az metastazi

olan ve performans skoru yüksek hastalar başarılı metastazektomi için uygun bulunmuştur. Akciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemini kullanan otörlerde olmuştur. Bu hastalarda 1 yıllık takipte rekürrens görülmemiştir.

Metastatektominin zamanlamasıyla ilgili belirsizlik de devam etmektedir; primer böbrek cerrahisiyle olabileceği gibi, nefrektomi ve/veya sistemik tedavi sonrasında da uygulanabilir. HYT ile tedavi edilmiş 22 hastanın retrospektif değerlendirilmesi metastazektomiyi HYT sonrası önermiştir. Hastalar 2 yıl üzerinde takip edilmiş, 11 tanesi medyan 42 haftalık takip sonrası nüks etmiş, 22 hastadan sadece bir tanesi post- metastatektomi sonrası ölmüştür. Sistemik tedavinin potansiyel bir küratif cerrahi sonrası rolü belirsizliğini korumaktadır. Yalnız, bir randomize faz 3 çalışma mRHK'de potansiyel olarak küratif bir cerrahi sonrası pazopanibin plasebo ile karşılaştıracaktır. Metastatektomi iyi seçilmiş mRHK hastalarında bir tedavi seçeneğidir, fakat mevcut HYT'ler ile nasıl kombine edileceğiyle ilgili belirsizlikler vardır. Cerrahi olarak mevcut lezyonların tamamının rezeke edilebileceği (soliter, özellikle akciğer veya kemikle sınırlı), performans durumu iyi ve sistemik tedaviye iyi cevabı olan sınırlı rezidü hastalığı olan hastalarda düşünülmelidir. mRHK'de metastatektominin komplikasyon oranlarıyla ilgili yapılmış çalışmada ortalama komplikasyon oranı %45.7 (Clavien III-V %27.5) olarak gösterilmiş, en yüksek oranlar karaciğer metastaz cerrahisinde görülmüştür. Kemik metastazları için stereotaktik radyoterapi ve beyin metastazları için stereotaktik radyocerrahi lokal kontrol ve semptomların azaltılması için önerilebilir yöntemlerdir.

Metastatik Böbrek Tümöründe Sistemik Tedavi

Metastatik RHK'de hastaların prognozunu belirlemede sitokinler döneminde en sık yaygın Memorial Sloan Kettering Kanseri merkezi (MSKCC) kriterleri kullanılmaktaydı. Bu kriterlere göre kötü prognostik kriterler;

1. Karnofsky performans skoru < 80
2. Sistemik tedavi ile tanı arasının 1 yıldan az olması

3. Düzeltilmiş kalsiyum seviyesinin normal değerinden yüksek olması
4. Anemi
5. Laktat dehidrogenaz düzeyinin normal değerinin 1,5 katından fazla olması, olarak belirlenmiştir. Belirtilen prognostik faktörlerden hiçbirisi olmayan hastalar düşük risk veya iyi prognozlu (median sağkalım 30 ay), 1 veya 2 risk faktörü olanlar orta risk ve 3 veya daha fazlasını içerenler kötü riskli (median sağkalım 4,8 ay) hastalar olarak değerlendirilmektedir.

Hedefe Yönelik Tedaviler döneminde Uluslararası Metastatik Reneal Hücreli Karsinom Database Konsorsiyum Prognostik Risk Faktörleri (The International metastatic renal cell carcinoma Database Consortium) kullanılmaktadır (Tablo1). Bu risk faktörlerine göre hastalar iyi (yok), orta (1 veya 2 risk faktörü) veya kötü (3 veya daha fazla risk faktörü) şeklinde gruplanır.

TABLO 1. Uluslararası Metastatik Reneal Hücreli Karsinom Database Konsorsiyum Prognostik Risk Faktörleri (IMDC)

Anemi
Trombositoz
Nötrofili
Hiperkalsemi
Karnofski Performans Durumu <%80
Tedavi ile tanı arasının 1 yıldan az olması

mRHK sistemik tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur. Tedavi seçenekleri arasında İmmünoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler sayılabilir.

İmmünoterapi

2005 yıllarının sonlarına kadar mRHK tedavisi sitokin tedavisi ile sınırlıydı. mRHK için İnterferon alfa (IFN-α) ve İnterlökin 2 (IL-2) nin değişik doz ve kombinasyonlarında randomize çalışmalar yapıldı. Bu çalışmalarda her iki molekülde %5 ve %27 arasında objektif cevap oranları gösterdiler. IFN-α sadece şeffaf hücreli RHK, MSKCC 'ye göre uygun risk kriterleri olan ve sadece akciğer metastazı olan hasta alt grubunda orta derecede etkili olabilmektedir. Bunun yanında sunitinib, bevacizumab+ IFN-α

ve temsirolimusu içeren hedef tedavileri, IFN- α monoterapisiyle karşılaştıran tüm çalışmalar bu tedavilerin üstünlüğünü göstermiştir. Yüksek doz bolus IL-2 ile tam ve kalıcı cevaplar alınabilmektedir. Bunun yanında yüksek doz IL-2 tedavisinin hipotansiyon, kapiller kaçış sendromu gibi ciddi yan etkileri nedeniyle iyi seçilmiş hasta gruplarında kullanılabilir. Daha yakın zamanda sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve programlı ölüm-1 (PD-1) reseptörleri ve ligandları (PD-L1) gibi "check-point" hedefli inhibitörler ile tümör spesifik T hücre immünesini arttırmak amaçlı tedaviler yeniden gündeme gelen immünoterapi ile umut veren sonuçlar alınmıştır. Pembrolizumab ve nivolumab PD-1 reseptörlerini hedef alırken, atezolizumab ve durvalumab ligand, PD-L1'i bloke eder. Birçok VEGF-hedefli tedavi sonrası nivolumab ve everolimusu karşılaştıran bir faz III çalışmada, nivolumab daha uzun OS, daha iyi hayat kalitesi (QoL) ve daha az grade 3 veya 4 yan etki göstermiştir. Metastatik RHK tedavisinde Avrupa Üroloji Kılavuzunda nivolumab bir veya iki basamak VEGF-hedefli tedavi sonrası kuvvetle önerilmektedir.

Hedefe Yönelik Tedaviler

VHL inaktivasyonuna bağlı Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör (HIF) birikimi, VEGF ve trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) aşırı oluşumuna neden olur ve bu süreç neoangiogenezi artırarak esas itibarıyla RCC gelişmesi ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ)

Sorafenib

VEGF, PDGF-R, c-Kit ve c-MET üzerinde etkili olan bir oral multikinaz inhibitörüdür. Bir faz II çalışmada daha önce tedavi görmemiş mRHK hastalarında sağkalım avantajı sağlamamıştır. Sitokin sonrası ikinci basamak tedavide önerilmektedir.

Sunitinib

Anti-tümör ve anti-anjiogenetik aktivitesi olan bir oral tirozinkinaz inhibitörüdür. İlk basamak monoterapi olarak IFN α ile karşılaştırıldığında

belirgin olarak artmış PFS ve objektif yanıt oranı (ORR) (sırası ile %34, %6) oranları gözlemlendi. Uzun dönem takiplerde OS, Sunitinib kolunda 26,4 ay iken, IFN α kolunda 21,8 ay olmuştur.

Pazopanib

Pazopanib VEGFR, PDGFR ve c-Kit'i inhibe eden oral bir anjiogenez inhibitörüdür. Tedavide onaylanmasında rol oynayan bir çalışmada pazopanid plaseboyla hiç tedavi görmemiş ve sitokin tedavisi almış toplam 435 mRHK hastalarında karşılaştırılmıştır. Hastalar oral pazopanib (800 mg/gün) (n=290) veya plasebo (n=145) gruplarına randomize edilmişler, tedaviye hastalık progresyonu veya beklenmeyen toksisite ortaya çıkıncaya kadar devam edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım (PFS) tüm popülasyonda pazopanib grubunda daha uzun bulunmuştur (9.2 aya karşılık 4.2 ay). Önceden sitokin tedavisi almış hastalarda (7.4 aya karşılık 4.2 ay) ve tedavi almamış hastalarda (11.1 aya karşılık 2.8 ay) da progresyonsuz sağkalım pazopanib alanlarda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Yaşam kalitesi açısından pazopanib ve plasebo arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Sunitinible karşılaştırılmasının yapıldığı COMPARZ çalışmasında daha önce tedavi almamış 1110 mRHK hastası 36 ay takip edilmiş. Çalışma sonucunda ilk basamak olarak pazopanib sunitinibe göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım (OS) açısından belirgin anlamlı bulunmamıştır.

Axitinib

İkinci kuşak bir tirozin kinaz inhibitörü olarak, seçici bir VEGFR-1, 2 ve 3 inhibitörüdür. İkinci basamak mRHK tedavisinde kullanılmaktadır. Bir faz 3 çalışma olan AXIS çalışmasında Axitinib Sorafenib ile daha önce tirozin kinaz veya hedefe yönelik tedavi (özellikle Sunitinib) almış hastalarda karşılaştırılmıştır. Genel median PFS Axitinib kolunda Sorafenibe göre yüksek gözlenmiş ve bu sonuç en yüksek sitokin tedavisi başarısız olan hastalarda görülmüştür. Daha önce Sunitinib tedavisi almış hastalarda ortalama PFS, Axitinib ile 4,8 ay, Sorafenib ile 3,4 ay bulunmuştur. Advers etki bakımın-

dan Axitinib, Sorafenib ile karşılaştırıldığında artmış hipertansiyon (%16) ve hipotiroidi ve daha az el-ayak sendromu ile birliktelik göstermiştir. Çalışmanın ikinci sonlanım noktası olarak OS açısından sonuç analizde Axitinib ve Sorafenib arasında bir fark gözlenmemiştir.

Cabozantinib

Cabozantinib VEGF, mesenşimal epiteliyal transition (MET) ve AXL inhibisyonu yapan yeni bir TKİ'dür. METEOR faz III çalışmasında bir TKİ tedavisi sonrası progrese olan 658 hasta günde 60 mg cabozantinib (n:331) veya günde 10 mg everolimus (n:321) alacak şekilde randomize edildi. Cabozantinib alan hastalar için 7.4 ay olan PFS, everolimus alanlar için 3.8 ay olarak gözlemlendi. Objektif cevap oranı (%21'e %5) ve ortalama OS (21.4 ay karşın 16.5 ay) cabozantinib grubunda yüksek bulundu. Grade 3 veya 4 yan etkiler cabozantinib ile %74, everolimus ile %65 gözlemlendi. Cabozantinibin güvenilirliği yüksek ve düşük tümör yükü olan hastalarda benzerdi.

Lenvatinib

Lenvatinib VEGFR1, VEGFR2, ve VEGFR3 için; ve bunun yanında fibroblast büyüme faktör reseptörlerini (FGFR1, FGFR2, FGFR3, ve FGFR4), trombosit büyüme faktör reseptör α (PDGFR α), ve kök hücre faktör (KIT) için reseptörlerini inhibe eden bir oral çok hedefli tirozinkinaz inhibitörüdür. Lenvatinib ile ilgili veriler, çok merkezli randomize VEGF- hedefli tedavi ile progrese olmuş 153 hasta ile yapılan yeni bir çalışmadan elde edildi. Çalışmada hastalar günde 24 mg lenvatinib, günde 10mg everolimus ve günde 18mg lenvatinib ile birlikte 5mg everolimus alacak şekilde randomize edildiler. Kombinasyon tedavisinin PFS yalnız everolimus kullanımına göre üstün gözlenirken (14.6 - 5.5 ay), aynı fark tek başına lenvatinib kullanımında gözlenmemiştir. Çoklu karşılaştırma (post-hoc) analizinde, OS kombine tedavide tek ajan everolimus kullanımına göre belirgin artmış gözlemlendi (25.5-15.4).

Dolaşımdaki VEGF 'e Karşı Monoklonal Antikorlar

Bevacizumab

Çok merkezli faz III çalışması olan AVOREN çalışmasında Bevacizumab IFN α kombinasyonu, tek başına IFN α ile karşılaştırılmıştır. Ortalama PFS Bevacizumab+IFN α kombinasyonu ile 10,2 ay, tek başına IFN α ile 5,4 ay artmıştır. MSKCC kötü hastalarda fayda gözlenmemiştir. Objektif tümör cevap oranı kombinasyonda %30.6, yalnız IFN α 'da %12.4 bulunmuştur. Benzer tedavileri karşılaştıran bir başka çalışmada (CALGB 90206), 732 hasta 1:1 şeklinde randomize edildi. Bevacizumab+IFN α tedavisi daha iyi PFS ve objektif tümör cevap oranı gösterirken, toksisite oranları kombinasyon kolunda daha fazla gözlemlendi.

mTOR İnhibitörleri

mTOR, PI3K/AKT sinyal yolunda rol oynayan önemli bir serin/threonine kinazdır. VEGF-aracılı endotelial hücre proliferasyonu PI3K aktivitesine ihtiyaç duyar. PI3K aktivasyonu sonucu mTOR aracılığı ile hücre siklusunda görev yapan birçok proteinin mRNA translasyonunda artış olur. Aynı zamanda mTOR aktivasyonu hipoksi induced faktör- 1 α (HIF-1 α) translasyonunu artırır.

Temsirolimus

Spesifik bir mTOR inhibitörüdür. Yüksek riskli mRHK hastalarında yapılan NCT00065468 çalışmasında hastalar ilk basamak tedavi olarak tek başına temsirolimus veya IFN- α veya her ikisinin kombinasyonunu kullandılar. Primer sonlanım noktası olarak median OS; Temsirolimus kolunda 10,9 ay, IFN α kolunda 7,3 ay ve Temsirolimus + IFN α kolunda 8,4 ay olarak bulunmuştur. Temsirolimus OS açısından üstün bulunurken, kombinasyon tedavisindeki OS yalnız IFN tedavisine göre üstün bulunmamıştır. Berrak hücreli histolojili hastalar da Temsirolimus'tan daha fazla fayda görmüşlerdir. Orta dereceli prognostik riskli olan ve 65 yaş üstü hastalar IFN α tedavisinden daha fazla faydalanmışlardır. Bu Sonuç olarak

Temsirolimus kötü prognostik riske sahip mRHK hastalarında birinci basamakta tavsiye edilmiştir. Sunitinib tedavisi başarısız olmuş hastalarda ikinci basamakta Temsirolimus'un Sorafenib ile karşılaştırıldığı INTORSECT çalışmasında, PFS ve OS katkısı sağlamadığı gösterilmiştir. PFS'de bir fayda gözlenirse de, sorafenidin belirgin OS faydası gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre Temsirolimus VEGF tirozin kinazdan fayda görmemiş hastalarda önerilmemektedir.

Everolimus

Spesifik bir oral mTOR inhibitörüdür ve VEGF refaktör mRHK tedavisi sonrasında kullanılmaktadır. Bir çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada (RECORD-1) berrak hücre histolojisi olan daha önce 1 veya 2 basamak VEGF hedeflenmiş tedavi sonrası

progresyon gösteren 410 hasta, Everolimus+en iyi destekleyici tedavi ve en iyi destekleyici şeklinde randomize edilmiştir. İlk değerlendirmede ortalama PFS Everolimus kolunda 4 ay, plasebo kolunda 1,9 ay bulunmuştur. Sonuç analizinde bu 4,9 aya yükselmiştir. Everolimus kolunda stomatit, enfeksiyon ve pnömonit gibi yan etkiler daha sık görülmüştür. Randomize, faz II çalışması RECORD-3'te daha önce tedavi almamış mRHK hastaları, ilk basamak sunitinib ve ikinci basamak everolimus ve buna karşı ilk basamak everolimus ve ikinci basamak sunitinib şeklinde randomize edilmiştir. İlk basamakta sunitinib alan grupta daha iyi PFS sonuçları bulunmuştur.

Tirosin kinaz inhibitörlerinin daha sıklıkla sürünme bölgelerinde gelişen büller ve hiperkeratoz; parestezi olmadan akral eritem; ve avuç içi ve ayak tabanlarında ağrı ile giden el-ayak sendromu

TABLO 2. mRHK için Avrupa Üroloji Birliğinin 2017 yılına ait kanıt dayalı önerileri.

RHK tipi	MSKCC risk grubu	İlk Basamak	KD	VEGF sonrası İkinci Basamak	KD	Üçüncü Basamak	KD	Sonraki Basamak	KD
Şeffaf Hücreli*	İyi, orta ve kötü	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN- α (sadece iyi ve orta riskte)	1b	<i>OS'a göre:</i> Nivolumab cabozantinib <i>PFS'e göre:</i> axitinib sorafenib everolimus	2b 2b 2b 2b 2b	VEGF tedavisi sonrası: nivolumab cabozantinib everolimus VEGF ve mTOR tedavisi sonrası: sorafenib VEGF ve Nivolumab sonrası: cabozantinib axitinib everolimus	2b 2b 2b 1b 4 4 4	Herhangi bir hedef tedavi	4
Şeffaf Hücreli*	Kötü	temsirolimus sunitinib pazopanib	1b 2b 2b	Herhangi bir hedef tedavi	4				
Şeffaf Hücreli dışı	Tümü	sunitinib	1b	Herhangi bir hedef tedavi	4				

KD: Kanıt Düzeyi

*Dozlar: IFN- α 9 MU 3 haftada kere subkutan; bevacizumab 10 mg/kg haftada 2 intravenöz; sunitinib 4 hafta günlük oral 50 mg, takiben 2 hafta dinlenme; temsirolimus 25 mg haftalık IV; pazopanib 800 mg günlük oral; Axitinib günde iki kez 5 mg daily, eğer hastada Grade 2'den yüksek toksisite gözlenmez, kan basıncı 150/90 mmHg'dan yüksek değilse veya antihipertansif ilaç kullanmıyorsa günde 7 mg yükseltilir; Everolimus, günde aral 10 mg.

yapma potensiyelleri vardır. Hafif (grade I) değişiklikler için, topikal kortikosteroidler ve nemlendiriciler yararlı olabilirken; grade II değişiklikler için tirozin kinaz inhibitör doz azaltılması ve grade III için ilacın geçici olarak durdurulması gerekli olabilir. Bu durum sorafenib (% 30-60) daha sık görülür. Sorafenib ile görülen diğer sık görülen yan etkiler, döküntü, üst ve alt gastrointestinal sıkıntılar (örneğin, ishal), yorgunluk ve hipertansiyondur. mTOR inhibitörlerinin deri döküntüsü, halsizlik, iştah kaybı, bulantı gibi ortak yan etkileri vardır ve anemi siktir.

Metastatik renal hücreli kanser tedavisinde, performans durumu uygun aynı zamanda rezeke edilebilir tümörü ve metastazı olan hastalarda sitoredüktif cerrahi sistemik tedavi öncesi önerilmektedir. Cerrahi tedavinin uygulanmadığı hastalarda ve sitoredüktif cerrahiye ek olarak hedefe yönelik tedaviler günümüzde geçerli tedavi yöntemi haline gelmiştir. Bu tedavilerle ilgili Avrupa Üroloji Derneğinin kanıta dayalı önerilerini içeren tedavi algoritması Tablo 2'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK: Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer* 2007,109(9): 1763-1768.
- Sun M, Thuret R, Abdollah F, Lughezzani G, Schmitges J, Tian Z, Shariat SF, Montorsi F, Patard JJ, Perrotte P et al: Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol*. 2011, 59(1): 135-141.
- Russo P, O'Brien MF: Surgical intervention in patients with metastatic renal cancer: metastasectomy and cytoreductive nephrectomy. *Urol Clin North Am*. 2008; 35(4): 679-686.
- Mickisch GH: Urologic approaches to metastatic renal cell carcinoma. *Onkologie*; 2001,24(2): 122-126.
- Motzer RJ, Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):408-17.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD001425.
- Motzer RJ, Hudes G, Wilding G, Schwartz LH, Hariharan S, Kempin S, Fayyad R, Figlin RA: Phase I trial of sunitinib malate plus interferon-alpha for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res*. 2009, 7(1): 28-3.
- Bukowski RM: Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 2011, 9(2): 148-154.
- Walther MM, Yang JC, Pass HI, Linehan WM, Rosenberg SA: Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1997, 158(5): 1675-1678.
- Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG: Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer*. 2007, 109(10): 2025-2030.
- Dekernion JB, Rammig KP, Smith RB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol*. 1978, 120(2): 148-152.
- Rackley R, Novick A, Klein E, Bukowski R, McLain D, Goldfarb D: The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994, 152(5 Pt 1): 1399-1403.
- Wolf JS, Jr., Aronson FR, Small EJ, Carroll PR: Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a component of systemic treatment regimens. *J Surg Oncol*. 1994, 55(1): 7-13.
- Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J: Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol*. 1995, 154(1): 32-34.
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Puijck L, Sylvester R, 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.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR, Jr., Munshi N, Crawford ED: 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.
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*; 2004, 171(3): 1071-1076.
- Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, Bjarnason GA, Pal SK, Kollmannsberger CK, Yuasa T et al: Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014.
- Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, Reese CT, Egleston BL, Chen DY, Viterbo R, Greenberg RE, Wong YN, Raman JD et al: Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *Br J Urol*; 2010, 106(2): 218-223.
- Richey SL, Culp SH, Jonasch E, Corn PG, Pagliaro LC, Tamboli P, Patel KK, Matin SF, Wood CG, Tannir NM:

- Outcome of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy without cytoreductive nephrectomy. *Ann Oncol*, 2011, 22(5): 1048-1053.
21. Bex A, Jonasch E, Kirkali Z, Mejean A, Mulders P, Oudard S, Patard JJ, Powles T, van Poppel H, Wood CG: Integrating surgery with targeted therapies for renal cell carcinoma: current evidence and ongoing trials. *Eur Urol*, 2010; 58(6): 819-828.
 22. Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Swanson DA, Jonasch E, Wood CG: Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*;2008, 180(1): 94-98.
 23. Bilchik AJ, Hecht JR: Perioperative risks of bevacizumab and other biologic agents for hepatectomy: theoretical or evidence based? *J Clin Oncol*. 2008, 10;26(11):1786-8.
 24. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, Stoller ML, Rini BI, Carroll PR, Kane CJ: Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma. *J Endourol*; 2006, 20(7): 504-508.
 25. Rabets JC, Kaouk J, Fergany A, Finelli A, Gill IS, Novick AC: Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology*; 2004, 64(5): 930-934.
 26. Bansal RK, Tu HY, Drachenberg D, Shayegan B, Matsumoto E, Whelan JP, Kapoor A: Laparoscopic management of advanced renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena cava thrombus. *Urology* 2014, 83(4): 812-816.
 27. Ganeshappa A, Sundaram C, Lerner MA, Gardner TA: Role of the laparoscopic approach to cytoreductive nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma: does size matter? *J Endourol* 2010, 24(8): 1289-1292.
 28. Martin GL, Castle EP, Martin AD, Desai PJ, Lallas CD, Ferrigni RG, Andrews PE: Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy in the setting of vena caval and renal vein thrombus: seven-year experience. *J Endourol* 2008, 22(8): 1681-1685.
 29. Bansal RK, Tu HY, Drachenberg D, Shayegan B, Matsumoto E, Whelan JP, Kapoor A: Laparoscopic management of advanced renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena cava thrombus. *Urology* 2014, 83(4): 812-816.
 30. Clinical trial to assess the importance of nephrectomy (CARMENA) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033>)
 31. Immediate surgery or surgery after sunitinib malate in treating patients with metastatic kidney cancer (<http://Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099423>)
 32. Rini BI, Campbell SC: The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007, 177(6): 1978-1984.
 33. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S et al.: EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update., *Eur Urol*. 2015 May;67(5):913-24
 34. Russo P: Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery. *World J Urol* 2010, 28(3): 295-301.
 35. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS: Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998, 16(6): 2261-2266.
 36. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE: Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005, 48(1): 77-81.
 37. Zagoria RJ, Chen MY, Kavanagh PV, Torti FM: Radio frequency ablation of lung metastases from renal cell carcinoma. *J Urol*;166(5):1827-8.
 38. Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, Jonasch E, Matin SF, Campbell SC, Wood CG et al: Metastasesectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011, 185(2): 439-444.
 39. Meyer CP, Sun M, Karam JA, Leow JJ, Velasco G, Pal SK et al. Complications After Metastasesectomy for Renal Cell Carcinoma—A Population based Assessment. *Eur Urol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.005>
 40. Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer Who Have No Evidence of Disease After Surgery (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575548>)
 41. Lee-Ying R, Lester R, Heng DY: Current management and future perspectives of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2014 Sep;21(9):847-55.
 42. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor–targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794–5799.
 43. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):289-96.
 44. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3):688-96.
 45. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):133-41.
 46. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90
 47. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*, 1999. 353: 14.

48. Escudier, B., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial *Lancet*, 2007 Dec 22;370 (9605):2103-11.
49. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
50. Hudes, G. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271.
51. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 622
52. Yang, J.C., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003. 21: 3127
53. Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). 2015.
54. Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025). 2015.
55. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12: 7215.
56. Yang, J.C., et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 427.
57. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 633
58. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280-9.
59. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124
60. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28: 1061-1068.
61. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731
62. Rini, B.I., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378: 1931
63. Dror Michaelson M., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *J Clin Oncol* 2012. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4546)
64. Motzer, R.J., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 552
65. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814.
66. 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; 17:917–927.
67. 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; 16:1473–1482.
68. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2517.
69. Rini, B.I., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 2137.
70. Yu Y, Sato JD. MAP kinases, phosphatidylinositol 3-kinase, and p70 S6 kinase mediate the mitogenic response of human endothelial cells to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol*.1999;178(2):235-46.
71. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol*.2002;22(20):7004-14.
72. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 60: 216.
73. Hutson, T.E., et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 760.
74. Motzer, R.J., et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372: 449.
75. Motzer, R.J., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 2010. 116: 4256.
76. Motzer R.J., et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2013 31.
77. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2017 Limited Update, March 2017, p37.

Prostat Kanseri: Epidemiyoloji ve Tarama

47

Rahim HORUZ, Mustafa SOYTAŞ

Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi

Prostat kanseri tüm dünyada erkekler arasında ikinci sıklıkta görülen kanserdir ve kansere bağlı ölüm sebepleri arasında beşinci sırada yer almaktadır. Amerikalı bir erkek için yaşamboyu prostat kanserine yakalanma riskinin %16, bu kanser nedeniyle hayatını kaybetme olasılığının %2,9 olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılına ait verilerinde prostat kanserinin erkeklerde görülen kanserler arasında %13'lük oran ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelen kanser olarak bildirilmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan 2012 yılına ait verilerde, prostat kanserinin tüm dünya ortalamasında Türkiye'deki gibi akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görüldüğü, fakat tüm IARC üyesi ülkelerde, Avrupa Birliği ülkelerinde ve ABD'de ilk sıradaki kanser olduğu belirtilmiştir.

Prostat kanseri ile ilgili epidemiyolojik veriler hem etiyolojik faktörlere hem de PSA'nın kullanımına bağlı olarak zaman içinde değişiklik göstermiştir. 1990'larda Avrupa'da ve 1995'ten sonra Çin ve Japonya gibi uzak Asya ülkelerinde prostat kanseri insidansının yükselmeye başladığı bilinmektedir ve bu etki PSA taramalarının bu ülkeler

de o tarihlerde kullanıma girmesine bağlanmaktadır. Fakat PSA'nın yaygın kullanıma girmesinden daha önce, 1980'lerin ilk döneminde Amerika ile Japonya arasında neredeyse 20 kat gibi yüksek bir fark olduğu bildirilmiştir (ABD'de 100.000'de 91,43; Japonya'da 4,87). Aradaki bu fark prostat kanserinin etiyolojik faktörleri ile (etnik köken, beslenme tarzı ve obezite gibi) açıklanmıştır. Bu açıklamayı destekleyen bir diğer bulgu da, ABD'ye yerleşmiş olan Japon kökenli erkekler arasında prostat kanseri insidansının yükseliyor olmasıdır; bu durum öncelikli olarak batılı yaşam ve beslenme tarzına bağlanmaktadır. Amerika'da yaşayan ve dolayısıyla ortak yaşam ve beslenme tarzını sürdürdükleri kabul edilebilecek olan iki grup olarak Afrika ve Asya kökenli Amerikalılar kıyaslandığında; Amerikalı zencilerde prostat kanseri riskinin Amerikalı Asyalılardan 2-3 kat yüksek olması da genetik ve etnik geriplanın etkisi olarak yorumlanmaktadır. Otopsi serilerinde hastalığın insidansı ülkeden ülkeye çok değişmiyor gibi görünmektedir, otopsi raporlarında hastalığın yaşa göre tespit edilme sıklığı 30 yaş altında %5, 55 yaş ortalamasında %30, 80 yaş ve üstünde ise %59 olarak bildirilmektedir. Dünya nüfusunun sayıca giderek artması ve yaş ortalamasının da yükselmesi nedeniyle, 2012'de 1,1 milyon olarak hesap-

lanmış olan küresel yıllık yeni prostat kanseri vaka sayısının 2030 yılı itibarıyla 1.7 milyona ulaşacağı, ölüm sayısının da 499 bin olacağı hesaplanmıştır.

Prostat Kanseri Tarama

Tüm kanser hastalarında tedavinin temel amacı hastalığa bağlı mortaliteyi ve morbiditeyi önlemek ve hastanın yaşam kalitesinin kanserin kendisine veya tedavi sürecine bağlı olarak bozulmasına engel olmaktır. Bu amaçla bir kanseri erken teşhis etmeye yönelik olarak erken tanı araçlarının ve hedef kitleyi tarayan tanınal yöntemlerin kullanımını her zaman heyecan uyandırmıştır. Tarama; bir hastalığı henüz semptom vermemişken mümkün olan en erken evrede tanıyıp gecikmeden tedavi ederek, o hastalığın doğal seyrini değiştirmek ve bu sayede hastalığa bağlı mortalite oranlarını azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak amacını taşır. Genel anlamda kanser taramalarının iki türünü birbirinden ayırt etmek gerekir. Bunlardan ilki, asemptomatik hastaların açığa çıkarılmasını sağlayan ve toplumu hedefleyen "sistematik" taramalardır ve bu uygulamaların kararı genelde sağlık politikalarını belirleyen yetkililerce alınır. Diğer tür ise kanseri erken teşhis etmek amacıyla, bireyi hedefleyerek, kişinin kendisinin veya hekimin tercihi ile başlatılan taramadır ki buna *ad-hoc* tarama ya da herhangi bir sebeple polikliniği ziyaret etmiş olan hastanın "fırsatçı" taraması denilmektedir. Prostat kanserinde uygulanan tarama ikinci türdendir.

Genel olarak kanser taramalarının yararları; sağkalımını uzatmak, hastayı ağır cerrahi veya medikal tedavilerden korumak, toplumda sağlık hizmetleri ile ilgili hoşnutluk sağlamak, sağlık sigortası işlemlerinde riskli grupları tasnif edebilmek, kanserli hastalar kadar sağlıklı bireylerin de ayırt edilebilir olmasını sağlamak ve bununla ilgili psikolojik ve idari sonuçlar hedeflemek, hastalığın erken aşamada tedavi edilmesi sayesinde gecikmeye bağlı ortaya çıkabilecek yüksek tedavi masraflarından tasarruf etmek vs. şeklinde sayılabilir. Fakat öte yandan kanser tarama programlarının; hastalığın prognozu değişmeyecekse, hastaya ve topluma yükleyeceği psikolojik, tıbbi ve ekono-

mik yükler, aşırı-tanı ve aşırı-tedavi ile ilgili sorunlar, taramada yalancı-negatif sonuç alınan kişilerin sistem içinde başka sorunlara neden olabilmesi, yalancı-pozitif tanı alan kişilerin sonraki gereksiz tetkik ve tedavilerle ilgili sorunları, tarama yöntemlerinin (biyopsi vb ilişkili olarak) hastayı maruz bırakacağı tıbbi riskler, ve tarama programlarının kamu sağlığı ekonomisi üzerinde oluşturacağı maliyet yükü gibi çeşitli problemleri de beraberinde getirdiği bilinmektedir.

Prostat kanseri diğer birçok kanser türünde olduğu gibi çoğu zaman ilk semptomlarını ileri evrede veya metastatik safhada verdiği için, hastalığın kalıcı ve kesin olarak tedavi edilebilmesi ancak erken dönemde teşhis edilmesi ile mümkün olmaktadır. Prostat kanserinin erken teşhisinde kullanılan yöntem parmakla rektal muayeneye (PRM) ilave olarak PSA ölçümü yapılmasıdır. Her ne kadar ideal bir kanser belirtecinde bulunması gereken özellikleri eksiksiz karşılayamıyorsa da, PSA'nın klinik kullanımı sayesinde 1980'lerin son döneminden bugüne kadar milyonlarca erkekte prostat kanserinin erken teşhisi mümkün olmuştur.

Prostat kanserinin tüm dünyada erkeklerin kansere bağlı ölümlerinin beşinci sıradaki sebebi olduğu ve en sık görülen ikinci kanser türü olduğu hatırlanırsa, son yirmi yılda prostat kanseri tanısının PSA sayesinde neredeyse iki katına çıkmış olması ilk bakışta sevindirici görünmektedir. Artan tanı ile beraber, PSA sayesinde prostat kanserinden ölüm oranlarının da 1990'lara kıyasla 2000'li yıllarda %40'a varan oranda azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca PSA'nın ucuz ve kolay erişilebilir bir tarama aracı olması ve 20 yıldan uzun süredir kullanılmasına bağlı olarak ölçüm yöntemlerinin standardizasyona kavuşmuş olması şüphesiz ki avantajdır.

Prostat kanseri insidansının artması yalnızca erkeklerin çeşitli sebeplerle bu hastalığa daha fazla oranda yakalandıkları anlamına gelmez. Burada, daha önceleri tespit edilemezken artık PSA sayesinde çok erken, hatta gerekmediği kadar erken aşamada saptanan klinik-önemsiz hastalıkların da etkisi söz konusudur. Geldiğimiz noktada bu sonuçtan PSA'nın yaygın halde tarama amaçlı kullanılması, hatta belki de "aşırı"ya da "maksadını

aşan" kullanımları sorumludur. Prostat kanserinin giderek daha fazla oranda erken tanı alması tamamen sevindirici bir gelişme olması gerekirken, tersine, bir süredir kafa karışıklığına neden olmaya başlamıştır.

Bu karışıklığın sebeplerinden biri, PSA'nın kanseri öngörmedeki iyi bilinen eksiklikleri ile ilgilidir. İlk dönemlerde PSA'nın eşik değeri olarak 4 ng/ml kabul edildiğinde duyarlılığının yaklaşık %20'de, özgüllüğünün de sadece %60-70 oranında kaldığı rapor edilmiştir. Bu sorunu aşmak için eşik değer düşürüldüğünde PSA'nın özgüllüğünün azaldığı, eşik değer yükseltildiğinde ise duyarlılığın azaldığı görülmüş ve PSA'nın eşik değeri konusunda bugün bile ortak bir kabule ulaşılamamıştır. PSA seviyesini etkileyebilen diğer faktörlerin varlığı (yaş, BPH, prostat hacmi, enfeksiyon, antiandrojenik etkiye sahip ilaçların kullanımı vb) ve PSA'nın aynı hastadaki tabii seyirinin ölçümler tekrarlandığında dalgalı/değişken olabildiğine ilişkin raporlar, PSA'nın bir tarama testi olarak güvenilirliğini daha fazla tartışmaya açık hale getirmiştir. Öte yandan, PSA'nın prostat kanserinin risk kategorisini ve tümörün derecesini kesin olarak öngöremiyor olmasının, özellikle klinik açıdan önemli ve önemsiz tümörlerin ayırt edilmesi noktasında, en önemli dezavantajı olduğu bilinmektedir. Tüm bu etkiler biraraya geldiğinde, bir kere PSA'yı ölçmüş bulunan ve yüksek olduğunu gören hekimin bir kanser olasılığını atlamak istemeyeceği için aşırı-taniya yönelmek zorunda kaldığı da düşünülebilir. Sonuç olarak, prostat kanseri insidansındaki artışın belirli bir bölümü PSA ile ilgili sorunlardan kaynaklanmaktadır.

Artan prostat kanseri insidansının neden olduğu en önemli sorun, klinik önemi tartışmalı düşük riskli hastalıkların tarama sayesinde giderek daha fazla teşhis ediliyor olmasıdır. Klinik açıdan önemsiz olarak tanımlanabilecek, yani teşhis edilmemesi halinde hastanın sağkalımını ve yaşam kalitesini tehdit etmeyecek olan bir hastalığın tarama testleri ile erkenden teşhis edilmesi, çeşitli morbiditelere gebe aşırı-tedavi sürecini de beraberinde getirmektedir. Yüksek PSA seviyesi nedeniyle prostat kanserinden şüphelenilen hastada kanserin teşhisinden elde edilecek klinik fayda ile,

teşhis ve tedavi aşamasında hastaya yüklenen külfetler arasında bir denge tutturabilmek her zaman mümkün olamamaktadır. PSA ile ilgili sorunların fark edilmesi, prostat kanserinin biyolojik davranışının daha iyi anlaşılması, klinik açıdan önemsiz veya düşük riskli tümörlerin tabii prognozlarına ilişkin verilerin artması, aşırı-tanı ve aşırı-tedavi ile ilgili bilincin gelişmesi, bunlara bağlı tıbbi ve finansal yüklerin fark edilmesi, ve nihayet kamu sağlığı planlayıcılarının tıbbi ve ekonomik değerlendirmeleri neticesinde, prostat kanserinin erken tanı amacıyla PSA ile taranması konusu tartışmaya açılmıştır.

Prostat kanseri taramasında en önemli hedef, teşhisinde gecikilmesi durumunda mortal olabilecek agresif tümörlerin erken teşhis edilebilmesidir. Diğer bir deyişle, efektif bir prostat kanseri taramasının kanserin genel mortalitesini azaltması gerekir. ABD'de PSA kullanımı sayesinde prostat kanseri mortalitesin belirgin şekilde düşmüş olması buna bağlanmaktadır. Bu sonuç elbette yüz güldürücüdür, fakat esas tartışma PSA'nın rutin bir tarama aracı olarak kullanılması ile ilgilidir. Ayrıca prostat kanseri taramalarının maliyet açısından etkin olduğunu kesin olarak gösteren bir kanıt da yoktur. Fakat tarama programlarına karşı çıkanlar da atlanabilecek agresif tümörlere bağlı olarak mortalitenin artması olasılığına karşı cevapsız kalmaktadırlar.

Literatürde prostat kanserinin PSA ile taranmasının etkilerini araştıran ve bu konuda temel referans olarak kabul görmüş, iyi tasarlanmış, randomize kontrollü, geniş ölçekli iki çalışma mevcuttur. Sonradan yapılan değerlendirmeler neredeyse tamamen bu iki temel çalışmanın verilerine dayanarak yapılmaktadır.

Bunlardan ilki *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* çalışmasıdır. Bu çalışmada 50-74 yaş arasında 182.160 erkek hasta randomize olarak PSA tarama grubuna (ortalama her 4 yılda bir PSA ölçümü) veya kontrol grubuna dağıtılarak takip edilmiştir. Çalışmaya Avrupa'dan yedi merkez hasta vermiştir. PSA eşik değeri merkezden merkeze farklı olarak 2,5-4 ng/ml alınmıştır ve eşik değerlerin üzerindeki PSA biyopsi endikasyonu sayılmıştır. Bu çalışmanın

eleştiri alan tarafları olmuştur; en önemli açığı bazı merkezlerde kontrol grubu deneklerinin de PSA ölçümleri yaptırmış olması, yani çalışmanın PSA kontaminasyonuna maruz kalmasıdır. Araştırmacılar daha sonra, bir merkezden katılan kontrol grubunda %24 oranında PSA ölçümü yapıldığını ve bunların yarısının hastanın taranma isteğinden kaynaklandığını açıklamak durumunda kalmışlardır. Çalışmanın sonuçları arasında, prostat kanser mortalitesinin mutlak hızı her 1000 hasta-yılı başına 0,43'e karşılık 0,54 olarak hesaplanmıştır. Yani her 1000 hasta-yılı için ölüm oranında 0,11 azalma tespit edilmiştir ve 13 yıl içinde prostat kanserinden 1 kişinin ölmesini önleyebilmek için 781 kişinin tarama programına alınması gerektiği ve tarama ile fazladan 27 hastaya prostat kanseri tanısı konulması gerektiği hesaplanmıştır. Bu çalışmanın 2014'te Lancet'te yayınlanan en güncel yorumunda, yaklaşık 162 bin hastaya ait 13 yıllık takip verileri yayınlanmış, prostat kanser mortalitesinin tarama grubunda %21 daha düşük olduğu ifade edilmiştir; 2009'da yayınlanan yaklaşık 9 yıllık takip verilerinde bu oran %27 olarak bildirilmiştir.

İkinci çalışma yine aynı yılda literatüre sunulmuş olan biraz daha az sayıda katılımcı içeren

Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial çalışmasıdır. Bu çalışmada 1993-2001 yılları arasında ABD'den 10 merkezde yaşları 55-74 arasında değişen 76.693 erkek yıllık düzenli PSA ve rektal muayene taramasına veya normal takip grubuna randomize etmiştir. PSA>4 ng/ml olması ve rektal muayenede anormal bulgu saptanması biyopsi endikasyonu olarak belirlenmiştir. Tarama 2006 yılında tamamlanmıştır. Bu çalışmanın sonraki analizlerinde de kontrol deneklerinin %80'den fazlasının çalışma sırasında PSA testi yaptırdığı ve çalışmanın bu sebeple kontamine olduğu tespit edilmiştir. ERSPC çalışmasının aksine 7 yıllık takip süresi sonunda tarama grubunda prostat kanserine bağlı ölüm oranında bir azalma saptanmamıştır. Fakat ölüm oranında bir farka neden olmasa da kanser tanısı oranı tarama grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (2820 kişiye karşılık 2322 kişi). PLCO çalışmasının uzun dönemli sonuçları yayınlandığında,

14,8 yıllık bir takip süresinin ardından prostat kanseri mortalitesi oranlarının yine benzer olduğu ve genel mortalitede azalma olmadığı görülmüştür. Bu durum ERSPC ve PLCO çalışmalarının sonuçları arasındaki farkın takip süresine bağlı olmadığına işaret etmektedir. Ayrıca bu çalışmada, yaş, komorbidite ve çalışma öncesindeki PSA ölçümleri gibi alt gruplarda da taramanın avantajlı olduğu dair kanıt ortaya konulamamıştır. Elimizdeki en geniş ölçekli ve güvenilir bu iki çalışmanın ve sonradan eklenen çalışmaların sonuçları beraber değerlendirildiğinde, prostat kanseri taramasının mortalite üzerindeki olumlu etkisine dair veriler kesin ve tartışmasız olmadığı için, taramanın net faydası olduğunu söylemek mümkün değildir.

Taramanın olası zararları ve taramanın kişiselleştirilmesi

Prostat kanseri taramasında PSA yüksekliği saptanan hastalar biyopsiye yönlendirilmektedir. Bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde kanser saptanmayacaktır. Prostat biyopsisinin komplikasyonları net olarak bilinmemektedir. Kanama, enfeksiyon ve komplikasyonların oranı %1'in altındadır ve enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış oranı %0,6 ila %4,1 oranında bildirilmektedir. Enfeksiyöz komplikasyonlar sepsise ilerleyebildiği için, bazı hastalar biyopsiye bağlı enfeksiyon nedeniyle nadiren de olsa hayatlarını kaybedebilmektedirler; bu oran %0,2 olarak hesaplanmıştır. Biyopsi ayrıca hastada anksiyete kaynağı da olabilmektedir.

PSA taraması neticesinde prostat kanseri tanısı alan hastaların, bir kısmı hiç tedavi almasa dahi, belirli bir süre boyunca herhangi bir klinik problemle karşılaşmadan yaşayabilecekleri bilinmektedir. Oysa tarama sonucunda prostat kanseri tanısı alan bir hastada radikal prostatektomi veya radyoterapi türünden uygulanacak olan tedavi yöntemlerinin ortaya çıkaracağı yükler söz konusu olacaktır. Örneğin operasyonla ilişkili mortalite oranları %0,1-0,5 arasında bildirilmiştir. Bu tedavi yöntemlerinin yol açacağı idrar kaçırma, erektil disfonksiyon ve bağırsak komplikasyonları gibi diğer sorunları da hesaba katmak gerekir. Radikal prostatektomi sonrasında hastaların %20-45'inde

cinsel fonksiyonlarda anlamlı düşüş olduğu, şiddeti değişmekle beraber idrar problemlerinin de %15-50 arasında rapor edildiği bilinmektedir. Radyoterapi sonrasında bu oranlar sırasıyla %20-45 ve %2-16 seviyesindedir, ayrıca hastaların %6-25'inde bağırsak fonksiyonları da tedaviden olumsuz etkilenmektedir.

Örneğin ERSPC çalışmasının sonuçlarında 13 yıllık takip sırasında 1 kişinin prostat kanserinden ölmesinin önüne geçebilmek için 27 erkeğe prostat kanseri tanısı koymak gerektiği hatırlanır, ve bu 27 kişi arasında radikal prostatektomi veya radyoterapi ile tedavi edileceklerin oranı düşünülürse, yukarıda sayılan komplikasyonlar açısından tarama ve tedavi tercihleri sırasında çok hassas ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın şart olduğu görülecektir. Bu aşamada bazı risk grupları belirlenerek taramanın onlarla sınırlı tutulmasının bir avantaj sağlayıp sağlamayacağı tartışılmıştır. Bu amaçla yaş, ırk, kişinin tahmin edilen tabii sağkalımı, aile öyküsü vb faktörlere göre tarama kararı verilmesinin daha uygun olabileceği savunulmuştur. Fakat bu durumda bile tarama aracı olarak PSA kullanılacağından ve PSA agresif tümörü öngörmede yeterli bir enstrüman olmadığından, yukarıda değinilen sorunlar azalsa dahi varlığını sürdürecektir. Bu nedenle prostat kanseri için ideal bir tarama programında hastaların risk gruplandırılmalarının doğru şekilde yapılmasının yanında, daha güvenilir 'ideal' bir tümör belirteci ihtiyacımız olacağı açıktır.

PSA ile prostat kanseri taraması yapılacaksa, tarama sıklığının ne olacağı konusu da ayrı bir sorundur. ERSPC çalışmasında ortalama dört yıllık aralarla (2-7 yıl) ölçülen PSA'nın az da olsa prostat kanseri mortalitesinde bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Öte yandan PLCO çalışmasında yıllık PSA +PRM taraması uygulanmış olmasına rağmen 15 yıllık sürede prostat kanserine bağlı mortalitede herhangi bir düşüş gösterilememiştir. Bu çalışmaların verilerini sorunlu hale getiren kontaminasyon problemini bir tarafa bırakırsak, bu sonuçlar bize tarama sıklığının beklenen etkiyi doğurmayacağını, daha sık taramanın daha fazla avantaj sağlamayacağını göstermektedir. Hatta daha sık tarama, daha fazla *aşırı-tanı*'ya götürebilir.

Bu konuda kılavuzların çeşitli önerileri bulunsa da, tarama sıklığını hastaya özgü kriterlere ve PSA'nın takip sırasındaki seyrine göre kişiselleştirmek akıllıca olabilir.

Kılavuzların tarama ile ilgili önerileri

Amerika Üroloji Derneği (AUA) Kılavuzları:

Amerika Üroloji Derneği'nin PSA taraması ile ilgili 2013 tarihli önerileri özetle şu şekildedir;

- 40 yaş altındaki erkeklere tarama önerilmelidir.
- Ortalama riske sahip 40-54 yaş arası erkeklerde rutin tarama önerilmemektedir, fakat daha yüksek riskli grupta (aile öyküsü bulunanlar ve Afrika kökenli Amerikalılar) PSA taraması ile ilgili karar hastaya özel şartlar değerlendirilerek verilmelidir.
- 55-69 yaş arasındaki erkeklerde PSA taraması yapılacaksa bu kararın, taramanın 10 yıldan uzun süre ile taranan her 1000 erkekten 1'inde prostat kanser mortalitesini önlemek şeklinde bir avantaj sağlarken, buna karşılık taranan kişileri tarama işlemleriyle ve tedaviyle ilgili yüklerle ve olası zararlara maruz bırakacağını bilerek ve kar-zarar dengesini gözeterek verilmesi gerekmektedir. Bu kişilerde taramayı ve sonrasındaki süreci başlatırken, kişinin değerlerine ve tercihlerine dayanarak ortaklaşa karar vermelidir. Prostat kanseri taramasından en fazla faydayı görmesi beklenen grup bu gruptur.
- Taramanın kişiye yüklerini ve zararlarını azaltmak için, karar aşamasına katılmış ve tercihinin tarama yapılmasından yana kullanmış olan kişinin her yıl taranması yerine iki yılda bir veya daha uzun aralıklarla taranması tercih edilebilir. Yıllık takip ile karşılaştırılırsa iki yılda bir yapılan takibin, tarama işleminin avantajlarının çoğunu yine sağlarken, aşırı-tanı ve yalancı-pozitiflik oranını azaltması beklenir. Ayrıca, PSA taramasının sıklığı kişinin başlangıçtaki PSA değerine göre kişisel olarak belirlenebilir.
- 70 yaş ve üstü grupta veya yaşam beklentisi 10-15 yıldan daha düşük olan kişilerde rutin

PSA taraması önerilmemektedir. Yetmiş yaş üzeri olup da kusursuz bir sağlık profiline sahip olan bazı kişiler prostat kanseri taramasından fayda görebilirler.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları:

En az 15 yıl yaşam beklentisi olan hastalarda, iyi bir bilgilendirme ile kişiye özel şartlar gözetilerek riske uyarlanmış bir strateji önerilebilir. Fakat bu durumda bile anlamlı derecede aşırı-tanı olasılığı sözkonusu olabilir. Bu nedenle erken tanıdan en fazla faydayı sağlayacak hastalar belirlenmeli ve sürecin olası faydaları ve zararları iyi hesap edilmelidir.

Prostat kanseri açısından risk altında olan kişiler > 50 yaş, veya 45 yaş + aile öyküsü bulunan (baba veya anne tarafından) kişiler ve Afrika kökenli Amerikalılardır. Ayrıca 40 yaşında iken PSA>1 ng/mL olan ve 60 yaşında PSA > 2 ng/mL olan kişiler de sonraki hayatlarında prostat kanseri metastazı ve prostat kanserine bağlı ölüm açısından risk altında kabul edilirler.

Kişilerin prostat kanseri geliştirmek açısından risklerini hesaplamada kullanabileceğimiz, çeşitli çalışmaların verilerinden türetilmiş, internet ortamında erişilebilen çok sayıda

“hesaplayıcı” mevcuttur, bunlardan yararlanılarak risk belirlenebilir ve gereksiz biyopsilerin önüne geçmek mümkün olabilir. Erken tanı için taranmayı talep eden ve gerektiği şekilde bilgilendirilmiş olan kişide PSA ölçülmeli ve PRM uygulanmalıdır. PSA ve PRM için optimal sıklık bilinmemektedir.

Başlangıçtaki PSA seviyesi tarama için risk uyarlamasında kullanılabilir. Takip, başlangıç PSA'sı açısından risk altında olduğu kabul edilenlerde her iki yılda bir yapılır, riskli olmayanlarda ise 8-10 yıl sonrasına ertelenebilir.

Taramanın hangi yaşta sonlandırılacağı konusu net değildir. Bu konuda hastanın yaşam beklentisinin 15 yılın altına düştüğü dönemden itibaren erken tanı amacıyla tarama işlemlerinden fayda görmesi olasılığı da azalacaktır. Beklenen yaşam süresi tahmin edilirken hastanın o anki yaşı ve komorbiditeleri hesaba katılmalıdır. Mevcut veriler kişiselleştirilmiş strateji takip edildiğinde birçok hastada klinik-önemsiz lezyonların tanı alacağını (bazı çalışmalarda >%50) göstermektedir ve bu kişilerin çoğunda herhangi bir aktif tedavi gerekmecektir. Dolayısıyla, aşırı-tedaviyi önlemenin yolu, gereken hastalarda erken tanının avantajlarını elde etmiş olmakla beraber, tanı ile

TABLO 1. Tarama ve erken tanı için EAU kılavuzunun önerileri (KD:Kanıt Düzeyi; ÖD:Öneri Derecesi)

Öneri	KD	ÖD
<i>Kişiye olası riskleri ve faydaları anlatmadan PSA testine yönlendirmeyin</i>	3	B
<i>Erken tanı stratejisini yeterince bilgilendirilmiş, performans durumu iyi ve beklenen yaşam süresi en az 10-15 yıl olan kimselere önerin. Strateji kişiye özel ve riske uyarlanmış olsun.</i>	3	B
<i>Prostat kanseri açısından risk altında olan şu kişilere, iyi bilgilendirerek, erken PSA testleri yapılmasını önerin;</i> <i>> 50 yaş erkekler,</i> <i>> 45 yaş ve prostat kanseri açısından aile öyküsü bulunan erkekler</i> <i>> 45 yaş Afrika kökenli Amerikalı erkekler</i> <i>40 yaşında ve PSA > 1 ng/mL olan erkekler</i> <i>60 yaşında ve PSA > 2 ng/mL olan erkekler</i>	2b	A
<i>Başlangıç aşamasında risk altında olan aşağıdaki gruplara, ilk PSA seviyelerine dayanarak riske uyarlanmış bir tarama stratejisi ve 2 yıllık aralıklarla takip önerin:</i> <i>40 yaşında ve PSA > 1 ng/mL olan erkekler</i> <i>60 yaşında ve PSA > 2 ng/mL olan erkekler</i> <i>Risk altında olmayanlarda takibi 8 yıl erteleyin.</i>	3	C
<i>Prostat kanserine yönelik erken tanı arayışının hangi yaşta sonlandırılacağını, kişinin yaşam beklentisine ve performans durumuna bakarak kararlaştırın. Beklenen ömrü <15 yıl olan kişilerin taramadan yarar görmeleri olası görünmemektedir.</i>	3	A

aktif tedavi arasındaki doğrudan bağlantıyı kırmaktan geçmektedir.

Sonuç

Prostat kanseri taraması konusunda henüz bir ortak görüş oluşmamıştır. Bu eksikliğin başlıca sebepleri arasında PSA'nın ideal bir tümör belirtici olmaması ve yüksek riskli hastaları öngörememesinin yanında, prostat kanserinin heterojen klinik seyri nedeniyle aşırı-tanı ve aşırı-tedavi risklerinin önlenememesi gelmektedir. Literatürdeki geniş ölçekli en güvenilir çalışmalarda dahi çelişkili sonuçlar bildirilmiştir ve taramanın prostat kanserinin mortalitesine ilişkin avantajı net olarak gösterilememiştir. Bu nedenle prostat kanserine yönelik rutin tarama uygulamaları uygun görünmemektedir. Fakat güncel veriler ışığında, taramanın yaşam beklentisi 10-15 yıldan uzun olan erkekler arasında prostat kanseri açısından riskli gruplar belirlenerek yapılması gerektiği söylenebilir. Tarama sıklığı alışıl gelmiş "yılda bir" yerine, uygun kişilerde 2 yıl veya daha uzun aralıklara çıkarılabilir, fakat en doğrusu tarama takviminin kişinin taşıdığı risk faktörleri ve ilk PSA seviyesi gibi faktörlere dayanarak kişiye özel olarak planlanmasıdır. Her ne kadar kılavuzlarda yaş gruplarına, risk faktörlerine ve ilgili diğer faktörlere göre belirlenmiş tarama önerileri mevcutsa da, herhangi bir erkek için prostat kanserine yönelik tarama başlatırken temel ilkemiz mutlaka mortalite açısından avantaj elde etmeyi hedeflemek ve bu arada gereksiz tanı ve tedaviden kaçınmak olmalıdır. Tarama sayesinde ulaşılabilecek erken tanının sağlayacağı avantajlarla, tanı ve tedavi aşamalarında hastaya yüklenecek olası riskler iyi dengelenmeli, tarama sürecine karar verilirken hastanın mutlaka katkısı ve onayı alınmalı, ve onun kendi şartlarına uyarlanmış bir tarama protokolü planlanabilmelidir.

Kaynaklar

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):359-386.
3. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008; 15: 3866-3871.
4. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 Raporu. Erişim adresi: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR_uzun.pdf
5. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079-1092.
6. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. *Eur Urol*. 2016;70:862-874.
7. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:212-236.
8. 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: 1749-1757.
9. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, Penson DF, Heijnsdijk EA, et al. The prostate cancer conundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer*; 2012;118: 5955-5963.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(1):7-30
11. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017; 3:524-548.
12. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. American Urological Association, Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*. 2013; 189:2-11.
13. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Screening for prostate cancer: a guidance statement from the clinical guidelines committee of the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 761-769.
14. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Polyp Prevention Trial Study Group, Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003; 289: 2695-2700.
15. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM,

- Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*. 2013; 51: 295-300.
17. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD004720
 18. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, M. Bolla, L. Bourke, P. Cornford, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
 19. Auffenberg GB, Meeks JJ. Application of the 2013 American Urological Association early detection of prostate cancer guideline: who will we miss? *World J Urol*. 2014; 32: 959-964.
 20. Banerji JS, Wolff EM, Massman JD 3rd, Odem-Davis K, Porter CR, Corman JM. Prostate Needle Biopsy Outcomes in the Era of the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation against Prostate Specific Antigen Based Screening. *J Urol*. 2016; 195: 66-73.
 21. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360(13):1320-1328.
 22. Schröder FH1, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366:981-990.
 23. Kerkhof M1, Roobol MJ, Cuzick J, Sasieni P, Roemeling S, Schröder FH, et al. Effect of the correction for noncompliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). *Int J Cancer* 2010; 127:2639-2644.
 24. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384:2027-2035.
 25. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-1319.
 26. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med* 2016; 374:1795-1796.
 27. Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clin Trials* 2010; 7:303-311.
 28. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*. 2017;123(4):592-599.
 29. Gallina A, Suardi N, Montorsi F, Capitanio U, Jeldres C, Saad F, et al. Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22,175 men. *Int J Cancer*. 2008; 123:647-652.
 30. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002; 346:1138-1144.
 31. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamlivan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008; 148:435-448.
 32. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):419-426.
 33. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>

Prostat Kanseri Etyoloji, Risk Faktörleri

48

Barış ESEN, Evren SÜER

Prostat kanseri erkeklerde 2. en sık tanı konulan ve kanser spesifik mortalite sıralamasında da akciğer kanserinin sonra ikinci sırada yer alan kanserdir. Gelişmiş ülkelerde, özellikle ileri yaş erkek hastalarda önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni tanı alan kanserlerin yaklaşık %15'inin prostat kanseri olduğu ve 2012 yılında yaklaşık 1.1 milyon erkeğin prostat kanseri tanısı aldığı tahmin edilmektedir.¹ Günümüzde yaşayan her 6 erkekten birinin(%16.2) prostat kanseri tanısı alması ve her 33 erkekten birinin(%3) prostat kanserine bağlı yaşamını yitirmesi beklenmektedir.²

Prostat kanser insidansı, değişik coğrafik bölgelerde büyük farklılıklar göstermektedir. Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Avrupa'dan en yüksek insidans oranları(111.6 ve 97.2/100.000) bildirilmekle beraber Doğu ve Güney Asya ülkelerinden en düşük oranlar bildirilmektedir(100.000'de 4.5-10.5 vaka). Ülkemizdeki prostat kanser insidansını araştıran en son epidemiolojik çalışmada 2008-2009 yılları arası prostat kanser insidansı 100.000'de 35 bulunmuştur.³ Mortalite oranlarının da çeşitli bölgelerde farklılık gösterdiği görülmektedir. Genel olarak Afrika kökenli populasyonlarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu söylenebilir. (Karayipler 29/100.000, Sahra altı Afrika 19-24/100.000). Asya ülkelerinde mortalite oranları son derece düşüktür.(2.9/100.000)

Prostat kanser insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Tüm vakaların sadece %2'si 50 yaş altında tanı alır. 55 yaş altı, 55-64 yaş arası, 65-74 yaş arası, 75-84 yaş arası ve 85 yaş ve üstü tanı konan hastaların oranı sırası ile %9.7, %30.7, %35.3, %19.9 ve %4.4 bulunmuştur.² Prostat kanserine bağlı ölümlerin ortalama yaşı 77'dir ve son 3 dekattır bu yaş değişmemiştir.⁴ Yapılan otopsi çalışmalarında latent prostat kanser oranlarının klinik olarak saptanan oranların çok üzerinde olduğu gösterilmiştir. Otopsi çalışmalarında 30 yaş altı erkeklerde prostat kanser prevalansı %5(%3-8) bulunmakla birlikte, >79 yaş grubunda prevalans oranları %59'a kadar çıkmaktadır.

ETYOLOJİ:

1. Androjenlerin Etkisi:

Prostat karsinogenezinde androjenlerin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Prostatın primer androjeni olan Dihidrotestosteron (DHT) testosteron (T)'dan 5 α redüktaz (5-ARI) tarafınca katalize olarak sentezlenir. DHT intrasitoplazmik androjen reseptörlerine(AR) T'den daha yüksek afinite ile bağlanarak androjen yanıtını başlatır. 2 tip 5-ARI bulunmaktadır; Tip 1 daha çok cilt ve karaciğerde bulunmakla birlikte, Tip 2 baskın olarak prostat epiteli ve diğer genital dokularda bulunmaktadır.

Tip-2 5-ARI normal bir prostat ve dış genital gelişimi için gereklidir ve yetersiz DHT prostat kanser gelişiminden koruyucu olduğu görülmektedir. Ancak hipogonadal yetişkinlerde de prostat kanser gelişebileceği hatta düşük testosteron dozunun daha yüksek prostat kanser riski ve daha agresif hastalıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.^{5, 6} REDUCE çalışmasının plasebo kolunda 10 nmol/l'nin altında serum testosteronu olan hastalarda prostat kanser riski düşük bulunmakla birlikte bunun üstündeki serum T ve DHT seviyeleri ile prostat kanser riski ve gleason skoru arası ilişki gösterilememiştir.⁷ **Bu veriler belirli bir seviyeye kadar testosterona maruziyetin prostat kanseri gelişiminde etkisi olduğunu ancak bu seviyenin üstünde risk üzerine bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.**

!! Östrojenler her ne kadar önceleri prostat kanserinden koruyucu etkisi olduğu düşünülüp ileri evre hastalık tedavisinde kullanılsa da; giderek artan derecede kanıt östrojenlerin prostatta prokarsinogen etkisi olduğunu göstermektedir. Androjenler gibi serum östrojen düzeyi de prostat kanseri riskini öngörmede kullanılamaz.

!! Puberte ve öncesinde prostatın androjene maruz kalması prostat karsinogenez için bir önkoşul olmakla birlikte yetişkinlerde belli bir seviyenin üstünde androjen maruziyeti prostat kanser riskini arttırmamaktadır. Bu nedenle serum androjen düzeyi prostat kanser gelişimini öngöremez.

2. Kök Hücreler:

Prostat kanserlerinin çoğunlukla köken aldığı prostatik epitelde 4 farklı hücre bulunur; bazal, sekretuar luminal, nöroendokrin, transit- amplifiye olan hücreler. Luminal hücreler AR barındıran, PSA ve asid fosfataz salgılayan hücreler olup bazal hücreler AR içermeyen ve dolayısı ile androjen bağımsız hücrelerdir. Geçitli genetik değişiklikler tüm hücre tiplerinin malign transformasyonuna sebep olabilir, ancak kök hücrelerin malign transformasyonu için büyüme- çoğalma kontrolünü kaybetmesine sebep olacak daha sınırlı bir etki,

malign transformasyon için yeterli olabilir. Bu durum prostatik kök hücrelerin direkt olarak prostat kanserine dönüşebileceğini düşündürmektedir. Kök hücrelerde prostat kanser karsinogenez erken basamaklardan biri olan TMPRSS2:ERG füzyonu olduğunu gösteren veriler mevcuttur.⁸

3. Tümör İnisiyasyon ve Progresyonunda Etkisi Olan Somatik Genetik Değişiklikler:

Prostat kanser oluşumunda onkogen genlerin aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonuna neden olan genetik değişikliklerin rol aldığı gösterilmiştir. Bu genetik değişiklikler; genellikle amplifikasyon, delesyon, somatik aberasyonlar ve gen füzyonları gibi epigenetik ve yapısal genomik değişikliklerdir.

Epigenetik değişiklikler; DNA sekansını değiştirmeden gen ekspresyonunda değişikliklere sebep olur; Bilinen epigenetik mekanizmalar DNA hipo-hipermetilasyonu, kromatin remodel, miRNA ve lncRNA regülasyonudur. DNA hipermetilasyonu ile TSG'lerin susturulmasına sebep olurken, onkogenlerin hipometilasyonu bu onkogenlerin aktivasyonuna ve genetik instabiliteye neden olur. Bazı genlerin promotör metilasyonu diyet ve yaş ile etkilenmekle beraber morfolojik olarak normal olan prostat dokusunda ve yüksek dereceli PIN'de sıklıkla görülmektedir. Bu mekanizmalar prostat kanser gelişiminin erken evrelerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kromatin remodelleme ve histon post-translasyon modifikasyonları da prostat kanser deregülasyonunda önemli epigenetik mekanizmalardır. Histon deasetilatörleri gibi histon modifiye edicileri prostat kanserinde upregüle olduğu gösterilmiş olup çeşitli tedavilerde hedeflenmektedirler.

miRNA ve lncRNA post-transkripsiyonel gen ekspresyonuna etki eden RNA'lar olup, özellikle lncRNA'nın prostat kanserinde önemli biyolojik ve klinik önemi olduğu bildirilmektedir. Klinik kullanımı olan PCA3 bir lncRNA'dır ve parmakla rektal muayene sonrası idrarda ölçümü kanser varlığını öngörmede ve tekrarlayan biopsi gerekliliğini öngörmede kullanılmaktadır.⁹ Metastaz ve radikal

prostektomi sonrası kanser spesifik mortaliteyi öngörmeye bazı lncRNA ekspresyon düzeylerinin kullanılabileceği belirtilen yayınlar mevcuttur.¹⁰

Kanserlerde en sık karşılaşılan genetik değişiklikler gen füzyonlarıdır. 2005 yılında prostat kanserinde TMPRSS2 geni (bir transmembran serin proteaz geni) ile onkojenik transkripsiyon faktör ETS geninin füzyonu gösterilmiş olup sonrasında başka genlerin ETS gen ailesi ile füzyonları ve SPINK1-RAF kinaz füzyonları gibi çeşitli genetik değişiklikler gösterilmiştir.¹¹

- ❖ NKX3-1 DNA tamirini aktifleyen ve DNA hasarından koruyan androjen regüle bir genidir. Bu genin azalmış ekspresyonu epitel DNA hasarı ve artmış proliferasyon ile sonuçlanır. Fare modellerinde bakteriyel prostatit alanlarında NKX3-1 fonksiyon kaybı gösterilmiştir ve bu durum prostat tümörögenез erken basamaklarında önemli bir mekanizma olabilir.¹²
- ❖ Ubikütinin bir subunitesini kodlayan SPOP gen mutasyonları primer prostat kanserlerindeki en sık görülen nokta mutasyonlardır ve %6-15 sıklıkla görülür. ETS füzyon-pozitif ve p53 mutasyon olanlarda görülmez ve ileride prostat kanserinin farklı bir moleküler subtipi olarak tanımlanabilir.
- ❖ Prostat kanser erken ve geç evrede %25-70 vaka PI3K sinyal yolları bozulmuştur. PTEN ve PHLPP1 fonksiyon kaybı ve PIK3CA amplifikasyonu PI3K aktivasyonu için ana yollardır.¹³ Primer prostat kanserlerinin %40'unda PTEN delesyonları olur ve tümör progresyonu için ana bir mekanizmadır. PTEN delesyonu olması ileri evre hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.
- ❖ Klinik anlamlı lokalize prostat kanserlerinin %25-30'unda p53 geninde lezyonlar izlenmiştir.

Prostat kanser gelişiminde entegre model: Prostat kanser gelişimi ve progresyonunda genetik ve çevresel olayları gösteren bir modeldir. Genetik yatkın bir bireyde çevresel bir etki (diyet ya da enf gibi..) prostat epiteli DNA bütünlüğü bozar ve yukarıda belirtilen genomik değişiklikler olur. NKX3-1 delesyonu, ETS füzyonu ya da ETS-olanlarda SPOP-FOXA1 mutasyonları prekürsör

lezyonların erken evre kanserlere progresyonu ile sonuçlanır. p53 mutasyonları, PI3K/PTEN/Akt yolak mutasyonları da hastalığın progresyonu ve sonrasında AR fonksiyonunda disregülasyonu ve ileri evre hastalık ile sonuçlanır. Bu basamakların aydınlatılması; tedavinin ertelenebileceği hasta gruplarının belirlenmesinde ve kemoprevensiyondan fayda görecekt hastaların öngörülmesinde önemlidir.

RİSK FAKTÖRLERİ:

Japonya'dan Kaliforniya'ya taşınan erkeklerde yapılan çalışmalarda prostat kanser insidansının Japonya'daki erkeklerden yüksek olduğu, ancak Amerika doğumlu erkeklerden daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, prostat kanser oluşumunda genetik altyapı kadar eksojen/çevresel etkenlerin latent prostat kanserinden klinik prostat kanserine geçişte önemli olduğunu göstermiştir.¹⁴

1. Aile Hikayesi/Genetik:

Epidemiolojik ve moleküler çalışmalar; prostat kanserinin güçlü aile öyküsü ve genetik/ırksal-etnik ilişkisi olduğunu göstermiştir. Etkilenen akraba sayısı, yakınlığı ve etkilenen akrabanın yaşı ile rölatif risk artmaktadır. Ancak prostat kanserinin güçlü genetik ilişkiye rağmen gerçek hereditör prostat kanserleri tüm prostat kanserlerinin küçük bir bölümünü oluşturur(%9).

Hereditör prostat kanseri;

- a. 3 ya da daha fazla etkilenen akraba olması;
- b. 2 ya da daha fazla akrabada erken(55 yaş öncesi) prostat kanseri tanısı konması olarak tanımlanabilir.¹⁵

!Hereditör prostat kanseri olan hastalara sporadik kanserlere kıyasla yaklaşık 6-7 yıl önce tanı konur ancak tümör seyri-prognoz gibi diğer konularda sporadik tümörlerden farklı seyremezler.

GWAS(Genome wide association study)'da prostat kanser riski oluşturan 100'den fazla kromozomal bölge tanımlanmıştır. HOXB13 ve BRCA genleri artmış prostat kanser riski ile iliş-

kili bulunmuş olup, ailesel risk olan hastalarda bu genlerin taramasının yapılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.¹⁶ BRCA ilişkili prostat kanserinin(özellikle BRCA2) daha yüksek ihtimalle; yüksek grade, lokal ileri ya da metastatik hastalıkla ilişkili olduğu ve radikal prostatektomi sonrası düşük kanser spesifik ve metastazsız sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁷

2. İnflamasyon ve Enfeksiyon

Kronik inflamasyonun, selüler hiperproliferasyona neden olduğu ve kansere neden olduğu daha önce mesane, ösefagus, mide ve karaciğer kanserinde gösterilmiştir. Prostat kanserinde de benzer bir sürecin olabileceği ile ilgili artan derecede kanıt mevcuttur.

PIA(Proliferatif inflamatuvar atrofi) klinik prostat spesmenlerinde sıklıkla karşılaşılmakta olup epitelyal atrofi, düşük apoptatik indeks ve yüksek proliferatif indeks ile ilişkilidir. Yüksek proliferatif indeks ve özellikle HGPIN(high grade prostat intraepitelyal neoplazi) ve erken evre kanserlerin yanında görülmesi kanser gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. PIA, HGPIN ve erken evre prostat kanser arası genetik yolak yayınlanan çalışmalarda gösterilmiştir.

Günümüzde bazı epidemiyolojik data bazı cinsel yolla geçen enfeksiyonlar ve prostatit ile prostat kanseri arası ilişkiyi gösterse de bu ilişkiyi gösteremeyen çalışmalar da yayınlanmaktadır.¹⁸ Özellikle Gonore enfeksiyonu istatistiki olarak anlamlı artmış prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Ancak elimizdeki güncel kanıtlar, herhangi bir enfeksiyöz ajan ile prostat kanseri arası ilişkiyi kanıtlamak için yeterli değildir.

3. Metabolik Sendrom:

Metabolik sendrom komponentleri olan hipertansiyon ve bel çevresi(>102 cm) istatistiksel açıdan yüksek prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Farklı olarak; 3 ya da daha fazla metabolik sendrom komponentinin birlikte bulunduğu durumlarda düşük prostat kanseri daha düşüktür.

- **Obesite:** 3 büyük prospektif çalışmada obezite daha düşük düşük grade prostat kanser riski

ve daha artmış yüksek derece hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. Yine obezite, yüksek tedavi başarısızlığı ve kanser spesifik mortalite ilişkili bulunmuştur.¹⁹

- **Kolesterol ve Statinler:** Kan total kolesterol(TC), HDL ve LDL seviyeleri ile prostat kanser riski arası ilişkiyi araştıran metaanalizde kolesterol seviyeleri ile total prostat kanseri ve yüksek dereceli prostat kanseri riski arası ilişki bulunamamıştır. ²⁰REDUCE çalışmasının sonuçları da statinlerin prostat kanserinden koruyucu etkisi olmadığını göstermiştir.
- **Diabet ve Metformin:** Populasyon düzeyinde metformin kullanıcılarında (diğer oral antidiabetikleri değil) kullanmayanlara oranla daha düşük prostat kanser riskine sahiptir. Ancak REDUCE çalışmasında metformin kullanımı ile prostat kanser riski arası anlamlı ilişki gösterilememiştir.¹⁹

4. Diyet:

Özellikle Çin ve Japonyadan göç eden hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar diet ve çevresel koşulların prostat kanser gelişiminde önemli etkisi olduğunu göstermiştir. Aşağıda sırası ile diet faktörlerinin prostat kanser riski üzerine etkileri sıralanmıştır;

- **Alkol:** Fazla alkol alımı ve hiç alkol almamak yüksek prostat kanser riski ve kanser spesifik mortalite ilişkili bulunmuştur.²¹
- **Yağ:** Uzun zincirli yağ asiti alımı ile prostat kanser riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.²² Ancak kızarmış ürün alımı artmış prostat kanser riski ile ilgili bulunabilir. ²³
- **Kırmızı Et:** Bir metaanaliz; et ve işlenmiş et ürünleri tüketimi ile prostat kanser arası ilişki gösterilememiştir.²⁴
- **Vit. D:** Düşük ve yüksek VitD konsantrasyonlarında artmış prostat kanser riski-yüksek dereceli hastalık saptanmıştır. ^{25, 26}
- **Selenyum ve Vit E:** Prostat kanser riski ile ilişkileri gösterilememiştir.²⁷
- **Likopen(Karoten):** Meta-analizlerde likopen prostat kanser insidansını düşüren etkisi gösterilmiştir. ²⁸

5. Sigara

Bazı çalışmalar sigara kullananlarda tanı anında daha ileri evre prostat kanser olduğunu göstermekle birlikte tüm tedavi modalitelerinde sigara kullananların kullanmayanlara kıyasla daha yüksek biokimyasal rekürrens, metastaz ve prostat kanser spesifik mortaliteye sahip olduğunu gösteren kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır.²⁹

6. Vazektomi

Vazektomi ile artmış prostat kanser riski arası ilişki erken çalışmalarda gösterilmekle birlikte günümüzde elimizdeki kanıtlar vazektominin prostat kanseri riskini arttırmadığını göstermektedir.

PROSTAT KANSERİNİ ÖNLEME

Kemoprevensiyonun temel amacı kanser insidansını, tedaviye bağlı yan etkileri ve mortaliteyi azaltmaktır. Primer kemoprevensiyon risk altındaki sağlıklı popülasyonunda prostat kanserini önlemeyi amaçlar. Sekonder kemoprevensiyon ise premalign(HGPIN gibi) lezyonları olan hastalarda klinik anlamlı kanser gelişmesini engellemeyi amaçlar.

Prostat kanser karsinogenezi bahsedildiği gibi karmaşık genetik ve çevresel etkilerin sonucunda gerçekleşmektedir. Karsinogenezdeki basamakların daha iyi anlaşılması ile giderek daha fazla farmakolojik ajan ve gıda prostat kanserini önlemek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.

1) 5-Alpha Redüktaz İnhibitörleri: Bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışma Prostate Cancer Prevention Trial(PCPT) 1993 ile 2003 yılları arası 18882 erkekte yapılmış olup Finasteride 5 mg koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada Finasteride alan grupta %25 azalmış prostat kanser prevalansı görülmüştür.(%24.4 vs %18.4). Ancak Finasteride grubunda biopside GG7-10 kanser prevalansı daha yüksek bulunmuştur(%37 vs %22).³⁰ Bu konuda yapılmış ikinci büyük çalışma olan REDUCE çalışmasında Dutasteride prostat kanserini önlemek için kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında;

- 4 yıl sonunda Dutasterid prostat kanser saptanma riskini %23 azaltmıştır.

- GG 7-10 prostat kanser gelişinde plaseboyla arasında anlamlı fark görülmemiştir.³¹

Özetle; 5-ARI'lar düşük dereceli prostat kanser gelişimini azaltmakta ve tanı konulan yüksek dereceli prostat kanser oranında küçük artışlara sebep olmaktadır. **EMA(European Medicines Agency) 5-ARI'ların prostat kanser önlenmesi için kullanımını onaylamamıştır.**

2) Anti-İnflamatuar Ajanlar: NSAİD kullanımı ile prostat riski arası ters ilişkiyi gösteren epidemiyolojik çalışmalar olsa da bu konuda çelişkili yayınlar literatürde bulunmaktadır.

3) Diğer Farmakolojik Ajanlar: Metformin ve Statin kullanımının koruyucu etkisini gösteren çalışmalar olmakla birlikte REDUCE çalışması verilerinde koruyucu etkileri gösterilememiştir.

4) Vitaminler ve Besinler:

- Selenyum ve E vitamini: SELECT(The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) çalışmasında Se, E vit ve bunlarının kombinasyonlarının prostat kanseri üzerinde koruyucu etkisi gösterilememiştir.
- Soya: Izoflovanlardan zengin bir soya hayvan modellerinde benign ve malign prostat hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Prostat kanser insidansının son derece düşük olduğu Asya toplumlarının diyetlerinde önemli bir yeri olan bu besinin prostat kanser önlemede yeri olabileceği öngörülmektedir.
- Likopen (Karoten): Meta-analizlerde likopen prostat kanser insidansını düşüren etkisi gösterilmiştir.²⁸
- Yeşil Çay: Prostat kanser insidansının son derece düşük olduğu Asya toplumlarında sıklıkla tüketilmesi nedeniyle etkisi araştırılmıştır. HGPIN olan 60 hastada yeşil çay-kateşin alımı düşük prostat kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.³²

REFERANSLAR:

1. Mottet N, B. J., Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, De Santis M et al: Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology: 1, 2017
2. Brawley, O. W.: Prostate cancer epidemiology in the United States. World J Urol, **30**: 195, 2012

3. Zorlu, F., Zorlu, R., Divrik, R. T. et al.: Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev*, **15**: 9125, 2014
4. Stephenson A.J, K. A. E.: Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer. In: Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition ed, pp. 2543-2564, 2016
5. Morgentaler, A., Rhoden, E. L.: Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology*, **68**: 1263, 2006
6. Morgentaler, A.: Testosterone deficiency and prostate cancer: emerging recognition of an important and troubling relationship. *Eur Urol*, **52**: 623, 2007
7. Muller, R. L., Gerber, L., Moreira, D. M. et al.: Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial. *Eur Urol*, **62**: 757, 2012
8. Polson, E. S., Lewis, J. L., Celik, H. et al.: Monoallelic expression of TMPRSS2/ERG in prostate cancer stem cells. *Nat Commun*, **4**: 1623, 2013
9. Marks, L. S., Fradet, Y., Deras, I. L. et al.: PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*, **69**: 532, 2007
10. Prensner, J. R., Iyer, M. K., Sahu, A. et al.: The long noncoding RNA SChLAP1 promotes aggressive prostate cancer and antagonizes the SWI/SNF complex. *Nat Genet*, **45**: 1392, 2013
11. Tomlins, S. A., Rhodes, D. R., Perner, S. et al.: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, **310**: 644, 2005
12. Khalili, M., Mutton, L. N., Gurel, B. et al.: Loss of Nkx3.1 expression in bacterial prostatitis: a potential link between inflammation and neoplasia. *Am J Pathol*, **176**: 2259, 2010
13. Barbieri, C. E., Bangma, C. H., Bjartell, A. et al.: The mutational landscape of prostate cancer. *Eur Urol*, **64**: 567, 2013
14. Leitzmann, M. F., Rohrmann, S.: Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, **4**: 1, 2012
15. Hemminki, K.: Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, **30**: 143, 2012
16. Lynch, H. T., Kosoko-Lasaki, O., Leslie, S. W. et al.: Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*, **138**: 2579, 2016
17. Villarreal-Garza, C., Alvarez-Gomez, R. M., Perez-Plasencia, C. et al.: Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*, **121**: 372, 2015
18. Dennis, L. K., Dawson, D. V.: Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*, **13**: 72, 2002
19. Freedland, S. J., Hamilton, R. J., 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*, **16**: 254, 2013
20. YuPeng, L., YuXue, Z., PengFei, L. et al.: Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **24**: 1086, 2015
21. Dickerman, B. A., Markt, S. C., Koskenvuo, M. et al.: Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, **27**: 1049, 2016
22. Alexander, D. D., Bassett, J. K., Weed, D. L. et al.: Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer*, **67**: 543, 2015
23. Lippi, G., Mattiuzzi, C.: Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*, **66**: 587, 2015
24. Bylsma, L. C., Alexander, D. D.: A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*, **14**: 125, 2015
25. Kristal, A. R., Till, C., Song, X. et al.: Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **23**: 1494, 2014
26. Nyame, Y. A., Murphy, A. B., Bowen, D. K. et al.: Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, **34**: 1345, 2016
27. Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J. 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*, **301**: 39, 2009
28. Chen, P., Zhang, W., Wang, X. et al.: Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **94**: e1260, 2015
29. Moreira, D. M., Aronson, W. J., Terris, M. K. et al.: Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*, **120**: 197, 2014
30. Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M. et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, **349**: 215, 2003
31. Andriole, G. L., Bostwick, D. G., Brawley, O. W. et al.: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, **362**: 1192, 2010
32. Bettuzzi, S., Brausi, M., Rizzi, F. et al.: Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res*, **66**: 1234, 2006

Prostat Kanserinde Evreleme

49

Murat Yavuz KOPARAL, Fazlı POLAT

Kanserin organa sınırlı olma (T evresi), bölgesel lenf nodlarına yayılım gösterme (N evresi) ve uzak metastaz yapma (M evresi) özelliklerinin değerlendirilerek gruplandırılmasına evreleme denir. Prostat kanseri klinik evrelemesi digital rektal muayene (DRM), radyolojik ve nükleer tıp incelemeleriyle yapılabilmekte ancak patolojik evreleme için histopatolojik tanıya ihtiyaç bulunmaktadır. Prostat kanseri evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) klinik ve patolojik TNM sınıflandırması baz alınmaktadır (**Tablo 1**). TNM sınıflandırmasına PSA ve Gleason skor bilgisi de eklenerek 4 evre/prognostik grup oluşturulmuştur (**Tablo 2**).

Prostat kanserinde Gleason skora sistemi, Donald F. Gleason tarafından 1966 yılında tanımlanmış olup tümörün yapısal paternine dayalı bir derecelendirme sistemidir. 2005 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) konferansında modifiye edilmiş ve son olarak 2014 ISUP konferansında son dönemlerdeki çalışmaların prognostik sonuçları doğrultusunda yeni bir sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Yeni sınıflama sisteminde, morfolojik tanımlamalarda bazı değişiklikler yapılmış ve Gleason skorları 1'den 5'e kadar gruplandırılarak derecelendirilmiştir (**Tablo 3**).

Prostat kanserinde klinik evrelendirme yapıldıktan sonra PSA ve Gleason skoru/ ISUP derece-

lendirmesi ile birlikte değerlendirilerek risk grupları ortaya konur ve tedavi seçeneği risk gruplarına göre belirlenir. Prostat kanserinde yaygın olarak D'Amico risk sınıflaması kullanılmaktadır. (**Tablo 4**).

T Evreleme

Prostat kanseri lokal evrelemesi tedavi planını oluşturmada ilk basamak değerlendirmedir. Serum PSA düzeyi ile klinikopatolojik tümör evresi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Lokal evrelemede organa sınırlı hastalık (T1-T2) ile ekstraprostatik hastalığın (T3-T4) ayrımı iyi yapılmalıdır. İlk planda DRM yapılır. DRM bulgularının <%50 altında tümörün lokal evresi ile paralel olduğu ve çoğunlukla daha düşük evrelendirme yapıldığı saptanmıştır. Bu yüzden eğer tedavi planını değiştirecekse radyolojik görüntülemeler de kullanılarak daha ayrıntılı lokal evrelendirme yapılmalıdır. Konvansiyonel transrektal ultrasonografi (TRUSG) tek başına kullanıldığında organa sınırlı hastalığı tahmin etmede DRM'ye üstünlüğü olmamakla beraber kombine olarak kullanıldıklarında ekstraprostatik hastalığı tahmin etmedeki doğrulukları artmaktadır. 3 boyutlu TRUSG, renkli Doppler ultrasonografi ve ultrasonografik kontrast ajanları lokal evrelemeye yardımcı olabilseler de uygulayıcı bağımlı olması ve T2-T3 hastalık arasındaki ayırı-

TABLO 1. AJCC prostat kanserinde klinik ve patolojik TNM sınıflandırması

PRİMER TÜMÖR (T EVRESİ) KLİNİK	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
T1	Klinik olarak saptanamayan, görüntülemeyen veya palpe edilemeyen tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun ≤%5 insidental olarak histolojik tumor saptanması
T1b	Rezeke edilen dokunun >%5 insidental olarak histolojik tumor saptanması
T1c	İğne biyopsisinde tümör saptanması ¹
T2	Prostata sınırlı tümör
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını kapsayan tümör
T2b	Yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör
T2c	Her iki lobu kapsayan tümör
T3	Prostat kapsülünü aşmış tümör ²
T3a	Tek veya çift taraflı ekstrakapsüler yayılım
T3b	Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar, pelvik duvar) yayılmış
PRİMER TÜMÖR (T EVRESİ) PATOLOJİK ³	
pT2	Organa sınırlı
pT2a	Tek taraflı, bir tarafın yarısını veya daha azını kapsayan tümör
pT2b	Tek taraflı, bir tarafın yarısından fazlasını kapsayan tümör
pT2c	Bilateral tutulum
pT3	Ekstraprostatik yayılım
pT3a	Ekstraprostatik yayılım ya da mesane boynu mikroskobik tutulumu ⁴
pT3b	Seminal vezikül tutulumu
pT4	Mesane ve rektumun tutulumu
BÖLGESEL LENF NODLARI (N EVRESİ) KLİNİK	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nod(ları) metastazı var
BÖLGESEL LENF NODLARI (N EVRESİ) PATOLOJİK	
pNX	Bölgesel nodlar örneklenmedi
pN0	Pozitif bölgesel nod yok
pN1	Bölgesel nod(larda) metastaz var
UZAK METASTAZ (M EVRESİ)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut
M1a	Bölgesel olmayan lenf nod(ları)
M1b	Kemik(ler)
M1c	Diğer bölge(ler) ⁵

¹ Tümör tek veya her iki lobda, palpasyon veya görüntüleme ile saptanamamış sadece iğne biyopsisi ile saptanmışsa T1c olarak sınıflandırılır.

² Prostatik apeks invazyonu ve kapsül içersine (ötesine değil) invazyon T3 değil T2 olarak sınıflandırılır.

³ Patolojik T1 sınıflaması yoktur.

⁴ Cerrahi sınır pozitifliği R1 göstergesi (rezidüel mikroskobik hastalık) ile belirtilmelidir.

⁵ Birden fazla metastaz tarafı olduğunda, en ileri kategori olarak M1c kullanılmalıdır.

TABLO 2. AJCC prostat kanserinde evrelendirme / prognostik gruplar

Gruplar	T	N	M	PSA	Gleason Skor
I	T1a-c	N0	M0	<10ng/dl	≤6
	T2a	N0	M0	<10ng/dl	≤6
	T1-2a	N0	M0	Bilinmiyor	Bilinmiyor
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	>10<20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	<7
	T2b	N0	M0	<20	<7
	T2b	N0	M0	Bilinmiyor	Herhangi Gleason
IIIB	T2c	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	≥20	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	Herhangi PSA	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
IV	T4	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi PSA	Herhangi Gleason

TABLO 3. Prostat kanseri ISUP 2014 sınıflaması

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

mı yeterli düzeyde yapamamaları nedeniyle rutin kullanımları önerilmemektedir. Multiparametrik magnetic rezonans görüntüleme (mpMRG) T3 hastalığın tespitinde yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür. Yaygın, periprostatik yağ dokuya uzanan ekstraprostatik hastalığın tespitinde duyarlılığı yükselmekte ancak mikroskobik ekstraprostatik hastalığın tespitinde yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden düşük riskli hastalarda lokal evrelendirme amacıyla kullanımı önerilmemektedir.

TABLO 4. Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflandırması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA<10ng/ml ve Gle Skor <7 (ISUP Grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20ng/ml veya Gle Skor 7 (ISUP Grade 2/3) veya cT2b	PSA > 20ng/ml veya Gle Skor >7 (ISUP Grade 4/5) veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gle Skorları (Herhangi ISUP Grade) cT3-4 veya cN+
	Lokalize Hastalık		Lokali İleri Hastalık

TABLO 5. Güncel Kılavuzların Prostat Kanseri Evrelendirmesi ile İlgili Önerileri

NCCN	EAU	ESMO
<p>Herhangi birisinin varlığında kemik sintigrafisi yapılmalıdır.</p> <ul style="list-style-type: none"> T1 ve PSA > 20 ng/ml T2 ve PSA >10 ng/ml Gleason Skor ≥ 8 T3, T4 Kemik ağrısı varlığı <p>Herhangi birisinin varlığında pelvik BT veya MRG yapılmalıdır.</p> <ul style="list-style-type: none"> T3-T4 T1-T2 ve nomogramda >%10 lenf nodu tutulumu 	<ul style="list-style-type: none"> Tüm risk gruplarında abdomen-pelvik BT ve TRUSG local evreleme amacıyla kullanılmamalıdır. Düşük-Riskli Lokalize Hastalık <ul style="list-style-type: none"> Evreleme için ek görüntüleme kullanılmamalıdır. Orta-Riskli Hastalık <ul style="list-style-type: none"> Predominant Gleason patern 4 (ISUP Grade 3) varlığında abdomen-pelvik BT ve kemik sintigrafisi ile metastaz taraması yapılmalı Predominant Gleason patern 4 (ISUP Grade 3) varlığında mpMRG ile local evreleme yapılmalı Yüksek Riskli Lokalize/Lokal İleri Hastalık <ul style="list-style-type: none"> Lokal evreleme için mpMRG yapılmalı Abdomen-pelvik BT ve kemik sintigrafisi ile metastaz taraması yapılmalı 	<ul style="list-style-type: none"> Orta ya da yüksek risk grubundaki hastalarda BT, MRG, PET/BT veya pelvik nodal diseksiyon ile nodal evreleme yapılmalıdır. Orta ya da yüksek risk grubundaki hastalarda kemik sintigrafisi, torakoabdominal BT, tüm vücut MRG ya da PET/BT ile metastaz evrelemesi yapılmalıdır.

N Evreleme

Nodal evrelendirme tedavi planını değiştireceği düşünülüyorsa yapılmalıdır. Yüksek PSA düzeyi, cT2-T3b evre, biyopside kötü diferansiyasyon, perinöral invazyon ve primer Gleason 4 patern varlığı artmış nodal metastaz riski ile ilişkili bulunmuştur. Nodal metastaz riskini belirlemede nomogramlar ve Partin tablosu kullanılabilir. Radyolojik olarak nodal invazyon varlığı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile lenf nodunun çapı ve morfolojisi kullanılarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntemle mikroskobik invazyon varlığı ortaya konamadığı için nodal evrelendirmede abdominal BT ve MRG'nin duyarlılığı oldukça düşüktür. Bu yüzden düşük riskli hastalarda nodal evrelendirme için BT ve MRG kullanımı önerilmemektedir. Kolin pozitron emisyon tomografisi /bilgisayarlı tomografi (PET/BT), nodal metastazları saptamada özgüllüğü iyi olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür ve evrelendirmede ön sıralarda yeri yoktur. Prostat spesifik membran antijen

PET-BT (PSMA PET-BT) tanı aşamasında kullanımı araştırma aşamasındadır.

M Evreleme

Prostat kanseri uzak metastazını ilk olarak ve sıklıkla kemiklere yaptığından, M evrelendirmesi yapılırken geleneksel olarak kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Pozitif kemik sintigrafisi bulgularının yüksek PSA, tümör klinik evresi ve yüksek Gleason skor ile ilişkili olduğu; primer Gleason 4 paterninin, nodal metastaz riskinde olduğu gibi pozitif kemik sintigrafisi açısından da anlamlı prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. Kemik sintigrafisi pozitifliğinin düşük riskli hastalarda %1 in altında olduğu saptanmıştır, bu yüzden düşük riskli grupta uzak metastaz inceleme önerilmemektedir.

Negatif prediktif değeri %87-100 olmasına rağmen kemik sintigrafisi prostat kanser metastazını saptamada düşük özgüllüğe sahiptir bu yüzden şüpheli kemik sintigrafisi bulgularında ek görüntüleme yöntemi kullanılmalıdır. 18F – flüoride

PET- BT, kemik sintigrafisine göre benzer duyarlılık ve daha yüksek özgüllüğe sahip olsa da, kolin PET- BT gibi lenf nodu metastazlarını saptayamamakta ve kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında maliyet etkin olmadığı görülmektedir. Tüm vücut mpMRG, kemik sintigrafisine ve kolin PET-BT'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olsa da, kolin PET-BT kemik metastazlarını saptamada hala en yüksek özgüllüğe sahip tanı yöntemidir.

Prostat kanser evrelendirmesi ile ilgili güncel kılavuz önerileri **Tablo 5'de** belirtilmiştir.

European Association of Urology (EAU) ve European Society of Medical Oncology (ESMO) kılavuzlarında risk sınıflaması yapılırken D'Amico sistemi kullanılırken, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre risk grupları çok düşük, düşük, orta, yüksek, çok yüksek ve metastatik olarak 6 sınıfa ayrılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-37.
2. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
3. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125-8.
4. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42.
5. 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.
6. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
7. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol.* 1990;143(4):747-52.
8. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986;136(6):1228-30.
9. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1998;160(5):1722-6.
10. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013;111(1):22-9.
11. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-29.
12. Parker C, Gillissen S, Horwich A, Committee EG. appendix 8: Prostate cancer: eUpdate published online September 2016 (<http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers>). *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v146-v7.
13. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Castle EP, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(12):1534-61.

Prostat Kanseri Lokalize Hastalıkta Tedavi

50

Murat KESKE, Abdullah Erdem CANDA

- 1) Yerleşmiş Tedaviler:
 - Radikal Prostatektomi
 - Radyoterapi
- 2) Diğer Tedaviler:
 - Aktif izlem
 - Primer hormonal tedavi
 - Krioablasyon
 - Radyofrekans ablasyonu
 - Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU)

KONSERVATİF TEDAVİ

Aktif izlem veya Bekle gör

Bekle gör (Watchful waiting):

Ertelenmiş yada semptomatik tedavi olarak bilinir. Hastalık ile ilgili semptom meydana getiren lokal veya sistemik progresyon bulguları ortaya çıkana kadar hastayı konservatif olarak izlemeye dayanır (1). Yaşam beklentisi kısa, yaşlı, agresif olmayan tümörlerde uygulanabilir.

TABLO 1. Aktif izlem ve bekle gör stratejisi farkları, PRM: Parmakla rektal muayene, PSA: Prostat spesifik anti-jen, mpMRI: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (1).

	Aktif İzlem	Bekle gör
Tedavi amacı	Küratif	Palyatif
İzlem	Önce tanımlanmış şekilde	Hastaya özgü
Kullanılan araçlar	PRM, PSA, rebiyopsi, mpMRI	Belirli değil
Yaşam beklentisi	>10 yıl	<10 yıl
Amaç	Surveyden ödün vermeksizin tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmak	Tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmak
Öneriler	Sadece Düşük riskli hastalara	Tüm evredeki hastalara uygulanabilir

Aktif izlem (Active Surveillance):

Aktif izlem primer tedavinin kanserin progresyonunu gösteren biyokimyasal ve histolojik belirtiler ortaya çıkıncaya kadar ertelenmesidir (2).

Aktif izlem uygulanabilecek hastalar; klinik evre T1-2a, PSA<10ng/ml, biyopsi gleason skoru ≤6, 2 kor altında tutulum, korun %50 sinden azında tutulum (1).

Aktif izlem sırasında biyopside gleason paterni 4 yada 5 varsa, ikiden fazla kor tutulmuşsa, bir korda %50 den fazla tutulum varsa küratif tedavi planlanmalıdır. Hasta isteği (anksiyete nedeni) de küratif tedaviye geçilmesini gerektirmektedir.

Aktif izlemdeki hastaların parmakla rektal muayene (PRM) ve PSA testi ile her 3-6 ayda bir, prostat biyopsisi ile her 1-2 yılda bir değerlendirilmeleri gerekmektedir (3).

RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Radikal prostatektomi prostat kanseri için uygulanan ilk tedavi yöntemidir ve 100 yılı aşkın süredir uygulanmaktadır (4). Üretra ile mesane arasındaki tüm prostat dokusunun seminal veziküller ile birlikte negatif cerrahi sınır elde edilecek şekilde eksize edilmesidir, hasta risk durumuna göre operasyona bilateral pelvik lenfadenektomi eklenebilir (1). Radikal prostatektominin amacı hastalık eradikasyonu yanında kontinans ve potensin de korunmasına dayanır (5). Artan yaş ile birlikte prostat kanseri dışında nedenlerle ölüm de arttığı için radikal prostatektomi 10 yılı aşkın yaşam beklentisi olan hastalara uygulanmalıdır.

Günümüzde lokalize prostat kanseri için beklenen gör yöntemi ile kıyaslandığında genel ve kansere özgü sağkalım avantajı sağlayan tek tedavi yöntemi radikal prostatektomidir (1).

Cerrahi Yaklaşımlar

Perineal anatomiye iyi bilen cerrahlar için total perineal prostatektomi iyi bir seçenektir. Perineal yaklaşımda kan kaybı ve operasyon süresi, retropubik yaklaşıma göre daha azdır. Dezavantajları ise pelvik lenfadenektominin bu insizyonla mümkün olmaması, rektal yaralanma oranının yüksek

oluşu ve diğer yaklaşımlarda karşılaşılmayan ve nadir de olsa fekal inkontinans görülebilmesidir.

Retropubik yaklaşım cerrahi anatomisinin iyi bilinmesi, pozitif cerrahi sınır oranlarının düşüklüğü, pelvik lenfadenektomi ve sinir koruyucu cerrahi imkanı olması, rektal yaralanma ve fekal inkontinans oranlarının düşük olması nedeniyle ürologlar tarafından tercih edilmektedir.

Laparoskopik yaklaşım, radikal prostatektomi cerrahi prosedürleri arasında en zor olandır. Standart açık cerrahiye göre kanama ve ağrının daha az, görüntünün daha iyi ve iyileşme süresinin daha kısa olduğu ileri sürülmektedir. Laparoskopik cerrahide hemostaz sütürleri ve klipleri koymak daha zor olduğu için nörovasküler demette termal hasar oluşturmadan hemostaz yapmak zordur. Rektal, üretral, vasküler yaralanmalar ve anastomoz kaçakları Laparoskopik radikal prostatektomi (LRP)de daha fazla görülür.(6)

LRP tecrübeli bir cerrah tarafından yapıldığında inkontinans ve anastomoz darlığı oranları açık cerrahi ile benzerdir (3).

Robotik cerrahi (RARP) ABD'de gün geçtikçe yaygınlaşarak lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standart olan radikal retropubik prostatektomi'nin (RRP) yerini almaktadır. Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde de hızla kullanımı yaygınlaşmaktadır (1). Özellikle sütür atma ve vezikoüretral anastomoz sırasındaki teknik kolaylıkları, üç boyutlu görüntü sağlaması RARP nin LRP'ye olan avantajlarıdır.

Radikal prostatektomi sırasında cerrah nörovasküler demete kalıcı zarar vermeden prostati çıkarabilmesi için doğru planda diseksiyon yapmalı, prostatin içine girmemeli, daha da kötüsü prostatin bir parçasını içeride bırakmamalıdır (3).

Cerrahi Teknik

Radikal retropubik Cerrahi Basamakları aşağıdaki gibidir:

1. Pelvik lenfadenektomi (metastaz riski düşük olan hastalarda opsiyoneldir)
2. Endopelvik fasyanın açılması ve puboprostatik ligamanların bir kısmının kesilmesi

3. Santorini dorsal ven plexusunun bağlanması ve kesilmesi
4. Üretranın prostat apeksinden ayrılması ve kesilmesi
5. Prostatın nörovasküler demetten ayrılması
6. Prostat pediküllerinin bağlanması ve kesilmesi
7. Mesane boynunun kesilmesi ve rekonstrüksiyonu
8. Veziküla seminalislerin ve vaz deferenslerin ampullasının diseksiyonu
9. Vezikoüretal anastomoz yapılması

Düşük riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi

Düşük riskli hastalıkta klinik progresyon, yan etkiler ve potansiyel sağkalım avantajı baz alınarak radikal cerrahi kararı verilmelidir. Klinik anlamsız prostat ca olarak görülen hastalarda aktif izlem tercihi daha doğru olacaktır. Pelvik lenf nodu diseksiyonu metastaz ihtimali %5 in altında olduğundan bu hasta grubunda gerekli değildir.(7)

Orta riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi

Küratif tedavi olmaksızın izlemin orta riskli prostat kanseri grubunda 10 ve 15 yıllık kanser spesifik mortalite oranları sırasıyla %13 ve %19.6 olarak bulunmuştur.(8) Orta riskli grupta pozitif lenf nodu olma ihtimali %3.7-20.1 arasındadır. Pelvik lenf nodu diseksiyonu pelvik lenf nodu tutulum ihtimali %5 in üzerine çıktığında yapılmalıdır. (7). Bunun dışındaki hastalarda pelvik lenf nodu diseksiyonu atlanabilir.

Yüksek riskli ve lokal ileri evre prostat kanserinde radikal prostatektomi

Yüksek riskli prostat ca hastaları PSA relapsı, sekonder tedavi, metastatik hastalık ve ölüm açısından daha yüksek risk grubunda yer alan hastalardan oluşur. Ancak tüm yüksek riskli prostat kanseri hastaları tek tip değildir ve radikal prostatektomi sonrası hepsi kötü prognozlu değildir. Tedavisiz takip edildiğinde yüksek riskli prostat kanserinin 10 ve 15 yıllık prostat kanseri spesifik mortalite oranları sırasıyla %28.8 ve %35.5 tir.(8)

Gleason skor 8-10

Gleason skoru 8-10 olan hastalarda organa sınırlı hastalık ihtimali %26-31 arasındadır. Histopatolojik olarak yüksek dereceli tümörler radikal prostatektomi sonrası iyi prognoza sahiptir. Biyopsi ile radikal prostatektomi materyali arasında yüksek downgrading oranları mevcuttur.(11) Muhtemelen bu hastalar küratif cerrahiden en fazla fayda sağlananlardır.

Prostat spesifik antijen > 20 ng/mL

D'Amico ve ark PSA seviyesi > 20 ng/mL olan hastalarda 5 yıl içinde PSA relapsının %50 olduğunu göstermişlerdir.(12) PSA > 20 ng/mL olan ve multimodal tedavi ile cerrahi geçirmiş hastalarda 5,10 ve 15 yıllık biyokimyasal relaps olmadan yaşam yaklaşık %40-63, %25-48 ve %25 olarak bulunmuştur. 5,10 ve 15 yıllık kanser spesifik sağkalım oranları ise %93-97, %83-91 ve %71-78 olarak saptanmıştır.

TABLO 2. Organ sınırlı hastalıkta radikal prostatektominin onkolojik sonuçları

Çalışma	Operasyon yılı	Ortalama takip süresi	Risk sınıfı	12 yıllık kansere özgü sağkalım	18 yıllık kansere özgü sağkalım
Bill-Axelsson ve ark, 2014 (9)	1989-1999	160	Düşük orta risk		89.8 84.9
Wilt ve ark, 2012 (10)	1994-2002	120	Düşük orta risk	100 94.2	

Lokal ileri evre prostat kanserinde radikal prostatektomi

T3 hastalıkta cerrahi tedavi genellikle pozitif cerrahi sınır yüksekliği, yüksek lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz ihtimali nedeniyle genellikle düşünülmezdi. Ancak geçen yıllar içinde lokal ileri prostat kanserinde cerrahiye olan ilgi arttı. Bu hastaların %50 den fazlası multimodal tedavi almaktadır. PSA düzeyi, evre ve gleason derecesini içeren nomogramlar hastalığın klinik evresini belirlemede kullanılabilir ayrıca hasta seçiminde de yardımcıdır.(13) Deneyimli merkezlerde çoğu vakada kontinansın korunduğu bildirilmiş ayrıca bazı vakalarda da potens de korunabilmiştir.(14)

Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar: Hemoraji, rektal vasküler, üretral veya sinir yaralanmaları, idrar kaçakları veya idrar fistülü, tromboembolik ve kardiyovasküler olaylar, idrar yolu enfeksiyonları, lenfosel veya yara yeri problemleridir.

Geç komplikasyonlar: En yaygın geç komplikasyonlar erektil disfonksiyon, üriner inkontinans, üretral darlık ve inguinal hernidir.

Postoperatif Bakım

İdrar sondası veziko-üreteral anastomozoun gerginliğine ve sağlamlığına bağlı olmak üzere ameliyat sonrası 3-21 gün arasında çekilebilir.

Sonda çekimi sonrası Kegel egzersizlerine başlanmalıdır. İdrar kontrolü tam oluncaya dek koruyucu bir ped kullanılır.

Ameliyat sonrası 1. ayda serum PSA seviyesi ölçülemeyecek seviyede olmalıdır.

RADYOTERAPİ

Eksternal radyoterapi, gama radyasyon ışınlarının genellikle fotonların değişik alanlardan direkt olarak prostat ve çevre dokulara verilmesiyle yapılır. Mesane ve rektumda radyasyon hasarını en aza indirmek için, radyasyon ışınlarını prostat üzerine odaklayan bir bilgisayar içeren 3-boyutlu konformal radyoterapi geliştirilmiştir (3D-CRT) (15). 3D-CRT'nin daha gelişmiş formu olan, yoğunluğu ayarlanmış radyasyon tedavisi (IMRT) ile geometrik olarak ulaşılması zor bölgelere yeterli miktarda radyasyon verilebilmektedir (16).

TABLO 3. RRP, RARP ve LRP 'nin intraoperatif ve perioperatif komplikasyonları

Komplikasyonlar	RARP(%)	LRP(%)	RRP(%)
Mesane boyun darlığı	1.0	2.1	4.9
Anastomoz kaçağı	1.0	4.4	3.3
Enfeksiyon	0.8	1.1	4.8
Organ yaralanması	0.4	2.9	0.8
İleus	1.1	2.4	0.3
Derin ven trombozu	0.6	0.2	1.4
Clavien sınıflama	RARP(%)	LRP(%)	RRP(%)
Clavien 1	2.1	4.1	4.2
Clavien 2	3.9	7.2	17.5
Clavien 3a	0.5	2.3	1.8
Clavien 3b	0.9	3.6	2.5
Clavien 4a	0.6	0.8	2.1
Clavien 5	<0.1	0.2	0.2

RRP:Radikal retropubik prostatektomi, LRP: Laparoskopik radikal prostatektomi, RARP: Robotik radikal prostatektomi (1).

Radyasyon dozu

Düşük risk grubu hastalar (cT1-2a, Gleason≤6, PSA<10) 70-72 Gy

Orta riskli hastalar (cT2b, Gleason 7, PSA 10-20 arası) 75-76 Gy

Yüksek riskli hastalar (cT2c, Gleason>7, PSA >20) 80Gy ve üstü

Uzun dönem hormonoterapi ve eksternal radyoterapi kombinasyonu genellikle lokal ileri hastalığı olan veya lokalize yüksek riskli hastalarda tavsiye edilmektedir. Lokalize hastalığı olan orta risk grubundaki hastalara genellikle kısa dönem (6 aylık) hormon tedavisi önerilmektedir (17).

Hipofraksiyon (HFX)

Radyobiyojide, lineer kuadratik model, doz-yanıt ilişkisini tanımlamak için alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki katsayı kullanır. Klinik uygulamada, bu katsayılar, farklı fraksiyonasyon şemalarının etkisini hesaplamak için kullanılır. Fraksiyone RT, normal doku ve tümör dokusunun DNA onarım kapasitesindeki farklılıkları kullanır. Birçok tümör de dahil olmak üzere hızla büyüyen dokuda, hücrelerin fotondan kaynaklanan DNA hasarını onarmak için zamanı azdır. α/β oranı tipik olarak 10 Gy civarındadır. Aksine, düşük hücre yenilenmesi olan doku, ışın fraksiyonları arasında onarım için iyi bir fırsata sahiptir. Bu tür dokularda α/β oranı 3 Gy veya daha düşüktür. Düşük α/β oranlarına sahip yavaş ilerleyen hücreler, fraksiyon başına artan bir doza çok duyarlıdır.(18) Doğru α/β oranı hala tartışılmaktadır. 14000'den fazla hastanın yer aldığı 25 çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde prostat kanseri yavaş büyümesinden dolayı yaklaşık 1.5 Gy α/β oranına sahiptir. Bu değeri varsayarsak, hipofraksiyone RT geleneksel fraksiyonlara (1.8 - 2 Gy) göre daha etkili olabilir.(19) Radyobiyojik özelliklerinin ötesinde, hipofraksiyon (HFX) hasta konforunu artırabilir ve maliyetleri düşürebilir. Bununla birlikte, bu tedavinin genitoüriner ve rektal toksisitesi ile ilgili endişeler vardır ve uzun vadeli yan etkiler henüz bilinmemektedir.

Radyasyon yan etkileri

Radyasyon tedavisinin temel yan etkileri mesane, rektum, çizgili sfinkter kası ve üretradaki mikrovasküler hasar ile ilgilidir.

Hastaların 1/3 ünde proktit ve sistit akut semptom olarak başlar ve tedavi tamamlandıktan sonra kaybolur. Hastaların %5-10 kısmında; iritabl kolon sendromu ve aralıklı rektal kanama veya mesane iritabilitesi ve aralıklı gros hematüri gibi kalıcı semptomlar oluşabilir. RT alan prostat kanserli hastaların yaklaşık yarısında erektil disfonksiyon (ED) gelişir. ED nedeni kavernoöz sinir damarlarında ve kavernoöz cismin kendisinde meydana gelen hasarlardır. Genellikle tedavi bitiminden 1 yıl sonra başlar.

RT sonrası tedavi başarısı veya başarısızlığının hedef noktaları:

Radyoterapi sonrası PSA düzeyi 2-3 yıl içinde giderek azalır. Bu nedenle PSA düzeyi nadir seviyeye ulaşana kadar 6 ay aralarla izlenir. Amerikan Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (Astro)'nin biyokimyasal rekürrens tanısı altı ay aralarla ölçülen PSA değerlerinde peşpeşe 3 kez PSA'nın yükseldiğinin gösterilmesi ile konur ve progresyonun başlangıç zamanı olarak nadir PSA değeri ile ilk yükselmenin tespit edildiği tarihin ortası alınır.

Phoenix tanımına göre tedaviye başarısız demek için PSA seviyesinin 2 mg/ml'ye yükselmesi gerekir.

Lenf nodu radyoterapisi

Klinik N0 prostat kanserinde profilaktik lenf nodu radyoterapisi (Tahmini cN0) Profilaktik tüm pelvis radyoterapisinin yüksek riskli hastalarda faydası randomize kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir. Pelvik veya sadece prostata RT ile tedavi edilen hastalarda PFS'de fark yoktur. Pelvik lenfadenektomi pelvik lenf nodu radyoterapisinden fayda görecektir hastaların seçiminde faydalı olabilir. Pelvik lenfadenektomi sonuçları özellikle genç hastalarda radyasyon dozu ve androjen baskılama tedavisi süresi konusunda radyasyon onkologlarına bilgi verir.

Proton tedavisi (PBT)

Proton tedavisi (PBT) radyasyon onkolojisi alanında yeni bir teknolojidir. Belirli bir tümörde üstün bir doz birikimi sağlayabilmesi ve çevre normal dokulara daha az radyasyon dozu uygulanmasını

sağlaması gibi fiziksel özelliklere sahip PT, doğal bir geometrik avantaj sağlamaktadır. Işının distal kenarında keskin doz düşüşünün yanı sıra daha düşük giriş dozları fotonlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek uyumluluk sağlamaktadır. Proton ışınının ana dezavantajı, özellikle tedavi sırasında fraksiyonlar arasında ve fraksiyon içinde değişiklikler olması halinde farklı yoğunluklarda dokuları tedavi ederken ortaya çıkan belirsizlikler ve daha kötü lateral doz düşüşüdür.

BRAKİTERAPİ

Brakiterapi; çevre dokular mesane ve rektum korunarak direkt prostat içine bazen de çevre dokuya transrektal ultrasonografi eşliğinde radyoaktif kaynaklar (çekirdekler ve iğneler) yerleştirilerek tümöre yüksek doz verilmesine dayanan bir tedavi yöntemidir.

Brakiterapi büyük hacimli ve yüksek riskli prostat kanseri tedavisinde nadiren kullanılır, bu tür agresif tümürlü hastaların tedavisinde 3D-CRT tercih edilir.

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan RT:

Patoloji sonucu beklenenden kötü gelen prostat kanserli hastalar, adjuvan tedaviden fayda görebilir. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi vermeden önce yaranın tam olarak iyileşmesi ve üriner kontinansın dönmesi için 3-4 ay beklenmesi tavsiye edilir.

Adjuvan radyoterapiden en fazla fayda gören hastalar, seminal vezikül veya lenf nodu metastazı olmaksızın, pozitif cerrahi sınır veya ekstraprostatik yayılımı olan hastalardır. Fakat, ekstrakapsüler yayılımı veya pozitif cerrahi sınırı olan ve radyoterapi almayan hastaların tümünde tümör rekürrensi görülmesi beklenmez. Bununla beraber seminal vezikül veya lenf nodu tutulumu olan bazı hastalar adjuvan radyoterapiden fayda görebilir (20).

Küratif tedaviler sonrası nüks tedavisi

Lokal nüks ile uzak metastaz (+/- lokal) ayrımı yapmak gereklidir. Kötü diferansiye tümör, erken PSA relapsın ve kısa PSA ikiye katlanma süresi uzak nüks göstergeleridir (1).

Bazı hastalarda PSA yükselmesinin temel nedeni sadece cerrahi sonrası geride bırakılmış benign prostat dokusu olmasına rağmen, radikal prostatektomi sonrası tespit edilebilir PSA (>1 ng/ml)' ya sahip olan hastalarda genellikle rezidü kanser vardır. Benign doku kalan hastalarda PSA yükselmesi daha yavaş olmaktadır (3).

Biyokimyasal nüks olan hastalarda kemik taraması ve abdomen BT sadece PSA>10 ng/ml olan veya yüksek PSA hareketleri olan (PSA yarılanma zamanı <6 ay veya PSA velositesi>0,5 ng/ml/ay) veya kemik tutulumuna bağlı semptomları olan hastalara yapılmalıdır.

PSA'nın saptanabilir düzeylere yükseldiği hastaların en azından prostat yatağına kurtarma radyoterapi uygulanmalıdır. Kurtarma radyoterapinin dozu en az 66 Gy olmalı ve erken dönemde verilmelidir (PSA<0,5 ng/ml) (21).

DİĞER TEDAVİLER

Primer hormon Tedavisi

Primer androjen deprivasyon tedavisi komorbiditesi nedeniyle küratif tedavi verilemeyen veya küratif tedaviyi tercih etmeyen hastalar için uygun olabilir.

Kriyoablasyon

Prostat dokusunun dondurularak yok edilmesidir. Kriyoterapinin potansiyel avantajları minimal invaziv olması, radyasyona maruz kalınmaması veya cerrahi risk olmaması, tedavinin tekrarlanabilir olması ve potensi korumanın mümkün (fakat kavernoöz sinir ısıtılanlarda bile nadiren korunur) olması olarak sayılabilir (3).

Radyofrekans ablasyon

Prostat dokusunu 38 derecenin üstüne kadar ısıtmak, dokuda non-selektif yıkım yapar, prostatın daha az ısıtıldığı ve hipertermi olarak adlandırılan durumda ise kanser hücrelerinin selektif olarak öldüğü düşünülmektedir.

Bu tedavi yöntemlerinin kanser kontrolü ve komplikasyonlarla ilgili uzun dönem sonuçları belli değildir.

Yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU)

Akustik enerji, ultrasonik odaklama ile birlikte prostat içinde ısı oluşturmak için kullanılabilir, böylece fokal lezyonlar veya tüm prostat ablasyonu gerçekleşir.

HIFU çalışma mekanizması; ultrason dalgalarıyla doku arasındaki ilişkiye bağlı olarak koagülasyon ısısının oluşturulması, yüksek basınç, kavitasyon kabarcıkları ve sonunda koagülasyon nekrozu ile dokuyu yıkan serbest kimyasal radikallerin oluşması şeklindedir. Nekroz ve kavitasyon için günler, bazen de aylar gerekebilir. HIFU enerjisi noniyonizedir ve gerekirse tekrarlanabilir.

Tedavi genel yada spinal anestezi altında, prostat volümüne bağlı olarak 1-4 saat arasında yapılır. Bu tedavide prostat hacmi 40cc'nin üzerinde olmamalıdır. Hastaların çoğuna birkaç gün üretral kateter yada suprapubik kateterizasyon gerekir.

HIFU genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkisi akut üriner retansiyondur (%20). Diğer potansiyel yan etkiler; erektil disfonksiyon, üriner fistül, inkontinans, üretral darlık ve perineal ağrıdır.

KAYNAKLAR

1. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, et al. Wiegell Guidelines Associates: R.C.N. van den Bergh, T. van den Broeck, N.J. van Casteren, W. Everaerts, L. Marconi, P. Moldovan. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016; 170-315.
2. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stafu F, Cooperberg MR et al: Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008; 112:2664-2670.
3. William J, Catalona MD, Misop Han MD, MS. Lokalize Prostat kanserinde definitif tedavi: Genel bakış. *Campbell-Walsh Uroloji*, 11. Edisyon. Alan J. Wein, MD, PhD (Hon), FACS, Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Alan W. Partin, MD, PhD and Craig A. Peters, MD., 2016; 2771-2788
4. Young HH: The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16:315-321.
5. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*, 2005. 66: 83
6. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169:1689-1693.
7. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480.
8. Rider JR¹, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol*, 2013. 63: 88.
9. Bill-Axelsson, A., et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 370: 932
10. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 2012. 367: 203.
11. 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: 991
12. D'Amico, A.V., et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 168
13. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*, 2007. 69: 1095.
14. Loeb, S., et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2007. 69: 1170
15. Fraass BA: The development of conformal radiation therapy. *Med Phys* 1995; 22:1911-1921.
16. Burren CP¹, Wilson EM, Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. Binding properties and distribution of insulin-like growth factor binding protein-related protein 3 (IGFBP-rP3/NovH), an additional member of the IGFBP Superfamily. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1096-1103.
17. D'Amico AV¹, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299:289-295.

18. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol*, 2005. 44: 265
19. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*, 2012. 51: 963.
20. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999; 17:1155.
21. Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL, Fiorino C, Rossa A, Bertini R, et al: Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: a single institute experience of 415 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:674-683.

Prostat Kanseri Metastatik Hastalıkta Tedavi

51

Meftun ÇULPAN, Asif YILDIRIM

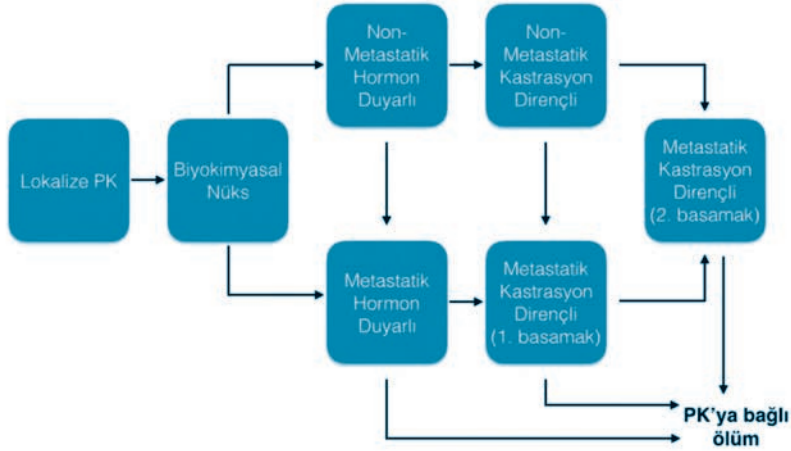
Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık yaklaşık 180.890 yeni vaka ile kutanöz kanserler dışında en sık görülen kanser olmakla birlikte, yılda 26.120 ölüm ile en sık ikinci kansere bağlı ölüm nedenidir. Bu ölümlere sebep olan ilerlemiş prostat kanserinde tedavinin dayanak noktasını, Huggins ve Hodges prostat kanserinde hormonal manipülasyonların etkinliğini gösterdiğinden beri androjen deprivasyon tedavileri oluşturmaktadır. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) küratif tedavi sonrası biyokimyasal nükste, lokal ileri evre veya metastatik hastalıkta, etkinliği kanıtlanmış standart tedavi yöntemidir. Hastaların yaklaşık %90'ı primer ADT'ye cevap vermekte, ancak hastalık 2-3 yıl içerisinde kastrasyon dirençli hale gelmektedir.

Metastatik prostat kanserinin doğal seyri

Prostat spesifik antijenin (PSA) yaygın kullanımıyla birlikte prostat kanserinin yalnızca tarama ve tanısında değil çeşitli evrelerinin tedavisinde de önemli değişiklikler olmuştur. PSA öncesi dönemde birçok hasta semptomatik, metastatik dönemde tanı alırken son zamanlarda hastaların

%5'inden azı uzak metastatik dönemde tanı almaktadır. Bugünlerde birçok hasta lokal evrede tanı almakta ve primer tedavileri yapılabilmektedir. Bu hastaların hayatı tehdit eden, metastatik prostat kanserine gidiş aşamaları olan lokal ya da biyokimyasal nüks, hormon duyarlı metastatik hastalık ve kastrasyon dirençli metastatik hastalık gibi aşamaları takip edilebilmekte ve evreye özgü tedaviler yapılabilmektedir.

Birçok hasta lokal tedaviler sonrası lokal nüks ya da uzak metastaz olmaksızın PSA nüksü göstermekte, bunun için metastaz saptanmadan ADT almakta ve PSA'nın yeniden düştüğü görülmektedir (non-metastatik hormon duyarlı prostat kanseri). Ancak uygun ADT (total testosteron < 50 ng/ml) yapılmasına rağmen hastalık bir süre sonra yeniden nüksetmekte ve PSA yükselişi görülmektedir (non-metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri). Non-metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde kabul görmüş bir tedavi henüz mevcut değildir ve yürümekte olan klinik çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Bu hastaların takiplerinde de bir süre sonra uzak metastaz gelişmekte ve hastalık metastatik kastrasyon dirençli hale gelmektedir (Şekil 1). Antonarakis ve ark. yapmış olduğu radikal prostatektomi sonrası PSA nük-



Şekil 1. Prostat kanseri klinik evreleri.

sü görülen hastaların doğal seyrini inceleyen bir çalışmada 8 yıllık ortanca takipte hastaların %29,8'inde uzak metastaz geliştiği görülmüş ve metastazsız sağkalımı öngörücü bağımsız faktörlerin Gleason skoru (≤ 6 vs 7 vs 8-10) ve PSA ikilenme zamanı (PSADT) (< 3 vs 3-8,9 vs 9-14,9 vs ≥ 15 ay) olduğu saptanmıştır.

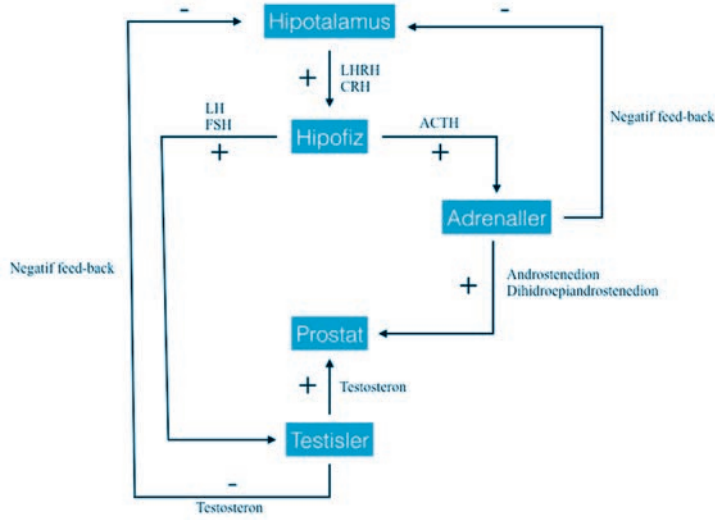
Prostatın hormonal kontrol mekanizmaları

Androjenler erkeklerde dış genitalerin ve pubertede sekonder seks karakterlerinin gelişiminde mutlak gereklidirler. Prostatın da normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için androjenlere gereksinimi olduğu ve kastrasyon sonrası prostatik epitelin atrofiye uğradığı 1840 yılından beri Hunter J.'ın yapmış olduğu çalışmalar ile bilinmektedir. Androjenlerin prostat kanserinin büyümesindeki kritik rolü ise 1941 yılında Huggins ve Hodges'in çalışmalarıyla ortaya konmuş ve bu çalışmalar kendilerine Nobel ödülünü kazandırmıştır. Testosteronun yine prostat kanseri oluşumdaki etkisi puberte öncesi testis fonksiyonları olmayan erkeklerde prostat kanserinin görülmemesi ile anlaşılabilir. Erkek fizyolojisi ve prostat kanserinin patofizyolojisinde bu kadar önemli bir yere sahip olan testosteronun %90-95 kadarı testislerden,

%5-10 kadarı ise adrenalardan dolaşıma salınır. Testosteron sekresyonu hipotalamus ve ön hipofiz kontrolündedir. Hipotalamustan pulsatil olarak salınan luteinizan hormon salgılayan hormon (LHRH) ve kortikotropin salgılayan hormon (CRH), ön hipofizi etkileyerek luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına neden olur. LH testislerden testosteron salınımını uyarırken, ACTH adrenalardan androstenedion, dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve dihidroepiandrostenedion (DHEAS) salınımını uyarır. Testislerden LH uyarısı ile üretilen testosteron, 5- α redüktaz enzimi ile prostat içerisinde testosterondan çok daha potent olan dihidrotestosterona (DHT) çevrilir. DHT ise androjen reseptörleri yardımıyla hücre çekirdeğine girer ve mRNA üzerinden protein sentezi ve hücre gelişimine katkı sağlar. Dolaşımdaki testosteron ise aromataz enzimleri ile östrojenlere çevrilerek, diğer androjenlerle de birlikte hipotalamusa negatif feed-back etki gösterir ve LH salınımını baskılar (Şekil-2).

Metastatik prostat kanserinde hormonal tedavi seçenekleri

Serum testosteron düzeylerinin kastre düzeylere indirilmesiyle yapılan ADT, kastrasyon duyarlı me-



Şekil 2. Hipotalamo-hipofizer gonadal aks.

tastatik prostat kanserinin sistemik tedavisinde başvurulacak ilk yöntemdir. ADT cerrahi (bilateral orşiektomi) ya da medikal (LHRH agonist ya da antagonistleri) kastrasyon ile yapılabilmektedir. Kastre serum testosteron düzeyi olarak son 40 yılda 50 ng/dl sınır değeri olarak kabul edilirken yapılan son çalışmalarda kastrasyon için altın standart kabul edilen bilateral orşiektomi sonrası ortalama serum testosteron düzeyleri 15 ng/dl olarak saptanmış ve bu yüzden 20 ng/dl sınırının klinik olarak daha iyi sonuç vereceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda da 20 ng/dl sınır değerinin 50 ng/dl'ye göre klinik olarak daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Ancak yine de klinik çalışmalarda sınır değeri olarak hala <50 ng/dl eşik değeri olarak kullanılmaktadır.

Bazı vakalarda ise adrenallerden üretilen androjenlerin de baskılanması amacıyla kastrasyon ile birlikte androjenlerin hedef organdaki etkilerini engelleyen anti-androjenler kullanılabilmektedir. Hipotalamus üzerine negatif feed-back etkileri nedeniyle bir süre kullanılmış olan östrojenler kalp hastalıkları ve inme gibi tromboembolik yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

Prognostik Faktörler

Yeni tanı almış metastatik hastalığı olan prostat kanseri hastalarında medyan sağkalım yaklaşık 42 aydır ancak metastatik prostat kanserinin oldukça heterojen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Bu yüzden sağkalımı öngörebilmek adına bir takım prognostik faktörler belirlenmiştir. Bunlardan en önemlileri kemik metastazlarının sayısı, lokalizasyonu ve organ metastazlarının varlığıdır. Bunların dışında Gleason skoru, hastanın performans durumu, ilk PSA ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyi kullanılacak prognostik faktörlerdendir (Tablo 1).

TABLO 1. Metastatik prostat kanserinde prognostik faktörler

Kemik metastazlarının sayısı
Kemik metastazlarının lokalizasyonu
Organ metastazlarının varlığı
Gleason skoru
Hastanın performans durumu
İlk PSA
Alkalen fosfataz düzeyi

Son yıllarda yapılan bir çalışmada ADT sonrası 7. ayda bakılan PSA düzeyleri prognostik grup belirlemek amacıyla kullanılmış ve PSA <2 ng/ml olan grupta medyan sağkalım 75 ay, PSA <4 ng/ml olanlarda 44 ay ve PSA> 4 ng/ml olanlarda sadece 13 ay saptanmıştır.

Cerrahi Kastrasyon (Bilateral Orşiektomi)

Bilateral orşiektomi hızlı, basit ve ucuz bir cerrahi yöntem olup, ADT yöntemleri içerisinde halen daha altın standart yöntemdir. Total olarak yapılabileceği gibi epididim ve tunica albuginea'yı skrotumda bırakarak subkapsüler olarak da uygulanabilir. Uygun teknikle yapıldığında hem total, hem de subkapsüler orşiektominin eşit etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Cerrahi kastrasyonun en büyük avantajı işlem sonrası ilk 24 saat içerisinde serum testosteron seviyelerini kastre düzeye indirmesidir. Bu yüzden metastazlara bağlı şiddetli kemik ağrıları ve spinal kompresyon ihtimali olanlarda hızlı etkinlik için yapılması çok uygundur. Yine takip için uyumsuz hastalarda tedavinin devamlılığını garanti altına almak amacıyla uygulanabilir. Bir diğer avantajı da maliyetinin medikal kastrasyona oranla oldukça düşük olmasıdır.

Hastaların cerrahi ya da medikal kastrasyon seçiminde organ kaybının psikolojik etkilerinin oldukça önemli olduğu unutulmamalıdır. Metastatik prostat kanserli 159 hastanın dahil edildiği ve cerrahi kastrasyonun maliyet, fayda ve risklerinin anlatılarak tercihlerinin sorulduğu bir çalışmada hastaların yalnızca %22'si cerrahi kastrasyonu tercih etmiştir. Bu gibi durumlarda hastalara subkapsüler orşiektomi ya da testis protezi takılması önerilebilir. Cerrahi kastrasyonun önemli dezavantajlarından birisi de aralıklı ADT'ye olanak tanımamasıdır ve karar aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Medikal Kastrasyon

LHRH agonistleri, antagonistleri ve östrojenler medikal kastrasyon amacıyla kullanılabilirler tedavi alternatiflerindedir.

Östrojenler:

Dietilstilbestrol (DES) gibi östrojenler uzun yıllar boyunca testosteronun baskılanmasında kullanılan tek uygun farmakolojik tedavi olmasına rağmen, konjestif kalp yetmezliği (KKY), derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), miyokard infarktüsü (MI) ve inme gibi ciddi yan etkileri bulunmakta ve bu yüzden de LHRH agonist ve antagonistleri gibi tedavilerin yaygınlaşmasıyla günümüzde standart tedavi olarak kullanılmamaktadır. Östrojenlerin testosteron düşüşü üzerine etkisi birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlar prostatik epitelyum üzerine direkt sitotoksik etki, androjenlerin inaktivasyonu, hipotalamus üzerine negatif feed-back etki ile LHRH salınımının baskılanması ve testiste leydig hücrelerinin fonksiyonlarının baskılanmasıdır. Ancak primer etki hipotalamus üzerine negatif feed-back ile oluşan LHRH salınımının baskılanması ve buna bağlı testisin leydig hücrelerinde testosteron üretiminin azalması ile olur. Adrenal androjenler CRH-ACTH uyarısı ile salgılandıklarından bu androjenler üzerine etkileri yoktur.

Çalışmalarda sıklıkla kullanılmış rejim olan günlük 3 mg DES ile kastre serum testosteron düzeylerine 21-60 gün civarında ulaşılmaktadır. DES'in uzun süreli kullanımında leydig hücrelerinin testosteron üretimi üzerine olan geridönüşümsüz etkilerine bağlı olarak 3 yılı aşkın kullanımlarında DES bırakılsa dahi testosteron düzeyleri birçok hastada yeniden artmamaktadır. Optimal dozun ne olduğuna yönelik yapılan çalışmalarda günde 1 mg DES'in etkin kastrasyon sağladığına ve daha az yan etki profiline sahip olduğunu söyleyen çalışmalar olsa da tersine 1 mg/gün tedavinin etkin kastrasyon sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur ve bu yüzden genel kanı tedavinin 3 mg/gün olması gerektiği yönündedir.

Östrojenlerin yan etkilerinin sebebi oral alım sonrası karaciğerde ilk metabolize olduğunda pıhtılaşma faktörlerinin sentezini arttırmasına bağlanmıştır. Bu mekanizma göz önüne alınarak yan etkilerin azaltılması amacıyla östrojenin transdermal kullanımı denenmiş ve tüm hastalar-

da kastre serum testosteron düzeylerine ulaşıp, hastalıkta biyokimyasal gerileme görülmüştür. Yine bu çalışmada kardiyovasküler toksisitenin ve tedavi maliyetlerinin de azaltıldığı gösterilmiştir. Kadınlarda postmenopozal dönemle ilgili bilgilerden elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak östrojen tedavisinin avantajlarından birinin de prostat kanserli hastalarda da osteoporozu sebep olmayıp aksine osteoporoz üzerine koruyucu etkisinin olduğu söylenebilir.

LHRH Agonistleri

LHRH agonistleri 1982 yılında tanımlandıklarından beri ADT için kullanılan ilk seçenek tedavi alternatifleri olmuştur. Sentetik LHRH agonistleri doğal LHRH'a göre yaklaşık 100 kat daha potenttir ve reseptör afiniteleri oldukça yüksektir. Bu moleküller hipofizin gonadotropin üreten hücre reseptörlerine bağlanarak başlangıçta LH ve FSH salınımına ve bunun sonucunda da testosteronun artmasına sebep olurlar. Bu artış tedavinin 2.-3. günlerinde başlar ve yaklaşık 7 gün sürer. Tedavi başlangıcında görülen bu testosteron yükselmesi prostat kanser hücrelerinin büyümesini uyarabilir ve bu durum semptomatik kemik ağrıları, alt üriner sistem semptomları olan hastalarda tedavinin 1. haftasında kemik ağrılarında artmaya, mesane çıkım obstrüksiyonu ve akut üriner retansiyona, post-renal böbrek yetmezliğine, spinal kord basısına ve hiperkoagülabileiteye bağlı kardiyak ölümlere sebep olabilir. Flare-up ya da alevlenme fenomeni olarak adlandırılan bu durumu önlemek adına riski hastalarda LHRH analogları ile birlikte antiandrojen tedavi de başlanmalı ve 3-4 hafta devam edilmelidir. Tedavinin 1. haftasından itibaren GnRH reseptörleri down-regüle olur ve LH, FSH salınımı baskılanır. Bu baskılanma da leydig hücrelerinde testosteron üretimini baskılayarak 3-4 hafta içerisinde testosteronun kastrasyon düzeylerine düşmesini sağlar. Ancak yapılan çalışmalarda LHRH agonisti başlanan yaklaşık %10 hastada kastrasyonun sağlanamadığı görülmüştür.

Şu ana kadar etkinliği gösterilmiş LHRH agonistleri goserelin, leuprolide, triptorelin, histrelin ve buserelindir. Bu ilaçlar subkutan enjeksiyon ya

da implant intramuskuler enjeksiyon ve intranasal sprey (buserelin) şeklinde uygulanabilmekte ve 1-3-6-12 aylık depo formlar şeklinde bulunmaktadır. Ancak en sık kullanılan formları 3 ayda bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulananlardır. Çeşitli faz 3 çalışmalarla etkinliği gösterilmiş olan bu LHRH analoglarının etkinliklerinin eşit olduğu kabul edilmektedir. 2000 yılında yayınlanmış olan bir meta-analizde 10 farklı çalışmadan ADT alan 1908 hasta incelenmiş ve hem LHRH analogları arasında hem de LHRH analogları ile orşiektomi arasında sağ kalım ya da etkinlik açısından fark saptanmamıştır.

LHRH analogları orşiektomiye oranla kolay tolere edilebilir bir tedavidir ve daha da önemlisi aralıklı tedaviye olanak tanımaktadır. Bunun yanında orşiektomiye oranla oldukça maliyeti yüksek bir tedavi olduğu da tedavi kararında göz önünde bulundurulmalıdır.

LHRH Antagonistleri

LHRH antagonistleri LHRH reseptörlerine direkt olarak bağlanıp bloke ederek LH, FSH ve testosteronu hızla düşürürler ve LHRH agonistlerinde olduğu gibi alevlenme fenomenine yol açmazlar. Ancak uzun etkili depo formlarının olmaması (yalnızca aylık formları mevcut) kullanımını kısıtlamaktadır. Abareliks ve degareliks metastatik prostat kanserinde ADT için çalışılmış 2 LHRH antagonistidir.

Abareliks bu konuda FDA onayı alan ilk ajandır. Leuprolide ile karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada abareliks alan hastaların hiçbirinde testosteron yükselmesi görülmemişken leuprolide alan grupta %78 oranda görülmüştür. Abareliks grubunda tedavinin 1. gününde hastaların %24'ünde, 7. gününde ise %78'inde kastrasyon düzeylerine ulaşırlarken bu sürede leuprolide grubunda kastrasyon düzeylerine hiçbir hastada ulaşamamıştır. PSA düşüş oranları ve kastrasyonun sürdürülebilirlik oranlarında ise iki grup arasında fark görülmemiştir. Ancak hastaların yaklaşık %3,7'sinde uzun süreli kullanımda alerjik reaksiyonlar gelişmesi kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkidir. Semptomatik metastatik prostat kan-

serinde diğer tedavi modalitelerinin uygun olmadığı hastalarda veya kısa süreli indüksiyon tedavisi amacıyla kullanımı önerilebilir.

Degareliks, ilk enjeksiyonda 240 mg subkutan uygulanan ve sonrasında tedaviye aylık 80 mg ile devam edilen LHRH antagonistidir. Leuprolide ile yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarında degareliks tedavisinin 3. gününde kastrasyon düzeylerine ulaşan hasta oranı %96,1 olarak saptanmıştır. On dördüncü ve 28. gündeki ortalama PSA düzeylerine bakıldığında degareliks alan hasta grubunda PSA düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Yan etkileri ise genel olarak tüm ADT tedavileri ile benzer saptanırken degareliks alan grupta enjeksiyon bölgesinde ağrı anlamlı olarak fazla görülmüştür (%40'a karşın < 1 , $p < 0,001$). Çalışmanın uzun dönem sonuçlarına bakıldığında da PSA progresyonsuz sağ kalım oranlarının degareliks alan grupta anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu konuda uzun dönem tecrübelerin ve çalışmaların artmasıyla daha net bilgiler oluşacak ve belki de kullanım oranları artacaktır.

Antiandrojenler

Medikal ya da cerrahi kastrasyon sağlanan hastaların prostatlarında halen DHT'un ölçülebilir düzeyde olduğu ve bunun kaynağının da adrenal androjenler olduğu bilinmektedir. Bu durumu önlemek amacıyla bilateral adrenalectomi ile başlayan tedavi seçenekleri 1970'li yılların başlarında antiandrojenlerin bulunmasıyla daha etkin ve güvenilir hale gelmiştir. Antiandrojenler prostat hücrelerinin çekirdeklerinde testosteron ve dihidrotosteron ile yarışarak androjen reseptörlerini bloke ederler ve bu mekanizma ile hücre apoptozisine sebep olarak prostat kanser hücrelerinin büyümesini önlerler. Kimyasal bileşimlerine göre steroid ve non-steroid olarak 2 gruba ayrılan antiandrojenler oral yolla kullanılırlar.

Steroid Antiandrojenler: Metastatik prostat kanserinde kullanılabilen siproteron asetat, megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat hidroksiprogesteronun sentetik derivelidir.

Androjen reseptörlerini bloke etmelerinin yanında kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sisteminde LH inhibisyonu yaparlar, progestasyonal etki gösterirler. Bu konuda kullanılan ilk ajan olan siproteron asetat nispeten uzun yarılanma ömrü olmasına rağmen (31-41 saat) günde 2 ya da 3 kez 100'er mg oral olarak kullanılır. LHRH analogları ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada daha kötü genel sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir, bu yüzden steroid antiandrojenlerin monoterapide kullanılması önerilmemektedir. Non-steroidal antiandrojen olan flutamid ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise genel ya da hastalık spesifik sağ kalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır. LH salınımını inhibe ederek testosteron salınımını azalttığı için cinsel istek kaybına ve erektil disfonksiyona sebep olurlar. Diğer önemli yan etkileri yaklaşık %10 görülen ciddi kardiyovasküler sıkıntılar, %20 civarında görülen jinekomasti ve nadir olarak ciddi karaciğer hasarıdır. Kastrasyona sekonder oluşan sıcak basmalarını azaltması ise önemli avantajlarından birisidir.

Megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat hakkında çok sınırlı bilgilere sahip olduğumuz ajanlardır ve etkinliklerinin daha düşük olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Medroksiprogesteron asetatın siproteron asetat ve dietilstilbestrol ile karşılaştırıldığı EORTC 30761 çalışmasında etkinliğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Non-steroidal antiandrojenler: Yalnızca periferde androjen reseptörlerini bloke ederek etkilerini gösterirler. Steroidal antiandrojenler gibi merkezi etkiyle LH'ı düşürücü etkileri yoktur. Tersine LHRH, LH ve testosteron seviyelerinin artmasına sebep olurlar ve bu etkiyle de libido, erektil fonksiyonlar ve kemik sağlığına olumsuz etkileri yoktur. Bilinen en önemli yan etkileri, sıcak basmaları ve jinekomastidir. Bikalutamidin güvenlik ve tolerabilitesi, flutamid ve nilutamide oranla daha iyi olmakla birlikte karaciğer fonksiyonlarına olumsuz etkileri bilinmektedir ve tüm ajanların kullanımında karaciğer fonksiyonlarının takibi yapılmalıdır.

Flutamid, metastatik prostat kanserinin tedavisinde kullanılan ilk non-steroidal antiandrojen-

dir. Bir ön ilaçtır ve metabolitinin yarılanma ömrü 5-6 saat olması nedeniyle günde 3 kez 250'şer mg kullanımı önerilmektedir. En sık görülen yan etkisi diyare olmakla birlikte, bulantı, kusma ve hepatotoksinite yapabilir. Monoterapi için kullanımı araştırılmıştır ve sonuç olarak monoterapi için kullanımının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. DES ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise daha düşük etkinlikte olduğu gösterilmiştir.

Nilutamid, kastrasyon ile karşılaştırıldığı bir monoterapi çalışması olmadığından tek başına kullanımını için ruhsatlandırılmamıştır. Yarılanma ömrü uzun (45 saat) olduğu için 300mg günde tek doz kullanılmaktadır. Non-androjenik en önemli yan etkileri görme bozuklukları, alkol intoleransı ve ölüme yol açabilecek ciddi interstisyel pnömonidir.

Bikalutamid, hakkında en fazla araştırma yapılan ve en fazla kullanılan antiandrojendir. Yarılanma ömrü oldukça uzundur (6-7 gün) ve monoterapide günde 1 kez 150 mg, kombine tedavide günde 1 kez 50 mg dozunda kullanılır. En sık yan etkisi %70 hastada görülen jinekomasti ve %80 hastada görülen meme ağrısıdır. Bu yan etkilerin önlenmesi amacıyla radyoterapi ya da östrojen karşıtı tedaviler kullanılabilir. Bikalutamid 150 mg monoterapisinin kastrasyon ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada metastatik hastalıkta bikalutamid monoterapisinin sağ kalım oranlarının kastrasyona oranla daha kötü olduğu ancak metastazı olmayan lokal ileri evre hastalıkta sonuçların benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında bikalutamid monoterapisinin lokal ileri evre hastalıkta kullanılmasının daha uygun olabileceği düşünülebilir. Bunun yanında bu çalışmada bikalutamidin kastrasyona oranla monoterapide kemik koruyucu etkisinin olduğu ve hayat kalitesi skorlarının daha iyi olduğu saptanmıştır.

Androjen Deprivasyon Tedavisinin Uygulanma Yöntemleri

Maksimal Androjen Blokajı: LHRH analogu / antagonisti ya da orşiektomi ile birlikte antiandrojenlerin kullanıldığı maksimal androjen blokajının (MAB) ek fayda sağlayıp sağlamadığı halen daha

tartışma konusudur. Bu konuda yapılmış en büyük randomize kontrollü çalışmada Eisenberger ve arkadaşları 1387 metastatik prostat kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada bilateral orşiektomi ile birlikte flutamid verilen ve verilmeyen grubu karşılaştırmış ve genel sağkalımda anlamlı bir fark bulamamışlardır ($p=0,14$). Bu konuda yapılmış olan ve 20 çalışmadan 6320 hastayı kapsayan bir sistematik derlemede ise kastrasyona non-steroidal antiandrojen tedavi eklenmesinin 5. yılda minimal bir sağkalım avantajı sağladığı bunun yanında yan etki nedeniyle %10 hastanın ilacı bıraktığı ve yaşam kalitesinin düştüğü tespit edilmiştir.

Antiandrojen Monoterapisi: Antiandrojen monoterapisi ve kastrasyonun karşılaştırıldığı çalışmalarda antiandrojen monoterapisinin daha kötü sağkalım, klinik progresyon, tedavi başarısızlığı ve yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranlarına sahip olduğu görüldüğünden günümüzde standart tedavi olarak kullanılmamaktadır.

Aralıklı ya da sürekli hormonal tedavi seçenekleri: Metastatik prostat kanserinde aralıklı ya da sürekli ADT'yi karşılaştıran en büyük çalışma olan SWOG 9346'da 3040 hastadan yalnızca 1535'i çalışmaya dahil edilebilmiştir ve bu da metastatik hastaların yalnızca %50'sinin aralıklı tedaviye uygun olabileceğini göstermektedir. Bir non-inferiorite çalışması olan bu çalışmada herhangi bir tedavinin diğerine oranla daha düşük etkinlikte olduğu gösterilememiştir. Yine yapılan diğer randomize kontrollü çalışmalarda da iki grup arasında genel ya da kanser spesifik sağkalım sonuçlarında anlamlı farklılıklar görülmemekle birlikte yan etkilerde azalma görülmüştür. Aralıklı tedavinin kemik sağlığı ve metabolik sendrom üzerine olumlu etkileri olduğu ve tedavi maliyetlerini belirgin olarak düşürdüğü de bu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Etkinliğin gösterildiği tüm bu çalışmalara rağmen tedavinin hangi PSA değerinde durdurulacağı ve yine hangi değerde başlanacağı belirsizdir ve bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta seçimi konusunda uzmanların fikir birliğine varıldığı konular ise; bu tedavinin başlanacağı hastala-

rın iyi bilgilendirilmiş ve tedavi uyumu iyi hastalar olması, klinik progresyon görülmemesidir. Bu yaklaşımda hormon tedavisi ilk başladığında 6-9 ay sürdürülmeli, testosteronun beklenen düzeylere çıkması gerçekleşmeyebileceği için 9 ayı geçmemelidir. PSA düşüşü sağlandığında (PSA <4ng/ml) LHRH agonist/antagonistleri kesilebilir ve sıkı PSA takibi (aynı laboratuvarında) ve fizik muayene yapılır. PSA düzeyi tedavi öncesi düzeye geldiğinde (tedavi öncesi PSA <20 ng/ml ise) ya da PSA=20 ng/ml olduğunda yeniden hormonal tedaviye başlanmalıdır. Hızlı kastrasyon sağlaması ve flare fenomenine yol açmaması nedeniyle LHRH antagonistleri agonistlere tercih edilebilir.

Erken ya da Geç Tedavi Seçenekleri: Semptomatik metastatik hastaların erken dönemde tedavi edilmesi konusunda fikir birliği mevcutken, asemptomatik hastaların erken mi yoksa semptomatik hale geldiğinde mi tedavi edileceği konusu halen tartışmalıdır. Bu konuda Cochrane Library tarafından yapılan bir derlemede PSA öncesi döneme ait dört adet kaliteli çalışma saptanmıştır; VACURG 1 ve 2, MRC ve ECOG 7887 çalışmaları. Bu çalışmalarda ileri evre metastatik prostat kanseri olan hastalar erken ve gecikmiş tedavi gruplarına randomize edilmiş ve M1a/b hastalarda genel sağkalımda bir fark görülmezken erken ADT alan grupta kansere bağlı ölüm, hastalık progresyonu ve buna bağlı komplikasyonların belirgin olarak azalmış olduğu saptanmıştır.

Hormonal tedavilerin yan etkileri ve korunma yöntemleri

Androjen deprivasyon tedavisi sonrası en sık görülen yan etkiler tablo 2'de belirtilmiştir.

Seksüel disfonksiyon: ADT ile önceden potent olan hastaların birçoğunda seksüel disfonksiyon gelişmektedir. İlk aylarda libido kaybı ile başlayan bu durum erektil disfonksiyon ile devam eder. Aralıklı ya da kısa dönem ADT kullanımlarında tedavisiz dönemde erektil disfonksiyonun düzelebildiği bilinmektedir ancak bu düzelleme tedavi sonrası 1 yıla kadar uzayabilmektedir. Fosfodiesteraz tip 5

TABLO 2. ADT'nin sık görülen yan etkileri

Seksüel disfonksiyonlar Erektil disfonksiyon Azalmış libido
Osteoporoz ve kemik kırıkları
Sıcak basması
Vücut kompozisyonu ve metabolizmada değişiklikler Vücut ağırlığında ve kas kitlesinde azalma Yağ kitlesinde artma İnsülin direncinde artma
Anemi
Kognitif fonksiyonlarda bozulma
Jinekomasti

inhibitörleri, vakum cihazları, intrakavernozal enjeksiyonlar ve penil protez implantasyonu erektil disfonksiyonu düzeltmek adına önerilebilir.

Osteoporoz ve kemik kırıkları: ADT, kemik metabolizmasını hızlandırır ve kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açarak kemik fraktür riskini artırır. Kemik mineral dansitesindeki azalma tedavinin 6-9. aylarında tespit edilebilmektedir ve tedavi süresi uzadıkça risk artmaktadır. Bu riski azaltmak adına hastalara sigaranın bırakılması, alkol ve kafein alımının azaltılması, vitamin D ve kalsiyum desteği alması ve düzenli egzersizler yapması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Yaşam tarzı değişikliklerinin yanında kemik metastatik hastalara osteoklast inhibisyonu yaparak kemik mineral dansitesini arttıran bifosfonat ya da denosumab gibi tedaviler önerilebilir. Denosumab, osteoklast fonksiyonunda kilit rol oynayan nükleer faktör kappa B ligand aktivatör reseptörüne (RANKL) spesifik olarak bağlanan monoklonal bir antikordur. Yapılan çalışmalarda kemik mineral dansitesini yükselttiği, vertebral fraktür riskini azalttığı gösterilmiştir. Antiandrojenler ise tek başına kullanıldığında kemik mineral dansitesini azaltmaz aksine artırır.

Vazomotor semptomlar: ADT alan hastaların yaklaşık %80'e yakınında sıcak basmaları görül-

mektedir. Hayatı tehdit eden bir yan etki olmasa da hayat kalitesini ciddi anlamda bozmaktadır. Bu semptomları önlemek adına progestasyonel ajanlar, siproteron, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve gabapentin kullanılabilir.

Vücut kompozisyonunda ve metabolizmada değişiklikler: ADT, azalmış testosterona bağlı olarak vücut ağırlığında ve kas kitlesinde azalma, yağ oranında ve insülin direninde artmaya sebep olmaktadır. Bu etkileri önlemek adına hastaya yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz vb.) önerilmeli ve sıkı diyabet ve kolesterol takibi yapılmalıdır.

Kardiyovasküler yan etkiler: ADT'nin vücut kompozisyonu, insülin direnci ve kolesterol metabolizması ile birlikte kardiyovasküler sistem üzerine de zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu yüzden hastalar kardiyovasküler sistem sağlığı açısından yakın takip edilmelidir.

Anemi: Uzun dönem ADT alan hastaların yaklaşık %90'ında görülmektedir. Genellikle hafif-orta düzeyde ve normositer-normositik tiptedir.

Jinekomasti: Bozulmuş östrojen – androjen dengesine bağlı jinekomasti bu hastalarda sıklıkla görülmektedir. Tamoksifen gibi medikal tedaviler ya da profilaktik radyoterapi bu durumun tedavisinde ve önlenmesinde kullanılmaktadır. Ancak jinekomasti geliştikten sonra yapılan radyoterapinin etkisi oldukça sınırlıdır.

Duyusal ve bilişsel değişiklikler: Bazı çalışmalar ADT'nin bilişsel fonksiyonlarda azalmaya ve duygu-durumda değişikliklere yol açtığını göstermiş olsa da bu durumun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Dolaşımdaki testosteronun azalmasının bu duruma yol açtığı düşünülmektedir.

Kemo-hormonal tedavi

Son yıllarda yayınlanmış olan 3 randomize kontrollü çalışma ile yeni tanı almış, hormon duyarlı metastatik prostat kanseri hastalarında ADT ile birlikte erken dönem dosetaksel kemoterapisi ve

rilmesinin progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerini arttırdığı saptanmıştır.

Bu çalışmalar içerisinde en geniş hasta sayısına sahip olan STAMPEDE çalışmasında 2962 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve dört gruba randomize edilmiştir (yalnızca ADT, ADT + dosetaksel, ADT + dosetaksel + zolendronik asit, ADT + zolendronik asit). Çalışmaya metastatik hastaların yanında yüksek riskli, lokal ileri evre ve rekürren prostat kanseri olan hastalar da dahil edilmiş ve ortalama 43 ay takip edilmiştir. Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım sürelerine bakıldığında ADT + dosetaksel alan grubun yalnızca ADT alan gruba oranla anlamlı olarak daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmüştür (ortalama 81 aya karşın 71 ay). Tedaviye zolendronik asit eklenmesinin ise genel sağkalıma bir katkısı olmadığı saptanmıştır. Sekonder sonlanım noktalarından olan progresyonsuz sağkalımda da ADT + dosetakselin yalnızca ADT'ye oranla anlamlı olarak daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmüştür (ortalama 37 aya karşın 20 ay).

CHAARTED çalışmasında ise 790 daha önce tedavi edilmemiş, kastrasyon duyarlı, kemik metastazı olan hasta dahil edilmiş ve yalnızca ADT / ADT + 6 siklus dosetaksel tedavilerine randomize edilmiştir. Ortalama 28,9 aylık takipte yalnız ADT grubunda genel sağkalım 44 ay saptanırken ADT + dosetaksel grubunda 57,6 ay olarak saptanmış ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Progresyona kadar geçen süre de yine ADT + dosetaksel grubunda istatistiksel olarak daha uzundur (20,2 aya karşın 11,7 ay). Bu çalışma da yüksek volümlü metastazları olan hastalarda ADT + dosetaksel tedavisi sonuçlarının daha iyi olduğu da saptanmıştır.

Bir diğer çalışma olan GETUG-AFU 15'de ise 385 yeni tanı almış metastatik prostat kanseri hastası yine yalnız ADT ve ADT + dosetaksel tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Ortalama 83,9 aylık takipte genel sağkalım ADT + dosetaksel alan grupta daha iyi olmasına rağmen (ortalama 62,1 aya karşın 48,6 ay) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda ise ADT + dosetaksel alan grup istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlara sahiptir (22,9 aya karşın 12,9 ay) ve bu fark hem düşük

hacimli hem de yüksek hacimli metastazları olan hastalarda görülmektedir.

Her 3 çalışmada da en ciddi yan etkiler hematolojik sistemde görülmüş ve yaklaşık %12-15 hastada grade 3-4 nötropeni ve %6-12 hastada febril nötropeni saptanmıştır. Bu toksisiteyi önlemek adına granülosit koloni stimülan faktör (GCSF) kullanımı bazı kılavuzlarca önerilmektedir.

Bu veriler ışığında başvuru anında metastatik ve tedaviyi tolere edebilecek durumda olan hastalara ADT ile birlikte dozetaksel kemoterapisi yeni standart yaklaşım olarak düşünülmelidir.

Metastatik hastalıkta prostata yönelik tedaviler

Yeni tanı almış metastatik prostat kanseri hastalarında radikal prostatektomi ya da brakiterapi gibi lokal tedavilerin yerini araştıran birkaç retrospektif çalışmada genel ve kanser spesifik sağkalımın, sistemik ADT'ye lokal tedavilerin eklendiği grupta daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu konuda yapılmış olan kısıtlı hasta sayısına sahip prospektif bir kohort çalışmasında ise 6 ay ADT uygulanmış ve tedavi sonrasında PSA <1ng/ml olan, ≤ 3 kemik metastazlı hastalara radikal prostatektomi uygulanmış ve 34 aylık takipte radikal prostatektomi yapılmayan hastalara oranla daha iyi kanser spesifik sağkalım sağlandığı görülmüştür. Şimdiye kadar yapılmış olan retrospektif ve küçük prospektif çalışmalar ADT'ye lokal tedavilerin eklenmesinin sağkalım avantajı sağladığını göstermiş olsa da bu yaklaşımın henüz klinik rutine girmediği, deneysel olduğu ve kanıt seviyesi yüksek çalışmalara ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 7-30
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293-7.
3. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol.* 2006; 175(1): 27-34.
4. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6: 76-85.
5. Partin AW, Hanks GE, Klein EA, Moul JW, Nelson WG, Scher HI. Prostate-specific antigen as a marker of disease activity in prostate cancer. *Oncology (Huntingt).* 2002; 16(9): 1218-24.
6. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int.* 2012; 109(1): 32-39.
7. Hunter J. Observations on certain parts of the animal economy. Philadelphia: Haswell, Barrington and Haswell; 1840.
8. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Hormonal therapy for prostate cancer. *Campbell-Walsh Urology, 11th Edition Review.* Elsevier Health Sciences, 2015; 2786-2803.
9. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2017 <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
10. Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2009; 103(3): 332-335.
11. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, Schreiber WE, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int.* 2012; 110(11b): 500-507.
12. Klotz L, O'Callaghan C, Higano T, Goldenberg L, Ding K, Crook J. MP74-01 Nadir Testosterone on ADT predicts for time to castrate resistant progression: A secondary analysis of the PR-7 intermittent vs continuous ADT trial. *J Urol.* 2014; 191(4): 855-856.
13. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol.* 1999; 161(1): 169-172.
14. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RTD. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int.* 2000; 85(9): 1069-1073.
15. Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchietomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology.* 1996; 47(3): 402-404.
16. Cassileth BR, Seidmon EJ, Soloway MS, Hait HI, Vogelzang NJ, Kennealey GT, Schellhammer PS. Pati-

- ents' choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology*. 1989; 33(5): 57-62.
17. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies. NCI monogr. 1988; 7: 165-170.
 18. Cox RL, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 1995; 154(6): 1991-1998.
 19. Geller J, Albert JD. Comparison of various hormonal therapies for prostatic carcinoma. *Semin Oncol*. 1983; 10: 34-41
 20. Lin BJ, Chen KK, Chen MT, Chang LS. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology*. 1994; 43(6): 834-837.
 21. Tomic R, Bergman B, Damber JE. Testicular endocrine function after withdrawal of oestrogen treatment in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol*. 1983; 55(1): 42-47.
 22. Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, Carter SSC, Abel PD. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer—forward to the past? *J Urol*. 2003; 169(5): 1735-1737.
 23. Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas AT, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982; 79(5): 1658-1662.
 24. Waxman J, Man A, Hendry WF, Whitfield HN, Besser GM, Tiptaft R, et al. Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291: 1387.
 25. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med*. 1991; 324(2): 93-103.
 26. Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10(4): 709-720.
 27. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000; 132(7): 566-577.
 28. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol*. 2011; 186(3): 889-897.
 29. McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology*. 2001; 58(5): 756-761.
 30. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol*. 2002; 167(4): 1670-1674.
 31. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2008; 102(11): 1531-1538.
 32. Geller J, De La Vega DJ, Albert JD, Nachtsheim DA. Tissue Dihydrotestosterone Levels and Clinical Response to Hormonal Therapy in Patients with Advanced Prostate Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 58(1): 36-40.
 33. Anderson, J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2003; 91(5): 455-461.
 34. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 1990. 18 Suppl 3: 26-27.
 35. Schröder FH, Whelan P, De Reijke TM, Kurth KH, Pavone-Macaluso M, Mattelaer J, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate: final analysis of the "European organization for research and treatment of cancer" (EORTC) protocol 30892. *Eur Urol*. 2004; 45(4): 457-464.
 36. Pavone-Macaluso M, Schröder FH, De Voogt HJ, Vigliano G, Barasolo E, Lardennois B, et al. EORTC protocol 30761: a randomized study of non-metastatic and metastatic prostatic cancer treated by cyproterone acetate versus diethylstilbestrol and medroxyprogesterone acetate. European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 303: 111-116.
 37. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*. 2004; 22(13): 2546-2553.
 38. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*. 2002; 60(3): 64-71.
 39. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol*. 1987; 59(2): 156-158.
 40. Chang A, Yeap B, Davis T, Blum R, Hahn R, Khanna O, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *J Clin Oncol*. 1996; 14(8): 2250-2257.

41. Davis NB, Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. A phase II study of nilutamide in men with prostate cancer after the failure of flutamide or bicalutamide therapy. *BJU Int.* 2005; 96(6): 787-790
42. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int.* 2009; 104(6): 800-805.
43. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex'TM (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 1998; 33(5): 447-456.
44. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1998; 339(15): 1036-1042
45. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; CD001526.
46. Kunath F, Grobe HR, Rücker 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; CD009266.
47. Hussein M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1314-1325
48. da Silva FC, da Silva FMC, Gonçalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2014; 66(2): 232-239.
49. Nair B, Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD003506.
50. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10024): 1163-1177.
51. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 737-746.
52. 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; 14(2): 149-158.
53. Culp SH, Schelhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65(6): 1058-66.
54. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66(3): 602-3.
55. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193(3): 832-8.

Kastrasyon Rezistan Prostat Kanserinde Tedavi Alternatifleri

52

Sakıp ERTURHAN

Giriş

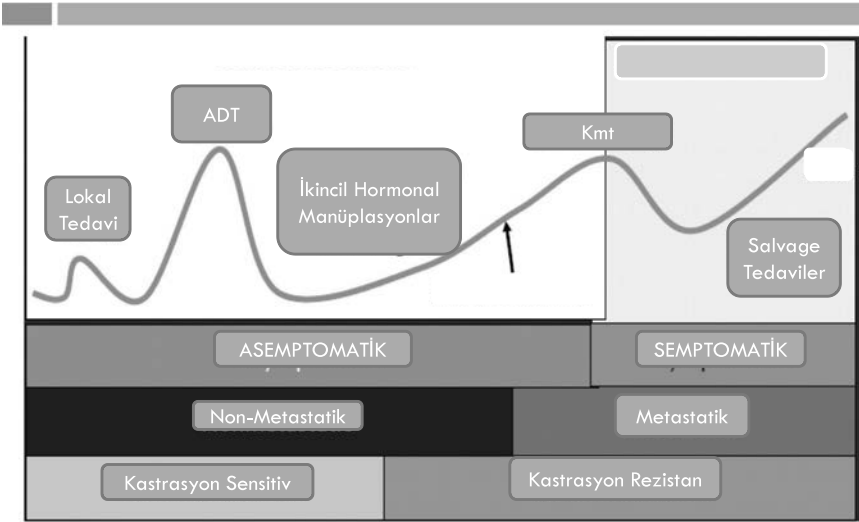
Prostat kanserinin doğal seyri üç dalgalanma göstermektedir (**Tablo 1**). Erken evrede tanı alan hastalar lokal tedavilerden (radikal prostatektomi veya radyoterapi) fayda görmekte ve hatta tam kür sağlanabilmektedir. Buna karşın lokal tedavilerden yeterli cevap alınamayan, rekürrens gösteren veya ileri evrede tanı alıp hormonoterapi başlanan hastalarda; ilk başta PSA'da dramatik bir düşmeyi takiben klinik semptomlarda gerileme ve genel bir iyilik hali oluşmaktadır. Ancak gleason skoru ve klinik evreye bağlı olmakla birlikte ortalama 12-36 ay süren bu dönemden sonra hastalıkta tekrar progresyon ortaya çıkmakta, PSA'da artışla birlikte klinik semptomlar tekrar yükselişe geçmektedir. Bu hormonoterapi sonrası ikinci döneme kastrasyon dirençli prostat kanseri (KRPCa) denilmektedir. Tanım olarak **tablo 2**'de de görüldüğü üzere; kastre düzeyde serum testosteron düzeyi şart olmak kaydıyla biyokimyasal veya radyolojik progresyondan birisinin olması gerekmektedir.

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 içerisindeki diğer alternatifler ise açıkcası günümüzde, aşağıda da anlatılacağı üzere pekçok diğer ilacın hayatımıza girmesi ile terkedilmeye başlanmıştır. Bu konuda akılda tutulması gereken bir diğer husus da, KRPCa evresine geçmiş hastalarda eğer hasta semptomatikse ve PSA ikilenme zamanı kısa ise, ikincil hormonal manüplasyonlar ile uğraşmadan direk sitotoksik kemoterapiye geçilmesinin (antiandrojen her hâlikarda 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

TABLO 1. Prostat kanserinin doğal seyri



(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. Sadece bu iki çalışmada değil, pekçok iyi dizayn edilmiş çalışmada docataxelin; PSA cevabında, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı düzelleme sağladığı rapor edildi. Takibinde 2010 yılına kadar yine tedavi anlamında bir yenilik gözlenmedi ve 2010'da ard arda 5 yeni ilaç PRÇ'da sağkalım avantajı ile tedavi seçenekleri arasına eklendi.

Bu 5 yeni alternatifin 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 tedavi algoritmasının nasıl oluşturulacağı

idi. Çünkü bu yeni ilaçlara referans teşkil eden yayınlarda tüm ilaçlar standart hasta grubunda uygulanmamıştı. Örneğin, sipuleucel-T çalışması, asemptomatik metastatik hastalarda yapılmışken, radium 223 çalışması docataxel almaya elverişli olmayan veya ret eden hastalarda yapılmış, enzalutamid ve abirateron ise hem pre-kemo hem de post-kemo dönemde kullanılmıştı.

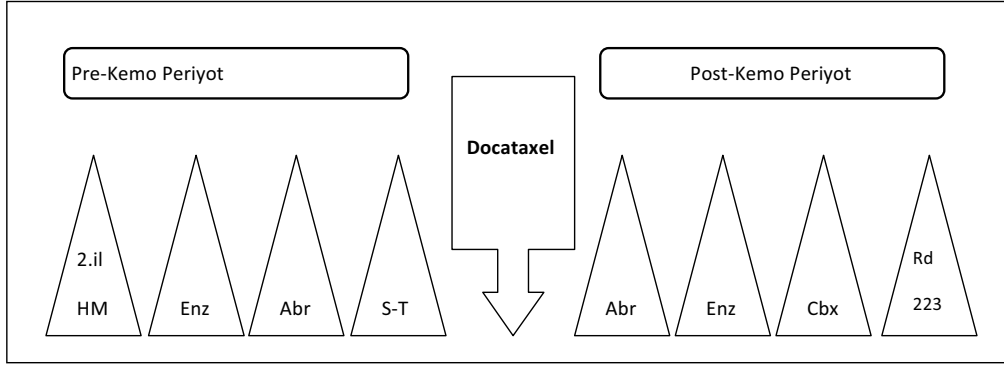
Docataxel

Yukarıda da vurgulandığı üzere KRPCa evresine gelmiş hastada ikincil hormonal manüplasyonlar için de uygun değilse standart tedavi docataxeldir (75 mg/m²). 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 kaçın-

TABLO 2. KRPCa Tanım Kriterleri

- Serum kastre düzeyde testosteron düzeyi (< 50 ng/dL veya 1.7 nmol/L) şart olmak kaydı ile;
1. Biyokimyasal progresyon: 1 Hafta arayla bakılan 3 PSA değerinde, nadir seviyeye göre %50'den fazla artış veya serum PSA>2ng/mL olması
 2. Radyolojik progresyon: 2 ya da daha fazla kemik lezyonunun ortaya çıkması veya yumuşak doku metastazlarında RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kriterlerine göre progresyon.
- ** Semptomatik progresyon tek başına tanı koydurucu olmayıp yukarıda anlatılan araştırmaları gerekli kılar.

TABLO 3. KRPCa tedavi seçenekleri ve zamanlaması (2.il HM (İkincil hormonal manüplasyonlar), Enz (Enzalutamid), Abr (Abirateron), S-T (Sipuleucel-T), Cbx (Kabazitaxel), Rd 223 (Radium-223))



mak için) verilmesi şeklindedir. Nitekim Tax 327 çalışmasında 3 haftada bir 75mg/m² dozu, 30 mg/m² haftalık doz ile mitoksantran 12mg/m² 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/m²), 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 docataxel tedavisi yapılan çoğu çalışmada 6 kürden fazla uygulanmamaktadır.

Docataxelin yeni tanı almış metastatik hormone naïve hastalarda hormonoterapi ile kombine edilmesinin tek başına hormonoterapiye göre sağkalım üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, docataxel + ADT (Androjen Deprivasyon Tedavisi) kombinasyonu lehine olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Aslında bu konudaki ilk çalışma, 2013 yılında Fransa'da çok merkezli olarak yapılan GETUG çalışmasıdır ve docataxel+ ADT alan grup ile tek başına ADT alan grup arasında anlamlı fark olmadığı (median 58,9 vs 24,2 ay) gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaya getirilebilecek eleştiri, karşıt görüş bildiren diğer çalışmalarla kıyaslandığında hasta sayısının göreceli olarak daha az olması (her bir

kolda 192 hasta) ve hastaların çok heterojen hormonoterapi protokolleri almış olmaları şeklinde ifade edilebilir (4). 2015'de yayınlanan CHARTED çalışmasında ise 792 hormon naïve M1 hasta docataxel + ADT ve tek başına ADT kollarına randomize edilmiş ve kombinasyon kolunda median 13.6 ay (57.6 vs 44 ay) sağkalım avantajı gösterilmiştir (5). 2016 yılında yayınlanan STAMPEDE çalışmasında ise aynı hasta grubunda (n=2962); ADT + zoledronik asit, ADT + Docataxel ve ADT + Zoledronik asit + Docataxel randomizasyonuna gidilmiş ve median 43 aylık izlemde, Docataxelin tek başına ADT ile kıyaslandığında 10 ay sağkalımı uzattığı, zoledronik asitin sağkalım üzerine etkili olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır (6). Bu iki önemli çalışmanın sonuçları doğrultusunda da Avrupa Üroloji Kılavuzu'nda " Yeni tanı almış tüm M1 hastalarda, hastanın performas statüsü iyi ise, ADT ile birlikte kemoterapi başlanması önerilmelidir" ibaresi yer almıştır.

Abirateron

Yeni jenerasyon androjen biyosentez inhibitörü olup sitokrom p450 c17 üzerinden iki kritik enzimi (17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz) bloke ederek etki göstermektedir. ACTH üzerinden gerçekleştirilen bu döngüde abirateronun bloke ettiği bu iki enzim nedeniyle ortamda pregnenolon artışı oluşmakta ve bu dakortikosteron ve aldosteron artışına yol açabilmektedir. Sonuçta vücutta su tu-

tulumuna 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 transaminazların özellikle ilk 3 ayda yakın monitörize edilmesi gerekmektedir (1).

Post-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-301 çalışmasında abirateron, plasebo ile karşılaştırıldığında; progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir (sırasıyla 5.6 vs 3.6 ay ve 14.8 vs 10.9 ay). Bu çalışmada yukarda bahsedilen volüm yüklenmesine bağlı oluşan grade 3-4 yan etkiler; %2 hipertansiyon, %4 hipopotasemi ve %1 ödem şeklinde rapor edilmiştir (7).

Pre-kemo dönemde kullanımına ait COU-AA-302 çalışmasında ise kontrol grubunda aşırı ölüm nedeniyle genel sağkalım hedefine ulaşamamış, abirateronun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %25 oranında ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Sadece prednisolon verilen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PSA progresyonuna kadar geçen süreyi (11.1 vs 5.6 ay) ve sitotoksik kemoterapiye geçiş süresini (25.2 vs 16.8 ay) anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir (8).

Enzalutamid

İlk öncül çalışmalarda MDV3100 adıyla bilinen enzalutamid, yeni jenerasyon androjen reseptör blokeri olup dihidrotestosteronun hem hedef hücre yüzeyinde hem de nukleus üzerindeki reseptörlerini bloke etmektedir. Post-kemo hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği AFFIRM çalışmasında 160 mg/gün enzalutamid plasebo ile karşılaştırılmış ve PSA cevabında (%54 vs %2), PSA progresyonuna kadar geçen sürede (8.3 vs 3 ay) ve genel sağkalımda (18.4 vs 13.6 ay) anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (9). Enzalutamitin pre-kemo dönemde kullanımına ait PREVAIL çalışmasında ise plasebo kolunda aşırı ölüm nedeniyle erken sonlandırılmış ve radyolojik progresyonsuz sağkalım, PSA progresyonsuz sağkalım ve sitotoksik kemoterapiye geçiş süresinde anlamlı uzama ve

ölüm riskinde %29 azalma sağladığı gösterilmiştir (10).

Cabazitaxel

Docataxele benzer şekilde taxan derivesi olup, Türkiye'de docataxel sonrası dönemde kullanımı ruhsatlandırılmış abirateron ile birlikte iki ilaçtan birisidir. Referans çalışması olan TROPIC çalışmasında cabazitaksel (25 mg/m²), mitoksantron (12 mg/m²) ile karşılaştırıldığında PFS (2.8 vs 1.4 ay) ve genel sağkalımda (15.1 vs 12.7 ay) anlamlı uzama sağladığı gösterilmiştir. Ancak cabazitaxel kullanan hastalarda %82 nötrope, %8 febril nötrope ve %6 grade 3 diyare gelişebileceği, ilacın hospitalizasyon altında ve granülosit monosit-koloni stimülan faktör (GM-CSF) desteğinde kullanılması gerektiği akılda tutulmalıdır (11).

Sipuleucel-T

Terapodik kanser aşısı grubunda olan sipuleucel-T aktif hücrel 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 (12). Ancak Sipuleucel-T ile daha sonra süregelen yeni çalışmalar yapılmaması ve yüksek maliyeti nedeniyle çok yaygınlaşmadığı gözlenmektedir.

Radium-223

Bir alfa emitter olan radium 223, metastatik KRPCa hastalarında kemik koruyucu tedavi olarak kullanılmaya başlanmış ancak PRC'da sağkalım avanta-

ji 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 etkininaz 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 (13).

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.

İmmünoterapi

İleri evre veya rekürren prostat kanserinde immün tabanlı tedaviler genel çerçevede ikiye ayrılmaktadır. Bunlardan birincisi, aktif immünoterapi olup bu konuda geliştirilen aşı uygulamalarını içermektedir. İkincisi ise pasif immünoterapi olup kanserli hücrelerle savaşta kilit birtakım noktaları inhibe ederek etki eden birtakım molekülleri (immune check point inhibitörleri) ve tümör hücrelerine karşı geliştirilen monoklonal antikoları içermektedir (14).

İpilimumab, CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4)'e karşı geliştirilmiş IG1 grubundan monoklonal antikordur. 2014'de yayınlanan faz III çalışmada, docataxel sonrası mKRPCA hastalarında placebo ile karşılaştırılmış ve sağkalım avantajı göstermediği görülmüştür (median 11.2 vs 10 ay) (15). 2017'de yayınlanan faz III çalışmada ise, asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik KRPCA hastalarında docataxel öncesi dönemde placebo ile karşılaştırılmış ve yine sağkalım avantajı sağlayamamıştır (median

28.7 vs 29.7 ay) (16). Bu çalışmada PSA cevabı ve PFS'de olumlu artışın sağlanıyor olması, ipilimumabın anti kanser etkisine işaret etmektedir şeklinde yorum yapılmıştır.

Etki mekanizması ipilimumaba çok benzeyen bir diğer anti-CTLA-4 molekülü ise IG2 grubundan tremelimumab olup 2012'de faz I çalışmasında non-metastatik rekürren PCa hastalarında bicalutamid 150 mg ile birlikte verilerek placebo ile karşılaştırılmış ve öncül sonuçlarda PSA doubling time üzerinde anlamlı etki oluşturmadığı sonucu verilmiştir (17).

PD-1 (programmed cell death-1), T-hücrelerinin transmembran glikoproteini olup bir diğer immune check point reseptörüdür. Prostat kanser hücreleri ile temas ettiğinde PD-L1/ PD-L2 ligandlarının aşırı ekspresyonuna yol açmaktadır bu her iki ligand da antitümör immün cevabın blokajına yol açmaktadır. PD1-PD-L1/L2 etkileşimini bloke eden ajanlar, IG4 grubundan monoklonal antikor olan ; nivolumab, atezolizumab ve pembrolizumab'dır. Söz konusu ajanların henüz faz III çalışmaları olmayıp klinik kullanıma girebilirliği konusunda konuşmak için erkendir (14).

Aşılar

PCa'de kullanılan aşılar, aşı kelimesinin alışlagelmiş anlamının aksine hastalıktan koruyucu etkili olmayıp var olan hastalıkla baş etmek üzere geliştirilmektedir. Hazırlanış olarak temelde ikiye ayrılmaktadır: Hücre bazlı aşılar ve vektör bazlı aşılar. Hücre bazlı aşılar, hastadan toplanan otolog immün cevap hücreleri (dentritik hücreler), kültür ortamında çoğaltıldıktan sonra hastaya tekrar verilmektedir. Peptit bazlı aşı adı da verilen bu aşılar, hücreler vücuda girdiğinde de prostat kanser hücrelerini tanıması amaçlı PSA (prostate specific antigen), PSMA (prostate-specific membrane antigen), PAP (prostate acid phosphatase), PSCA (prostatestem cell antigen), STEAP1 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate) ve Muc-1(mucin-1 glycoprotein) gibi antijenlerle kaplanmaktadır (14).

Sipuleucel-T'den sonra bu konuda geliştirilen bir diğer hücre bazlı aşı, DC-VAC/PCa ile yapılan

öncü çalışmalarda ciddi yan etki oluşturmaksızın PSA ikilenme zamanında anlamlı uzama sağladığı gösterilmiştir (18).

Vektör bazlı aşılardan olan Prostavac –VF (TRICOM / PSA-TRICOM)'de ise laboratuvar koşullarında üretilen recombinant pox virus vector olarak kullanılmaktadır. 2014'de yayınlanan faz II çalışmasında PFS'ı değiştirmedeği ancak ipilimumab ile kombine edildiğinde tatminkar sağkalım oluşturabildiği gösterilmiştir (19). Ancak bu verilerin 2017 Ocak ayında revise edilerek verildiği yeni çalışmada; control grubu ile karşılaştırıldığında, median 26.2 aya 14.3 ay ile sağ kalım avantajı sağladığı şeklinde veri oluşmuştur. Faz III çalışmasının sonuçları beklenmektedir (19).

Bir diğer vektör aracılı aşı olan GVAX ile ilgili kısa dönem Faz III çalışması 2014'de sunulmuş olup semptomatik, daha önceden docataxel almamış, mKRPCa hastalarda docataxel ile randomize edilmiştir. Sağkalım farklılığı oluşmayan bu çalışmada median >18 ay izlem süresine ulaşıldığında daha anlamlı sonuçlar oluşabileceği yorumu yapılmıştır (20).

Hormonoterapi ve Kemik Koruyucu Tedaviler

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, hormonoterapinin 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 kalitesini bozan ve mortaliteyi hızlandıran, genel çerçevede "kemikle ilişkili olaylar (KİO)" olarak isimlendirilen durumlar ortaya çıkabilmektedir.

Bifosfonatlar belki de en yaygın kullanılan ajanlar olup zoledronik asit, PRÇ'da plasebo ile karşılaştırıldığında KİO insidansını anlamlı oranda azalttığı (%44 vs %33) gösterilmiştir. Doz belirle-

me 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 (21).

Denosumab, osteoklast formasyonunda rol oynayan RANKL (receptor activator of nuclear factor κB ligand)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. M0 KRPCa hastalarında kemik metastazsız sağkalımı median 4.2 ay uzattığı gösterilmiştir. Denosumabla ilgili diğer çalışmalarda, KİO insidansında anlamlı azalma, ilk KİO ortaya çıkma süresinde anlamlı uzama gibi kemikle ilişkili hedeflerin tutturulduğu görülmekle birlikte hiçbirinde genel sağkalımı uzattığı yönünde veri oluşmamıştır (22).

Sonuç

KRPCa tedavisinde son 5-6 yıl içerisinde oldukça yüzdürücü sonuçları olan çalışmalar ortaya çıkmış ve tedavi alternatifleri çoğalmıştır. Standart tedavi olarak kabul edilen docataxel tedavisinden önce veya sonra uygulanabilen birtakım tedavilerle, hem biyokimyasal ve radyolojik olarak hastalığın dizginlenebilmesi, hem de semptomatik iyileşme ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağlanabilmekte, en nihayetinde genel sağkalım uzatılabilmektedir. Bununla birlikte yeni üroonkolojik araştırmalar, KRPCa evresinde yeni tedavi alternatiflerinden çok, oluşumunu geciktirmek veya ortaya çıkmasını engellemek yönüne kaymaktadır.

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 et al. 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 et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 7;351(15):1513-20.

4. 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 ;14(2):149-58
5. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, De-arnaley DP, Spears MR et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 19;387(10024):1163-77.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 26;364(21):1995-2005.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 10;368(2):138-48.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K 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, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014; 31;371(5):424-33.
11. Johann Sebastian de Bono, Stephane Oudard, Mustafa Ozguroglu, Steinbjørn Hansen, Jean-Pascal Machiels, Ivo Kocak et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54
12. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010; 29;363(5):411-22.
13. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
14. Alberti C. Prostate cancer immunotherapy, particularly in combination with androgen deprivation or radiation treatment. Customized pharmacogenomic approaches to overcome immunotherapy cancer resistance. *G Chir.* 2017;37(5):225-235.
15. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):700-12.
16. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, Fizazi K, Logothetis C, Gravis G et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):40-47.
17. McNeel DG, Smith HA, Eickhoff JC, Lang JM, Staab MJ, Wilding G et al. Phase I trial of tremelimumab in combination with short-term androgen deprivation in patients with PSA-recurrent prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(7):1137-47.
18. Quinn DJ, Shore ND, Egawa S, Gerrisen WR, Finazi K. Immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. Progress and new paradigms. *Urol Oncol.* 2015;33:245-260.
19. Gulley JL, Madan RA, Tsang KY, Jochems C, Marté JL, Farsaci B. Immune impact induced by PROSTVAC (PSA-TRICOM), a therapeutic vaccine for prostate cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(2):133-41.
20. Higano C, Somer B, Curti B, Petrylak D, Drake CG, Schnell F. Phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer versus docetaxel plus prednisone in asymptomatic CRPC patients, in 2009. *Genitourinary Cancers Symposium, Orlando, FL (USA), 2009.*
21. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1458-62.
22. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 5;377(9768):813-22.

Testis Tümörleri: Tanı, Sınıflandırma ve Evrelendirme

53

Seyfettin ÇİFTÇİ, Özdal DİLLİOĞLUGİL

I. TANI

Testis tümörleri genellikle genç erkeklerde 3. ve 4. dekatlarda sıklıkla görülen ve tüm erkek tümörlerinin % 1'ini oluşturan bir tümördür. İnsidensi diğer kanserlerden farklı olarak yaşla birlikte artmamaktadır. 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen tümördür. Tüm ürolojik malignitelerin % 5'ini kapsar. Genç bir yaş grubunda görülmesi, sisplatin dayalı kemoterapiye iyi yanıt vermesi ve %95'in üzerinde 10-yıllık sağ kalım görülmesi nedeni ile erken tanının ve doğru bir tedavi uygulanmasının önemi çok büyüktür. Testis tümörlerinin tipik bulgusu çoğunlukla hasta veya partneri tarafından fark edilen testiste ağrısız, sıklıkla tek taraflı ele gelen sertliktir. Ağrı hastaların %20-40'ında görülebilir. Tanı anında olguların %1-2'si bilateraldir.

Bunun dışında hastanın başvuru şikâyetleri genelde hastalığın metastazına bağlıdır. Saf koryokarsinomlarda primer tümörler genellikle küçük, hatta non-palpabl, metastazlar hacimli olur. Dolayısı ile teşhisinde bazen indirek yol izlenir. Supraklaviküler lenf nodu metastazına bağlı olarak boyunda şişlik, retroperitoneal-retroduodenal metastazlara bağlı olarak bulantı-kusma (ayrıca üreter obstrüksiyonu sonucu gelişen üremiye

bağlı da olabilir), iştahsızlık gibi gastrointestinal yakınmalar ve psoas kasi invazyonuna veya ekstra-nodal invazyona sekonder sinir tutulmasına bağlı bel ağrısı görülebilir. Akciğer metastazları olanlarda öksürük, hemoptizi ve dispne gibi semptomlar görülebilir. Jinekomasti non-seminomatöz germ hücreli testis tümörlerinin yaklaşık %5-7'sinde, Sertoli ve Leydig hücreli tümörlerin %30-50'sinde β -hCG salgısına bağlı olarak gelişebilir. İnfertilite ile başvuran hastalarda asemptomatik olarak tesadüfen saptanabilir. Skrotal travma ile başvuran hastalarda, travma bulguları testis tümörünün saptanmasına engel olabileceğinden, travma bulguları yatıştıktan sonra ilk fırsatta ultrason (US) yapılması, testis tümörü tanısında gecikmeyi engelleyecektir.

Bir hastada testis tümöründen şüphelenildiğinde ilk yapılması gereken fizik muayenedir. Ardından testis tümör belirteçleri mutlaka çalışılmalıdır. Testislere yönelik yapılacak US (mümkünse Doppler) ayırıcı tanıları ekarte etmek için testis tümörü teşhisinde mutlaka olmalıdır.

Testiste kitle olan hastalarda primer testis tümörüne ait şüpheli bulgular olması halinde lenfoma ya da diğer metastatik sekonder testis tümörlerinin de olabileceği akla getirilerek bu yönden de sorgulama ve inceleme derinleştirilmelidir.

A. Fizik Muayene

Testis tümörlü bir olgunun fizik muayenesi ayakta yapılmalı ve önce sağlam olan testis muayene edilmelidir. Etkilenen tarafta skrotum ve testiste palpe edilen patolojiler not edilmelidir. Olan kitlenin skrotuma veya korda invazyonu değerlendirilmelidir. Epididim ve kord elemanları da muayeneye dahil edilmeli ve saptanan patolojiler ile yerleşimleri (testis, üst pol, alt pol, epididim...) ayırıcı tanı için not edilmelidir. Hidroset varlığında testisin palpasyonu zor olabilir veya mümkün olmayabilir. Transilluminasyon (testis kontürü düzensizliği olur), daha da iyisi Doppler US bu durumda ayırıcı tanı açısından çok önemlidir. Muayenede saptanan şişmiş sert bir testis, nodül bulunması veya kitlenin varlığı testis tümörü belirtisidir. Testis tümörlü olguların muayenesinde genel fizik muayene mutlaka yapılmalı, palpabl supraklavikular lenf nodu, palpabl karın kitleleri ve jinekomasti olup olmadığı değerlendirilip not edilmelidir. Bazen testis tümörü ile birlikte orşit bulguları da olabilir. Orşit bulguları ve sertlik varsa önce uzun bir süre orşit tedavisi yapıp sonra US yapmak tanıyı geciktirebilir. Hâlbuki testis tümörlerinde erken orşektominin prognostik önemi vardır. Bu nedenle gecikmemek için dikkatli olmak gerekir.

B. Testis Tümöründe Görüntüleme

1. Skrotal Ultrason

Skrotal US (mümkünse Doppler), testis tümörlü bir olguda ve ayırıcı tanıda mutlaka yapılması gereken testlerin başında gelir. Tecrübeli bir radyolog tarafından yapılan Doppler US'nin testis tümörü tanısı koymadaki başarısı %100'dür. Ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması US'nin testis tümörü tanısındaki yerini önemli kılmaktadır. Aynı zamanda karşı testiste olabilecek bir patolojiyi de saptayabilir. US, intraskrotal bir kitlenin testiküler ya da ekstratestiküler olduğunu saptar. Aynı zamanda infertilite ile başvuran hastalarda da yine testiste kitle varlığı US ile dışlanmalıdır. Ayrıca inmemiş ya da indirilememiş testisi olan erişkinlerin bu inmemiş testisleri düzenli olarak

US ile malinite gelişimi açısından kontrol edilmeli ve hasta önemle uyarılmalıdır. US'de testis tümörleri hipoeoik ve hipervasküler görünürler. Ayrıca US'de seminomların büyük bölümü homojen görünümde iken, non-seminomatöz germ hücreli tümörlerler (NSGHT) heterojendir.

2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), testis tümörleri tanısında skrotal Doppler US'den daha sensitif ve spesifiktir. T1 ağırlıklı sekanslarda normal dokuyla izointens görünürken, T2 sekanslarda normal parankimden daha hipointens görünür. Bu nedenle T1 ağırlıklı sekansta intratestiküler patolojiyi tanımlamak oldukça güçtür. Pahalı bir tetkik olması ve her klinikte ulaşılmasının zor olması nedeni ile kullanım alanı dardır. Ayrıca, MRG'nin metastaz araştırılması veya kontrollerde retroperitoneal lenf nodlarını göstermede bilgisayarlı tomografiye (BT) üstünlüğü yoktur. US ve BT'nin şüpheli olduğu durumlarda, BT'de kullanılan kontrast maddeye allerji bulunması durumunda veya tomografi kaynaklı radyasyondan kaçınması klinisyen tarafından gerekli görülürse MRG kullanılabilir.

Burada beyin görüntülemesi için özel bir paragraf açmak gerekir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) klavuzunda kemik taraması ve beyin görüntülemesinin sadece semptomatik olgularda yapılması önerilmekle birlikte, beyin görüntülemesinin semptomatik olgular dışında, yüksek β -hCG düzeyleri ve multiple akciğer metastazları varlığında da yapılması önerilmektedir. Ayrıca beyin metastazları koryokarsinom ile ilişkili olduğundan ve koryokarsinomlar yüksek vaskülariteye sahip tümörler olduğundan kemoterapi sırasında intrakranial kanamaya sebep olabilmektedirler. Biz de kendi kliniğimizde, saf koryokarsinom veya koryokarsinom komponentinin eşlik ettiği mikst GHT'lerde mutlaka beyin BT veya MRG yapıyoruz ve yapılmasını da öneriyoruz.

3. Bilgisayarlı Tomografi

BT testis tümörünün primer tanısında yeri olmakla birlikte, metastazların tanısı ve takibinde

kullanılan en önemli görüntüleme yöntemlerinden bir tanesidir. Retroperitoneal lenf nodlarının görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Duyarlılık ve özgüllüğü lenf nodunun boyu ile ilişkilidir. Lenf nodunun boyutu arttıkça özgüllüğü artmakta ancak duyarlılığı azalmaktadır.

Akciğer BT'si de akciğer ve mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde en değerli tanı yöntemidir. Akciğer BT'si yüksek duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahiptir. Bunun yanı sıra küçük subplevral nodülleri direk grafide görüntülenememesi ve küçük metastazların bu nedenle gözden kaçması nedeni ile direk grafi yerine akciğer görüntülenmesinde mutlaka BT çekmek gerekmektedir.

4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)

Flor-18 florodeoksiglikoz (¹⁸F-FDG) PET-BT'nin testis tümörü evrelemede kullanımın yararını kanıtlayan yeterli klinik veri yoktur. Sadece seminomlu olgularda kemoterapiden 6 hafta sonra rezidü kitlesi olan hastalarda ve kemoterapi sonrası tümör belirteçlerinin yükseldiği veya yüksek kaldığı olgularda yeniden evreleme yapılarak izlem/ tedavi seçeneklerinden birine karar vermek için kullanılması önerilmektedir. PET aktif tümörü fibrozis veya nekrozdan ayırmada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Matür teratomda FDG tutulumu izlenmediği için PET-BT bu hasta grubunda kullanılmamaktadır. NSGHT'lerde yine teratomatöz komponente bağlı olarak yanlış negatiflikler sık görüldüğünden, kemoterapi sonrası yeniden evrelemede PET-BT'nin kullanım yeri yoktur.

5. Lenfanjiyografi

Lenfanjiyografi veya lenfosintigrafi, invaziv olması ve yüksek morbiditesi nedeni ile günümüzde yerini BT'ye bırakmış bir tetkiktir. Lenfanjiyografi lenf nodüllerinde büyüme olmadan anormal lenf nodu yapılarını, lenf nodu içindeki metastatik odakları tanımlayabilmektedir. Bu bir avantaj olsa da, tetkik sonrası lenfanjit gelişebilir ve bu da lenfatik drenajda değişikliklere neden olarak takip eden cerrahiyi zorlaştırabilmektedir. Ayrıca lokal

ağrı, yara yeri enfeksiyonu ve akciğer komplikasyonları bu tetkikin kullanımını sınırlandırmıştır. Ayrıca L2 vertebra seviyesi üzerindeki lenf nodlarının belirlenmesinde etkili olmamaktadır.

C. Serum Tümör Belirteçleri

Testis tümörleri için tanımlanmış serum tümör belirteçleri, tanı ile evrelemede kullanılan ve prognostik öneme sahip belirteçlerdir. Tümör tipine göre tümör belirteçlerinde yükselme yüzdesi **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Tanımlanan bu belirteçler;

1. AFP (Alfa fetoprotein, yolk sac hücreleri tarafından üretilir),
2. Beta-hCG (insan koryonik gonadotropin, trofoblastlar tarafından salgılanır),
3. LDH (laktat dehidrogenaz),
4. Plasental Alkalen Fosfat (PLAP),
5. Nöron Spesifik Enolaz (NSE).

Tüm testis tümörleri dikkate alındığında, bu belirteçler hastaların %51'inde yükselmektedir. Bu da göstermektedir ki, normal serum belirteçleri saptanması testis tümörünü dışlamaz.

1. Alfa-feto Protein

AFP yarılanma ömrü 4-6 gün olan bir glikoproteindir. Fetal yolk sak, karaciğer ve gastrointestinal sistem tarafından salgılanmaktadır. Gebeliğin 14. haftasında en yüksek düzeye ulaşır ve doğumdan ancak bir yıl sonra normal düzeylere ulaşır. AFP, NSGHT'lerin %50-70'inde yükselir. Testis tümörleri dışında hepatomada da yüksekliği bildirilmiştir. AFP saf seminom veya saf koryokarsinom olgularında asla yükselmezken, yolk sak tümörlerinde (%75), embriyonel karsinomda (%70), teratom (%38), ve teratokarsinomda (%64) yükselmektedir.

2. β-hCG

β-hCG (İnsan koryonik gonadotropin hormonu) alfa ve beta olmak üzere 2 alt üniteden oluşan bir glikoproteindir. Alfa alt ünitesi folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile benzer olduğundan çapraz

reaksiyon vermektedir ve bu nedenle de ölçümlerde beta alt ünitesi kullanılmaktadır. β -hCG sinyotroblast/sitotroblast hücreleri tarafından salınır ve korpus luteumunun devamlılığını sağlar. Yarılanma ömrü 24-48 saattir. Non-seminomatoz germ hücreli testis tümörlerinin %40-60'ında β -hCG yüksekliği saptanmaktadır. Seminomlarda ise β -hCG yüksekliği %7-9 arasında görülmektedir. Koryokarsinomların tamamında β -hCG yükselirken, embriyonel karsinomda %40-60, teratokarsinomda %57, yolk sak tümörlerinde %25 ve teratomlarda %25 yükselir.

Tüm non-seminomatöz testis tümörleri içerisinde AFP ya da β -hCG yüksekliği %90 oranında saptanır.

3. Laktat Dehidrogenaz

LDH vücutta kalp, mide, çizgili kas, karaciğer ve böbreklerde bulunur. Total LDH ve özellikle LDH-I izoenziminin testis tümörlerinin özellikle metastatik olanlarında arttığı gösterilmiştir. LDH testis tümörüne spesifik bir belirteç olmamasına rağmen, yüksekliği tümör volümünün büyüklüğü ile doğru orantılıdır ve bu nedenle de prognozu belirleyici bir özelliğe sahiptir.

4. Plasental Alkalen Fosfataz (PLAP) ve Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

PLAP ve NSE testis tümöründe yüksekliği saptanan diğer belirteçlerdir. Özellikle PLAP seminomlarda %50-70 oranında yükselirken, akciğer, over GIS tümörlerinde de yüksek saptanmaktadır ve bu nedenle son zamanlarda kullanılmamaktadır. Sigara içicilerinde daha yüksek oranlarda saptanabileceğinden önerilmemektedir. NSE da yine seminomun erken dönemlerinde yüksekliği gösterilmiş ancak klinik faydası düşük olduğundan artık kullanılmayan bir belirteçtir.

Bahsedilen bu belirteçlerden AFP, β -hCG ve LDH klinik yararlılığı, evreleme, tanı ve takipte faydalı olması ve prognostik öneme sahip olması nedenleri ile testis tümöründe çalışılması zorunlu olan belirteçlerdir. PLAP ve NSE ise cerrahın tercihinine kalmıştır.

D. Inguinal eksplorasyon ve orşiektomi

Şüpheli testis kitlesi saptanan her hastaya inguinal yaklaşımla eksplorasyon yapılmalıdır. Testis tunikaları ile birlikte inguinal kanaldan doğurtulmalıdır. Testis tümörü saptanan olgularda spermatik kord internal inguinal ring seviyesinden bağlanmak sureti ile orşiektomi yapılmalıdır. Duruma göre, önce kord dolaşımını önleyecek şekilde klemlemek, penrose ile sıkıştırmak ya da bağlamak, sonra testisi doğurtmak metastaz önlemek açısından yararlı olabilir. Eğer tanıda şüphe varsa testisteki kitleden frozen-biyopsi alınarak veya testis koruyucu cerrahi yapılabilir. Hastalığın yaşamı tehdit edecek kadar yaygın olduğu durumlarda saptanan testis tümörlerinde başlangıç tedavisi olarak kemoterapi uygulanabilir ve orşiektomi hastalığın kontrol altına alınacağı zamana kadar geciktirilebilir.

TABLO 1. Tümör Tipine Göre Tümör Belirteçlerinde Yükselme Yüzdesi

	β -hCG	AFP
Seminom	7	0
Teratom	25	38
Teratokarsinom	57	64
Embriyonel Karsinom	60	70
Koryokarsinom	100	0

Yukarıda bahsedilen tüm tanısal testler dikkate alındığında, Avrupa Üroloji Derneği tarafından tanı anında evreleme yapmak için kullanılması önerilen testler ve kanıt düzeyleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

II. SINIFLANDIRMA

A. Patolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yapılan patolojik sınıflandırmaya göre, testis tümörleri germ hücreli tümörler, seks kord stromal tümörler ve diğer tümörler olarak gruplara ayrılmıştır (**Tablo 3**).

TABLO 2. 2017 Avrupa Üroloji Klavuzuna Göre, Tanı Anında Testis Tümörlerinde Evlendirmede Kullanılacak Testler

Test	Öneri	Kanıt Düzeyi
Tümör belirteçleri	AFP β-hCG LDH	A
Abdominopelvik BT	Tüm hastalara	A
Toraks BT	Tüm hastalara	A
Testis US (bilateral)	Tüm hastalara	A
Kemik taraması	Semptomatik hastalarda	
Bein görüntülemesi	Semptomatik hastalarda, Yaygın akciğer metastazları olan hastalarda, Yüksek β-hCG düzeyi olan hastalarda.	

TABLO 3. Testis Tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü Tarafından 2004 Yılında Yapılmış Olan Patolojik Sınıflaması

1. Germ Hücreli Tümörler
İntratübüler Germ Hücre Neoplazisi (Testiküler İntraepitelyal Neoplazm-TIN)
Klasik Seminom (Anaplastik seminom terminolojisi artık kullanılmamaktadır)
Spermatositik seminom
Embriyonel Karsinom
Yolk Sak Tümörleri
Koryokarsinom
Teratom (Matür, immatür, malign komponent içeren)
2. Seks Kord / Gonadal Stromal Tümörler
Leydig hücreli tümörler
Malign Leydig hücreli tümörler
Sertoli hücreli tümörler (Lipidden zengin, Sklerozan, Büyük kalsifiye hücreli varyantlar)
Malign Sertoli hücreli tümörler
Granuloza hücreli tümörler (Erişkin tip, Juvenil tip)
Tekoma/Fibroma grubu tümörler
Mikst germ hücreli seks kord/gonadal stromal tümörler
Gonadoblastom
3. Diğer Tümörler (Karsinoid tümör, Nefroblastom, Paragangliom)
4. Hematopoetik Tümörler
5. Toplayıcı Duktus ve Rete Tümörleri
6. Paratestiküler Tümörler
7. Mezenkimal Tümörler
8. Sekonder (Metastatik) Tümörler

1. İntratübular Germ Hücre Neoplazisi (ITGCN veya TIN)

GHT tümörlerinin prekürsör lezyonu ve karsinoma in situ olarak tanımlanır. Spermatositik seminom hariç, GHT'lerinin tamamı bu lezyondan köken alır. Tümörler intraepitelyal neoplazi (TIN) testis tümörüne komşu normal parankimde yaklaşık %80-90 civarında bulunur. Karşı testiste %9 oranında genellikle homojen olarak saptanmaktadır. Saptandığı takdirde 5 yıl içinde %50, 7 yıl içinde ise %70 oranında testis tümörü gelişme riski vardır. TIN arrest haldeki primordial germ hücrelerden veya prespermatogonyaya dönüşemeyen gonositlerden gelişir. Karşı testisteki TIN varlığını saptamak için bazıları orşiektomi sırasında karşı testisten de biyopsi alınmasını önermesine rağmen, düşük görülme oranı ve tedavisinin morbiditesi nedenleri ile birçok merkezde bu uygulama yapılmamaktadır. Kontrolateral testis biyopsisi konusunda henüz ortak bir kanaat oluşmasına rağmen, kırk yaş üstü hastalarda biyopsi alınması önerilmez. Bununla birlikte testis volümü 12 ml'den küçük, inmemiş testis anamnezi olan ve spermatogenez skoru kötü (Johnson skoru 1-3) olan hastalarda karşı testis biyopsisi önerilmektedir.

2. Seminom (Klasik Seminom)

Tüm germ hücreli tümörler arasında en sık görülen tümör tipi seminomdur. Seminom germ

hücreli tümörlerin yarısından fazlasını oluşturur. Ancak şu da unutulmamalıdır ki, germ hücreli tümörler heterojen yapıdadır ve erişkinlerde çoğunlukla mikst germ hücreli tümör şeklindedir. Daha önceden seminomun bir alt grubu olarak tanımlanan ve mitotik aktivitesi yüksek olarak belirtilen "anaplastik seminom" bugün prognostik öneminin olmadığına ağırlık kazanması ve tedavisinin klasik seminom ile aynı olması nedeni ile bu terim artık kullanılmamaktadır. Seminomda β -hCG yükselmesine neden olan ise sinsityotrofoblast hücrelerin yer almasıdır.

3. Spermatozitik Seminom

Spermatozitik seminom sadece testiste bulunan nadir bir germ hücreli tümördür (%1). Diğer GHT'lerden farklı olarak prekürsör bir lezyonu yoktur ve TIN'den gelişmez. Spermatozitik seminom diğer GHT'lere göre daha gelişmiş bir hücreden (spermatogonium/spermatozit) geliştiği belirtilmektedir. Her ne kadar seminomun bir varyantıymış gibi sınıflandırılrsa da, seminomdan farklı olarak kriptomizim ile ilişkili değildir ve PLAP yüksekliği görülmez. Seminoma göre daha yaşlılarda görülür ve nadiren sarkom eşlik edebilir. Sarkomun eşlik etmediği olgularda orşiektomi tedavide yeterli olurken, sarkomun eşlik ettiği hastalarda metastazın sık görülebileceği akılda tutulmalıdır.

4. Embriyonel Karsinom

NSGHT'lerde sıklıkla bulunan tiptir. Tüm non-seminom testis tümörlerinin %87'sinde bulunur. Embriyonel karsinom agresif bir tümördür ve olgular sıklıkla metastaz ile ilişkili bulgularla başvururlar ve tanı esnasında hastaların 2/3'ünde metastaz vardır.

5. Koryokarsinom

Koryokarsinom tek başına çok nadir görülen, genellikle mikst GHT'ler içinde bir komponent olarak saptanan agresif bir tümördür. Tipik olarak Beta-hCG yüksekliğine neden olur ve diğer testis tümörü tipleri öncelikle lenfojen yayılım yaparken

koryokarsinom öncelikle hematojen yolla akciğer, karaciğer, beyin hatta göz gibi organlara yayılır. Mikroskopik olarak sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlardan oluştuğu için Beta-hCG mutlaka yükselir. Yine mikroskopik incelemede damar invazyonu görülmesi koryokarsinom açısından tipiktir. Makroskopik olarak da kanama ve nekroz odakları yaygındır. Hatta hemorajik nekroz yoksa ve kitle oluşturuyorsa koryokarsinom olarak kabul edilmez. Koryokarsinomlarda (Mikst GHT dahil) bulgu olmasa bile metastaz açısından beyin incelemesi (MR) yapmak önemlidir.

6. Yolk Sak Tümörü

Saf yolk sak tümörü endodermal sinüs tümörü olarak da adlandırılır ve erişkin tipteki GHT'lerin çok az bir kısmını oluşturur. Bunun aksine mediastinal ve çocukluk çağı GHT'lerinde ise çok sık görülür. Prepubertal dönemde en sık görülen testis tümörüdür. Erişkin testis tümörlerinde sıklıkla mikst GHT'lerin bir komponenti olarak görülür. AFP sıklıkla yükselir. Yolk sak tümörünün mikroskopisinde tipik olarak görülen bir yapı olan Schiller-Duval cisimcikleri, endodermal sinüse benzer şekilde bir damar çevresindeki malign hücrelerin bir kistik boşluğa doğru girinti yapmasıdır ve olguların yaklaşık yarısında görülür.

7. Teratom

Erişkinlerde görülen testis tümörlerinde saf olarak çok nadir görülen ve mikst GHT'lerin bir komponenti olarak %50 oranında saptanan tümördür. Embriyonik tabakalar olan endoderm, mezoderm ve ektoderm tabakalarının en az ikisinden gelişir. İyi diferansiyasyon olmuş tümörler matür teratom olarak tanımlanır. Fetal veya embriyonel dokulara benzeyen ve kötü diferansiyasyonlanmış olanlar immatür teratom olarak adlandırılır. Matür teratomlarda bu nedenle kemik, diş, saç veya epitel dokusu gibi dokulardan parçalar görülebilir. Bu nedenle, retroperitoneal metastaz yapmış olanlarında, direkt üriner grafilerde kemik ve diş yapılarına ait opasiteler görülebilir. Trofoblastik hücreler varlığında Beta-hCG yükselirken, glandüler yapıların varlığı PLAP yüksekliğine neden olabilir. Erişkinlerde

teratom histolojik olarak benignedir ancak malign darvraniş göstererek ileri evre NSGHT'lerinde metastatik alanda saptanabilir. Bu duruma, embriyonel karsinom gibi tümörlerin teratoma dönüşme kabiliyetleri nedeni ile metastatik alanda teratom oluşumuna neden olduğu sanılmaktadır. Nadiren teratomlar malign transformasyona uğrayarak agresif tümörler olan rabdomiyosarkom, adenokarsinom veya primitif nöroektodermal tümörlere dönüşebilirler. Bu malign transformasyon sonucu gelişen tümörler hayli agresif, kemoterapiye dirençli ve kötü prognozlidir.

8. Mikst Germ Hücreli Tümörler

Seminom dışı GHT'lerinin büyük çoğunluğu miksttir. İki veya daha fazla GHT'ün birden aynı spesimende görülmesi ile mikst GHT'ler oluşur. Bir çok kombinasyon olabilir. Seminomla NSGHT'lerin kombinasyonu da olabilir, ancak bunlar NSGHT sınıfında kabul edilir ve tedavi edilirler. Embriyonel karsinom en sık görülen komponentlerden biridir. Teratom ile birlikteliğine daha önceden teratokarsinom denilmesine rağmen, günümüzde artık bu tanımlamanın kullanılmaması, her iki tümörün de açıkça belirtilmesi önerilmektedir. Patoloji raporunda mikst komponentlerin tamamının yüzdesi ile belirtilmesi gerekmektedir. Embriyonel karsinom + teratom, embriyonel karsinom + seminom, embriyonel karsinom + teratom + yolk sak tümörü, embriyonel karsinom + teratom + koryokarsinom en sık karşılaşılan mikst GHT kombinasyonlarıdır.

9. Seks Kord/Gonadal Stromal Tümörler

Tablo 3'te de belirtildiği gibi bu grupta en çok Sertoli hücreli tümör, Leydig hücreli tümör ve granuloza hücreli tümör bulunmaktadır. Erişkin dönem testis tümörlerinin %5 gibi az bir kısmını oluştururlar ve bunların yaklaşık %10 kadarı malign potansiyele sahiptir. Çocukluk çağı testis tümörlerinin %30'unu oluşturmakla beraber çocukluk çağında görülen seks kord/gonadal stromal tümörler benign seyirlidir.

10. Ekstragonadal Germ Hücreli Tümörler

Ekstragonadal GHT'lerden söz edilirken "burned-out" fenomeninden bahsetmekte yarar vardır. Çünkü "burned out" fenomeninde ekstragonadal (retroperitoneal, mediastinal, supraklavikular, servikal, aksiller lenf nodları ve akciğer, karaciğer gibi solid organlarda) testis tümörü ile karakterize, testiste spontan regrese olarak sadece kalsifikasyon/skar dokusu bırakan tümördür. Bu durum primer ekstragonadal testis tümöründen ayırt edilmelidir ve bu nedenle mutlaka testislerin muayenesi ve muayene normal olsa bile kalsifikasyon/skar dokusunun tespit edilebilmesi için mutlaka skrotal US yapılması gerekmektedir. Çünkü ilerlemiş ekstragonadal hastalık ve fizik muayenede normal testis palpe edilse bile, skrotal US'de skar/kalsifikasyon saptanması burned-out fenomeni lehinedir. Bu nedenle, bu hastalarda US bulguları skar göstermesi halinde radikal orşiektomi yapılmalıdır. Yaygın GHT'li olgularda testislerin fizik muayene ve US bulguları normale, bu primer ekstragonadal GHT'dür. Ekstragonadal GHT'ler tüm GHT'lerin çok az bir kısmını oluşturur (yaklaşık %1-5). Tümör en sık sırasıyla anterior mediastinum, retroperitoneal alan, sakrokoksigeal bölgeden ve pineal bezden köken alır. Anterior mediastende görülen GHT'lerin %60-70'ini teratomlar oluşturur. Ekstragonadal GHT'ler köken aldıkları alana göre semptom verirler. Örneğin retroperitoneal alandan köken alan tümörler sıklıkla büyük boyutlara ulaştıklarında semptom verirler ve karın ağrısı, kilo kaybı, sırt ağrısı gibi şikayetlerle başvururlar. Ekstragonadal GHT'lerin tanısında eğer tümör belirteçleri yüksekse, biyopsiye gerek olmadığı ve uygun tedavi başlanabileceği belirtilmektedir. Ancak tümör belirteçleri normale, bu durumda tümörden biyopsi yapılarak patolojik tanı belirlenmeli ve buna göre uygun tedavi başlanmalıdır.

B. PROGNOTİK SINIFLANDIRMA

Evre 1 testis tümörlerinde metastaz veya okült metastazların varlığını öngören bazı klinik ve patolojik belirteçler tanımlanmıştır. Primer tümör

TABLO 4. Testis Tümörlerinde Okült Metastatik Hastalık için Tanımlanmış Prognostik Öngörücü Faktörler (EAU Klavuzundan Alınmıştır)

	Seminomlar için	Non-seminomlar için
Patolojik (Evre 1 için)		
Histopatolojik	<ul style="list-style-type: none"> Tümör boyutu > 4cm Rete testis invazyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Primer tümörün vasküler/lenfatik invazyonu Proliferasyon oranı > %70 Embriyonel karsinom yüzdesi > %50
Klinik		
	<ul style="list-style-type: none"> Primer tümör lokalizasyonu Serum tümör belirteçlerinin yüksekliği Akciğer dışı visseral organ metastazı 	

yerleşimi, serum tümör belirteç yüksekliği ve akciğer dışı visseral organ metastazı varlığı klinik olarak tanımlanan öngörücü faktörlerdir. Patolojik olarak tanımlanan öngörücü belirteçler ise, seminomlar için tümör çapının 4 cm'den büyük olması ve rete testis invazyonu varlığı iken, non-seminomlar için vasküler/lenfatik invazyon veya perinodal, peritümoral invazyon varlığı ile tümör proliferasyon oranının %70'in üzerinde olması veya embriyonel karsinom yüzdesinin %50'nin üzerinde olmasıdır. Bu öngörücü faktörler **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Testis tümörleri evrelendirmesinde karışıklık ve klinikler arasında standardizasyon olmaması nedeni ile uzun süre klinikler arasında ortak bir dil kullanılamamıştır. Belirli bir tarihe kadar testis tümörü için yapılan birçok sınıflandırma çok karmaşa yaratmış ve ortak bir evrelendirme sistemi tanımlanamamıştır. Ayrıca komplet response belirlenmesi de çok karmaşıktı. Bu nedenle çalışmacılar 1986 yılında Indiana sınıflamasını tanımladılar (**Tablo 5**). Indiana sınıflamasına göre hastalık A, B ve C gruplarına ayrılmıştır. A, minimal hastalık; B orta dereceli (moderate) hastalık; C ise ileri (advanced) hastalık olarak tanımlanmıştır.

Bu evrelendirmenin de genel kabul görmemesi nedeni ile 1997 yılında International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) tarafından prognostik faktör tabanlı yeni ve daha kapsamlı bir sınıflama tanımlanmıştır (**Tablo 6**). Bu sınıflama Indiana sınıflamasının bir modifikasyonudur. Evre 1 testis tümörleri için **Tablo 4**'te belirlenen risk faktörleri dışında, tüm evredeki testis

TABLO 5. Yaygın Germ Hücreli Tümörler için Indiana Üniversitesi Sınıflama Sistemi (11 no'lu referanstan alınmıştır)**(A) Minimal Hastalık**

1. Yüksek Beta-hCG ve/veya AFP.
2. Servikal lenf nodları (\pm nonpalpabl retroperitoneal lenf nodları).
3. Anrezektabl fakat nonpalpabl retroperitoneal hastalık.
4. Minimal pulmoner metastazlar (her akciğer alanı için 5'ten az ve en büyüğü < 2 cm, \pm nonpalpabl retroperitoneal lenf nodları).

(B) Orta Derece Hastalık

5. Tek bulgu olarak palpabl abdominal kitle (> 10 cm).
6. Orta derecede pulmoner metastazlar (her bir akciğer alanı için 5-10 pulmoner metastazlar ve en büyüğü < 3 cm, veya intratorasik çapın %50'sinden az bir mediastinal lenfadenopati veya > 2 cm solid akciğer metastazı, \pm nonpalpabl retroperitoneal lenf nodları).

(C) İleri Hastalık

7. İleri akciğer metastazları (primer mediastinal NSGHT kitlesi, veya intratorasik çapın > %50'den fazlasını kaplayan kitle, veya her bir akciğer alanı için > 10 akciğer metastazları veya multipl akciğer metastazları en büyüğü > 3 cm, \pm nonpalpabl retroperitoneal lenf nodları).
8. Palpabl abdominal kitle (> 10 cm) ve supradiafragmatik hastalık.
9. Karaciğer, kemik veya merkezi sinir sistemi metastazları

tümörleri için belirlenen bu yeni ve daha kapsamlı sınıflama genel kabul görmüştür ve kullanılmaya başlanmıştır. On farklı ülkeden elde edilen veri-

lerde, sisplatin ve karboplatin içeren kemoterapi alan metastatik GHT'li hastaların prognostik faktörleri retrospektif olarak incelenmiş ve GHT'ler 3 prognostik gruba ayrılmıştır. Bu risk sınıflaması tümörün lokalizasyonu, metastaz varlığı ve yeri ile serum tümör belirteçlerini içeren daha kapsamlı bir sınıflamadır. Bu sınıflama, seminom ve non-seminom olmak üzere 2 farklı grupta tanımlanan tümörler için iyi-orta ve kötü prognostik grupları içermektedir. Seminomlar için kötü prognostik sınıflamak yoktur; hastalar iyi veya orta prognostik grupta yer alır. Aynı çalışmada non-seminomlarda kötü prognostik gruptaki hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %48 olarak belirtilmiştir. Orta prognostik grupta 5 yıllık sağ kalım %80 iken, iyi prognostik grupta bu oran %92'dir. Seminomlarda orta prognostik grupta 5 yıllık sağ kalım %72 iken, iyi prognostik grupta %86 olarak belirtilmiştir. Non-seminom grubunda yolk sak tümör varlığı metastazların daha az görülmesi nedeni ile erken evre ile ilişkili iken, metastatik alanda yolk sak tümörü saptanması kemorezistan olduğundan prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Koryokarsinom

varlığı vasküler invazyon varlığı ile ilişkili olduğundan kötü prognoz ile ilişkilidir ve koryokarsinom oranının yüksek olması kötü prognozla orantılıdır. GHT'lerde embriyonel karsinom varlığı prognozu kötü yönde etkilemektedir.

İyi ve orta prognostik gruplarda sağ kalım zaten çok iyi olduğundan bu gruplarda asıl amaçlanan tedaviye bağlı gelişen morbiditeyi düşürmek ve hastaya özgü tedavi seçeneklerini belirlemek olmalıdır. IGCCCG tarafından yayınlanan prognostik gruplar **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

III. TNM EVRELENDİRMESİ

Evreleirmede 1951'de Gibb tarafından yapılan tanımlama uzun zaman kullanılmıştır. Bu evrelelendirmeye göre testis tümörleri 3 evreye ayrılmaktaydı;

Evre I: Hastalık testiste sınırlı,

Evre II: Hastalık retroperitoneal bölgeye yayılmış,

Evre III: Retroperitoneal bölge dışında yayılım mevcut.

TABLO 6. GCGG Tarafından 1997 Yılında Yayınlanan GHT'lerin Prognostik Sınıflaması (12 no'lu referanstan alınmıştır).

Non-seminom GHT	Seminom
İyi prognostik grup (Aşağıdakileri hepsi)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. AFP < 1000 ng/ml, HCG < 5000 IU/L ve LDH < 1.5N, ve 2. Primer odağın mediastinal olmaması (gonadal / retroperitoneal), ve 3. Akciğer harici viseral metastaz bulunmaması. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Herhangi bir primer yerleşim 2. Akciğer dışı visseral metastaz yok 3. Tüm serum tümör belirleyicileri herhangi bir düzeyde
Orta prognostik grup (Aşağıdakileri hepsi)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. AFP=1000-10000 ng/ml, HCG=5000-50000 IU/L veya LDH=1.5-10 N, ve 2. Primer odağın mediastinal olmaması (gonadal / retroperitoneal), ve 3. Akciğer harici viseral metastaz bulunmaması. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Herhangi primer bölge, ve 2. Akciğer dışı visseral metastaz, ve 3. Normal AFP, herhangi hCG, herhangi LDH.
Kötü prognostik grup	
Aşağıdakilerden herhangi birisi	
<ol style="list-style-type: none"> 1. AFP>10000 ng/ml, veya β-hCG>50000 IU/L veya LDH>10 N, 2. Primer odağın mediastinal olması, veya 3. Akciğer harici visseral metastaz bulunması. 	Yok

Bundan sonra tanımlanan yeni sistemler genellikle Gibb tarafından yapılan bu evrelendirmeyi esas almıştır. Yine evrelendirmede ortak dil ve standardizasyonu sağlamak amacıyla 1997 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) ortak bir kararla bir klasifikasyon tanımlamıştır. Günümüzde bu sisteme göre evrelendirme yapılmaktadır. Birçok malign hastalık için kullanılan TNM sınıflaması testis tümörü için de kullanılmaktadır. Bu yaygın evrelendirmeye göre T primer tümör, N lenf nodülü, M ise metastaz olarak tanımlanmaktadır. Ancak testis tümörleri için bir de S grubu belirlenmiştir ki, bu grup testis tümörlerinde has-

talığın tedavisinde ve takibinde önemli belirleyici bir role sahip olan serum tümör belirteçlerini tanımlamaktadır. Radikal orşiektomi spesimenindeki histolojik tanımlama T kategorisi için gereklidir. N bölgesel lenf nodlarını tanımlamakta olup, interaortokaval, paraaortik, parakaval, preaortik, prekaval, retroaortik, retrokaval ve spermatik ven boyunca uzanan lenf nodülleri bölgesel kabul edilir. M uzak metastazları tanımlarken, M1a bölgesel olmayan lenf nodları ile akciğeri, M1b ise diğer organlardaki uzak metastazları tanımlar. Bütün bu evrelendirmeyi doğru ve eksiksiz yapabilmek için, retroperitoneal lenf nodlarının abdomenin

TABLO 7. Testis Tümörleri için 2009 Yılında Yapılan TNMS Evrelendirmesi

<p>Primer Tümör (pT) pTX Primer tümör değerlendirilemiyor (Radikal orşiektomi yapılmamışsa Tx kullanılır). pT0 Primer tümör varlığına dair bir belirti yok (Örneğin-testiste histolojik olarak tümör yerine nedbe olması). pTis İntratübüler germ hücreli neoplazi (testiküler intraepitelyal neoplazi-TIN). pT1 Tümör testis ve epididimis içinde sınırlı ve <u>vasküler / lenfatik invazyon yapmıyor</u>; <i>tunica albuginea</i> içine invazyon olabilir fakat <i>tunica vaginalis</i>'e değil. pT2 Tümör testis ve epididimis içinde sınırlı ve vasküler / lenfatik invazyon yapıyor veya <i>tunica albuginea</i>'dan devam ederek <i>tunica vaginalis</i>'e invazyon yapıyor. pT3 Tümör spermatik kord invazyonu yapıyor; vasküler / lenfatik invazyon var veya yok. pT4 Tümör skrotuma invazyon yapıyor; vasküler / lenfatik invazyon var veya yok.</p>
<p>Bölgesel Lenf Düğümleri; Klinik (cN) NX Rejyonel lenf düğümleri değerlendirilemiyor. N0 Rejyonel lenf düğümlerine metastaz yok. N1 Çapı 2 cm veya daha küçük, tek veya multipl lenf nodu tutulumu. N2 Çapı 2 cm'den büyük ancak 5cm'den küçük, tek ya da multipl lenf nodu metastazı. N3 Çapı 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı.</p>
<p>Bölgesel Lenf Düğümleri; Patolojik (pN) pNX Rejyonel lenf düğümleri değerlendirilemiyor. pN0 Rejyonel lenf düğümlerine metastaz yok. pN1 Çapı 2 cm veya daha küçük ve sayısı 5'den az lenf nodu metastazı. pN2 Çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'yi geçmeyen lenf nodu metastazı veya çapı 5 cm'yi geçmeyen 5'den fazla lenf nodu metastazı veya nod dışına yayılım yapan tümör tespit edilmesi. pN3 Çapı 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı.</p>
<p>Uzak Metastaz (M) MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor. M0: Uzak metastaz yok. M1a Bölgesel olmayan lenf düğümlerine ya da akciğere metastaz. M1b Diğer organlarda uzak metastaz.</p>
<p>Serum Tümör Belirteçleri (S); Postoperatif SX Tümör belirteçleri bakılmamış ya da sonuçları bulunamıyor. S0 Tümör belirteçleri normal sınırlarda. S1 LDH < 1,5 x N ve β-hCG < 5000 mIU/ml ve AFP < 1000 ng/ml. S2 LDH 1,5-10 x N veya β-hCG 5000-50.000 mIU/ml veya AFP 1000-10.000 ng/ml. S3 LDH > 10 x N veya β-hCG > 50.000 mIU/ml veya AFP > 10.000 ng/ml.</p>

TABLO 8. Testis Tümörlerinde TNMS Evrelendirmesinin Gruplandırması

Evrelendirme	T	N	M	S
Evre 0	pTis,	N0	M0	S0,Sx
Evre I	pT1-4,	N0	M0	Sx
Evre IA	pT1,	N0	M0	S0
Evre IB	pT2-4;	N0	M0	S0
Evre IS	pT1-4 / Tx,	N0	M0	S1-3
Evre II				
Evre IIA	pT1-4	N1	M0	S0/S1
Evre IIB	pT1-4	N2	M0	S0/S1
Evre IIC	pT1-4	N3	M0	S0/S1
Evre III				
Evre IIIA	pT1-4	herhangi N	M1	SX
Evre IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
Evre IIIB	pT1-4	herhangi N	M1a	S2
Evre IIIC	pT1-4	N1-3	M0	S3
Evre IIIC	pT1-4	herhangi N	M1a	S3
Evre IIIC	pT1-4	herhangi N	M1b	herhangi S

BT veya MRG ile görüntülenmesi, akciğerin olası metastaz açısından görüntülenmesi, gereklilik halinde beyin veya kemik görüntülenmesi yapılması ve orşiektomi sonrası serum tümör belirteçlerin düzeylerinin saptanması gerekmektedir. Testis tümörleri için 1997 yılında AJCC tarafından yapılan ve 2009 yılında güncellenen TNMS evrelendirmesi ve evre klasifikasyonu sırasıyla **Tablo 7** ve **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, Panzarella T, Sugar L, Catton CN, et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *The Journal of urology*. 1997 May;157(5):1705-9; discussion 9-10. PubMed PMID: 9112510.
2. Zuckman MH, Williams G, Levin HS. Mitosis counting in seminoma: an exercise of questionable significance. *Human pathology*. 1988 Mar;19(3):329-35. PubMed PMID: 3346009.
3. Young RH, Finlayson N, Scully RE. Tubular seminoma. Report of a case. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1989 Apr;113(4):414-6. PubMed PMID: 2705872.
4. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2005 Feb;18 Suppl 2:S61-79. PubMed PMID: 15761467.
5. Stoop H, van Gorp R, de Krijger R, Geurts van Kessel A, Koberle B, Oosterhuis W, et al. Reactivity of germ cell maturation stage-specific markers in spermatocytic seminoma: diagnostic and etiological implications. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2001 Jul;81(7):919-28. PubMed PMID: 11454979.
6. Matoska J, Talerman A. Spermatocytic seminoma associated with rhabdomyosarcoma. *American journal of clinical pathology*. 1990 Jul;94(1):89-95. PubMed PMID: 2252471.
7. True LD, Otis CN, Delprado W, Scully RE, Rosai J. Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. A report of five cases. *The American journal of surgical pathology*. 1988 Feb;12(2):75-82. PubMed PMID: 3341514.
8. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ, Jr. Developments in histopathology of testicular germ cell tumors. *Seminars in urology*. 1988 Aug;6(3):171-88. PubMed PMID: 2854295.
9. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, Vogelzang NJ, Kennedy BJ, Whitmore WF, Jr., et al. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer research*. 1983 Jul;43(7):3403-7. PubMed PMID: 6850645.
10. Bajorin D, Katz A, Chan E, Geller N, Vogelzang N, Bosl GJ. Comparison of criteria for assigning germ cell tumor patients to "good risk" and "poor risk" studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988 May;6(5):786-92. PubMed PMID: 2835441.

11. Birch R, Williams S, Cone A, Einhorn L, Roark P, Turner S, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1986 Mar;4(3):400-7. PubMed PMID: 2419524.
12. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 Feb;15(2):594-603. PubMed PMID: 9053482.
13. Boden G, Gibb R. Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet*. 1951 Dec 29;2(6696):1195-7. PubMed PMID: 14881606.
14. Richie JP. Detection and treatment of testicular cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1993 May-Jun;43(3):151-75. PubMed PMID: 8490756.
15. Nielsen OS, Munro AJ, Duncan W, Sturgeon J, Gospodarowicz MK, Jewett MA, et al. Is placental alkaline phosphatase (PLAP) a useful marker for seminoma? *European journal of cancer*. 1990;26(10):1049-54. PubMed PMID: 2148879.
16. Gross AJ, Dieckmann KP. Neuron-specific enolase: a serum tumor marker in malignant germ-cell tumors? *European urology*. 1993;24(2):277-8. PubMed PMID: 8397089.
17. UICC, 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp 249-254.
18. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. Testis. In *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual*, 5th edition. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997.
19. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. *The Urologic clinics of North America*. 1993 Feb;20(1):67-73. PubMed PMID: 7679533.
20. Tansuğ MZ; Testis Tümörlerinde Semptomlar, Tanı ve Evrelendirme. Özen H, Turkeri L: Üroonkoloji Kitabı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2007. p: 1081-1089.
21. Albers P AW, Algaba F, et al. European Association of Urology 2017 Guidelines on Testicular Cancer.
22. Presti JC Jr; Genital Tumors. Tanagho EA MJESsGUTE, McGraw Hill Companies Inc. (New York) 2008, p: 375-387.
23. Eble JN SG, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). *World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology And Genetics Of Tumors Of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2004:217-278.
24. Yorukoglu K: Testis Tümörlerinin Patolojisi. Özen H, Turkeri L: Üroonkoloji Kitabı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2007. p: 1091-1110.
25. Stephenson AJ, Gilligan TD: Neoplasm of the Testis. In *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition, Vol 1, Chap 31; 2012. Elsevier Health Sciences: Philadelphia, PA.
26. Akdoğan B, Kara Ö, Özen H: Testis Tümörleri. Temel Üroloji, 4. Baskı, 2011, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.

Testis Tümörlerinde Cerrahi Tedavi

54

M. Abdurrahim İMAMOĞLU, Burhan BAYLAN

Testis tümörleri 20-40 yaş arası erkeklerde en sık görülen kanserdir. Testis tümörleri tüm erkek tümörlerinin %1'ini ve tüm ürolojik tümörlerin %5'ini oluşturmaktadır. Tanı anında %1-2'si bilateraldir. Testis tümörlerinin en sık başvuru şekli ağrısız testiküler ele gelen kitledir. Tümörün hızlı büyümesinden dolayı testis tümörleri en kısa sürede ameliyat edilmeli ve gecikmelerden kaçınılmalıdır. Testiküler kitle şüphesi olan her hastaya inguinal eksplorasyon uygulanmalıdır. Malign bir tümör varlığında internal inguinal ring seviyesinde spermatik kord bölgesinden orşiektomi uygulanmalıdır. Tanı kesin değilse frozen inceleme yapılmalıdır. Testis tümörlü hastalarda transskrotal orşiektomi ve biyopsi kontrendikedir. Bu yöntem spermatik kordun inguinal parçasının hastada kalmasına yol açar. Lenfatik drenajın değişimine sebep olarak lokal nüks riskini artırır. Pelvik ve inguinal lenf nodlarına metastaza yol açabilir.

Yaşamı tehdit eden yaygın hastalık varlığında cerrahi öncesi kemoterapi başlanabilir. Hastanın kliniği stabilize olana kadar orşiektomi ertelenebilir.

İNGUİNAL ORŞİEKTOMİ

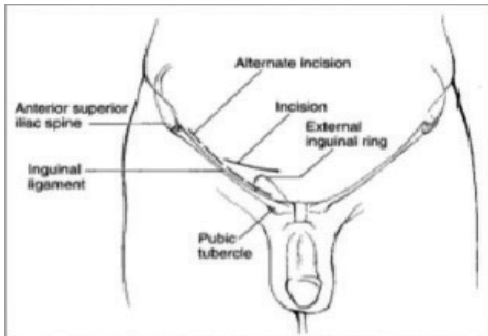
Inguinal ligamentin iç tarafına paralel olmak üzere, internal ring hizasından başlayan pubik tüberkülün (pubik kemik) üst köşesine uzanan bir

kesi yapılı (Şekil 1). Bu insizyon hem testis hem de proksimal inguinal kanala erişimi kolaylaştırır. Kesinin uzunluğu testisteki kitlenin büyüklüğüne göre ayarlanmalıdır. Genellikle 5-8 cm'lik kesi yeterli olmaktadır. Ardından camper ve skarpa fasyaları geçilir. Eksternal oblik fasyanın aponevrozu ve eksternal ring ortaya çıkarılır. Eksternal oblik kasın liflerine paralel eksternal ve internal ring arasındaki bir noktadan küçük bir insizyon yapılır. İnsizyon açıklığı eksternal ring seviyesi ile birleşecek şekilde kesilir. Ardından açıklık internal ring seviyesine kadar genişletilir. Bu aşamada spermatik kord boyunca seyreden ilioinguinal siniri korumak için özen gösterilmelidir. Sinir fasyaya çok yakın seyredebilir. Kord izole edildikten sonra içerisinde herni kesesi ve barsak ansı olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Kord internal ring seviyesine kadar serbestlenir. Internal ring hizasından testisin kan akımını durdurmak için atravmatik klemp veya elastik bir dren ile sıkıştırılıp sabitlenir (Şekil 2). Bu testis manipüle edildiğinde tümör hücrelerinin dökülmesini önler.

Testisin kanlanması durdurulduktan sonra kord tutularak testis insizyon hattına doğru çekilir ve bir yandan da testis skrotumdan itilir. Testisin çıkarılabilmesi için skrotum testis görünür hale gelene kadar ters çevrilebilir. Bu testisin skrotal katlarından disseksiyonu kolaylaştırır. Testis ve

spermatik kord, inguinal kanaldan tamamen ayrıldıktan sonra, testis çıkarılabilir. Spermatik kord, gonadal arteri ve vas deferensi içeren iki paket halinde ligate edilmelidir. Gelecekte bir retroperitoneal lenf nodu disseksiyonunun yapılması gerektiği durumda, kolay tanımlanmayı kolaylaştırmak için, distal spermatik korda geniş, absorbe olmayan bir sütür de bağlanmalıdır. Gelecek fitikleri önlemek için eksternal oblik fasyayı eksternal ring seviyesine kadar kapatmaya özen gösterilmelidir. Skrotum everte edilerek iyi bir kanama kontrolü yapılmalıdır. Inguinal kanal ve kord güdüğü kanama açısından kontrol edilmelidir.

Radikal orşiektominin en büyük riski hematomdur. Skrotum genişleyebilen yapıya sahip olması nedeniyle ufak bir kanama büyük boyutlara ulaşabilir. Hematom kendini sınırlanmış ise skrotuma tampon, soğuk uygulama yeterlidir. Hematom enfekte olursa cerrahi drenaj gerektirir. Spermatik kord disseksiyonu sırasında ilioinguinal sinir yaralanması meydana gelebilir. Bu daha önce inguinal cerrahi geçirmiş (genellikle inmemiş testis veya fitik onarımı için) hastalardaki disseksiyon sırasında veya eksternal oblik fasyanın kapanması esnasında yanlışlıkla sıkışma nedeniyle görülür. Medial uyluk, skrotum veya penis kökünde duyu azalır. Genellikle geçicidir, ancak iyileşmesi birkaç hafta sürebilir. Inguinal fitik, eğer eksternal oblik fasya düzgün kapatılmazsa ortaya çıkabilir. Bir fitik gelişmesini önlemek için 2-4 hafta boyunca sportif faaliyetleri en aza indirmek önemlidir.

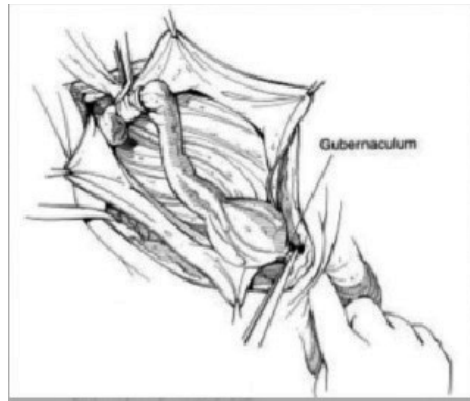


Şekil 1. Inguinal Orşiektomi'de cilt kesisi

Orşiektomi yapılan tüm insanlara protez önerilmelidir. Protez, hasta uyurken ameliyathanede ölçülmelidir. Kanserli bir testisin normalden büyük veya küçük olabileceği hesaba katılarak, protez kalan testis ile eşleştirilmelidir.

TESTİS KORUYUCU CERRAHİ

Testis koruyucu cerrahi oldukça tartışmalıdır. Bu cerrahinin testiste kitle nedeniyle değerlendirilen ve karşı taraf testisi normal olan bir hastada yeri yoktur. Testis koruyucu cerrahinin amacı hastada hayat boyu yeterli testesteron kaynağı oluşturabilecek rezidü testiküler doku sağlamaktır. Eş zamanlı çift taraflı testis tümörlerinde, soliter testiste ortaya çıkan tümörlerde (tümör için yapılan değerlendirme esnasında yeterli androjen üretimi varsa), farklı zamanlı karşı taraf tümörlerde, tümör testis hacminin %30'undan büyük değilse uygulanabileceği belirtilmektedir. İntratübüler germ hücreli neoplazi birlikteliği sık olduğu için mutlaka geriye kalan testis dokusundan biyopsi alınmalıdır. Bu durumda testis koruyucu cerrahi kontrendike değildir. Fakat 5 yıl içinde %50 oranında ve 7 yıl içerisinde %70 oranında germ hücreli tümör gelişme riski vardır. Ameliyat sonrası kalan testise radyoterapi verilmesi gerekmekte ve bu testiste steriliteye ve testis fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır. Baba olmak isteyen fertill hastalarda radyoterapi geciktirilebilir. Organ koruyucu cerrahi seçeneği hastayla ayrıntılı bir şekilde ko-

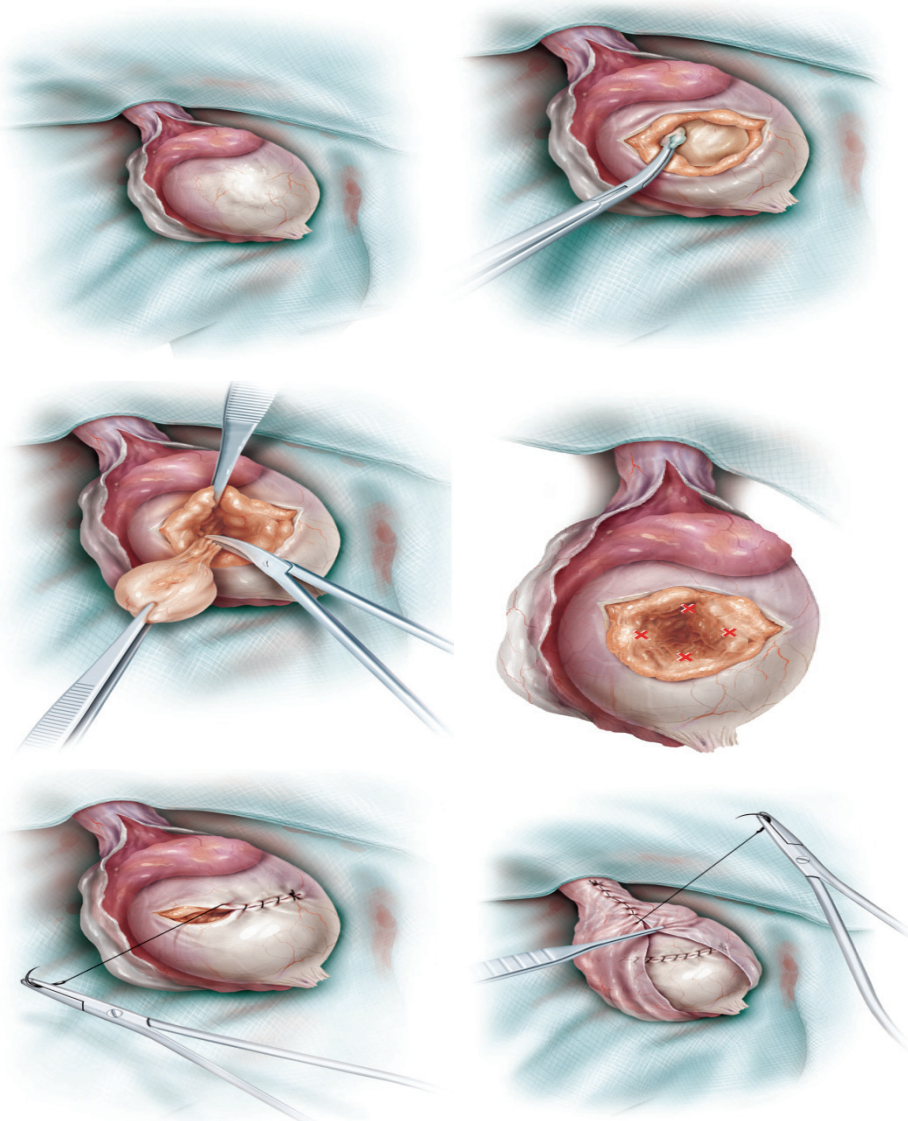


Şekil 2. Inguinal Orşiektomi cerrahi teknik

nuşularak ve sadece deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

Testis koruyucu cerrahide hazırlık ve yaklaşım radikal orşiektomi ile aynıdır. Testis yapılan inguinal insizyondan dışarı alınır. Testis sıcak iskemiyi azaltmak için 10 dk süre ile buzlu suda bekletilir. Spermatik kord atravmatik damar klemp'i ile kapatılır. Eğer tümör intraparankimal yerleşimli ve palpe edilemiyorsa insizyon öncesi ultrason yardımı ile

lokalisasyonu belirlenir. Lezyonu 2-5 mm'lik güvenli cerrahi sınır ile eksize etmek için künt disseksiyon yapılır. Kitle eksize sonrası frozen incelemeye gönderilir. Eğer kitle malign olarak raporlanırsa ve karşı testis sağlam ise radikal orşiektomiye geçilir. Benign gelmesi durumunda ise kalan testis parankimi korunur. Yukarıda belirtildiği gibi hasta için testis koruyucu cerrahi endikasyonu mevcut ise multipl random biyopsiler alınır ve eğer negatif cer-



Şekil 3. Testis koruyucu cerrahi aşamaları

rahi sınır elde edilmişse kalan testis parankimi korunabilir. Aynı seansta sperm içeren testis dokusu dondurularak saklanabilir. Eğer soliter fonksiyone testis için radikal orşiektomi gerekli ise orşiektomi spesmeni intrastoplazmik sperm enjeksiyonu- in-vitro fertilizasyon için kriyoprezervasyona alınabilir. Kitle eksizyonunu takiben kord klempleri açılır. Bipoler koter yardımı ile hemostaz yapılır. Tunika albuginea açıklığı suture edilerek kapatılır. Testis açılan tunica vaginalis içerisine yerleştirilir. Açıklık suture edilerek kapatılır. Testis skrotuma yerleştirilir. Eksternal oblik fasya, skarpa ve camper fasyaları suture edilerek kapatılır.

RETROPERİTONEAL LENF NODU DİSSEKSİYONU

Retroperiton testis tümörlerinde %70-80 oranında ilk yayılım yeridir. Bu nedenle testis tümörlerinde tedavi yöntemlerinin retroperitona odaklanması şaşırtıcı değildir. ABD'de evre 1 non seminomlu hastalarda en sık uygulanan tedavi biçimidir. Ancak izlem yapılan hastalarda çok iyi sağ kalım oranları sağlanması ve kemoterapi verilerek nükslerin daha az olması nedeniyle Primer Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu'nun (RPLND) yeri sorgulanmaktadır. Tek doz kemoterapi ve RPLND'yi karşılaştıran randomize çalışmada kemoterapi kolunda daha az nüks görülmüştür.

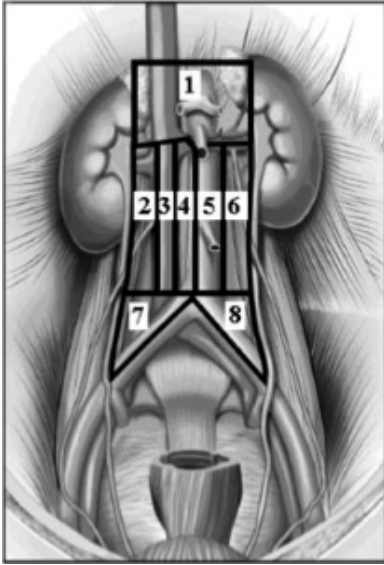
RPLND ile retroperiton etkin bir şekilde kontrol altına alınabilir. Doğru yapılan bir cerrahi sonrası nüks riski <%2'dir. Retroperiton evlenmesi en zor olan bölgelerden biridir. RPLND ile doğru evreleme yapılır. Evre 1 non seminomların %18-30'u patolojik evre 2'dir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda sadece RPLND yapılarak kemoterapi gereksinimi olmadan kür sağlanır. Retroperiton teratom gibi kemorefrakter malign hücrelerin en sık bulunduğu yerdir. RPLND yapılan hastalarda retroperiton nüks oranları düşüktür. Bu nedenle takipte gereken BT görüntüleme sayıları düşmekte ve radyasyon maruziyeti azalmaktadır.

RPLND ile morbidite minimal olmakla birlikte major abdominal bir cerrahidir. Deneyimli merkezlerde yapılması gereklidir. RPLND bilateral, sinir koruyucu ve şablona uygun yapılmalıdır. Sinir koruyucu yöntemlerle ejakülasyon %90 korunur.

İLERİ EVRE TESTİS TÜMÖRLERİNDE KEMOTERAPİ SONRASI CERRAHİ TEDAVİ

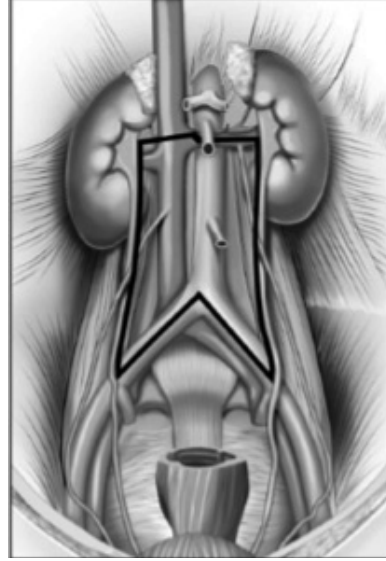
İleri evre non- seminomatöz testis tümör olgularında ilk basamak Bleomisin-Etoposide-Sisplatin (BEP) kemoterapisi sonrası artık kitlelerin patolojisi kabaca %6-10 canlı tümör hücresi, %50 matür teratom ve %40 nekrotik dokudur. KT sonrası evrelemede PET'in yeri yoktur. KT sonrası radyolojik incelemede (Aksiyel plan BT) >1 cm kitlesi olan olgularda cerrahi uygulanmalıdır. 1 cm'den küçük kitlesi olanlarda cerrahi tartışmalıdır. Kemoterapi sonrası retroperitonda < 1cm artık kitlesi olan olguların %5'inde canlı tümör ve %25'inde teratom olabileceği rapor edildiğinden, artık kitle boyutu >1cm ve tümör belirteçleri normale dönen olgular ile radyolojik boyutları normal olsa dahi primer testis patolojisinde teratom bulunan olgulara RPLND önerilmektedir. Cerrahi uygulanacaksa KT'nin tamamlanmasından 2-6 hafta sonra primer metastatik alanların tamamı rezeke edilmeli ve eğer mümkünse çift taraflı sinir koruyucu yapılmalıdır. Sadece kitlenin rezeke edildiği (lumpektomi) cerrahinin tedavide yeri yoktur. Laparoskopik RPLND sadece küçük hacimli kitlesi olan olgularda ve deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. Komplet bilateral RPLND iki üreter arasındaki bölgede diyafagma kruslarından ana iliak bifurkasyona kadar olan lenfatiklerin disseksiyonunu içerir. Ancak bu yaklaşım sempatik sinirler, postganglionik sinirler ve hipogastrik pleksus hasarı nedeni ile ciddi ejakülasyon bozuklukları ile sonuçlanmaktadır.

Modifiye-templat şablon başlangıçta düşük evreli hastalarda ejakülasyonun korunması amacıyla geliştirilmiş teknik olup günümüzde ileri evre hastalıkta yaygın olarak kabul görmektedir. Modifiye templateler T12- L3'ten çıkan postganglionik sempatik lifleri korumak ve antegrad ejakülasyonun devamını sağlamak için inferior mezenter arterin (IMA) altında karşı taraf disseksiyonunu kısıtlar. Sağ modifiye şablon için rezeke edilecek nodül alanları sağ common iliak, parakaval, prekaval, retrokaval ve interaortokaval lenf nodlarıdır. Sol modifiye şablon için preaortik,



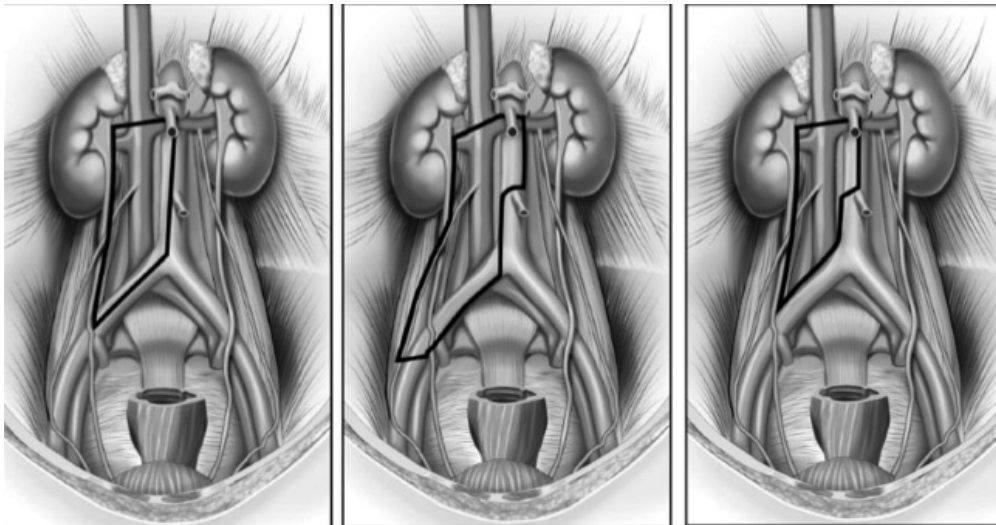
Şekil 4. Retroperitoneal anatomi ve lenf nodu bölgeleri; 1 suprahiler, 2 parakaval, 3 prekaval, 4 interaortokaval, 5 preaortik, 6 para-aortik, 7 sağ iliak, 8 sol iliak.

paraaortik ve sol common iliak lenf nodları ve tam modifiye sol şablon için sol modifiye şablona ek olarak inferior mezenterik arterin superiorundaki interaortokaval lenf nodları dahil edilmiştir.

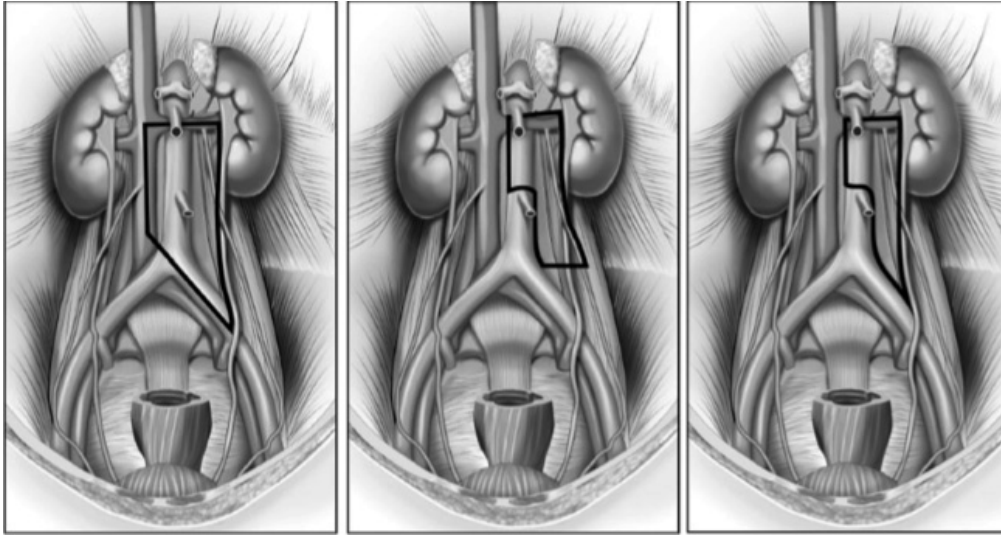


Şekil 5. Komplet bilateral RPNL

Modifiye teknikte anatomik bölgeler kısıtlanacağı için çıkarılacak lenf nodu sayısı da azalmaktadır. Bir çalışmada NSGHT'de PKRPLND ile çıkarılan lenf nodu sayısının prognostik önemi vurgulanmış-



Şekil 6. Sağ modifiye template



Şekil 7. Sol modifiye template

tır. İki yıllık rekürrensiz sağkalım, >10, >30 ve >50 lenf nodu çıkarıldığında sırasıyla %90, %95 ve %97 olarak ortaya konmuştur. Bu sonuçlar PKRPLND'de çıkartılan lenf nodu sayısının rekürrensiz sağkalım için bağımsız prognostik rol oynadığını göstermiştir. Modifiye edilerek sınırlandırılan cerrahi alan retrograd ejakülasyon oranını düzeltebilir ancak yeterli lenf nodu çıkarılmasını azaltarak patolojik evreleme ve nüks ihtimali üzerine olumsuz etkiler oluşturabilir. Bu nedenle ideal teknik bilateral eğer mümkünse sinir koruyucu RPLND dir.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines on Testicular Cancer 2016
2. Campbell- Walsh Urology. 10th Edition
3. Hinman's Atlas of Urologic Surgery, 3th Edition
4. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the testis. In: Wein AJ, Kavaussi LR, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Philadelphia; 2016. P.784-814
5. Swanson DA. Inguinal orchiectomy. In: Graham SD, Keane TE, Glenn JF, eds. Glenn's Urologic Surgery. 7th ed. Philadelphia; 2010. P. 433-8
6. Heidenreich A, Holtl W, Albrecht W, Pont J, Engelmann UH. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. Br J Urol 1997;79(2):253-7
7. Weissbach L. Organ Preserving surgery of malignant germ cell tumours. J Urol 1995; 153(1):90-3
8. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. Eur Urol 2009;55:217-226.
9. Carver BS, Cronin AM, Eggner S, et al. The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. Urology 2010;75:1431-1435.
10. Beck SD, Foster RS, Bihle R, et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? Cancer 2007;110:1235-1240.
11. Wood DPJr, Herr HW, Heller G et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. J Urol 1992; 148: 1812–
12. Eggner SE, Carver BS, Sharp DS et al. The incidence and implications of disease outside a modified template in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection (PK-RPLND) for metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT). J Urol 2006; 175: 192
13. Carver BS, Cronin AM, Eggner S, Savage CJ. The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. Urology 75: 1431-1435, 2010.
14. Michael C. Large, Joel Sheinfeld, Scott E. Eggner. Retroperitoneal lymph node dissection: reassessment of modified templates. BJU International 2009; 1369-1375

Çocukluk Çağı Ürogenital Tümörleri

55

M. İrfan DÖNMEZ, Ünsal ÖZKUVANCI

0-17 yaş arasında görülen kanserler, çocukluk çağı kanserleri başlığı altında incelenmektedir. Bu başlık altındaki kanser tipleri; lösemi, lenfoma, beyin tümörleri, böbrek tümörleri, nöroblastoma, kas ve yumuşak doku tümörleri (rabdomyosarkom), kemik tümörleri, retinoblastoma, germ hücreli tümörler ve karaciğer tümörleri olarak sıralanmaktadır. Bu dönemde görülen kanserler erişkin dönemde görülenlerinden oldukça farklıdır. Tüm kanserlerin %4'ünü oluşturmakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin neden oldukları düşünülmektedir. Bu tümörler çocuklarda enfeksiyon, kalp hastalıkları ve travmaya bağlı ölümlerden sonra 4. en sık ölüm sebebidir.

Çocukluk çağı tümörlerinde erken tanı önemli olup, doğru tedavi ile sağ kalım %70'lerin üzerine çıkmıştır. Belirti ve bulgular tümörün primer ya da metastatik bölgesindeki kitle etkisi ve paraneoplastik sendromlara bağlı gelişmektedir. Bu dönemdeki ürogenital tümörler de abdominal ve/veya genital kitle ile kendilerini gösterirler. Tümör şüphesi durumunda multimodal tedavi olanakları olan pediatrik onkoloji, çocuk ürolojisi ve çocuk cerrahisi kliniklerinin bulunduğu merkezlere gönderilmesi doğru bir yaklaşımdır.

WILMS'TÜMÖRÜ

Çocuklardaki en sık görülen böbrek malignitesi Wilms' tümörüdür. Bütün çocukluk çağı malignitelerinin %5'inden sorumludur. ABD'de olguların üçte ikisi 5 yaşın altında tanı almaktadır ve bunların %95'i 10 yaşın altındadır. Tümör gelişim riski değişik etnik gruplarda farklıdır. Asyalılarda risk en düşük iken afro-amerikalılarda en yüksektir. Wilms' tümörü primer olarak sporadik bir hastalıktır. Olguların sadece %1-2'sinin ailesinde Wilms' tümörüne sahip akrabaları vardır. Wilms' tümörü olguların yaklaşık %10'u çeşitli anomalilere sahip sendromların bir parçası olarak bulunur. Bunlar WAGR, Denys-Drash ve Beckwith-Wiedemann sendromlarıdır.

Wilms' tümörleri normal tubuler ve glomerüler farklılaşma göstermeyen metanefrik blastema proliferasyonu sonucu anormal renal gelişime bağlı olarak oluşmaktadır. Tümörün patogenezi WT1, p53, FWT1 ve FWT2 genlerinde ve 11p15.5 bölgesindeki (WT2 gen) mutasyonların rolünün olduğu düşünülmekle beraber, bu ilişki tam olarak açıklanamamıştır.

Tümörlerin çoğu soliter olup, sadece %5-7'si bilateraldir. Aynı zamanda %10 olguda tümör tek bir böbrekte multifokaldir. Tümör kist, hemoraji ve belli oranlarda nekroz içerebilir. Tipik olarak

tümör çevresinde bir psödokapsül bulunur. Bu özellik Wilms' tümörünü infiltratif yüzeyle diğer böbrek tümörlerinden ayırmada yardımcı olmaktadır. Klasik olumlu histolojiye sahip tümörler uç tip hücreden oluşurlar. Bunlar; blastemal hücreler (undifferansiye hücreler), stromal hücreler (immatur iğsi hücreler ve heterojen iskelet kasları, kıkırdak, kemik ve yağ) ve epitelyal hücreler (glomerül ve tubüller) olarak sıralanırlar. Tümör histolojisi, prognozu belirler. Anaplazi kötü pronoz ile ilişkilidir. Prognostik olarak blastemal histoloji kemoterapi öncesi ve sonrasında farklı değerlendirilir. SIOP yaklaşımında kemoterapi sonrası belirlenmesi kötü prognoz olarak düşünülmeyle beraber NWTs/COG yaklaşımında kemoterapi öncesinde belirlenmesi daha az prognostik bir anlam taşımaktadır.

Olguların çoğu sadece karında kitle veya şişlik ile başvururlar. Karın ağrısı (%30-40), hematüri (%12-25), ateş ve hipertansiyon (%25) bazı olgularda kitleye eşlik edebilir. Subkapsüler hemorajisi olan olgularda karında hızla büyüyen kitle, anemi, hipertansiyon ve bazen ateş meydana gelebilir. Akciğerler en sık metastaz yeri olmasına rağmen çocuklarda nadiren respiratuvar bulgular oluşur. Fizik muayenede sert, hassas olmayan düzgün yüzeyle kitle palpe edilebilir. Olgularda nadiren kitle orta hattı geçer. Wilms' tümöründen şüphelenildiğinde kitle dikkatli bir şekilde palpe edilmelidir, sert palpasyon tümörün rüptürüne yol açabilir. Fizik muayenede tümörün eşlik edebileceği sendromların bulguları olan aniridi, hemihipertrofi ve genitoüriner anomalilerin varlığı değerlendirilmelidir.

Beckwith-Wiedemann ve WAGR sendromlu çocuklarda artmış tümör riski vardır. Beckwith-Wiedemann sendromlu çocukların 8 yaşına kadar, WAGR sendromlu olanların 5 yaşına kadar her 3 ayda bir ultrasonografi ile taranması önerilmektedir. Ayrıca ailesel Wilms' tümörlü olguların kardeşleri ve bilateral tümörlü hastaların çocuklarının 8 yaşına kadar her 3 ayda bir abdominal ultrasonografi ile tümör açısından taranması önerilir.

Taniya yönelik yapılması gereken ilk görüntüleme abdominal ultrasonografidir. Kemoterapi öncesi tümörün tanısı, boyutu ve çevre organlar

ile ilişkisi ve karşı böbreğin durumu değerlendirilir. Doppler ultrasonografi ile tümörün renal ven ve vena kavaya infiltre olup olmadığını değerlendirilebilir. Tümörün yapısını ve uzanımını daha iyi değerlendirmek amaçlı kontrastlı tüm batın tomografisi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Bu görüntüleme yöntemleri karşı böbrekte ultrasonografi ile belirlenemeyen küçük tümörleri veya nefrojenik kalıntıları gösterebilirler. BT ve MRG; lenf nodu, bölgesel yayılım ve karşı böbreği değerlendirmede benzer etkinlikte bulunmuştur. Hepatik venlerin üstüne çıkan tümör trombusu varlığı, solunum sıkıntısına yol açan büyük kitle, yaygın akciğer metastazları, adrenal dışında çevre organ ve doku rezeksiyon gereksinimi ve cerrahi sonucunda olabilecek morbidite, tümör ekimi veya rezidüel tümör kalma olasılığında biyopsi ve kemoterapiye öncelik verilmelidir.

Akciğer metastazı olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. BT'nin metastazı değerlendirmede direkt radyografiden daha duyarlı olmasına rağmen tanılanan bu fazladan lezyonların prognoza nasıl etki ettiği bilinmemektedir. Retrospektif bir çalışmada yalnızca BT ile belirlenen akciğer nodüllerinin varlığında tedaviye doksorubisin ilavesi 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarını arttırmıştır. Bu durumda radyoterapinin belirgin bir etkisi belirlenmemiştir. SIOP protokolü ise iki yönlü akciğer radyografisi ile akciğerler değerlendirilmektedir. Şüpheli nodül varlığında BT uygulanmaktadır.

Wilms'tümörü, nöroblastom ve diğer böbrek tümörlerinden ayırt edilmelidir. Bu ise görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik tanı ile yapılabilir. Çocuklardaki diğer böbrek tümörleri daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Histopatolojik olarak Wilms'tümöründen farklıdırlar. Bunlar böbreğin şeffaf hücreli (clear cell) sarkomu, Rhabdoid tümörü, konjenital mezoblastik nefroma, böbrek hücreli karsinom ve böbrek medüller karsinomasıdır.

Böbreğin şeffaf hücreli sarkomu, çocukluk çağının ikinci sıklıkta görülen tümördür. Wilms' tümöründen daha kötü prognoza sahiptir. Çocukluk çağının kemiğe metastaz yapan böbrek

tümörü olarak bilinir. En sık yanlış tanı konulan pediatrik böbrek tümörüdür. Rhabdoid tümör, 2 yaş altı çocuklarda gözlenen oldukça agresif bir böbrek tümörüdür. 5 yaşın üzerinde neredeyse hiç görülmez. Tümör başvuru anında genellikle metastatiktir. Tanıdan sonraki ilk yıl içindeki mortalite oranı %80'den fazladır. Konjenital mezoblastik nefroma, genellikle yaşamın ilk yılı içinde ya da prenatal olarak tanınır. Klasik ve hücreli olmak üzere iki tipi vardır. Tümör hipertansiyon, hiperkalsemi ve hiper-reninemi ile seyredir. Böbrek hücreli karsinom, çocuklukta nadirdir. Bu dönemde, erişkinlerdekinden daha kötü prognoza sahiptir. Böbreğin medüller karsinomu sıklıkla orak hücreli anemi hastalığına sahip olgularda görülür. Yüksek oranda invazif ve ölümcül bir tümördür.

Wilms' tümörü evrelendirilmesi genetik, histolojik ve biyolojik belirteçlerden bağımsız tümörün anatomik olarak uzanımına göre yapılır. Yüksek evreler daha yaygın hastalığı ve daha kötü prognozu ifade ederler. Günümüzde kullanılan iki ana yaklaşım protokolü vardır. NWTs (National Wilms' Tumor Study) ve SIOP (International Society Of Pediatric Oncology). NWTs/COG evrelendirme sistemi ABD ve Kanada'da kullanılmaktadır. Kemoterapi öncesinde cerrahi uygulanarak yapılır. SIOP evrelendirme sistemi ise yaygın olarak Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. Cerrahi öncesinde kemoterapi uygulanması esastır.

NWTs Evrelendirme Sistemi

Evre I- Tümör böbrek ile sınırlı ve tamamen rezeke edilmiştir. Cerrahi sınırlar intakttır. Daha önceden olan tümör rüptürü veya biopsi anamnezi yoktur.

Evre II- Tümör böbreği aşmış ancak komple rezeke edilebilmiştir. Cerrahi sınırlar intakttır. Tümör böbrek kapsülünü aşmış, böbrek sinüs içindeki yağ dokusunu ve damarları invaze etmiştir.

Evre III – Cerrahi sonrası rezidüel tümör vardır. Cerrahi sınırlar pozitifdir. Ancak rest tümör abdomen ile sınırlıdır. Bölgesel lenf nodu tutulumu, peritoneal invazyon, inkomplet rezeksiyon, daha önce yapılan biopsi nedeniyle tümör ekimi olmuştur veya preoperatif kemoterapi uygulanmıştır.

Evre IV – Tümör hematojen olarak akciğerlere, karaciğere, kemiğe ve beyine metastaz yapmıştır veya bölgesel olmayan lenf nodları tutulmuştur.

Evre V – Bilateral böbrek tutulumu.

SIOP Evrelendirme Sistemi

Evre 1 – Tümör böbreğe sınırlı olup tamamen çıkarılmıştır. Böbreğin dışına taşsa bile fibröz pseudokapsül ile sınırlıdır. Tümör böbrek kapsülü, pelvis ve intrarenal damarları tutmuş olabilir. Ancak renal sinüs damarları tutulmamıştır. Cerrahi sınırlar intakttır.

Evre 2 – Tümör böbrek veya fibröz pseudokapsül dışına taşmıştır. Renal sinüs, kan damarları ve lenf nodları, komşu organlar veya vena cavayı tutmuş olabilir. Ancak tamamen çıkarılabilmiş olup cerrahi sınırlar intakttır.

Evre 3 – Abdomen ile sınırlı olan cerrahi sonrası rezidüel tümör vardır. Bölgesel lenf nodu tutulumu, inkomplet tümör rezeksiyonu, peritoneal invazyon, rezeksiyon sınırlarındaki damarlarda tümör trombusu varlığı, tümör ekimi veya biyopsi yapılmış olması. Hematojen metastaz bulgusu yoktur.

Evre 4 – Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer, kemik, beyin) veya bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu.

Evre 5 – Bilateral böbrek tutulumu.

Multimodal tedavi (Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi) yaklaşımı ile 5 yıllık yaşam beklentisi %90'lara yaklaşmıştır. Tümör histolojisi, evresi, tanı yaşı (>2 yıl) ve moleküler, genetik belirteçler (16q, 1p, 11p15 ve 1q kromozomlarındaki heterozigote kaybı) gibi faktörler prognoz ile yakın ilişkilidir. Kötü prognostik faktörlerin varlığı daha agresif tedavi yaklaşımını (preoperatif kemoterapi) gerektirir. Bunun yanında <2 yaş ve küçük boyutlu (<550 g) tümör birlikteliği iyi prognoza sahip olup bu olgularda adjuvan kemoterapiye gerek duyulmayabilir.

Histolojik sınıflandırma, NWTs/COG (National Wilms' Tumor Study/Children's Oncology Group) protokollerinde kemoterapi öncesinde tümördeki anaplazinin varlığı ve derecesine bağlıdır.

Bu protokole; olumlu histoloji, fokal anaplazi ve diffüz anaplazi olarak tümörler sınıflandırılır. SIOP (Society of Pediatric Oncology) protokolünde preoperatif kemoterapi sonrası histolojik sınıflama yapılır (Tablo 5). Tümörler düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Bu tümördeki her bir hücre tipinin (blastemal, epitelyal ve stromal) oranına ve nekroz derecesine göre yapılır. Anaplastik histoloji tedaviye yanıt, rekürrens ve ölüm ihtimalini ön görebilen en önemli faktördür. Bunun yanında rhabdoid veya berrak hücreli sarkom histolojisi varlığı artmış rekürrens, metastaz ve ölüm oranlarıyla ilişkilidir. Diffüz anaplazi hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir, hastalığa bağlı ölümlerin %60 dan sorumludur. Blastemal tip histoloji iki tedavi protokolünde farklı değerlendirilmektedir. SIOP protokolünde kemoterapi sonrası görüldüğünde kötü prognostik faktör olarak değerlendirilirken, NWTs/COG protokolünde ise kemoterapi öncesi cerrahi örnekte bulunduğu herhangi bir prognostik anlam taşımamaktadır. SIOP protokolü uygulanan hastaların retrospektif analizlerinden elde edilen sonuçlara göre blastemal histolojiye sahip hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım yaklaşık %60-70 olarak bulunmuştur. Özellikle relaps riski diğer tip histolojiler ile karşılaştırıldığında blastemal olanda daha yüksektir. SIOP çalışmalarında olguların yaklaşık %1,5 oranında iyi huylu tümörlere sahip olduğu ve bunlara gereksiz kemoterapi verildiği bildirilmiştir. Bu, SIOP protokolünün dezavantajı olarak değerlendirilirken, avantajı olarak tümör volümünün cerrahi öncesi küçülerek cerrahi kolaylaştırması ve tümör ekimini de azaltmasıdır. Bu, lokal yayılım oranını ve dolayısıyla radyoterapi gereksinimini azaltacaktır. Ayrıca SIOP yaklaşımı, her bir çocuğun tümörünün in vivo kemo duyarlılığının risk sınıflandırılmasına uyarlanması ile lokalize evre II veya III Wilms' tümörlü çocuklar için tedavi yoğunluğunun azaltılmasına yol açmaktadır.

NWTs/COG yaklaşımı tek taraflı Wilms' tümörlü olgularda ilk tedavi olarak cerrahi rezeksiyon yapılmasıdır. Adjuvan kemoterapi seçimi tümör evre ve histolojisine bağlı olarak cerrahi sonrası planlanır. Radyoterapi ise evre III veya IV tümör-

lerde uygulanır. Adjuvan kemoterapide vinkristine ve daktinomisin ilk planda kullanılır. Yüksek riskli olgularda doksorubisin ilave edilebilir. Ayrıca yüksek riskli, 1q ve 16q LOH (heterozigozite kaybı) olan olgularda siklofosamid ve etoposid (rejim M), diğer ajanlara göre daha yüksek hastalıksız sağ kalım oranlarına yol açmıştır (%91 vs. %66). Hilum veya para aortik lenf nodu tutulumu olan ayrıca akciğer metastazı olan olgularda kemoterapiye ilaveten radyoterapi (10.8 Gy) gereksinimi duyulmaktadır.

SIOP yaklaşımında preoperatif 4-6 hafta kemoterapi uygulanmaktadır. Postoperatif kemoterapi tümörün evre ve patolojisine bağlı olarak planlanır. Preoperatif kemoterapi vinkristin ve daktinomisin ile yapılır. Yüksek riskli veya abdomino-peritoneal metastazlı olgularda doksorubisin ilave edilir. Evre II, III yüksek riskli olgularda doksorubisin, siklofosamid, karboplatin ve etoposid 34 hafta uygulanır. Ayrıca bu olgularda 25.2 Gy dozunda flank bölgesine radyoterapi uygulanır. Lenf nodu tutulumu veya gros hastalıkta doz 10.8-Gy arttırılır.

Bilateral böbrek tutulumu, olguların %5-7'sinde görülür. Tedavi, hem tümör odaklarını temizlemek hem de böbrek fonksiyonlarını korumak olduğundan oldukça zordur. Her iki yaklaşım bu evre tümörlerde benzerdir. İlk önce kombine kemoterapi uygulanarak tümör boyutlarının küçültülmesi hedeflenir. Bu nefron koruyucu cerrahi şansını arttırır. Bunun için NWTs/COG protokolünde 6 hafta vinkristin, aktinomisin ve doksorubisin kullanılır. Postoperatif kemoterapi ve radyoterapi rezeke edilen tümörün histopatolojisine, lenf nodu tutulumuna ve periton invazyonuna göre planlanır. Bu yaklaşım hastalarda son dönem böbrek yetmezlik ihtimalini azaltmaktadır.

Anaplastik histolojiye sahip Wilms' tümörlü olgularda prognoz oldukça kötüdür. Kombine tedaviye rağmen 4 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları sevindirici değildir (%33-70). Yoğunlaştırılmış tedavi rejimleri ve yeni ajanlar (İrinotekan) üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Akciğer metastazlı olgularda tedavi ilk kemoterapi sonrası verilen yanıtla göre planlanır. Komple yanıt veren olgularda radyoterapi ihtiyacı yoktur.

Wilms' tümöründe 5 yıllık sağ kalım 1960'ların sonlarında %20 iken günümüzde hem NWTs hem de SIOP çalışmaları sonuçları %90'lara çıktığını göstermektedir. Genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım; tümör evresi, histoloji, boyut ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. 2 yaşın altı, evre I, olumlu histolojiye sahip ve <550 gr ağırlığındaki tümörlerde prognoz en iyi olup 5 yıllık genel sağ kalım oranı >%98'dir. Bunun yanında diffüz anaplaziye sahip evre II, III ve IV olgularda sırasıyla 4 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %83, 65 ve 33'dür. Tümör rekürrens riski tümör histolojisine bağlıdır. Rekürrens olumlu histolojiye sahip olgularda %15 iken, anaplastik olgularda %50'dir.

Wilms' tümürlü olgularda uzun dönem takip hem tümör rekürrensi hem de yoğun tedavinin geç komplikasyonlarını (Böbrek yetmezliği, kardiyotoksite, hepatotoksite, infertilite, sekonder malignite) izlemek açısından önemlidir. Takip, görüntüleme yöntemleri ve fizik muayene ile yapılır. Görüntüleme amacıyla akciğer radyografisi, abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi belli aralıklarda yapılır. Tedavi esnasında her 6-8 hafta ara ile tedavi sonrası ilk 2 yıl için her 3 ayda bir, ikinci 2 yıl içinse her 6 ayda bir görüntüleme yapılması önerilmektedir.

NÖROBLASTOM

Tanı ve Genel Bilgiler

Nöroblastom, bir grup nöroblastik tümörleri (nöroblastoma, ganglionöroblastoma ve ganglionöroma) ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir. Bu tümörler primitif sempatik ganglion hücrelerinden kaynaklanırlar. Feokromasitoma ve paraganglioma bu grubun dışında yer almaktadır. Nöroblastomalar; lokalizasyonları, histolojik yapıları ve biyolojik davranışları açısından değişken olup heterojen yapıdadırlar. Tüm nöroblastik tümörlerin %97' sinden sorumludur. En dikkat çeken özelliği ise spontan regresyondan, benign ganglionöroma maturasyonuna veya ölüme yol açan metastatik agresif hastalığa kadar geniş bir yelpazede klinik davranış sergilemesidir. Bu özellik hastanın yaşı, tümörün evresi, histolojisi, genetik ve kromozomal anomaliler ile ilişkili olarak

meydana gelmektedir. Çoğu yaygın hastalık prezente olan infantlar kemoterapi ve cerrahi tedavi ile tamamen iyileşebilirken, 1 yaşın üzerinde yaygın hastalık ile olanların çoğu yoğun multimodal tedaviye rağmen kaybedilirler.

Nöroblastoma neredeyse tamamen çocukluk çağı hastalığıdır. Bu dönemde görülen lösemi ve beyin tümöründen sonraki 3. en sık kanserdir. ABD'de her yıl >600 hasta tanı alır. Tüm pediatrik kansere bağlı ölümlerin %15'ini oluşturur. Ortalama tanı yaşı 17, 3 aydır. Hastaların %40'ına <1 yaş tanı konur. İnsidans beyazlarda, siyahilere göre ve erkeklerde kızlara göre daha yüksektir (sırasıyla, 1. 7/1 ve 1. 9/1). Sempatik sinir sistemi tümörlerinin etiolojisi hakkında bilgiler sınırlı olup çeşitli maternal ve fetal faktörler, genetik faktörler tespit edilmiştir. Bunlar gebelikte opioid grubu analjezik kullanımı, folat yetmezliği, toksin ve enfeksiyonlara maruziyet, konjenital anomaliler, gestasyonel yaş ve gestasyonel diabetes olarak çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Nöroblastomaların büyük çoğunluğu sporadik olup herhangi bir kromozomal veya konjenital anomali ile ilişkisi bazı istisnalar dışında bulunmamıştır. Örneğin; LMO1 bölgesinde single-nukleotid polimorfizm (SNPs) nöroblastomlu olguların yaklaşık %12'de gözlenmiştir. Bundan başka Turner sendromu, Hirschprung's hastalığı, santral hipoventilasyon ve nörofibromatosis 1 (NF1) gibi hastalıklar ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.

Nöroblastoma nöral krest prekürsörlerinin genetik veya epigenetik nedenlerle sekonder transformasyona uğraması ile meydana gelmektedir. Nöral krest, gelişim sırasında nöral kordun dışına migrate olabilen geçici multipotent embriyolojik dokulardır. Nöroblastlar epitelyal mezenkimal transformasyon geçirerek bronşiyal ark, kardiak ve torasik damarlar ve adrenal bezi içeren sempatik sinir sistemini oluşturan dokulara katılır. Bu gelişim nöroblastomanın kompleks ve heterojen yapısını açıklamaktadır.

1p, 11q ve 14q kromozomlarında lokalize delesyonlar (heterozigote kaybı) olguların yaklaşık %50'sinde bulunmuştur. Özellikle 1p kromozomal delesyon en sık görülen tip olup kötü prognoz ile ilişkilidir. 1p kromozomal delesyon, MYCN onko-

geninin amplifikasyonu ile ilişkilidir. Sporadik nöroblastomalardaki en yaygın fokal genetik bozukluktur ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

International Neuroblastoma Pathology Classification sistemi nöroblastik tümörleri nöral-tip hücreler (primitif nöroblastlar, matür nöroblastlar ve gangliyon hücreleri) ile Schwann-tip hücreler (Schwanian-blastlar ve matür Schwann hücreleri) arasındaki orana göre nöroblastoma, ganglionöroblastoma veya ganglionöroma olarak sınıflandırmaktadır. Nöroblastomalar en agresif ve undifferansiyasyon derecesi, tedavi sonuçları için prediktif olabilir. Tedavi için COG risk sınıflamasında kullanılmaktadır. Buna göre,

İyi Seyirli Tümörler;

- Kötü diferansiyasyon veya diferansiyasyon nöroblastoma, düşük ve orta derece mitoz karyoreksis indeksi (MKİ), <1.5 yaş
- Diferansiyasyon nöroblastoma ve düşük MKİ tümörler, 1.5-5 yaş.
- Ganglionöroblastoma, intermik, herhangi bir yaş.
- Ganglionöroma, herhangi bir yaş.

Kötü Seyirli Tümörler;

- Undifferansiyasyon veya yüksek MKİ tümörler, herhangi bir yaş.
- Kötü diferansiyasyon ve/veya orta derece MKİ tümörler, 1.5-5 yaş.
- Herhangi bir derecede diferansiyasyon ve herhangi bir MKİ, >5 yaş.
- Nodüler ganglionöroblastoma, herhangi bir yaş şeklindedir.

Nöroblastoma sempatik sinir sisteminin bulunduğu herhangi bir yerden gelişebilir. En sık görüldüğü yer adrenal bez (%40) olup bunu abdomen (%25), toraks (%15), boyun (%5) ve pelvik sempatik ganglionlar (%5) izler. Tümör daha az sıklıkta santral veya otonomik sinir sisteminden kaynaklanır. Olguların %1'inde primer tümör yeri belirlenemeyebilir. Nöroblastoma; lenf nodlarına, kemik iliğine, kemik korteksine, duraya, göze, karaciğere ve deriye metastaz yapabilir. Daha az oranda akciğer ve kafa içi metastazları görülür.

Başvuru genellikle primer tümör yerine ve metastazların yaygınlığına göre olan semptomlar ile olur. Asemptomatik olabildiği gibi ileri evre hastalığa bağlı birçok sistemik bulgu ve belirtiler hastalarda bulunabilir. Bunlar;

- Abdominal kitle (retroperitoneal veya hepatik)
- Abdominal ağrı veya kabızlık
- Propitosis
- Periorbital ekimoz (Rakun gözü)
- Horner sendromu (miyozis, pitozis, anhidrozis)
- Bölgesel bel ağrısı, kuvvet kaybı (spinal kord kompresyonu)
- Skolyoz, mesane disfonksiyonu
- Subkütan nodüller
- Opsoklonus miyoklonus sendromu
- Sebebi bilinmeyen diyare (paraneoplastik sendrom, VIP hipersekresyonuna bağlı)
- Ateş, kilo kaybı
- Kemik ağrısı
- Anemi
- Heterokromia iridis
- Hipertansiyon
- Tek taraflı burun tıkanıklığı

Nöroblastomanın yerine bağlı olarak diğer neoplastik ve non-neoplastik kitlelerden ayırımının yapılması önemlidir. Katekolamin üretmeyen veya primer tümörün belirlenemediği nöroblastomaları diğer patolojilerden ayırmak oldukça zor olabilir. Suprarenal yerleşimli kitlelerde Wilms' tümörü ve hepatoblastomadan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Torasik ve retroperitoneal yerleşimli olanlarda lenfoma, germ hücreli tümörler ve enfeksiyonlar ayırıcı tanıda yer almalıdır. Kemik iliğinin metastatik tutulumunda hematolojik kanserlerden, osteojenik tümörlerden ve nöroektodermal tümörlerden ayrılmalıdır.

Nöroblastoma tanısında idrar ve serum katekolamin metabolitleri, vanilmandelik asit (VMA) ve homovanilik asit (HVA) seviyelerinin ölçülmesi hem tanıda hem de tedavinin izlenmesinde önemlidir. Bunlar, hastaların %90'da yüksek olarak bulunurlar. Bunlardan başka ferritin ve LDH düzeyleri de tanı ve takipte yardımcı olabilir.

Kesin tanı histolojik değerlendirme ile yapılır. Doku genellikle primer tümörün insizyonel biopsisi ile veya kemik iliği biyopsi/aspirasyonu ile elde edilir. Başlangıç tanı işlemi tümörün tamamının ya da tama yakınının ve aynı taraf ya da karşı taraf lenf nodlarının çıkarılıp histopatolojik değerlendirilmesi ile yapılır. Tanı için böbrek, dalak gibi organlar veya majör motor ve duyu sinirleri rezeke edilmemelidir. Kemik iliği tutulumu durumunda posterior iliak krestler biyopsi veya aspirasyon için kullanılırlar. Doku veya kemik iliği örneklerinde nöroblastom saptanırsa bu durumda MYCN gen ve DNA ploidi değerlendirilir.

Uluslararası konsensüs paneline göre nöroblastoma tanısı için minimum kriterler; Işık mikroskopisi ile kesin histopatolojik tanı veya artmış idrar, serum katekolamin veya metabolitlerinin gösterilmesi ya da kemik iliği tutulumu kanıtının ve/veya artmış katekolamin düzeyleri ile birlikte olmasıdır.

Nöroblastoma, INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) ile evrelendirilmektedir. Bu evrelendirme yönteminde tümörün rezeke olup olmaması yanında, IDRF (Image-defined risk factors) ile görüntüleme bulguları birlikte değerlendirilir. Sonuç olarak tümör infiltrasyonunu, vital organların tutulumunu ve tümörün komple çıkarılıp çıkarılmayacağını ifade eder. Tedavi öncesi IDRF ve metastaz olup olmadığı her hasta için ayrı ayrı değerlendirilip evrelendirilme yapılır. Bu evreler daha sonra hasta yaşı, tümörün biyolojik karakteristikleri ile birleştirilip risk grupları oluşturulur. BT veya MRI değerlendirmede primer tümör kalsifikasyon içeren heterojen kitle olarak görülür. I123-MIBG (Metilodo Benzil Guanin) sintigrafisi ile nöroblastomalı hastalarda kemik tutulumunun olup olmadığının araştırılması gereklidir. Kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi ile kemik iliği tutulumu değerlendirilir.

Nöroblastomanın erken tanı alması ve tedavinin yapılmasının mortaliteyi azaltacağı düşüncesi ile Japonya, Kanada, Avusturya ve Avrupa'da tarama çalışmaları planlanmış ve uygulanmıştır, fakat sonuç olarak bu nöroblastomanın mortalitesini azaltmamıştır.

Uluslararası Nöroblastoma Evrelendirme Sistemi:

Evre 1-Tamamen çıkarılabilen lokal tümör, mikroskobik olarak cerrahi sınır pozitif olabilir. İpsilateral lenf nodu (-) ya da kitle ile bitişik çıkan lenf nodlarında mikroskobik tutulum olabilir.

Evre 2A- Tamamen çıkarılamayan lokal tümör, ipsilateral lenf nodu (-).

Evre 2B-Tamamı çıkarılan ya da çıkarılamayan lokal tümör, ipsilateral lenf nodu (+). Karşı taraftaki büyümüş lenf nodu örneğinde mikroskobik tutulum (-).

Evre 3 -Rezeke edilememiş karşı tarafa infitren tümör, bölgesel lenf nodu (-) veya (+), tek taraflı tümör ancak karşı taraf lenf nodu tutulumu (+), bilateral uzanımlı rezeke edilememiş tümör ve lenf nodu tutulumu (+).

Evre 4 -Bölgesel olmayan lenf nodu, kemik, kemik iliği, karaciğer, deri ve/veya diğer organ tutulumu ile olan herhangi bir tümör.

Evre 4S -Lokal primer tümör (Evre 1, 2A veya 2B), deri, karaciğer ve/veya kemik iliği ile sınırlı tutulumu olan <1 yaş infantlar.

Nöroblastomanın biyolojik davranışını hasta ya ve tümöre bağlı bazı faktörler etkilemektedir. Tanı yaşı, tümörün evresi, histolojisi, moleküler ve sitogenetik özellikleri bunu belirler. Metastaz hastanın sağ kalımını etkileyen en önemli parametredir. Lenf nodu tutulumu prognozu fazla etkilemez iken uzak metastaz özellikle kemik iliği tutulumu kötü prognoz ile ilişkilidir. Tanı sırasındaki hastalık evresi hastanın yaşından etkilenmektedir. >1 yaş olan hastalarda evre 3-4 hastalık, <1 yaş olanlardan daha fazla oranda görülmektedir (sırasıyla, %80 vs. %41).

Evre 4S; <1 yaş rezeke olan Evre 1-2 nöroblastomalı ve karaciğer, deri ve kemik iliği ile sınırlı metastazı olan olguları içermektedir. Bu kategorideki hastalarda genel sağ kalım <%85'dir. Bu evre infantlardaki tümör hücrelerinin spontan regresyon kapasiteleri vardır. Henüz kılavuzlara girmemiş de olsa lenf nodlarına metastaz, diğer organlara olan metastaz durumundan daha iyi prognoza sahiptir.

<1 yaş infantlarda prognoz iyi iken yenidoğan (4-6 hf.) grupta karaciğerdeki nöroblastomasi hızla büyüyerek hastaların %30'unda solunum sıkıntısına ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bunun yanında yenidoğan adrenal yerleşimli nöroblastomasi sıklıkla tedavi ihtiyacı olmaz ve iyi prognoza sahiptir.

TEDAVİ

Tedavi stratejilerini tanımlamak için düşük, orta ve yüksek risk grupları oluşturulmuştur.

Düşük riskli hastalarda (Evre 1-2/4S) cerrahi olarak komple çıkarılabilen tümörlerde primer tedavi şekli iken, çıkarılamayanlarda veya komplike durumlarda kemoterapi ve/veya radyoterapi gerekebilir. Evre 4S hastalarda yüksek spontan regresyon kapasitesinden dolayı takip önemli bir seçenektir. <6 ay infantlarda küçük adrenal kitle ile sınırlı olanlarda takip yapılabilir.

Orta riskli hastalarda (Evre 2, 3, 4 /MYCN amp. (-) / İyi histolojik grup/4S +Kötü histolojik grup) Kemoterapi (cisplatin, doksurubisin, etoposid, siklofosamid) ve cerrahi rezeksiyon standart yaklaşımıdır. Spinal kompresyon durumunda veya yaygın hastalıkta kemoterapiye radyoterapi ilave edilebilir.

Yüksek riskli hastalarda (Evre 2, 3, 4, 4S/ MYCN amp. +/-, DNA ploidi +/-, kötü histolojik grup) agresif kombine multimodal yaklaşım, kemoterapi, cerrahi rezeksiyon, kök hücre tedavisi ile beraber yüksek doz kemoterapi (karboplatin-etoposid-melphalan/busulfan), radyoterapi ve biyolojik/immünolojik tedavi (dinutuximab) uygulanır. Bu grupta >18 ay ve yaygın hastalık veya kötü histolojik grupta, MYCN amp + olan lokal hastalığa sahip olgular bulunmaktadır. Bu yaklaşım hastaliksız sağ kalım oranları arttırmıştır. Ancak hastaların çoğunda hastalık tekrarlar ve ölüm meydana gelmektedir.

Prognoz; düşük riskli olgularda iki yıllık hastaliksız sağ kalım %85-100. Orta veya yüksek riskli olgularda 4 yıllık hastaliksız sağ kalım infantlar için %93 iken >2 yaş için %54'tür. Yüksek riskli >18 ay yaygın hastalıklı olgularda, kötü histolojik grupta, MYCN amp. + lokal hastalarda uzun dönem sağ kalım tüm tedavilere rağmen %40 civarındadır.

Hastalar rekürrens ve uygulanan tedavilerin geç komplikasyonları olarak takipleri başlangıçta aylık olarak birkaç yıl, daha sonra yıllık takipler önerilmektedir.

Rabdomyosarkom

Genel Bilgiler ve Histopatoloji

Çocukluk çağının nadir tümörlerinden olan rabdomyosarkomlar (RMS) mesane/prostat rabdomyosarkomları özelinde son 40 yılda tedavi anlamında oldukça önemli yol kat edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 350 RMS olgusu gözlenirken bunların yaklaşık %15-20 kadarı ürogenital sistemden köken almaktadır. Ürogenital RMS olguları genellikle 0-2 yaş ve ergenlik dönemi olmak üzere bimodal dağılım gösterir. Her ne kadar çoğunluğu sporadik vakalar olsa da Li-Fraumeni sendromu, nörofibromatozis, bazal hücreli nevüs sendromu, Costello sendromu, Noonan sendromu ve Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) tip 2A hastalıkları ile genetik temelli belirgin bir ilişki göstermektedir.

Histopatolojik sınıflandırma 1958 yılında Horn ve Enterline tarafından ortaya atılmış olan sisteme dayanmaktadır. Buna göre embriyonel, alveolar, pleomorfik ve undifferansiye alt grupları bulunmakla birlikte pleomorfik alt grubun embriyonel ve alveolar RMS'nin anaplastik varyantı olduğunun anlaşılmasından sonra bugün kullanılan sınıflandırma ortaya çıkmıştır. 1993 yılında Kodet ve ark. tarafından yapılan bu sınıflandırmada embriyonel, alveolar ve undifferansiye RMS alt grupları bulunmaktadır. Tümör histolojisi tek başına prognostik önem taşımaktadır.

Embriyonel RMS en sık gözlenen histolojik alt tiptir. En sık gözlenen iki varyantı olan sarkoma botyroides ve iğsi hücreli (spindle cell) tüm genitüiner RMS olgularının üçte ikisini oluşturmaktadır. Daha çok genç yaşta ortaya çıkmakta iken ortalama %85-90 oranında sağ kalıma sahiptir. Botyroid varyant üzüm salkımını andıran polipoid tümörler şeklinde izlenmekte olup genellikle lümeni olan organlarda gözlenir. İğsi hücreli alt grup genellikle paratestiküler bölgede saptanmaktadır.

Alveolar RMS en sık ikinci alt gruptur ve sıklıkla adolesan dönemde ve genç erişkinlikte ekstremite ve gövdede ortaya çıkar. Alveolar RMS'nin histopatolojik tanısında fetal bir myojenik regülatör gen olan 'myogenin' eksprese etmesi önemlidir. Undiferansiye RMS ise en az görülen ancak en kötü prognoza sahip olan alt grubu oluşturmaktadır.

Histolojik tanı standart olarak histokimyasal boyama ve ultrastrüktürel inceleme ile konur. Myojenik belirteçler olan 'desmin', kas spesifik aktin, 'myozin' ve 'myoglobulin' rutin olarak kullanılmakta iken 'MyoD' ve 'myogenin' özellikle alt grup tayininde önem taşımaktadır. Son yıllarda RMS tanısındaki en önemli gelişme kromozomal translokasyon sonrasında oluşan onkogenik füzyon proteinlerinin (PAX-FOXO1) bulunmasıdır. Özellikle bu füzyon proteinlerinin pozitif veya negatif olması alveolar RMS'nin agresifliğini belirlemektedir. Füzyon proteini pozitif olan RMS olguları %80 oranında görülmekte ve bu olgular daha agresif bir seyir göstermektedir.

Değerlendirme, Evreleme ve Tedavi

Tüm RMS olgularının yaklaşık %5-10'unun mesane veya prostat kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. Tanı anında birçok tümör organa lokalizedir. Başlangıç semptomu olarak üriner sistem obstrüksiyonu (hidronefroz), idrar yapmada güçlük, idrar yapamama, sık tuvalete çıkma, aniden sıkışma (urgency) ve idrar kaçırma saptanmaktadır. Makroskopik veya mikroskopik hematüri ise genellikle tümör mukozayı invaze ettiğinde ortaya çıkar. Bazı olgularda fizik muayenede distandü mesane veya kitle palpe edilebilir. Mesane içindeki tümörler genellikle botyroid tipte olup mesane lümenine doğru büyüme eğilimindedir. Nadiren üretradan prolabe olarak gözle görülebildiği bildirilmiştir. Prostat kaynaklı olan olgularda ise genellikle solid kitle şeklinde ortaya çıkar. Sistemik hastalık bulgusu tanı anında nadirdir. Lenfatik drenaj pelvik lenf nodlarına olmakla birlikte fizik muayenede genellikle palpe edilemez. Tabloda genitoüriner RMS olgularının tümör lokalizasyonuna göre lenfatik drenaj paternleri verilmiştir.

Tümör Lokalizasyonu	Lenfatik Drenaj
Mesane / Prostat	Renal arter seviyesinde veya altındaki pelvik ve retroperitoneal lenf nodları
Uterus / Serviks	Renal arter seviyesinde veya altındaki pelvik ve retroperitoneal lenf nodları
Paratestiküler	Renal arter seviyesinde veya altındaki pelvik ve retroperitoneal lenf nodları (Skrotum cildi tutulmuşsa inguinal lenf nodları tutulabilir.)
Vajen	Renal arter seviyesinde veya altındaki pelvik ve retroperitoneal lenf nodları
Vulva	Inguinal lenf nodları
Retroperiton / Pelvis	Pelvik ve retroperitoneal lenf nodları
Perianal / perineal	Inguinal ve pelvik lenf nodları (orta hattı geçebilir)

Hematüri veya obstrüktif semptomları olan çocuklarda ilk yapılması gereken tetkik abdominopelvik ultrasonografidir. Kitle lezyonu varlığı ve şüphesi durumlarında bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. RMS olgularında prostat veya mesane kaynaklı olup olmadığının ayırımı genellikle zordur. Pelvik ve retroperitoneal lenf nodu tutulumu BT veya MRG ile değerlendirilmelidir. En sık metastaz bölgesi olan akciğerlerin de BT ile değerlendirilmesi gereklidir. Genellikle tüm vücut kemik sintigrafisi, kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi de evreleme için gerekmektedir. Son yıllarda Pozitron Emisyon Tomografisi ile kombine BT (PET-BT)'nin tedavi öncesi ve sonrasında daha doğru evrelendirme sağladığı ortaya konmuştur.

Tanının konması için lezyondan biyopsi alınması zorunludur. Pediatrik rezektoskopların sınırlı çapları sebebiyle biyopsi almak bazen zorlayıcı olabilir. Tümörün kenarlardan başlanarak koter yardımıyla ayrıldıktan sonra (prostat için HOLEP cerrahisi prensibine benzer şekilde) biyopsi forsepsi ile tek parça halinde alınması bir alternatif olabilir. Fazla koterizasyon yapmanın artefakta sebep olarak patolojik tanıyı zorlaştırabileceği akıl-

da tutulmalıdır. Children's Oncology Group (COG), transüretral yolla yeterli örnekleme yapılamıyorsa pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme ile eş zamanlı transvezikal açık biyopsi yapılmasını önermektedir.

Hastaların bir kısmı üriner sistem obstrüksiyonu ile başvurabilir. Bu hastalarda olası kemoterapi planı gözününde tutularak renal fonksiyon rezervinin korunması amacıyla erken dönemde etkin bir diversiyon sağlanmalıdır. Mesane çıkım obstrüksiyonu varlığında üretral kateterler suprapubik sistostomiye tercih edilmelidir. Üreteral obstrüksiyon varlığında üreteral stent yerleştirilmesi düşünülebilir. Bunun yapılamadığı durumlarda ise önce peruktan nefrostomi kateteri yerleştirilmesi ve bunu takiben anterograd yolla üreteral stent yerleştirilmesi yapılabilir.

Evrelendirme tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere ikiye temel gruba ayrılmakla birlikte, TNM sistemi ve cerrahi-patolojik gruplandırma risk grup sistemleri de bu gruplara entegre edilmiştir. Tedavi öncesi TNM evrelendirmesinde hastalar iyi ve kötü prognostik tümör lokalizasyonu olmak üzere iki gruba ayrılır. İyi prognostik tümör lokalizasyonları paratestiküler, vulvar-vajinal ve uterin iken prostat/mesane kötü prognostik tümör lokalizasyonu grubundadır. Lokal evre, tümör çapı, histoloji, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı yine tedavi öncesi değerlendirmede önemli olan parametrelerdir. Cerrahi sonrası rezidü tümör varlığı ise cerrahi/patolojik skora etki etmektedir. Prostat/mesane RMS hastaları genellikle orta risk grubunda yer almaktadır. Hasta yaşının <1 ve >10 olması daha kötü sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir.

Mesane/prostat RMS hastalarının büyük çoğunluğu endoskopik yöntemler ile komplet rezeksiyon sağlanamayacak olanlar oluşturmaktadır. Bu da organ koruyucu yöntemler açısından zorlayıcı bir durumdur. Öncelikle tedavi kemoterapi-radyoterapi ile yapılmaktadır. Kullanılan kemoterapi rejimleri daktinomisin, vinkristin ve siklofosamid içermektedir. Radyolojik olarak şüphe duyulan bütün lenf nodlarının eksizyonu radyoterapi planlanması açısından önemlidir. COG grubu cerrahi dışı tedavilere yanıtın her zaman komplet olmayabileceğini ancak bunun

viable tümör anlamına gelmeyebileceğini belirtmiştir. Hastalarda kanser hücrelerinin malign transformasyon göstermeyen rabdomyoblastlara dönüşebileceğinden dolayı gereksiz radikal cerrahi yapılmaması gerektiğini bildirmiştir. Sonuç olarak rezidü tümör varlığı sağ kalım ile ilişkilendirilememiştir. Histolojik olarak konfirme edilmiş bölgelere veya kemoterapi sonrası rezidü tümöre radyoterapi tedavinin önemli bir tamamlayıcısıdır. Özellikle son 20 yılda organ koruyucu cerrahi önem kazanmıştır. Bu ise akla kemoterapi/radyoterapi bittikten sonra ne zaman ve ne genişlikte bir cerrahi rezeksiyon yapılacağı sorusunu getirmektedir. Son yıllarda kombine tedavi ile 6 yılda toplam sağ kalımın %82, hastalısız sağ kalımın %77 olduğu bildirilmiştir. Hastaların %62'sinde mesane korunabilirken, normal mesane fonksiyonuna sahip olanlar %40 olarak bildirilmiştir.

Testis Tümörleri

Genel Bilgiler ve Tanı

Prepubertal testis tümörleri erişkin testis tümörlerinden farklılık göstermektedir. Bunun en önemli iki sebebi daha sıklıkla benign patolojilerin görülmesi (prepubertal testis tümörlerinin %74'ü benign karakterdedir) ve malign olanların da daha iyi bir seyir göstermesidir. Testis tümörleri pediatrik solid tümörlerin yalnızca %1'ini oluşturmakta olup yıllık insidans yaklaşık olarak 0,5-2/100.000'dir. Testiste kitle ile başvuran çocuklardaki en sık tanı Yolk Sac tümörü olup bunu teratom izlemektedir. Testis kitleleri bimodal dağılım gösterir. İlk pik 2 yaş civarında iken ikinci pik prepubertal dönemde izlenmektedir.

Germ hücreli tümörlerin büyük kısmı gonadlardan gelişse de primordial germ hücrelerinin genital kabartıya doğru iniş yolu üzerinde olan herhangi bir lokalizasyonda da ekstragonadal germ hücreli tümör olarak izlenebilir (mediasten, periton veya sakrum). Germ hücreli tümörlerin en önemli ilişkisi inmemiş testis iledir. Testis tümörlerinin yaklaşık %10'u inmemiş testis ile ilişkilidir ve inmemiş testisi olan olgular hayatları boyunca germ hücreli kansere yakalanma açısından toplumdan 4 kat yüksek riske sahiptirler. Orşiopeksi

yapılması bu riski sıfırlamamaktadır. Bunun yanında cinsel farklılaşma bozukluğu (Disorders of Sexual Differentiation – DSD) olan hastalar -hipovirilizasyon ve gonadal disgenезis gösterenlerde en yüksek olmakla birlikte- germ hücreli tümör gelişimi açısından riskli gruptadırlar. Çocuklardaki germ hücreli tümörlerde 1p delesyonu, 6q kromozomu kaybı ile 2 ve 3 no'lu kromozomlarda kayıp bildirilmiştir.

Testis tümörleri genellikle ağrısız kitle ile ortaya çıkar. Bazı hastalarda testis torsiyonu şüphesiyle yapılan skrotal ultrasonografi esnasında da gözlenebilir. Hastaların %15-20'sine eşitli seviyelerde hidrosel eşlik eder. Aktif hormon sekresyonu yapan tümörler puberte prekoks ile de prezente olabilirler. Tanı amacıyla kullanılan ultrasonografinin %100'e yaklaşan sensitivitesi olmasına rağmen benign-malign kitle ayırımı net olarak yapılamaz. Teratomlar, içeriklerindeki farklı germ hücre seviyesindeki elemanlara ikincil olarak heterojen lezyonlar (kistik, solid, kalsifik, yağ dokusu içerebilir) halinde izlenir. Yolk sac tümörleri ise genellikle iyi sınırlı ve heterojen ve hipervasküler görünümündedir.

Testis tümörü ön tanısıyla tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi esnasında özellikle AFP (alfa fetoprotein) seviyelerinin ilk 1 yaşta fizyolojik olarak yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Testis tümörü ön tanısı bulunan hastalarda evreleme amacıyla abdomen ve toraksın bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi gereklidir. En sık metastazın akciğere olduğu unutulmamalıdır.

Germ Hücreli Tümörler

Testis kitlesinin teratom olduğundan şüphelenildiğinde (belirgin radyolojik özellikleri ve normal serum AFP düzeyi) testis koruyucu cerrahi düşünülmelidir. Prepubertal testiküler lezyonların yaklaşık %15'i epidermoid kist olarak tanı almaktadır. Bu tümörler keratin salgılayan epitel ile döşenmiş kistlerden oluşmaktadır ve serum AFP düzeyleri normal bulunmaktadır. Tedavisinde testis koruyucu cerrahi (parsiyel orşiektomi) yapılmalıdır. Epidermoid list tanısı alan hastaların cerrahi sonrası takibine gerek yoktur. Yolk Sac tümörünün tanı-

sında iki tümör katmanı tarafından sarılmış santral damara sahip Schiller-Duval cisimcikleri patognomoniktir. Tanı ve takipte AFP önemli bir belirteçtir. Yolk Sac tümörleri sıklıkla retroperitona metastaz yapmadan direkt olarak akciğere metastaz yapar, bu nedenle tedavide retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun (RPLND) yeri prepubertal hastalarda sınırlıdır. Yalnızca rezidüel retroperitoneal kitlesi olan veya kemoterapi ve orşiektomi sonrası sebat eden AFP yüksekliği durumunda RPLND düşünülmelidir. Evre I hastaların %20'sinde rekürrens izlenebildiği için takip protokolleri sıkı yapılmalıdır. İleri evre hastalarda tedavide çoklu kemoterapötik ajanlar kullanılmalıdır. Metastatik dahi olsa hastaların yaşam beklentisi %100'e yakındır.

Gonadal Stromal Tümörler

Yenidoğan döneminde en sık rastlanılan testis kitlesi sebebi juvenil granuloza hücreli tümördür. AFP ile boyanmamakla birlikte inhibin α ile pozitif boyanırlar. Benign seyirli olup tedavisinde testis koruyucu cerrahi uygulanmalıdır. Leydig hücreli tümörler genellikle hormonal olarak aktiftirler ve puberte prekoks (erken puberte) ile ortaya çıkabilirler. Puberte prekoksun %10'luk bir kısmından sorumludur. Histopatolojik olarak lipofuskin pigmentine sahip çubuk şeklinde kristal benzeri 3-20 μ m çaplı yapılar olan Reinke kristalleri Leydig hücreli tümöre özgü olup %40 hastada saptanabilir. Her ne kadar küçük çaplarından dolayı cerrahi esnasında yerlerini belirlemek zor da olsa testis koruyucu cerrahi ilk hedefdir. Sertoli hücreli tümörler ise Leydig hücreli tümörlere göre daha erken yaşta (ort. 52 ay) gözlenmektedir. Peutz-Jegherz ve Carney gibi sendromlarla ilişkilendirilmekle birlikte yaklaşık %10 olguda hormonal aktivite izlenir. Dikkat çekici olarak virilizasyon veya feminizasyon gözlenebilir. Tümör çapı 5 cm'den büyük, vasküler invazyon, nekroz, selüler atipi veya artmış mitotik aktivite varlığında orşiektomiye ek olarak tam evrelendirme yapılmalıdır.

Diğer Testiküler Tümörler

Testise en sık metastaz yapan kanser grubu lösemi ve lenfomalardır. Gonadal metastaz veya relaps

tümör yükü fazla olan hastaların %20 kadarında izlenebilir. Sistemik tedavinin başarısı (kemoterapi – radyoterapi) yüksek olduğundan dolayı testis biyopsisi artık önerilmemektedir.

Tedavi Stratejisi

Çocukluk çağı testis tümörlerinin çoğunlukla benign natürde olduğunun anlaşılmasıyla birlikte yaklaşım da değişmiştir. Günümüzde mümkün olduğu kadar eksizyonel biyopsi ve eş zamanlı frozen inceleme yardımıyla organ koruyucu yöntemler benimsenmiştir. Bunun istisnası cerrahi öncesi yüksek AFP düzeyleri ve frozen incelemenin malign karakterde olmasıdır. Ancak yine de cerrahi öncesinde hasta ve hasta yakınlarına radikal orşiektominin her zaman bir seçenek olduğu mutlaka bildirilmelidir. Tümörün palpabl olmadığı durumlarda peroperatif ultrasonografi yardımcı olabilir. Tüm cerrahi işlemler inguinal insizyon ile yapılmalı ve kord mutlaka internal inguinal ring hizasından bağlanarak çıkarılmalıdır. Tunica albugineaı içeren lezyonlarda cerrahi sınırların daha net belirlenebilmesi için güvenli bir sınırla tunica albuginea da birlikte çıkarılmalıdır.

Paratestiküler Rabdomyosarkom

Paratestiküler rabdomyosarkom tunica, epididim veya spermatik korddan kaynaklanan bir tümördür ve paratestiküler kitlelerin yaklaşık %40 kadarı rabdomyosarkom tanısı alır. Tümör skrotum duvarını invaze edebilir. Bimodal dağılım gösteren (1 yaş ve 16 yaş) paratestiküler rabdomyosarkom hastaları genellikle evre 1 olduklarından (%80'i) hastalığın prognozu oldukça iyidir. Ayrıca, paratestiküler bölgede saptanan rabdomyosarkomlar

daha sıklıkla (%90) embriyonel sub tipindedir. Alveolar sub tipinde olanlar dahi diğer bölgedeki rabdomyosarkomlu hastalardan daha iyi bir seyir göstermektedir.

Okunması Önerilen Kaynaklar

1. Kalapurakal JA, Nan B, Norkool P, Coppes M, Perlman E, Beckwith B, et al. Treatment outcomes in adults with favorable histologic type Wilms tumor: an update from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(5):1379-84.
2. Lopes RI, Lorenzo A. Recent advances in the management of Wilms' tumor. *F1000Res.* 2017;6:670.
3. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):289-97.
4. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(4):369-86.
5. Arndt C, Rodeberg D, Breitfeld PP, Raney RB, Ullrich F, Donaldson S. Does bladder preservation (as a surgical principle) lead to retaining bladder function in bladder/prostate rhabdomyosarcoma? Results from intergroup rhabdomyosarcoma study iv. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2396-403.
6. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):3091-102.
7. Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol.* 2006;176(3):875-81.
8. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1675-8; discussion 8-9.

KISIM 7

ÜROLİTYAZIS VE ENDOÜROLOJİ

Taş Oluşum Mekanizmaları

56

Taylan OKSAY, Sedat SOYUPEK

Hayat boyu taş hastalığına yakalanma riski %1-15 arasındadır. Yaşanılan yer, coğrafi koşullar, ırk, cinsiyet, sosyoekonomik seviye, yaş, beslenme faktörleri (sıvı alımı, obezite, metabolik sendrom) gibi faktörler bu prevalansı etkilemektedir. Ülke-miz “taş kuşağı” ülkelerindedir. Üriner sistem taş hastalığı prevalansı Türkiyede %14. 8 dir. Doğu il-lerimizde bu oran 40'lara kadar çıkmaktadır. Genel olarak taş prevalansının arttığı gözlenmektedir.

Taş oluşumu kompleks bir antitedir ve halen taş oluşum sürecinin neden başladığını kesin olarak bilmemekteyiz. Genel olarak taş oluşumuna sebep olan faktörlerle bu oluşumu engelleyen faktörler arasındaki dengenin oluşum lehine bozulmasıyla üriner sistem taşlarının oluştuğu söylenebilir. Bununla beraber taş tiplerine göre oluşum mekanizmaları farklılıklar gösterir. Kalsiyum taşları için hiperkalsiüri, hipositratüri, hiperoksalüri ve hiperürükozüri; ürik asit taşı için fazla pürin alımı ve hiperürükozüri; sistin taşı için sistinüri ve enfeksiyon taşı oluşumunda üreaz pozitif bakteri enfeksiyonları taş tiplerine göre patofizyolojide rol oynayan faktörlerdir. Genel olarak değerlendirildiğinde idrar miktarının azalması, taş tipine uygun pH değerlerinin (ürik asit taşında asidik, enfeksiyon taşında bazik pH idrar kristalizasyonunu kolaylaştırır) idrarda oluşması, taşın yapısındaki tuzların idrarda yoğunluğunun artması

(süpersatürasyon), tübüler obstrüksiyon, üriner obstrüksiyon, tübül epitelinde hasarlanma gibi faktörler taş oluşumu yönünde etki etmektedir. İdrar volümünün artması, başta sitrat olmak üzere glukozaminoglikanlar, fosfat, magnezyum ve nefrokalsin gibi idrardaki inhibitörlerin varlığı ve uygun pH değerleri de taş oluşumunu engelleyici yönde etkili ederler. Taş tiplerine göre bir takım değişiklikler olsa da taş oluşum sürecindeki sıralama şu şekildedir:

- İdrarın taşı oluşturan tuzlarla aşırı doygunluğu yani süpersatürasyon,
- kristal oluşumu yani kristalizasyon,
- oluşan kristallerin büyümesi ve nüve oluşumu (nükleasyon),
- kristallerin birbirine yapışması (agregasyon/aglomerulasyon) veya tüp epitel hücrelerine yapışması (adezyon),
- kristal retansiyonu ve taş oluşumu.

Bu mekanizma tüm taş tipleri için genellenemez. Sistin ve ürik asit taşları, sistinin ve ürik asitin asidik pH'da süpersatürasyonu ile oluşurken, enfeksiyon taşları üreaz (+) bakterilerin üreyi parçalamaları ve oluşan yüksek pH'da magnezyum, amonyum ve fosfat kristallerinin birleşmesiyle oluşmaktadır.

Glomerüler filtratın nefrondaki yolculuğu sırasında, çözülmüş durumdaki iyonların süper-

satürasyonu kristal veya nüve oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Bu kristaller idrarla atılabildikleri gibi böbrekteki belli yerlerde tutunarak büyüebilmekte ve bu süreç taş oluşumu ile sonuçlanabilecek bir döngüyü tetikleyebilmektedir. Elbette her kristal oluşumu taş oluşumu ile sonuçlanmaz. Glomerülden süzülerek oluşmuş ultrafiltratın nefron içinde kaldığı süre zarfında, yani 5-7 dakikalık nefron transit süresinde kristalizasyon tamamlanmalı ve kristal retansiyonu olmalıdır. Retansiyone olmayan ya da adezyonla sonuçlanmayan kristalleşme kristalüriyle sonuçlanır yani idrarla oluşan bu kristaller idrarla atılır.

TAŞ OLUŞUMU FİZYOKİMYASI VE PATOGENEZİ

Taş oluşumunu başlatan ve devam ettiren nedenler halen net olarak ortaya çıkarılamamıştır. Taşın yapısı, üriner sistem anatomisi, üriner staza neden olan patolojiler, genetik yapı, cinsiyet, diyet, metabolik sendrom ve diabet gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle taş oluşum mekanizmaları farklılıklar gösterir.

Taş oluşumu için gerekli olan şart aslında öncelikle kristal oluşumdur. Kristaller mutlaka taş oluşumu ile sonuçlanmaz ancak kristal oluşmadan da taş oluşumu mümkün değildir. Kristal oluşumu fiziksel ve kimyasal süreçlerin sonunda gerçekleşse de aslında iki ana mekanizma vardır. İdrarın süpersatürasyonu (SS) idrarda çözülmüş durumda bulunan ve kristal oluşumuna neden olabilen tuzların artmış konsantrasyonu ile ilgiliyken inhibitörler de kristal oluşumu, agregasyon ve adezyon basamaklarında engelleyici etki gösterirler.

Süpersatürasyon (SS)

İdrarda çözülmüş tuzların solid faza geçişindeki ana mekanizma SS'dur. İdrardaki eriyik haldeki tuzların aşırı doyumluğu olarak tanımlanabilir. Taş oluşturan tuzların idrarda eriyik halinde oldukları seviyeyi (solubility product (SP) =eriyik ürün) geçtikleri konsantrasyon değeri olarak ta SS tarif

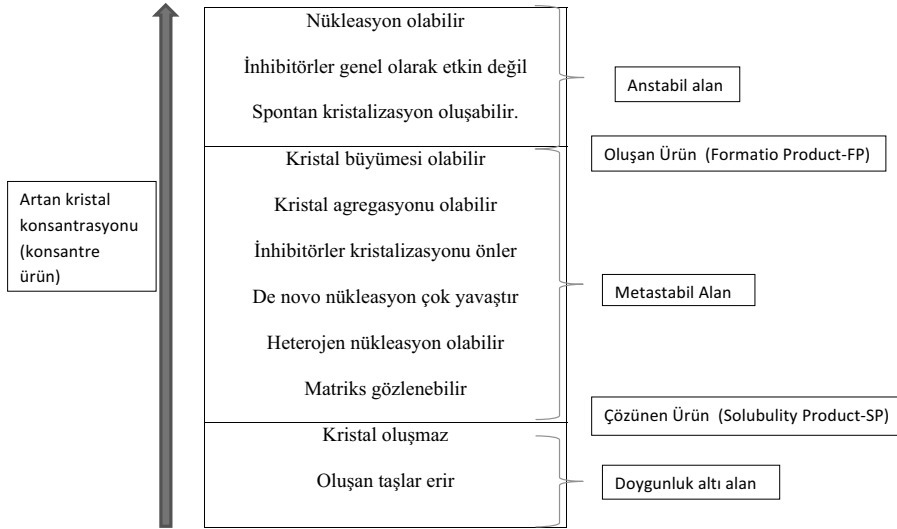
edilebilir. Taş oluşumuna neden olacak SS değeri, taş tiplerinde ve taş oluşturan bireylerde farklılıklar gösterir. 24 saatlik idrardaki eriyik haldeki tuzların iyonik konsantrasyonlarının ölçümünün üriner pH ile beraber değerlendirilmesi ile SS değerleri tespit edilebilir. Bulunan bu değerlerin taş kompozisyonu ile korele olduğunun gösterilmesi, SS'nun taş oluşumunun patogenezindeki rolünü vurgulamaktadır. İdrardaki litojenik tuzların konsantrasyonlarının çözünlüklüklerine olan oranına süpersatürasyon değeri denilmektedir. Bu değer 1'e yaklaştıkça doyumluk artmakta ancak tuzlar halen eriyik halde bulunmakta iken, 1'i geçtiğinde ise spontan kristalizasyon oluşabilmektedir.

SP değerinde solüsyondaki tuzlar erimiş haldedir ancak bu değer üzerindeki doyumluk değerlerinde kristaller oluşmaya başlayabilir. Isı, pH ve inhibitör varlığı gibi faktörler SP değerinin üzerinde kristalizasyon oluşumunu etkilemektedir. SP'nin aşıldığı bu seviyede idrar metastabil olarak adlandırılır. Kristal oluşturan tuzların daha da artması ile artık eriyik hal devam ettirilemez ve kristaller oluşur. Bu nokta formation product (FP) yani oluşan ürün noktasıdır. FP ve SP idrarı doyumluk altı, metastabil ve anstabil alanlar olmak üzere 3 ana kısma ayırır (Tablo 1).

SP'nin altında kristaller oluşmaz ve oluşanların erimesi teorik olarak mümkündür. FP'nin üzerindeki konsantrasyonlarda ise solüsyon anstabil dir ve kristaller oluşacaktır. Metastabil alanda ise süpersatürasyon olsa da spontan nükleasyon ve presipitasyon olmamaktadır. Bu alanda mevcut kristallerde büyüme olabilir.

Üst üriner traktusta obstrüksiyon gibi idrarın nefron transit zamanını uzatan patolojilerde metastabil alanda da kristal oluşabilir. Metastabil alanda iken kristalizasyonu artıracak kalsiyum, oksalat gibi tuzların idrarda aşırı birikimi ya da idrarın sıvı kısmının veya inhibitörlerin azalması gibi durumlarda da kristalizasyon gözlenebilir. Kesin SS değerleri 24 saatlik idrardaki tuz miktarlarının idrar pH'sı ile birlikte değerlendirildiği hesaplamalarla bulunabilir. Bu değerler taş kompozisyonu ile koreledir. Bu durum taş oluşumunda SS'nun önemini vurgulamaktadır.

TABLO 1. Satürasyon bölgeleri



Nükleasyon

Kristal oluşumu yani kristalizasyon taş oluşumu için gerekli bir koşuldur. Kristal oluşumu olmadan taş oluşamaz. Kristalin oluşumu için gerekli olan taş oluşum sürecindeki ilk basmakta nükleasyondur. Nükleasyon daha büyük kristalize yapılar oluşturma potansiyeline sahip olan idrarda oluşmuş ilk partiküler yapıdır. Nükleasyon homojen ve heterojen şekilde olabilir. Süpersatüre bir solüsyonda, doymuş durumdaki tuzların çökmesi ile oluşan kristalizasyona homojen nükleasyon denir. Kalsiyum oksalat (CaOx) presipitasyonu bu şekilde olmaktadır ancak idrardaki inhibitörler nedeni ile CaOx kristalizasyonu SP değerinin 7-11 katına ulaşmadan olmamaktadır. İdrarda bulunan hücre artığı, silendir, farklı kristaller vb. cisimlerin üzerinde oluşan kristalizasyona ise heterojen nükleasyon denilmektedir. Bu nükleasyon tipinde süpersatürasyon şart değildir ve homojen nükleasyona göre daha düşük SS değerlerinde oluşur. İnsan vücudunda oluşan taş tiplerinde genellikle tek bir kristal tipi bulunmamaktadır. Bu nedenle

heterojen nükleasyon taşların çoğunun oluşumunda gözlenmektedir.

Kristalizasyon ve retansiyon

Taş oluşumunda herşey kristalizasyon ile başlar ve kristalizasyon ancak süpersatürasyon durumunda gerçekleşir. Nefron transit zamanından önce nüvenin oluşması gerekmektedir. Buna ek olarak idrarın süpersatüre halinin devamı ve inhibitörlerin etkinliğinin azalması ile kristal oluşumu devam etmektedir. Birbirine benzer veya farklı kristaller birbirlerinin üzerinde büyüyebilirler. Epitaksi denilen bu durum taş oluşumunda önemlidir ve araştırılmaktadır. Kimyasal ve elektriksel etkilerle oluşan kristaller birbirlerine yapışarak büyürler yani agreg olurlar. İdrarın nefrondan geçiş zamanı yaklaşık 5-7 dk. da olmaktadır. Bu sürede kristallerin tüp lümenini tıkayacak boyuta gelmesi zordur. Ancak yeteri kadar nükleus oluşur, büyür ve agreg olurlarsa büyük partiküller oluşturarak tübül lümenini tıkayabilirler. Oluşan bu kristallerin retansiyonu için iki mekanizma ileri sürülmüştür. Serbest akan

idrarda kristaller oluşup büyüyebilir ve tıkaç etkisi ile tübüleri tıkayabilirler. Bu serbest partikül teorisi. İkinci teori olan sabit (fikse) partikül teorisinde ise oluşan kristallerin tübül epitel hücrelerine tutunmalarıyla taş oluşumudur. Bu mekanizmalar ileri bölümlerde irdelenecektir.

Inhibitörler ise kristal büyümesi ve agregasyonu önleyebilirler. CaOx ve CaP kristalizasyonunu engelleyen maddeler bilinmekten ürik asit kristalizasyonunun bilinen bir inhibitörü yoktur. Kristallerin renal epitale yapışmasını engelleyen maddeler de kristal retansiyonu ve büyümesini engellemektedir. Sitrat, magnezyum ve pirofosfat idrardaki inhibitör etkinliğin büyük kısmından sorumlu maddelerdir. En önemli inhibitör olan sitrat kalsiyumla bağlanarak, oksalat ve fosfata bağlanan iyonik kalsiyum miktarını azaltmaktadır. Sitrat, CaOx spontan presipitasyonunu direkt inhibe ederek agregasyonu engellemektedir. CaOx'ın monosodyum ürat ile heterojen nükleasyonunu da sitrat engeller.

Çoklu anyonik yapıya sahip glikozaminoglikanlar, RNA ve asit mukopolisakkaritler kalsiyumun yüzeyine bağlanarak nükleasyon ve kristal büyümesini inhibe ederler. Ertürk ve ark. üriner glikozaminoglikan seviyelerini ölçmüşler ve rekürren taş oluşturan hastaların idrarlarında seviyelerinin düşük olduğu bulmuşlar. Magnezyum ve sitrat kristal agregasyonunu inhibe ederler. Üriner glikoproteinler olan nefrokalsin ve Tamm-Horsfall mukoproteini kalsiyum oksalat monohidrat (COM) kristal agregasyonunu güçlü şekilde inhibe ederler. Nefrokalsin CaOx kristallerinin nükleasyon, agregasyon ve büyümesini engeller. Tamm-Horsfall idrarda en çok bulunan proteindir ve CaOx kristal agregasyonunu inhibe ederken büyümesini etkilemez. Taş oluşumunda bu protein inhibitör veya oluşumu kolaylaştırıcı yönde iki şekilde etki edebilir. Bu proteinin yapısıyla ilgili olabilir. Alkali idrarda inhibitör etkiliyken asidik idrarda kristal agregasyonunu artırabilir. Osteopontin, Üropontin ve bikunin diğer inhibitörlerdir. Osteopontin agregasyon, nükleasyon ve büyümeyi inhibe ettiği gibi kristallerin renal tüp epiteline bağlanmasını in vitro olarak azaltmaktadır.

Bir kristalden taş oluşumu sürecindeki önemli bir basamak retansiyondur. Retansiyonu takiben kristallerde büyüme gerçekleşmektedir. Retansiyon başlarda partikülleri içeren fiziksel ortam olarak tanımlansa da daha sonra idrardaki bir partikülün idrar akım hızından daha yavaş hareket etmesi şeklinde tanımlanmıştır. Sonuç olarak idrardaki partiküllerin retansiyonu yani tübüllerdeki birikimleri taş oluşumu için gerekli bir mekanizmadır ve bu sayede kristallerin oluşumu ve büyümesi sağlanacaktır. Kristal retansiyonunun mekanizması serbest ve sabit (fikse) partikül teorileriyle açıklanmaya çalışılmıştır.

Serbest partikül teorisinde; kristalizasyon ve retansiyonun tübüllerde akışkan haldeki idrar içinde olduğu ve bunların papiller tübül lümenini tıkayarak taş oluşumuna neden olduğu öne sürülmüştür. Nefrondan idrar pasajının 5-7 dakika içinde olması nedeniyle bu sürede ve akış halindeki idrarda oluşan kristallerin tıkanmaya yol açmadan atılacağı iddia edilse de uygun şartlarda bunun olmasının mümkün olabileceği gösterilmiştir. Termodinamik prensiplere göre bir solüsyondaki çözünür haldeki maddenin artık çözünür halde kalamadığı değeri aştığında yani süpersatüre eşığı aştığında presipitasyon oluşmaktadır. Nefronda bunun olması için süpersatüre seviye geçilmeli ve bunun hızlı olması gerekmektedir yoksa süreç kristallerin idrarla atılmasıyla yani kristalüri ile sonlanır. Tübüler interstisyum ise daha statik bir ortamdır. Burada presipitasyonu belirleyen tübül içinde akan idrarın süpersatürasyonu ve onun eşik seviyesi değil yavaş değişim gösteren konsantrasyon ve pH değerleridir. Tübül lümeninde kristalizasyon olduğu zaman serbest partikül teoreminde bu kristallerin birleşerek belli bir boyuta gelmesi ve tıkaç etkisi ile tübüler lümenleri ve toplayıcı kanalları tıkayarak taş oluşumuna neden olması gerekmektedir. Bu tıkaçlar ya tübül içindedir ya da bellini kanallarından toplayıcı sisteme doğru protrude olmaktadır. Bu tıkaçlar kalsiyum fosfat, CaOx, ürik asit, sistin, strüvit ve matriks taşları gibi taş hastalarında tespit edilmiştir. Primer hiperoksalüri, enterik hiperoksalüri, primer hiperparatiroidi ve distal renal tübüler asidoz (dRTA) hastalarında bu tıkaçlara rastlanmaktadır. dRTA

dışında oluşan tıkaçlarda kalsiyum, oksalat gibi taş oluşumuna neden olan maddelerin kanda ve idrarda aşırı miktarda bulunması yani süpersatürasyonu sonucunda oluşan kristalizasyon sözkonusu iken dRTA'da böyle bir aşırı doymuşluk yapan şartlar gerekli değildir. İnhibitör madde olan sitratin seviyesinin nefronun distal kesiminde azalması dRTA'daki tıkaç oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Ürik asit taşı olan hastalarda ise böbreğin ürik asit yükünün artmasının yanında bu hastalardaki idrarın düşük pH değerinin olması ürik asit kristallerinin distal tüplerde presipite olmasına ve tıkaç oluşumuna neden olmaktadır. Sonuçta taş oluşturan tuzların idrarda yüksek konsantrasyon değerlerine ulaşmaları ve beraberinde kişiye ait kalıtsal ve çevresel faktörlerin kombinasyonu kristalizasyon, agregasyon ve tıkaç oluşumu ile sonuçlanabilir ancak her oluşan tıkaçta bir üriner sistem taşı ile sonuçlanmamaktadır. Bu kristal tıkaçlarının tübülden uzaklaştırılmasındaki en önemli faktör idrarın sürükleyici gücüdür. Bu ve başka mekanizmalar sayesinde oluşan tıkaçlar her zaman taş oluşumu ile sonuçlanmaz. Sıvı alımının artırılmasıyla oluşan tıkaçların idrarla atılması önemli bir koruyucu faktördür.

Bir diğer mekanizma ise sabit partikül teorisi. Bu teoride normalde olmayan şekilde belirli alanlarda kristaller tübül epiteli hücrelerine bağlanmaktadır. Bu alanların nasıl oluştuğuna dair hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan birinde idrardaki aşırı oksalatın renal tübüler epitel hücrelerine zarar vermesi ve bunun CaOx kristal adezyonuyla sonuçlanması şeklindedir. Oksidatif stresin tübül epitelinde yaratacağı hasarın kristallerin adezyonuna neden olabileceği de iddia edilmiş, hiperoksalüride oluşabilecek CaOx kristal adezyonundan, idrardaki aşırı oksalatın epitel hücrelerinde reaktif oksijen radikallerini artırması sorumlu tutulmuştur. Diabetes mellitus, metabolik sendrom gibi hastalıklarda artan taş oluşum insidansının artmış oksidatif stresle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Cinsiyet farklılığının taş görülme sıklığını etkilemesinin nedeni olarak testosteron ve estradiolün antioksidan mekanizmaları farklı şekilde etkilemeleriyle açıklanmaya çalışılmıştır. Siçan modelinde yüksek testosteron seviyeleri

artmış oksidatif stress ve taş oluşumuyla ilgiliyken, artan estradiolün tam ters etkisi olduğunu bulmuşlardır.

Epitel hücrelerine yapışan kristallerin interstisyuma doğru hareket ettikleri hayvan ve insan modellerinde gösterilmiştir. Hücre duvarına yapışan kristaller makrofajlar tarafından hücre içine ve interstisyuma taşınabilir. Başka bir hipotezde tübül epiteline yapışan kristallere bağlanan organik bileşiklerin olduğu, bu bileşiklerin kristalle birleştiğinde kristal matriks denilen yapıları oluşturduğu öne sürülmüştür. Makrofajlarca tanınmayı sağlayan bu organik bileşikler kristal hücre iletişimde aracı rol oynamaktadır. Bunların bilinenleri osteopontin, sialik asit, fosfatidil serin gibi maddelerdir. Makrofajların aktivasyonu ve çoğalması ile bu bölgede proteinaz aktivitesi artmakta ve sitokinler salınmaktadır. Sonuçta hücre zedelenmesi oluşmakta kristallerde bu hücre yüzeyine tutunarak interstisyuma geçmektedir.

Papiller plak formasyonu sabit partikül hipotezindeki en önemli basamaktır. Özellikle Henle'nin kollarının bükülme alanlarında interstisyumda kalsiyum fosfat presipitasyonunun olmasının plak oluşumundaki ilk basamak olduğu düşünülmektedir. Yeni kristaller ve organik maddelerinde birikimi ile plak büyümekte ve daha sonra idrarın aktığı alana açılmaktadır. Plak oluşumunu tam olarak neyin indüklediği halen bilinmemektedir. İnterstisyumda statik vaziyette bulunan bir sıvı vardır ve bu sıvının zamanla ne şekilde ve nasıl değiştiği tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde sabit partikül mekanizmasıyla oluşan plaklar tübüler lümenin dışında oluşmakta ve gelişmektedir. Bu plakların oluşumu aşaması idrarda serbest partikül oluşumu kadar hızlı olmamaktadır. Oluşan plağın idrarla temas etmesi durumunda ise taş oluşumu süreci hızlanmaktadır.

Sabit partikül mekanizmasının Randall plaklarının oluşumunda temel faktör olduğu ileri sürülmüştür. Alexander Randall 1937'de kadavralarda yaptığı incelemede papillalarda kalsiyum plaklarının olduğunu gözlemlemiş, böbrek taşı olan hastalarda bu plaklara daha sıklıkla rastlandığını tespit etmiştir. Renal papillanın interstisyumunda

gözlenen bu plaklar tipik olarak kalsiyum fosfat (CaP) oluşmaktadır ve ilk oluştuklarında tübül lümeni ile irtibatları yoktur. Randall bu plakların bir nüve oluşturduğunu iddia etmiştir. Bu plakların idrarla temas etmesi durumunda, plaklar idrardaki kristallerin tutunabileceği bir çapa görevi görerek üzerlerinde taş oluşabilir. Normalde bu plakların olduğu alanlarda ürotelyum intakttır ve plakların idrarla teması yoktur. Plakların üzerini örten üroepitelyumun erode olması ile plak süpersatüre idrarla temas etmekte ve kalsiyum fosfat nüve üzerine CaOx presipitasyonu ve taş oluşumu olmaktadır. Histopatolojik incelemede Henle kulbunun ince kolundaki hücrelerin bazal membranlarında ve iç medüller interstisyel boşlukta plakların oluştuğu tespit edilmiştir. Bu alanlarda hücre sel zedelenme veya inflamasyona ait bir bulgu gözlenmemiştir. Oluşan hidroksiapatit kristalleri organik bir matriksle birleşerek katmanlı bir yapı oluşturur. Henle kulbundaki ince kolda bazal tabakada oluşan plaklar papillaların daha derinlerine, vaza rektaya ve toplayıcı kanallara doğru genişleyerek büyümektedir. Randall plaklarının oluşumunda öne sürülen mekanizma vasküler teoridir. Papiller bölgedeki kan akımının türbülans olması ve buna bağlı olarak gelişen vasküler hasar ve bu hasarın onarım sürecinde oluşan inflamasyon, endotel duvarında aterosklerotik plak benzeri yapıları oluşturabilir. Papiller interstisyumdaki hiperosmolarite de plak oluşumu ve inflamasyonu kolaylaştırıcı etki yaratmaktadır. Papilla ucuna doğru oksijenasyonda azalmanın da bu mekanizmalara eklenerek perivasküler alanda aterosklerotik plaklara benzer plak yapılarının yani Randall plaklarının oluşabileceği vasküler teoride öne sürülmüştür. Papillalarda daha hiperosmolar bir çevrenin olması ve oksijenasyonun bu bölgelerde daha düşük olmasında plak oluşumunda etkili olduğu iddia edilmiştir.

Low ve Stoller endoskopik taş operasyonu yapılan hastaları taştan başka sebeple endoskopi yapılan hastalarla karşılaştırdığında, taş hastalığı olanlarda papiller plakları %74 oranında, taşı olmayan hastalarda %43 oranında gözlemiştir. Görüldüğü gibi bu plaklar her zaman taş oluşumuna neden olmadığı gibi taş hastası olmayan-

larda da plak oluşumu gözlenmektedir. Bu aşamada plak patogenezinde başka bir öne sürülen mekanizma olarak nanobakterilerden veya kalsifiye nanopartiküllerden de bahsetmek uygundur. Filtrelerden geçebilecek kadar küçük mikroorganizmalar olan nanobakteriler; diş taşları, aterosklerotik plaklar, patolojik kalsifikasyonlarda tespit edilen ve bu yapıların patogenezinde sorumlu tutulan bakteri benzeri mikroorganizmalardır. Endotel hücrelerinde yarattıkları hasarı takiben kalsifikasyon oluşumuna neden olurlar. Renal taş oluşumunda da benzer şekilde tübül epitelde yarattıkları hasara ikincil olarak bu bölgede kalsifikasyonu indüklemeleri muhtemel mekanizma olabilir. Bunların intravenöz enjeksiyonu deneysel modellerde renal kalsifikasyonla sonuçlanmıştır. Nefrektomi yapılan ve randall plakları olan 11 böbreğin 8'inde kalsifiye nanopartiküller saptanmışken Randall plakları olmayan böbreklerin sadece bir tanesinde pozitiflik saptanmıştır. Yine üriner sistemde taşı olan vakalarda %62-100 oranında nanobakteri varlığı gösterilmiştir.

Taş oluşum Modelleri

Taş oluşumundaki kesin mekanizmalar halen ortaya konulmuş olmasa da renal fizyolojiyle ilgili çalışmalar ve endoskopik girişimlerle elde edilen ayrıntılı bilgiler sayesinde bu konuda ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu bilgiler ışığında taş oluşumunu dört farklı model ile tariflenmiştir.

1. İnterstisyel hidroksiapatit (HA) plakları,
2. Bellini Kanallarındaki (BK) plaklar,
3. İç Medüller Toplayıcı Kanallardaki (İMTK) mikrolit gelişimi,
4. Kalisler veya renal toplayıcı sistemdeki serbest solüsyonda oluşum.

1. İnterstisyel hidroksiapatit (HA) plakları: Perikütan nefrolitotomi ve fleksibl üreterorenoskopi gibi endoskopik cerrahi yöntemlerin gelişmesi ile artık taş hastalarında renal pelvis ve kalislerle ilgili ayrıntılı bilgilere sahibiz. Randall plakları olan hastalarda tipik olarak CaOx taşı renal papillaya yapışık şekilde gözlenir. Taşın kopması ile hidroksiapatit (HA) içeren alttaki plak görünür hale gelir.

Serbest taşlar gözlense de bu taşların nereden oluştuklarını gösteren izler papillalardaki plaklarda tespit edilebilir. Randall plakları erken dönemde Henlenin ince kollarındaki bazal membranda gelişmektedir. Daha sonra interstisyuma ilerleyen plaklar üzerlerindeki üroepiteli perfore ederek idrarla temas etmekte ve CaOx taşı oluşumuna neden olmaktadır. Plak üzerindeki üroepitel kaybının nedeni belli değildir. Üroepitelin perforasyonu ile idrarla temas eden plaktaki HA kristalleri-matriks yapısı yeni bir matriks yapısı ile kaplanır. Bu dış matriksteki yapı içtekinden farklı olarak THP (Tamm-Horsfall Protein) içermektedir. İdrardaki osteopontin ve THP gibi proteinler bu plağı kaplamakta beraber diğer protein yapıların neler olduğu ve bu proteinlerin süreçteki rolü araştırmaya açıktır. Bu ikinci matriks yapı üzerine kristaller yapışabilir. Bu modelde halen cevaplanmamış yerler vardır. Randall plaklarının neden ince koldaki bazal membranda ve neden buradaki tip 3 kollajenin içinde (belki de bu kollajenin kendisinden) oluşmaya başladığı bilinmemektedir. Henlenin ince kolunun kalsiyum geçirgenliğinin olmadığı bilinmektedir. Hayvan deneylerinde bu bölgede kalsiyum fosfat süpersatürasyonu olduğu gösterilmiştir ancak bunun interstisyuma ne gibi etkisi olduğu bilinmemektedir. Plak matriksinde osteopontin dışındaki maddeler henüz belli değildir. Oluşan plak lamellar şekilde interstisyum içinde büyümektedir. Neden lamellar yapı olduğu da belli değildir. İnsan renal interstisyumunun iyonik kompozisyonu ve buradaki kalsiyumun regülasyonu da bilinmeyen konulardır. Henlenin ince kolunda bazal laminada oluşan plak daha da gelişerek interstisyuma ve papillaların iç kısmına doğru yayılım göstererek makroskopik olarak tespit edilebilen plak haline gelirler. Buradaki en önemli sorulardan biride idrarla temasa geçen plaktaki hidroksiapatit yapıdaki nidusun her şekilde neden CaOX taşı ile sonuçlandığıdır. Üreterorenoskopik olarak kalıs içinde bulunan taşın mukozaya bağlandığı alandan pens ile tutularak çekilmesini takiben yapılan incelemede taşın CaOx yapısında olduğu, sadece mukozaya yapışık bölgedeki kopan ucunun HA yapısında olduğu tespit edilmiştir. Bu şekildeki hastalarda taş oluşmamış alanda

üzeri mukoza ile örtülü tipik şekilde kirli beyaz görünümlü Randall plakları ile de karşılaşılacaktır. Taş oluşumuna neden olabilecek herhangi bir metabolik bozukluk saptanmayan ve CaOx taşı olan hastalar idiyopatik CaOx taş oluşturanlar (İKTO) olarak adlandırılırlar. Bu hastaların çoğunda taşlar bu plaklar üzerinde oluşmaktadır. İKTO'larda idiyopatik hiperkalsiüriye de rastlanmaktadır.

Kuo ve ark. üreterorenoskopik olarak görüntüledikleri ve haritalandırdıkları Randall plaklarının yaygınlığının idrardaki kalsiyum miktarının artması ile ve idrar miktarının azalması ile korele olduğunu göstermişler. Kim ve ark. ise plak sayısı ve papillalardaki plak lokalizasyonunun CaOx taşlarının sayısı ve yeri ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.

2. Bellini Kanal Plakları: Bellini kanallarında plakların oluşumu ve bu plaklardan kaynaklanan ve idrar boşluğuna açılan taşlara ait görüntü çoğu taş hastasında karşılaşılan bir durumdur ancak bu durumun insanlardaki klinik taş hastalığına yol açtığı henüz kanıtlanmamıştır. Endoskopi sırasında HA veya bruşit kristalleri ile dolu dilate bellini kanalları görünümüne rastlanabilir. Bazen kristallerin bu plakların içinden toplayıcı sisteme doğru büyüyerek uzandığı gözlenebilir. Bu plaktan kopan parçalar kalıs içinde büyümeye devam edebilir. Yüksek rezolüsyonlu mikro-BT görüntüme yöntemleriyle elde edilen görüntülerde HA kristallerinin yine HA şeklinde büyürken, bruşit kristallerinin ise ince bir CaOx tabakasının olduğunu ve buradan oluşacak büyümenin CaOx, bruşit veya HA karışımı şeklinde olacağı gösterilmiştir. Sonuç olarak HA ve bruşit taşlarının oluşan plaklar üzerinde gelişmesi beklenir. Ancak bu durumda endoskopik operatif görüntüleme bu taşların Randall plakları üzerinde gelişen CaOx taşları gibi taşın koparılması ile plakla ilişkisinin olması, kopan taş incelendiğinde plaktaki yapı ile devamlılığının olması gerekir. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır. Bellini kanal plaklarından oluşan taşlar bu kanallardan toplayıcı sisteme dökülerek burada büyümeye devam ediyor da olabilir.

Bellini Kanallarındaki (BK) ve İç Medüller Toplayıcı Kanallardaki (İMTK) plak oluşumu böbrek tübüllerinde kristallerin birikmesi sonucunda

oluştugu ileri sürülmüştür. Buradaki mekanizma Randall plaklarında görülen bazal laminada kristal ve matriks oluşumu, bu yapının interstisyuma doğru genişlemesi ve ardından ürotelyumun perforasyonu ile ekspozite plak üzerinde taş gelişimi şeklinde değildir. Kalsiyum fosfat taşı oluşumunda, apatit yapıdaki kristaller İMTK ve BK'larını doldurarak tıkamaktadır. Buradan toplayıcı sisteme olan protrüzyona tübüllerde dilatasyon eşlik eder. CaP taşı olanlarda hiperkalsiüri, yükselmiş pH ve idrar volümünde artış gözlenmektedir. İnterstiyel alanda inflamatuvar reaksiyon ve fibrozis, tübüler atrofi ve hasarlanmış glomerüler yapılar yine Randall plaklarından farklı görünümündedir. İnsanda BK ve İMTK plaklarının oluş mekanizması bilinmemektedir. Hücre kültürü çalışmalarından alınan sonuçlarla öne sürülen bir hipotezde süpersatürasyonun neden olduğu kristalizasyonun tübüler hücrelerde yaratacağı zedelenmenin hyaluronandan zengin bölgeler oluşturması ve kristallerin buraya tutunması şeklindedir.

Bruşit taşı kalsiyum fosfat taşlarının %25 ini oluşturur. Büyük ve ESWL dirençli taş kliniğine sahip olan, renal zedelenme ve travmayla birlikte görülme sıklığı artan bruşit taşlı hastalarda Randall plakları yanında BK, İMTK ve interstiyel apatit plakları gözlenmiştir. Toplayıcı kanallarda zedelenme ve interstiyel fibrozis gözlenir. Toplayıcı kanallarda apatit kristalizasyonu, hücre zedelenmesi, hücre ölümü ve toplayıcı kanallarda dilatasyon şeklinde bir patogenezi ileri sürülmüştür. Hücresel zedelenmenin sonucunda da çevre renal dokulara doğru yayılan interstiyel fibrozis tabloyu tamamlamaktadır. Krambeck ve ark. bazı bruşit taşlarının başlangıçta CaOx taşı şeklinde başladığını, ESWL veya enfeksiyon gibi ilave travmalarla oluşan tübüler disfonksiyonun yarattığı alkali çevre, inflamasyon ve intraduktal hiyaluronik asit birikiminin bruşit taşı oluşumunu indüklediğini ileri sürmüşlerdir. ESWL nin yaygın kullanımı ile CaP taşı sıklığında gözlenen artış arasında bağlantının sebebinin de, bu bahsedilen tübüler disfonksiyon ve mikroçevrede oluşan değişiklikler olduğu iddia edilmiştir. Bu hastalarda idrarla kalsiyum atılımı fazladır ve idrar sitrati düşüktür.

Endoskopik olarak plaklar subürotelyal alanda yerleşmiş veya toplayıcı sisteme uzanan büyük, sarı birikintiler olarak görülürler.

3. İç Medüller Toplayıcı Kanallardaki (İMTK) plaklar: Dilate İMTK'lar içinde yuvarlak küçük taşların görülmesi sistin taşları için tipik bir durumdur. 1-2 mm'lik sistin mikrolitleri İMTK'nın distal kısımlarında gözlenir. Endoskopik işlem sırasında laser ile kolayca bu kanalların üstü açılabilir ve bu taşlara ulaşılır. Bellini kanallarında tıkanmaya yo açılabilirler ama buradaki diğer plak yapılarından farklı olarak tübüllere yapışma yoktur. Güç harcamadan forceps ile bu yapılar epitelden ayrılabilir ve epitelde herhangi bir zedelenme olmaz. Dibazik aminoasit metabolizmasındaki genetik defektin yol açtığı idrarda aşırı sistin ekskresyonu ile ortaya çıkan sistin taşlı hastalarda histopatolojik olarak sistin kristalleri ile dolu dilate İMTK bulgusu vardır. İlginç bir şekilde İMTK'da daha iç kısımlarda apatit kristallerine de rastlanmıştır. Bu durum sistinürideki alkalinizasyon tedavisine veya İMTK'daki sistin taşlarına bağlı gelişen obstrüksiyonun yarattığı asidifikasyon defektine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Obezite nedeni ile İntestinal by-pass yapılan enterik hiperoksalürüli hastalarda, idiopatik hiperoksalürüli hastalardan farklı olarak Randall plak yapısı saptanmazken, İMTK'da hiperoksalüriye rağmen apatit kristal birikimleri saptanmıştır. Bu bölgede epitel hasarı, interstiyel inflamasyon ve fibroze rastlanır.

4. Serbest solüsyonda oluşum: Bu mekanizmaya en iyi örnek idrarda aşırı sistin atılımıyla giden sistinüri hastalarıdır. BK'da sistin kristalleri ve tıkaçları varken Henlenin ince çıkan kolunda ve İMTK'ların daha iç bölgelerinde ilginç olarak apatit kristalleri gözlenmiştir. Serbest partikül teoremini doğrular şekilde bu kristaller idrarda oluşmakta ve kristal retansiyonu gözlenmektedir. Endoskopide oldukça düzgün yüzeyli sistin taşları üriner toplayıcı sistemde gözlenirler. Epitelde yapışmaya ait bulgu yoktur.

Distal renal tübüler asidozda(dRTA) tipik olarak yaygın renal kalsifikasyonlar vardır. Papillalar endoskopik olarak gözlendiğinde minimal değişiklikler olabileceği gibi bazı papillalarda oyuklar

şekinde plaklar gözlenmiştir. Bu plaklar etrafında yoğun fibrozisin olduğu dilate toplayıcı kanallardan idrar boşluğuna doğru protrüzyon gösterirler ve kalsiyum fosfat içerirler. Randall plaklarına nadiren rastlanır. Primer hiperparatiroidi hastalarında ise bruşit taşlarındaki gibi İMTK ve BK'da tıkaçlarla seyrederek ancak CaOx taşı oluşturanlardakine benzer şekilde interstisyel birikimler ve plak gelişimi gösterirler ve bu plak üzerinde taş oluşumu gözlenir.

Taş oluşum modellerinde güncel mekanizmalar

Literatürdeki taş oluşumunun muhtemel mekanizmalarıyla ilgili yapılmış çalışmalar 3 grupta değerlendirilebilir.

Birinci grup olan kantitatif matematik modellerin oluşturulduğu yaklaşımda fizikokimyasal veriler değerlendirilerek sınıflama yapılmıştır. Termodinamik (yani nefronun farklı bölümlerindeki SS değerleri), kinetik (transit süreleri, kristal sayıları, tübüler akım dinamikleri, kristalizasyon oranları) ve anatomik (tübüler ölçümler) özellikler üzerinden taş oluşum mekanizmaları çalışılmıştır.

İkinci grup akım-şema yaklaşımıdır. Bu yaklaşımda sıralı şekilde basamaklı mekanizmalarla taş oluşumu açıklanmaya çalışılmıştır. Örneğin Aggarwal'a göre taş oluşumu şu basamaklarla olmaktadır: SS - oksidatif stres - hücre apoptozu ve/veya nekroz - hücre zedelenmesi - kristal bağlayıcı moleküllerin ortaya çıkması ve sayılarının artması - kristallerin hücre zarına bağlanması - kristallerin interstisyuma migrasyonu - kristal adezyonu - taş oluşumu. Literatürde benzer mekanizma ve şematik yaklaşımla taş oluşumunu tarifleyen mekanizmalar mevcuttur. Temelde bu yaklaşımlarda fizikokimyasal mekanizmalar, retansiyon ve hücre-kristal etkileşimi başlıkları farklı yerlerde ve dizilimde kullanılmıştır.

Üçüncü grupta yeni bir yaklaşım Evan ve arkadaşlarının tarif ettikleri kalitatif şematik olmayan yaklaşımdır. Detayı bir önceki kısımda anlatıldığı Randall plakları, bellini kanak plakları, iç medüller toplayıcı kanal plakları ve sistin taşlarında gözlenen serbest solüsyonda kristalizasyon şeklinde

taş oluşumu dört farklı mekanistik modelle açıklanmıştır.

Bütün bu yaklaşımlara ve taş oluşum mekanizmalarını açıklamaya yönelik şematik ve non şematik yaklaşımlara rağmen taş oluşumu patogenezinde cevaplanmamış sorular vardır. Farklı taş fenotiplerine göre taş oluşumu yolları değişmektedir. Taş oluşumu sürecindeki etyopatogenezin aydınlatılması için yeni bilgilere ve çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akinci M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol*. 1991;20(3):200-3.
2. Robertson WG, Peacock M, Marshall RW et al. Saturation inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *N Engl J Med*; 294: 249-252, 1976.
3. Parks JH, Coward M, Coe FL. Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int* 1997;51:894-900.
4. Erturk E, Kiernan M, Schoen SR. Clinical association with urinary glycos-aminoglycans and urolithiasis. *Urology* 2002;59:495-9.
5. Asplin JR, Arsenault D, Parks JH, et al. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney Int* 1998;53: 194-9.
6. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994;46:847-54.
7. Miller C, Kennington L, Cooney R, et al. Oxalate toxicity in renal epithelial cells: characteristics of apoptosis and necrosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;162:132-41.
8. Thamilselvan S, Khan SR. Oxalate and calcium oxalate crystals are injurious to renal epithelial cells: results of in vivo and in vitro studies. *J Nephrol* 1998;11(Suppl. 1):66-9.
9. Yoshioka I, Tsujihata M, Momohara C, et al. Effect of sex hormones on crystal formation in a stone-forming rat model. *Urology* 2010;75: 907-13.
10. de Water R, Noordermeer C, Houtsmuller AB, Nigg AL, Stijnen T, Schröder FH, Kok DJ (2000) Role of macrophages in nephrolithiasis in rats: an analysis of the renal interstitium. *Am J Kidney Dis* 36:615-25
11. Thurgood LA, Sørensen ES, Ryall RL (2012) The effect of intracrystalline and surface-bound osteopontin on the attachment of calcium oxalate dihydrate crystals to Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells in ultrafiltered human urine. *BJU Int* 109:1100-1109

12. Randall A. The Origin And Growth Of Renal Calculi. *Ann Surg.* 1937 Jun;105(6):1009-27
13. Low RK, Stoller ML. Endoscopic mapping of renal papillae for Randall's plaques in patients with urinary stone disease. *J Urol* 1997;158:2062-4.
14. García Cuerpo E, Olavi Kajander E, Ciftçioğlu N, et al. Nanobacteria. An experimental neo-lithogenesis model. *Arch Esp Urol* 2000;53:291-303.
15. Ciftçioğlu N, Vejdani K, Lee O, et al. Association between Randall's plaque and calcifying nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 2008;3:105-15.
16. Bagga HS1, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am.* 2013 Feb;40(1):1-12
17. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams J Jr, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis.* 2015 Jan;43 Suppl 1:19-32
18. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int*; 64: 2003, 2150-2154.
19. Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol*; 173: 117-119, 2005.
20. Coe FL, Evan AP, Worcester EM et al. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol Res*; 38: 147-160, 2010.
21. Verhulst A, Asselman M, De Naeyer S, Vervaeke BA, Mengel M, Gwinnett W et al. Preconditioning of the distal tubular epithelium of the human kidney precedes nephrocalcinosis. *Kidney Int* 2005, 68:1643-1647.
22. Evan AP, Coe FL, Rittling SR, et al. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. *Kidney Int* 2005;68:145-54.
23. Krambeck AE, Handa SE, Evan AP, et al. Brushite stone disease as a consequence of lithotripsy? *Urol Res* 2010;38:293-9.
24. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, et al. Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int* 2006b;69:2227-35.
25. Rodgers AL. Physicochemical mechanisms of stone formation. *Urolithiasis.* 2017 Feb;45(1):27-32.
26. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int.* 2013;292953:1-21
27. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams J Jr, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis* 2015; 43(1):19-32

Taş Hastalığında Metabolik Değerlendirme ve Profilaksi

57

Berkan REŞORLU

Hayatında ilk kez taş hastalığı tanısı alan ve tedavi olan kişilerin yaklaşık %50'de 10 yıl içerisinde taş hastalığının tekrar nüks ettiği görülmektedir. Bu nedenle taşsızlık sağlanan hastalarda yapılması gereken ilk iş tekrar taş oluşumunun önüne geçmek olmalıdır. Bu amaçla öncelikle risk sınıflaması yapılarak, hastalar taş oluşumu açısından **düşük-**veya **yüksek- risk grubuna** ayrılmalıdır. Doğru bir risk sınıflaması için ise öncelikle her hastada **"infrared spektroskopisi"** veya **"X-ray difraksiyon"** yöntemleri ile taş analizi yapılmalı ve temel laboratuvar analizleri gerçekleştirilmelidir.

Temel Taş Tipleri

1. Kalsiyum İçeren Taşlar

- a. Kalsiyum Oksalat (%60)
 - i. Kalsiyum Oksalat Monohidrat (whe-wellite)
 - ii. Kalsiyum Oksalat Dihidrat (wheddellite)
- b. Kalsiyum Fosfat (%22)
 - i. Hydroxyapatite
 - ii. Brushite

2. Kalsiyum İçermeyen Taşlar

- a. Ürik Asit (%7)

- b. Struvit (Magnezyum Amonyum Fosfat veya Enfeksiyon Taşı) (%7)
- c. Sistin (%1-3)
- d. Nadir Taşlar (<%1): Amonyum Ürat, Ksantin, 2,8-Dihydroxyadenine, Matriks, İlaç Taşları (<%1) vb.

Taş Oluşumu Açısından Yüksek Risk Grubu

- Çocukluk çağında başlayan taş hastalığı
- Ailesel taş hastalığı varlığı
- Kalsiyum fosfat taşları
- Ürik asit veya ürat içeren taş kompozisyonları
- Enfeksiyon taşı
- Soliter böbrek varlığı
- Böbrek yetmezliği varlığı
- Taş oluşumu ile ilişkili hastalıkların varlığı
 - o Hiperparatiroidizm, metabolik sendrom, nefrokalsinozis, polikistik böbrek hastalığı, gastrointestinal hastalıklar, bariatrik cerrahi, sarkoidoz, spinal kord yaralanması, nörojenik mesane
- Taş oluşumu ile seyreden genetik bozuklukların varlığı
 - o Sistinüri, primer hiperoksalüri, Tip I RTA, 2,8 dihidroksiadeninüri, ksantinüri, Lesh-Nyhan sendromu, kistik fibrozis

- Taş oluşumuna neden olan anatomik anomali varlığı:
 - o Medüller sünger böbrek, UP darlık, kalisiyel divertikül, üreteral striktür, VUR, atnalı böbrek, ureterosele
- İlaça bağlı taş oluşumu

Temel Laboratuvar İncelemesi;

- **İdrar analizi:** idrar PH, idrar mikroskopisi ve/veya kültür, eritrosit ve lökosit varlığı, nitrit, kristalüri
 - o pH > 7.5: enfeksiyon taşı ?
 - o pH < 5.5: ürik asit taşı ?
- **Kan analizi:** kreatinin, ürik asit, kalsiyum (Ca düzeyi yüksekse PTH bakılmalı), sodyum, potasyum, klorür, hemogram, CRP
- **Radyografi**
 - o **Opak taşlar:** kalsiyum taşları
 - o **Semi-opak taşlar:** struvit, sistin
 - o **Radyolüsen taşlar:** ürik asit, amonyum urat, 2,8-dihidroksiadenin, ksantin ve ilaç taşları

Sadece yüksek risk grubuna giren taş hastaları için **spesifik metabolik değerlendirme** yapılması gerekmektedir. Spesifik metabolik değerlendirme için **en az iki kez ardışık** olarak 24 saatlik idrar örneğinin toplanıp incelenmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme için idrar steril olmalı, hematüri olmamalı, taş düşürme olayı ya da cerrahiden sonra **ortalama 3 ay (en az 20 gün)** geçmiş olmalı ve mümkünse taşsızlık sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Hasta idrar biriktirmeye başlarken sabah ilk idrarını dışarı yapmalıdır (sabah ilk idrarı bir önceki güne ait kabul edilir). Toplama işlemi ertesi sabah ilk idrar kaba yapılarak sonlandırılır. Toplanan idrarın en kısa sürede laboratuvara teslim edilmesi gerekmektedir.

İdrarda spontan kristalizasyon riskinden korunmak için toplama kaplarının **%5 timol ve isopropanol** içermesi ya da toplama sırasında **8°C altında** muhafaza edilmesi gerekmektedir. Alternatif olarak **borik asit** (her idrar kabına 10 gr toz) bu amaçla kullanılabilir.

İdrar PH'sı, PH-dipstikleri veya PH-metre ile günde 4 kez taze idrarda toplama esnasında ba-

TABLO 1. 24 Saatlik İdrar Analizinde Normal Değer Aralıkları

Kalsiyum	< 0.1 mmol/kg/gün ya da < 4 mg/kg/gün
Oksalat	< 0.5 mmol/ 1.73 m ² /gün ya da < 45 mg / 1.73 m ² /gün
Sitrat	
• Erkeklerde	> 1.9 mmol/ 1.73 m ² /gün ya da > 365 mg/1.73 m ² /gün
• Kızlarda	> 1.6 mmol/1.73 m ² /gün ya da > 310 mg/1.73 m ² /gün
Sistin	
• < 10 y	< 55 µmol/ 1.73 m ² /gün ya da < 13 mg/1.73 m ² /gün
• > 10 y	< 200 µmol/ 1.73 m ² /gün ya da < 48 mg/ 1.73 m ² /gün
Ürik Asit	
• < 1 yaş	< 70 µmol/kg/ gün ya da < 13 mg/kg/ gün
• 1-5 yaş	< 65 µmol/kg/ gün ya da < 11 mg/kg/ gün
• > 5 yaş	< 55 µmol/kg/ gün ya da < 9.3mg/kg/ gün
Magnezyum	3-5 mmol/gün
Sodyum	
• Erişkin	< 220 mg/gün
• 12-15 yaş	< 170 mg/day
• < 12 yaş	< 70 mg/gün
Volüm	
• Erişkin	> 1200 cc
• Çocuklarda	> 25 ml/kg/gün

TABLO 2. Çocuklarda spot idrarda normal değerler

Kalsiyum / Kreatinin	
- Çocuk	< 0.21 mg/mg
- İnfant	< 0.6 mg/kg
Oksalat / Kreatinin	
- < 6 ay	< 0.30 mg/mg
- 6 ay – 4 yaş	< 0.15 mg/mg
- > 4 yaş	< 0.10 mg/mg
Ürik asit / Kreatinin	< 0.53 mg/dl GFR
Sitrat / Kreatinin	> 0.51 g/g

kılmalıdır. Toplanan 24-saatlik idrarda ise; **idrар volümü, dansitesi, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, sistin, sodyum ve magnezyum** düzeyleri bakılmalıdır. Bu parametrelerin normal değer aralıkları Tablo 1’de verilmiştir.

Yirmidört saatlik idrar toplanmasının zor olduğu durumlarda (örneğin tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda) bu amaçla **spot idrar örnekleri** kullanılabilir. Spot idrar analizinde, metabolitin kreatinin düzeyine oranı baz alınarak değerlendirilmekte olup; bu değerler idrarın alınma zamanı, kilo, cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik göstermektedir.

İlk metabolik araştırma ideal olarak taşsızlık sağlandıktan **en az 20 gün sonra**, kişinin günlük normal aktiviteleri ve normal diyeti altında yapılmalıdır. Rekürrensi önlemek amacıyla medikal tedavi başlanılan hastalarda takip esnasında bu testlerin tekrarlanması gerekmektedir. Farmakolojik tedavi başladıktan sonra ilk 24-saatlik idrar analizinin **8-12 hafta sonra** yapılması önerilmektedir. Üriner risk faktörleri normal düzeye getirilecek şekilde ilaç dozajları ayarlandıktan sonra 24-saatlik idrar analizlerinin 12 aylık periyotlarla tekrarlanması gerekmektedir.

Koruyucu Genel Önlemler

Tüm taş hastalarının uyması gereken birtakım koruyucu önlemler vardır. Bu koruyucu tedbirlerin ana noktasını **diyet alışkanlıklarının düzenlenmesi** ve **yaşam tarzı değişiklikleri** oluşturmaktadır.

1. Sıvı Alımı

- Sıvı tüketimi: 2.5-3 L/gün olmalı (diürez: 2-2.5 L/gün olacak şekilde sağlanılmalı)
- Gün içine yayılmış sirkadiyan sıvı tüketimi
- Nötr PH’ya sahip sıvılar tercih edilmeli
- İdrar dansitesi 1010’un altında olmalı

2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

- Yeterli fiziksel aktivite
- Aşırı sıvı kaybından kaçınılması
- Obeziteye yönelik risk faktörlerinden korunma (BMI normalize etme)

3. Diyet Önerileri

- Dengeli beslenme
- Sebze ağırlıklı ve fiberden zengin beslenme
- Normal kalsiyum alımı: 1-1.2 g/gün
- Tuz kısıtlaması: 4-5 g/gün
- o **Tuzun etkileri:**
 - Ca’un tübüler reabsorbsiyonunu azaltarak ekskresyonunu artırır
 - Bikarbonat kaybına bağlı idrar sitratının düşmesi
 - Sodyum urat kristallerinin oluşumu
- Hayvansal proteinlerin kısıtlanması: 0.8-1 g/kg/gün
- Aşırı vitamin (özellikle C vitamini) takviyesinden kaçınılması
- Oksalat atılımı fazla olan hastalarda oksalattan fakir diyet

TAŞ-SPESİFİK METABOLİK DEĞERLENDİRME VE REKÜRRENS ÖNLEYİCİ MEDİKAL TEDAVİ

Taş rekürrensi açısından yüksek-risk grubuna giren hasta grubuna farmakolojik tedavi başlanması gerekmektedir. İdeal ilacın özellikleri, taş oluşumunu durdurmalı, yan etkileri olmamalı ve uygulanması kolay olmalıdır.

KALSİYUM-OKSALAT TAŞLARI

Kalsiyum-oksalat taşı olan erişkinlerde en sık saptanan metabolik bozukluklar sırasıyla; **hiper-**

kalsiüri (%30-60), **hiperoksalüri** (%26-67), **hiperürükozüri** (%15-46), **hipomagnezüri** (%7-23) ve **hipositratüridir** (%5-29). Bu bozuklukların görülme sıklığı etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir.

HİPERKALSIÜRİ (> 200 mg/gün)

Kalsiyum taşı olan hastalarda **en sık izlenen (%30-60)** metabolik bozukluktur.

İdrarda yüksek kalsiyum konsantrasyonu;

- Kalsiyum tuzlarının kristalizasyonuna
- Sitrat, kondroitin sülfat gibi inhibitör ajanlarla kompleks oluşturarak bunların taş oluşumunu önleyici aktivitelerinin azalmasına neden olur.

Kalsiyumun transportu üç noktada kontrol edilmektedir: **barsak, kemik ve böbrekler**. Bu alanlardan herhangi birisinde meydana gelen disregülasyon hiperkalsiüriye neden olabilmektedir.

Pak ve ark. 1974 yılında hiperkalsiüriyi 3 subtipte ayırmıştır;

1. Absorptif Hiperkalsiüri: Kalsiyumun barsaktan artmış emilimine bağlı oluşur. Kalsiyum taşı olanların %30'da bu patoloji izlenir. Eğer diyetle Ca kısıtlaması ile hiperkalsiüri düzeliyorsa **tip II**, düzelmiyorsa **tip I** olarak sınıflanır.

Kalsiyumun barsaktan aşırı emilimi, böbreklerden Ca'un fazla atılımı ile dengelenmeye çalışılmakta ve bu şekilde serum Ca düzeyi normal seviyelerde tutulmaya çalışılmaktadır.

Bu durumun **patofizyolojisini** açıklayacak mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, vitamin-D aktivitesi üzerinde potansiyel etkisi olduğu düşünülen bir takım genetik mutasyonların sonucu olduğu düşünülmektedir. Böbrekten fosfor kaçağı, aktif vitamin D'yi uyararak AH'ye yol açan nadir (%2) bir diğer nedendir.

Tedavi: Tiazid grubu diüretikler (hidroklorotiyazid 2x25 mg, klortalidon 25 – 50 mg, indapamid 2.5 mg/gün) hipokalsiürik etkileri nedeniyle AH tip I'de kullanılır. Ancak bu ilaçların temel bozukluğu yani barsaklardan Ca absorpsiyonunu düzelterek bir etkisi yoktur. AH Tip 1'de uzun dönem etkinliklerinin çok iyi olmadığı kabul edilse de çok fazla alternatifin olmamasından ötürü kullanılmaktadırlar.

Tiazidler, distal tübülde kalsiyum emilimini ve sodyum salınımını arttırmalar. Aynı zamanda idrarla magnezyum, çinko ve potasyum atılımını da arttırmalar. Potasyum kaybı, intraselüler asidoza ve takiben hipositratüriye yola açabilmektedir.

Hipositratürinin veya hipopotaseminin eşlik ettiği durumlarda **potasyum sitrat** tedavisi tiyazidle kombine olarak verilmelidir. Genel ortak görüş tiazidlerin potasyum sitrat ile kombine olarak kullanılması yönündedir.

Ortofosfatlar, absorbtif hiperkalsiüride diğer metodların işe yaramadığı durumlarda kullanılabilir bir alternatif tedavidir. Ortofosfatlar, 1,25(OH)₂D₃ vitamini sentezini azaltarak etki göstermektedir. Azalan D vitamini sentezine bağlı Ca emilimi azalmakta, aynı zamanda kemikten Ca rezorpsiyonu ile böbrekten Ca atılımı da azalmaktadır. Ancak idrar yolu enfeksiyonu ile komplike olmuş taş hastalarında fosfor yüklenmesine neden olacağı için kullanımı kontrendikedir.

Sodyum selüloz fosfat, barsakta kalsiyum ile bileşikler oluşturarak Ca emilimini azaltan bir moleküldür. Günümüzde GIS yan etkilerinden ve hasta tolerabitesinin düşük olmasından ötürü çok fazla tercih edilmemektedir.

Tiazid kullanımına bağlı **yan etkiler** sıklıkla hafif olup, %30-35 oranında izlenir. Bunlar elektrolit (hipopotasemi) ve volüm değişikliklerine bağlı olup genellikle yorgunluk ve uyku hali, kas krampları şeklindedir. Bu yan etkileri azaltmak için tiazidlerin amilorid ve triamteron gibi potasyum tutucu ajanlarla kullanımını öneren görüşler olsa da, sıklıkla potasyum sitrat ile kombine kullanımı tercih edilmektedir. Uzun dönem kullanımlarında hiperparatiroidizmin maskelenmesi, diyabet, gut ve erektil disfonksiyon gelişmesi gibi yan etkilerde bildirilmiştir. Tiazid tedavisi alan hastaları tekrarlayan serum kalsiyum, potasyum, ürat ve şeker analizleri ile yakından takip etmek gerekmektedir.

AH Tip II'de ise spesifik bir ilaca gerek yoktur. Diyetle kalsiyum (400 – 600 mg/gün) ve tuz kısıtlaması ile sıvı tüketiminin arttırılması yeterlidir.

2. Renal Hiperkalsiüri: *Renal kalsiyum kaçağına bağlı* oluşur. Kalsiyumun yaklaşık %70'lik kısmı proksimal tübüllerden absorbe olmaktadır. Bu

patolojide Ca'un renal tübüllerden bozulmuş reabsorbsiyonu (hiperkalsiüri), PTH salınımını aktive etmektedir. Artmış PTH sekresyonu ve vitamin D aktivasyonu, barsaklardan Ca emilimi ile kemik rezorbsiyonuna yol açarak serum Ca seviyesini normal düzeyde tutmaktadır. Açlıkta da yüksek olan idrar Ca düzeyi ile artmış PTH düzeyleri renal hiperkalsiüriyi absorbtif hiperkalsiüriden ayırmaktadır. Bu durumda tam olarak gerçek nedeni bilinmemektedir ancak birtakım monogenetik bozuklukların bu patolojiye yol açtığı düşünülmektedir.

Tedavide **tiazid diüretikler** kullanılır. Tiazidler, distal tübülde kalsiyum reabsorbsiyonunu artırarak Ca kaçığının önüne geçerler. **Potasyum sitrat (40 – 60 mEq/gün) ile kombine** kullanımı önerilmektedir.

3. Rezorptif Hiperkalsiüri: Artmış kemik demineralizasyonuna bağlı oluşur. Sıklıkla **primer hiperparatiroidizm** ile ilişkili nadir görülen bir bozukluktur. Primer hiperparatiroidizm, böbrek taşı vakalarının %5'den sorumludur. *Serum Ca düzeyi 10.1 mg/dL üzerinde olan hastalarda primer paratiroidizmden şüphelenilmelidir.* Paratiroid adenomuna bağlı aşırı PTH sekresyonu, aşırı kemik rezorbsiyonuna ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün aşırı renal sentezine bağlı Ca'un barsaktan artmış emilimine yol açar. Net etkisi **artmış serum ve idrar Ca seviyeleri** ile idrardan fosforun artmış atılımına bağlı **azalmış serum fosfor düzeyidir**.

Rezorptif hiperkalsiürinin nadir görülen diğer nedenlerini **maligniteye bağlı hiperkalsemi** (hospitalize hastalarda rezorptif hiperkalsiürinin en sık nedenidir), **sarkoidoz, tirotoksikoz, granümatöz hastalıklar** (tüberküloz, lepra, slikozis, vb), **glukokortikoid kullanımı** ve **vitamin D toksikasyonu** oluşturur.

Primer hiperparatiroidizm ve böbrek taşı olan hastalarda optimum tedavi yöntemi **paratiroidektomidir**. Dominant adenomun veya hiperplazik 4 glandın çıkarılması şeklinde uygulanabilmektedir. Cerrahi uygulanamayan hafif – orta derecede hastalıkta **ortofosfatlar** bu amaçla kullanılabilir. Yine postmenapozal kadınlarda **östrojen tedavisi** kan ve idrar kalsiyum seviyesini düşürmek amacıyla kullanılabilir.

HİPEROKSALÜRİ (> 40 mg/gün)

1. Primer Hiperoksalüri: Oldukça nadir görülen, doğuştan gelen bir metabolizma bozukluğudur. İdrar oksalat düzeyi (hiperoksalüri), **renal tübüler lümende kalsiyum-oksalat kompleksleri, kristalleri ve taşları** oluşturacak kadar oldukça yüksektir (>100 mg/gün). Genellikle erken çocukluk çağında başlayan böbrek taş hastalığı ile kendini gösterir. Bazı taş kristalleri, tübüler hücrelerin içine ordan da renal interstisyuma geçerek **nefrokalsinozise** yol açar. **Renal yetmezlik;** rekürren obstruktif kalsiyum-oksalat taşlarının ve ciddi nefrokalsinozisin yol açtığı renal parankimal inflamasyon ve interstisyel fibrozise bağlı gelişir. Böbrek hasarının artması ile birlikte oksalatın renal eliminasyonu daha da bozulur ve kalsiyum oksalat kristallerinin sistemik depolanması ile birlikte **sistemik oksalozise** yol açar.

Bu hastalığın **3 tipi** tanımlanmıştır. Daha yaygın görülen ve agresif seyreden varyant olan **tip 1'de alanin glioksilat aminotransferaz (AGT)** enziminde defekt vardır ve otozomal resesif geçiş gösterir. Tedavi edilmediği takdirde 20 yaşından önce ölümle sonuçlanan bir seyir gösterir. Daha nadir görülen **tip 2** varyantında karaciğer **D-gliserik asit dehidrogenaz** enziminde defekt vardır. **Tip 3** hastalık ise yeni tanımlanmış

TABLO 3. Hiperkalsiüri ayırıcı tanısı

	Absorptif Tip	Renal Tip	Rezorptif Tip
Serum Ca Düzeyi	Normal	Normal	Artmış
PTH Düzeyi	Azalmış	Artmış	Artmış
Açlık İdrar Ca	Normal	Artmış	Artmış
Barsak Ca Absorbsiyonu	Artmış (primer)	Artmış (sekonder)	Artmış (sekonder)

olup, bir mitokondrial enzim olan **4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaz** enziminde defekt vardır. Bu bozukluk diğer iki tipe göre klinik olarak daha sessiz seyrederek ve bugüne kadar son dönem böbrek yetmezliğine progresyon gösteren olgu bildirilmemiştir.

Tedavi mutlaka deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Primer amaç endojen oksalat sentezinin azaltılmasıdır. Bu amaçla kullanılan **piridoksin (5-20 mg/kg/gün)** hastaların 1/3'de idrarda oksalat atılımını normal seviyelere çekebilmektedir. Bu molekül etkinliğini *AGT enziminin üretimini ve katalitik etkinliğini artırarak* yapmaktadır. Aynı etkiyi idiopatik hiperoksalüride de gerçekleştirdiği gösterilmiştir.

Sıvı alımı 3.5-4 L/gün olacak şekilde arttırılmalıdır (çocuklarda 1.5 L/m²). **Potasyum sitrat ve magnezyum** replasmanı bu hastalıkta kullanılan seçeneklerdir. Tüm bu önlemlere rağmen tip 1 hastalıkta hem karaciğer hem böbrek nakli; tip 2 hastalıkta ise karaciğer etkilenmeden sadece böbrek nakli gerektiren evreye ilerleyebilmektedir. Tip 3 hastalık son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili olmadığı için nakil gerektirmez.

2. Enterik Hiperoksalüri: Kazanılmış hiperoksalürinin en sık nedenidir. Özellikle **intestinal yağ malabsorbsiyonu ile seyreden durumlar** (intestinal rezeksiyon cerrahileri, bariatrik cerrahi, çölyak hastalığı, Chron's hastalığı iltihabi barsak hastalığı, kistik fibrozis, pankreas yetmezliği, kronik bilyer hastalıklar ve kronik diyare ile seyreden hastalıklar) sonucu oluşmaktadır.

Gıdalarla alınan oksalatın önemli bir kısmı barsak lümeninde Ca ile bağlanarak atılmaktadır. Malabsorbsiyon ile seyreden durumlarda emilemeyen yağ asitleri ve safra asitleri, Ca ve Mg gibi divalent katyonlar ile bağlanarak saponifikasyona (sabunlaşma) uğramaktadır. Normalde bu iyonlar ile barsak lümeninde şelat oluşturarak atılan oksalat serbest kalmakta ve intestinal emilimi artmaktadır. Emilimi artan oksalat vücuttan böbrekler yoluyla atılarak uzaklaştırılmakta yani sonuç olarak hiperoksalüri oluşmaktadır.

Kronik diyaresi olan hastalarda görülen dehidratasyon, hipokalemi, hipomagnesüri, hipo-

sitratüri ve alkali kaybına bağlı oluşan asidik idrar varlığı da kalsiyum oksalat taşı oluşumu riskini arttıran diğer nedenlerdir.

Tedavide esas olan bu duruma yol açan ve fizyolojiyi bozan etkenin düzeltilmesidir. Sıvı alımının arttırılması ile oksalattan ve yağdan fakir diyet uygulanması tedavinin önemli parçalarıdır. **Kalsiyum preparatları** (günde 4 kez 0.25 – 1 gr) veya **magnezyum takviyesi** (günde 3 kez 0.5 – 1 gr) barsakta oksalatı bağlayarak idrar seviyesini düşürür. Ancak magnezyum aynı zamanda diyareyi arttırabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Yine bu hastalarda sıklıkla mevcut olan ve taş oluşumunu hızlandıran hipositartüri ve asidik idrar varlığını düzeltmek için **potasyum sitrat tedavisi** (30 – 120 mEq/gün) başlanmalıdır.

3. Diyetel Hiperoksalüri: Oksalattan zengin gıdaların (findık, demli çay, ıspanak, pancar, patates, çikolata, brokoli, vb) aşırı tüketimi sonucu oluşan durumdur. Diyetle alınan oksalatın üriner oksalat atılımına katkısı %24-42 arasındadır. **Ciddi kalsiyum kısıtlaması da**, oksalatın barsakta Ca ile bağlanmasının azalmasına ve oksalatın serbest kalarak emiliminin artmasına yol açmaktadır. **Askorbik asit takviyesinin** de vücutta oksalata dönüşerek idrar oksalat seviyesini yükselttiği görülmüştür. Ancak askorbik asit kullanımına bağlı taş oluşum sıklığının arttığı çalışmalarla gösterilememiştir.

Barsak oksalat seviyelerinin potansiyel bir modülatörü olan **oksalobakter formigenes** isimli bakterinin, kalsiyum-oksalat taşı olan hastalarda ve hiperoksalüri tespit edilen kişilerde barsaktaki kolonizasyonunun azaldığı veya olmadığı gösterilmiştir. Bu bakteri sıklıkla uzun süreli antibiyotik kullanımı sonucu floradan kaybolmaktadır.

4. İdiopatik Hiperoksalüri: İdiopatik kalsiyum oksalat taşlarının patogeneğinde hiperkalsiüri kadar etkili bir faktördür. Arap yarımadası gibi bazı toplumlarda hiperkalsiürinin nadir görülmesine rağmen kalsiyum-oksalat taşlarının sık görülmesi, bu bozukluğun taş oluşumundaki önemini ortaya koymaktadır.

Hiperoksalüri Tedavisi;

- Yeterli sıvı alımı
- Oksalattan zengin gıdaların kısıtlanması
- Yağ tüketiminin kısıtlanması
- Kalsiyum replasmanı
- Alkali sitrat: idrar PH ve sitrat düzeyini yükseltmek için
- Primer hiperoksalüride piridoksin tedavisi
- Altta yatan patofizyolojinin düzeltilmesi

HİPERÜRİKOZÜRİ (> 600 mg/gün)

İdrarda günlük atılan ürik asit miktarının 600 mg'dan fazla olması olarak tanımlanır. Kalsiyum taşı olan hastaların %40'da izlenirken, sadece izole bir bozukluk olarak %10'da izlenmektedir. **Hiperürürikozürinin kalsiyum oksalat taşı oluşumuna yol açma mekanizması** tam olarak bilinmemekle birlikte;

- İdrarda monosodyum ürat düzeyinin artmasının kalsiyum oksalat kristalizasyonunu indüklemesi
- İdrarda ürik asitin kalsiyum oksalatın kristalizasyonu engelleyen makromoleküllerin etkinliğini düşürmesi
- Bazı araştırmacılar ise ürik asitin kalsiyum oksalat taşı oluşumu üzerine etkisinin daha basit bir sürecin (salting out) sonucu, idrarda artan ürik asitin kalsiyum oksalatın idrarda çözünürlüğünde azaltılması neticesinde meydana geldiğini belirtmektedir.

Hiperürürikozürinin en sık nedeni **diyete aşırı pürin alımıdır**. *Gut, myeloproliferatif hastalıklar, lenfoproliferatif bozukluklar, multiple myeloma, gut, sekonder polisitemi, pernisiyoz anemi, hemolitik bozukluklar, hemoglobinopatiler, HGPRT yetmezliği ve herediter renal hipourisemi gibi doğuştan gelen ya da kazanılmış bazı hastalıklar* da hiperürürikozürü ile birlikte seyretmektedir.

Tedavide öncelikle sıvı alımı artırılıp, pürinden fakir diyet uygulanmalıdır. Bu hastalarda **orta dereceli sodyum kısıtlaması da** (150mEq/gün) taş oluşumunu engellemek için önerilen bir başka yaklaşımdır. Pürinden fakir diyet uygulanmıyorsa ya da diyet tedavisine rağmen hiperürü-

kozürü devam ediyorsa **medikal tedavi alternatifleri** gündeme gelir.

Tedavi alternatiflerinden birincisi *ksantin oksidazı bloke* ederek ksantin ürik asit dönüşümünü inhibe eden **Allopurinol** (100-300 mg/gün) kullanımıdır. Özellikle gut öyküsü olan veya hiperüriseminin eşlik ettiği hastalarda tercih edilmelidir. Serum ürik asit düzeyi düşünce idrar ürik asit düzeyi de azalır. Monosodyum ürat tarafından indüklenen kalsiyum-oksalat kristalizasyonu azalır ve kalsiyum oksalatın spontan çekirdeklenmesi durur. Allopurinol genelde idrar PH'ı alkali hale getirip hiperürürikozürü engellemek amacıyla **potasyum sitrat** (30 – 60 mEq/gün) ile beraber kullanılır.

Tartışmalı olmakla beraber **potasyum sitrat veya sodyum bikarbonat** gibi idrar PH'ı alkali hale getiren tedavi yöntemlerinin tek başına yeterli olduğunu savunan görüşlerde mevcuttur. Özellikle *hiperüriseminin eşlik etmediği hafif-orta dereceli hiperürürikozürü olgularında tedaviye ilk olarak sadece potasyum sitrat ile başlanması* genel kabul gören görüştür.

HİPOSİTRATÜRİ (< 320 mg/gün)

İdrar sitrat düzeyinin < 320 mg/gün olması olarak tanımlanır. Hipositratürü, kalsiyum taşı olan hastaların %10'da tek başına, %20-60 oranında ise diğer metabolik anomalilerle birlikte izlenen bir bozukluktur.

Asit-baz dengesi, idrarda sitrat salınımının primer belirleyicisidir. **Metabolik asidoz**, sitratin renal tübüler reabsorbsiyonunu artırarak ve peritübüler hücrelerde sitrat üretimini azaltarak **idrarda sitrat düzeyini azaltır**.

Sitrat, kalsiyum taşı oluşumunu çeşitli mekanizmalarla engelleyen bir inhibitördür;

- Kalsiyum ile kompleks oluşturarak idrarda Ca saturasyonunu düşürür
- Direk olarak kalsiyum oksalatın spontan çekirdeklenmesini engeller
- Kalsiyum oksalat ve fosfat kristallerinin büyümesini ve kümeleşmesini engeller
- Tamm-Horsfall glikoproteininin taş oluşumu üzerine inhibitör etkilerini artırır

Hipositratürik kalsiyum oksalat taş hastalığında normal idrar sitrat seviyelerini sağlamak ve kalsiyum tuzlarının kristalizasyonunu inhibe etmek için **potasyum sitrat replasmanı** (30 – 60 mEq/gün) (tolere edemeyenlerde sodyum bikarbonat) önerilmektedir.

Düşük idrar sitrat düzeyleri, asidoz ile seyreden çeşitli patolojik süreçler sonucunda oluşabilmektedir. Bunlar;

- **Distal RTA**, yüksek idrar PH'sı (> 6), yüksek serum klorür ve düşük serum potasyum ve bikarbonat seviyeleri ile karakterize bir patolojidir. Herediter, idiopatik ya da kazanılmış nedenlere bağlı gelişebilir. Oral asit (amonyum klorid) yüklenmesine rağmen idrarın asidifiye olmaması bu patoloji için tanısaldır.
- **Kronik diyare**, barsaktan alkali kaybı sistemik asidoz ve hipositratüri ile sonuçlanır.
- **Aşırı hayvansal protein tüketimi**, asit yüklemesine yol açarak idrar PH ve sitrat düzeyini düşürür.
- **Tiazid diüretikler**, hipopotasemi ve intraselüler asidoza yol açarlar.
- **ACE inhibitörleri**, sistemik asidoz ve hipopotasemiden bağımsız olarak, intraselüler asidozun bir sonucu olarak hipositratüriye yol açarlar.
- **Ağır egzesizler**, laktik asidoza yol açarak sitrat düzeyini düşürür.
- Hipositratüri, herhangi bir asidotik süreçten bağımsız **izole bir anomali** olarak da görülebilir.

İdrar sitrat düzeyleri, alkalotik süreçlerde (PTH, östrojen, magnezyum, kalsitonin, vitamin-D düzeylerinin arttığı) ise artmaktadır.

Düşük idrar PH'sı, *ürik asit ve kalsiyum-oksalat taşlarının oluşumuna zemin hazırlar.*

Kronik metabolik asidoz => **düşük idrar PH'sı**, **hipositratüri ve hiperkalsiüriye yol açar.** Asidoz; kemik rezorpsiyonunu ve böbrekten Ca kaçağını arttırarak hiperkalsiüriye neden olur.

Renal Tübüler Asidoz

Metabolik asidoz ile karakterize klinik bir sendrom olup, renal tübüler hidrojen iyon sekresyonunda

(**tip 1 veya distal**) veya bikarbonat reabsorbsiyonunda (**tip 2 veya proksimal**) defekt vardır.

Üç tip RTA arasında (tip 1, 2, 4) ürologlar açısından tip 1 RTA önem arz etmekte olup, vakaların **%70'de böbrek taş oluşumu** mevcuttur.

Klasik bulguları; **nefrolityazis**, **nefrokalsinosis**, **artmış idrar PH'sı (> 6.0)** ve **hipopotasemik, hiperkloremik, metabolik asidoz**dur. Metabolik asidoz; kemik rezorpsiyonuna, hipositratüriye ve hiperkalsiüriye de yol açar.

Potasyum sitrat tedavisi (günlük 120 mEq doza kadar, çocuklarda 3 – 4 mEq/gün) RTA sonucu oluşan metabolik asidoz ve hipokalemiyi düzeltmek için kullanılır. Potasyum sitratı tolere edemeyen hastalarda yine bu amaçla **sodyum bikarbonat** (1.5 gr, günde 3 kez) kullanılabilir.

HİPOMAGNEZÜRİ

Taş hastalarının %6-11'de diğer anomalilerle birlikte, %1'den azında ise izole bir bozukluk olarak tespit edilir.

Magnezyum, *oksalat ve kalsiyum tuzları ile kompleks oluşturmaktadır.* İn vitro olarak Mg'un **idrar PH'ını yükselttiği, sitrat düzeylerini arttırdığı, serbest Ca saturasyonunu düşürdüğü** gösterilmiştir. Düşük idrar magnezyum düzeyleri aynı zamanda hipositratüri ile de ilişkilidir ve bu durum taş oluşumunu daha da kolaylaştırır.

İdrarda düşük Mg düzeyi, diyetle az alınmasından veya kronik diyare ile seyreden **malabsorbsiyon bozukluklarından** kaynaklanabilir. Sıklıkla **tiyazid diüretik kullanımı** ile ilişkilidir.

Tedavide **magnezyum oksit** veya **magnezyum hidroksit** ile replasman yapılır. En önemli yan etkisi GI intolerans ve diyaredir. Yeni geliştirilen **potasyum-magnezyum sitrat** preparatı ile bu istenmeyen yan etkinin üstesinden gelinmeye çalışılmaktadır.

KALSİYUM FOSFAT TAŞLARI

Kalsiyum fosfat başlıca 2 farklı mineralde görülür: **karbonat apatit** ve **bruşit**. Tüm taş hastalarının yaklaşık %15-20'i kalsiyum fosfat taşına sahip hastalar; bunların da %25'ini kalsiyum monohid-

rojen fosfat, yani bruşit içeren taşlar oluşturur. Bruşit taşları şok dalga tedavisine ve ultrasonik litotripsiye dirençli semptomatik büyük hacimli taşlardır.

- **Karbonat apatit kristalizasyonu**, idrar pH > 6.8 ve muhtemel enfeksiyon varlığında oluşur.
- **Bruşit kristalizasyonu** ise idrar pH 6.5-6.8 arasında iken idrar yüksek kalsiyum ve fosfat saturasyonuna ulaştığında oluşur. Enfeksiyon varlığıyla ilişkisi yoktur.

Bunlar taş oluşumu için yüksek riskli hastalardır. Sıklıkla **renal tübüler asidoz (RTA)**, üreaz üreten bakterilere bağlı **üriner sistem enfeksiyonları** ve **hiperparatiroidizm (HPT)** ile beraber görülürler.

* Bu taş tipinin özellikle enfeksiyon taşlarından ayrımı çok önemlidir. Çünkü enfeksiyon taşlarında, potasyum sitrat kullanımı idrarı alkalize etme özelliğinden dolayı kontrendikedir.

- Hastada **HPT mevcutsa sıklıkla cerrahi** gerektirirken, **RTA varlığı medikal** olarak tedavi edilebilir.
- Hastanın idrar kalsiyum düzeyi yüksek (hiperkalsüri) ise bunu düşürmek için **tiyazid** diüretikler oldukça etkindir.
- İdrar PH düzeyi ısrarlı olarak > 6.2 ise idrarın asidifikasyonu için **L-methionine** kullanılabilir ancak bu ajan sistemik asidozis gelişimi açısından monitorizasyon gerektirdiği için çok fazla kullanılmamaktadır.
- Enfeksiyona bağlı gelişen kalsiyum fosfat taşları için ise enfeksiyon taşları için uygulanan protokol takip edilmelidir.

ÜRİK ASİT TAŞLARI

Üriner sistem taşlarının %5-10'luk kesimini oluşturan yüksek rekürrens riskine sahip taşlardır.

Ürik asit taşlarının oluşumunda 3 önemli faktör vardır;

- **Düşük idrar PH'sı**
- **Düşük idrar volümü**
- **Hiperürikozüri.**

Bu faktörler içinde en önemlisini **düşük idrar pH'sı** (sürekli < 6.0) oluşturmaktadır. Çünkü birçok ürik asit taşı hastasında hiperürikozüri tespit edilememesine rağmen persistan düşük idrar PH'sı mevcuttur. Bu nedenle *idrar pH'sının yükseltilmesi tedavinin en önemli parçasını oluşturmaktadır.*

Ürik asit taşları, **konjenital** ve **kazanılmış** nedenlere bağlı gelişebilir ya da **idiopatik** olabilir.

- **Konjenital nedenler**, genelde hiperürikozüriye yol açan renal tübüler urat transportu veya ürik asit metabolizma bozukluklarına bağlı oluşur.
- **Edinsel nedenler** ise kronik diyare, miyeloproliferatif hastalıklar, yüksek hayvansal protein tüketimi, obezite (insülin rezistansı), volüm azlığına neden olan bozukluklar ve ürikozürik ilaçlara bağlı olarak gelişebilir.
- **Gut diyatezi** veya **idyopatik ürik asit nefrolityazisi**, gut hastalığı olmadan uratin azalmış fraksiyonel atılımı ile karakterize bir durumdur. *İdyopatik ürik asit nefrolityazisinde, hiperürikozürik kalsiyum nefrolityazisinden farklı olarak genellikle hastaların idrar ürik asit seviyeleri normaldir ve PH asidiktir.*

TABLO 4. Kalsiyum fosfat taşlarının nedene yönelik medikal tedavisi

Metabolik risk faktörü	Tedavi
Distal renal tübüler asidoz	Potasyum sitrat 30-60 mEq/gün
Hiperparatiroidizm	Paratiroidektomi
Üriner enfeksiyon	Antibiyotik (etkene yönelik)
Hiperkalsüri	Normal kalsiyum içerikli gıdalar Hidroklortiyazid 25-50 mg/gün
pH > 6.2 sürekli ise	L-metionin 3x200-500 mg/gün

Hiperürikozürik kalsiyum nefrolityazisinde ise hastalar hiperürikozüriye ve normal idrar PH'na sahiptir. Hiperürikozürisi olanların idrarında sıklıkla sodyum ve kalsiyum atılımında artmaktadır ve bu durum idrarda sodyum ürat ile kalsiyum oksalat saturasyonunu arttırarak kalsiyum-oksalat taşı oluşumu açısından risk oluşturmaktadır.

Tedavide sıvı alımının arttırılması, yüksek hacimlerde idrar sağlamak (günde en az 2 L idrar) ve diyetle pürin ve protein alımını azaltmak (90 g/gün) gibi **konservatif önlemlere** ilave olarak; idrar pH'nı 6.3-7 değerleri arasında tutacak şekilde **idrarin alkalinize edilmesi** ve **allopurinol** gibi ajanlarla ürik asit üretiminin engellenmesi sayılabilir.

İdrar alkalizasyonu için idrar PH'sını yaklaşık 6.5 civarında tutulacak şekilde **potasyum sitrat (30 – 60 mEq/gün, 2 veya 3 dozda)** veya **sodyum bikarbonat (650 – 1000 mg dozda, günde 3 – 4 kez)** verilebilir. *İdrar PH'nın 7 üzerine çıkmasından kaçınılmalıdır, çünkü bu durumda kalsiyum fosfat taş oluşumu gelişebilmektedir.*

Eğer idrar ürik asit seviyesi yüksekse (100 mg/gün) veya hiperürisemi eşlik ediyorsa (300 mg/gün) **Allopurinol** tedaviye eklenmelidir. Bu ajan, ürik asit oluşumunu azaltmak suretiyle, hem serum hem de idrar ürik asit düzeylerini anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Yan etkiler arasında *deri döküntüleri, ilaca bağlı ateş, diyare ve abdominal ağrılar* yer almaktadır. Nadir bir komplikasyon olarak da *ksantin taşlarının oluşumu* bildirilmiştir.

Ürik asit taşları medikal tedaviden oldukça fayda görmektedir. Bu uygulamalar ile cerrahi tedaviye gerek kalmadan ürik asit taşlarını tamamen eritmek mümkün olabilmektedir. Hızlı ve etkili bir idrar alkalinizasyonunun gerekli olduğu durumlarda, perkütan nefrostomi veya üreteral yoldan yapılan renal pelvisin sodyum bikarbonat solüsyonu ile irrigasyonu etkili sonuçlar vermektedir.

AMONYUM ÜRAT TAŞLARI

Tüm taşların %1'den azını oluşturan nadir taşlardır. Sıklıkla **üriner sistem enfeksiyonu, malabsorbsiyon bozuklukları** (inflamatuar barsak hastalığı,

ileal diversiyon, laksatif kullanımı), **hipopotasemi** ve **malnutrisyonla** ilişkilidir.

İdrar PH'sı > 6.5 ve idrarda ürik asit ile amonyum düzeyi yüksek olduğunda amonyum ürat kristalleri oluşur.

Tedavide, yüksek sıvı alımı ve pürinden fakir diyet gibi koruyucu genel önlemler alınmalıdır. Predispozan faktörler düzeltilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonu varsa antibiyotik tedavisi verilmelidir. Hedeflenen idrar PH'sı 5.8-6.2 arasında olacak şekilde L-methionine 200-500 mg tedavisi başlanılabilir.

STRÜVİT (ENFEKSİYON) TAŞLARI

Enfeksiyon taşları, tüm taşların %5-15'lik kısmını oluşturmakta olup, **struvit (magnezyum amonyum fosfat)** ve/veya **karbonat apatit** ve/veya **amonyum ürat** içerirler.

Bu taşların oluşabilmesi için;

- **Üreaz sentez edebilen bakteri** varlığı (üreaz üreten bakterilerin üreyi amonyum, bikarbonat ve karbonata ayrıştırması)
- **İdrar pH'sının >7.2** olması, gereklidir.

Üreaz pozitif üriner sistem enfeksiyonlarının yarından fazlasını **proteus mirabilis** oluşturur. Enfeksiyon taşlarına neden olan başlıca üreaz-üreten başlıca patojenler; proteus, klebsiella, psödomonas ve stafilkok cinsleridir. E.Coli'nin nadir bazı türleri de üreaz üretmektedir.

Kalsiyum fosfat taşları ile birlikte staghorn taşların en önemli nedenini oluşturmaktadır. Kadınlarda 2 kat daha fazla izlenmektedir. Yaşlılar, prematür bebekler, konjenital üriner sistem malformasyonu olanlar, üriner obstrüksiyonu olanlar, diyabetikler, üriner diversiyonu ve nörojenik bozukluğu olanlar risk grubunu oluşturmaktadır.

Tedavi;

- En önemli aşama taşların tamamen **cerrahi** ya da **kemoliz** yoluyla temizlenerek rezidü taş kalmamasıdır.
- Etkene yönelik kısa ve uzun dönem **antibiyotik** tedavisi
- **Amonyum klorit veya L-methionine** 3x200-500 mg/gün ile idrar asidifikasyonu seçenekleri vardır.

- Ciddi enfeksiyonlar için üreaz inhibisyonu yapmak amacıyla **asetohidroksamik asit** bir opsiyon olarak kullanılabilir.
- Yine **Hemiacridine** (%10) solüsyonları, perkütan nefrostomi ile irrigasyon amaçlı olarak verilip enfeksiyon taşlarının eritilmesinde kullanılan ajanlar olup, negatif idrar kültürü varlığı ile ilaç ekstrevasyonunun olmadığı işlem öncesinde kesin gösterilmelidir.

SİSTİN TAŞLARI

Sistin taşları erişkinlerde nadir (~%1) olarak izlen- se de çocukluk çağı taş hastalığının %6-10'luk kıs- mını oluşturur.

Hastalığın sebebi otozomal resesif (nadiren otozomal dominant) geçiş gösteren, dibazik aminoasitlerin barsak ve renal tübüler transportun- daki defekti sonucu sistinin idrarda aşırı atılımı ile karakterize **sistünüridir**. İdrar sistin atılımı 250 mg/gün seviyelerini aştığında sistinüriden bahse- dilmektedir. Homozigot sistinürik olgular idrarla günde 500-1.000 mg sistin atarken, heterozigot olanlar günde 100-300 mg, normal olgular ise 100 mg/gün değerinin altında sistin atmaktadır.

Yüksek rekürens oranına sahip taşlardır. Her ne kadar bu bozuklukta lizin, ornitin ve arjinin gibi aminoasitlerinde idrarda konsantrasyonunu artsa da, bu moleküllerin çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle taş oluşturmazlar.

Sistin, birbirine disülfid bağı ile tutunmuş 2 sistein molekülünden oluşur. Sistein, idrarda kolayca çözünürken, sistinin çözünürlüğü oldukça yüksektir ve taş oluşumu bu moleküle sıktır.

Tanı taş analizi ile konulmaktadır. İdrarda tipik **hekzagonal kristaller** sistinüri hastaların ancak %20-25'de izlenmektedir. **Siyanid nitroprussid kolorimetrik kalitatif testi** (Tiol grubu içeren amino asitlerin NH_4OH içindeki sodyum nitroprussid ile kırmızı renk oluşturması), sistin konsantrasyonu 75 mg/L'yi aştığında %72 sensitivite ve %95 spesifiteye sahiptir. Fankoni sendromu, homosistinüri, birtakım ilaçların kullanımı ve enfeksiyon taşı varlığında yalancı-pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Kantitatif 24-saatlik idrar sistin atılımının yüksek olması (> 30 mg/gün) taş analizinin olmadığı durumlarda tanısaldır.

Medikal tedavinin üç ana prensibi;

- İdrarda total sistin konsantrasyonunu azaltmak
- İdrardaki sistinin çözünürlüğünü artırmak
- İdrar ile sistin atılımını azaltmak şeklinde özetlenebilmektedir.

Bu amaçla **hidrasyon, idrar alkalinizasyonu, metionin (sistin prekürsörü) alımının kısıtlanması** ve **sistin bağlayıcı ilaçlar** kullanılır.

Tedavide **sıvı alımının artırılması** çok önem- lidir (erişkinlerde 3.5 L/gün, çocuklarda 1.5 L/m²). Yine diyetle tuz kısıtlaması sistin taşlarının önlen- mesi için oldukça önemlidir.

İdrar pH değerini 7.5 seviyesine çıkararak sisti- nin çözünürlüğünü iki katına kadar artırmak müm- kündür. İdrar pH'sını 7.5 – 8.5 arasında tutmak için **potasyum sitrat** 30-60 mEq/gün veya **sodyum bikarbonat** (15-20 g/gün) tedavisi kullanılmalıdır.

Konservatif yaklaşımlar başarısız olursa, idrar sistin atılımı çok yüksekse (>3 mmol/gün) ya da pH >7.5 olmasına rağmen rekürens varsa sistinin çözünürlüğünü arttıran ajanlar devreye girmelidir. Bu ajanlarla tedavideki amaç sistein molekülleri arasındaki disülfid bağlarını parçalamaktır. Böy- lece sistin, çözünürlüğü düşük sistein molekülle- rine ayrışır. Bu amaçla kullanılan ajanlar **tiopronin (α-mercaptoprionylglycine)**, **D-penisillamin ve kaptoprildir**.

İçlerinde en sık kullanılanı **tiopronin (α-mercaptoprionylglycine)** olup, önerilen baş- langıç dozu 2x100 mg/gün (maksimum doz 1200 mg/gün) şeklindedir. En sık yan etkileri yorgunluk, döküntü, GI bozukluklar ve mental değişiklikler şeklindedir. Doz titre edilirken idrarda sistin atılımı 250 mg/L olacak şekilde ayarlanır.

Tiopronin başarısız olduğu olgularda bir ACE inhibitörü olan **kaptopril 75-100 mg/gün** dene- nebilir. D-penisilamin, yan etkilerinin çokluğu ne- deniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

2,8-DİHİDROKSİ ADENİN TAŞLARI

Adenin fosforibozil transferaz enziminin eksik- liğine bağlı olarak oluşur. Çözünürlüğü oldukça düşük bir molekül olan 2,8 dihidroksiadeninin idrardan artmış atılımına bağlıdır. Düzenli moni-

torizasyon yapmak koşuluyla yüksek doz **allopurinol** ve **febukostat** medikal tedavide kullanılan ajanlardır.

KSANTİN TAŞLARI

Ksantin oksidaz (ksantin dehidrojenaz) enziminin eksikliğine bağlı genetik geçişli bir bozukluktur. İdrarda çözünürlüğü düşük bir molekül olan ksantinden ürik asite dönüşüm bloke olmuştur. Hastalar sıklıkla düşük serum ürik asit seviyelerine sahiptir. Hiperürisemi ile hiperürikozürinin tedavisinde ve Lesh-Nyhan sendromunun tedavisinde kullanılan bir ksantin oksidaz inhibitörü olan **allopurinol** bu taşların oluşumuna yakınlık doğurabilir.

Tedavide farmakolojik yaklaşım zordur, bu nedenle **yüksek sıvı alımı** (idrarda dansitesi < 1010 olacak şekilde) esas yaklaşımdır. **Pürinden fakir diyet** idrarda ksantinin spontan kristalizasyonunu azaltır.

İLAÇ TAŞLARI

İlaç taşı oluşumu;

- İlaç bileşenlerinin kristalizasyonu
- İdrar kompozisyonunda meydana gelen bozulmalar, şeklinde oluşabilir.

TABLO 5. Taş oluşumuna neden olan ilaçlar

İlaç Bileşenlerinin Kristalizasyonu	İdrar Kompozisyonunun Bozulması
Allopurinol/oksimipurinol	Asetozolamid
Amoksisilin/ampisilin	Allopurinol
Seftriakson	Alüminyum magnezyum hidroksit
Siprofloksasin	Askorbik asit
Efedrin	Kalsiyum
İndinavir	Furosemid
Magnezyum trisilikat	Laksatifler
Sulfonamid	Metoksifluran
Triamteren	Vitamin D
Zonisamid	Topiramid

MATRİKS TAŞLARI

Pür matriks taşları oldukça nadirdir ve kadınlarda daha sık izlenir. Temel risk faktörlerini rekürren idrar yolu enfeksiyonu (öz. Proteus mirabilis veya E.Coli), geçirilmiş taş cerrahisi, kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz oluşturmaktadır. Varsa **enfeksiyonun tedavi edilmesi** ve **profilaktik antibiyotik kullanılması** gerekmektedir. **Komplet taşsızlık sağlanması** (endoürolojik, özellikle perkütan yaklaşım ile) temel amaç olmalıdır. Çok nadir görüldükleri için spesifik profilaktik rejim önerilememektedir.

KEMOLİZ YÖNTEMLERİ

Oral ya da perkütan yolla yapılabilecek kemoliz yöntemleri endoürolojik cerrahilerdeki ilerlemeye beraber geçerliliğini büyük oranda yitirmiştir.

Oral kemoliz sadece ürik asit taşlarında etkili olup potasyum sitrat gibi idrarı alkali yapan ajanlar tedavide kullanılır. Tedavide amaç idrarın pH=7.0-7.2 olacak şekilde alkalinizasyon yapıp ürik asit taşının çözünürlüğünün azaltılmasıdır.

Perkütan kemoliz yöntemi çok dikkatli uygulanması gereken bir yöntemdir. En az iki nefrostomi kateteri ile böbrek içi basınç düşük tutulmalı ve enfeksiyon veya ekstrevasiyon gibi durumlarda işlem sonlandırılmalıdır.

Perkütan kemoliz için sistin ve ürik asit taşlarında trihidroksimetil aminometan (THAM, 0,3-0,6 mol/L), struvit ve bruhit taşlarında ise Hemiasidrin ve Solüsyon G kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al. Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016.
2. Turk C, Knoll T, Petrik A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2016.
3. Stoller ML, Meng MV. Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management, 2007.

Taş Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri

58

Burhan BAYLAN, Ufuk ÖZTÜRK

Üriner sistem taş hastalığı tanısında; hikâye, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinden yararlanır. Tanının en önemli araçlarından biri olan radyolojik incelemeler ile taş varlığı kesin olarak gösterilir, bunun yanında, taşların yer, sayı, boyut ve sertliği hakkında da bilgiler edinilir. Ayrıca renal fonksiyonunun ne derece etkilendiği ve hidronefroz, piyonefroz gibi üriner sistemde oluşan patolojik durumlar tespit edilip elde edilen bilgiler ışığında taş hastalığının tedavi planlaması yapılır.

1896 yılında Macintyre ve Glasy büyük bir böbrek taşını X ışınları ile görüntüleyip cerrahi olarak çıkarana kadar üriner sistem sadece sistoskopi ile görüntülenebiliyordu. Daha sonra geliştirilen piyelografi ile ise sistoskopik olarak üreterler ve toplayıcı sistem kontrast madde ile doldurularak incelenmeye başlandı ancak elde edilen bilgi dolma defekti ve kalıksiyel distorsiyon ile sınırlıydı. Daha sonra teknolojik ilerlemeler neticesinde İntravenöz Piyelografi (İVP), Ultrasonografi (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi yöntemler geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir.

Günümüzde üriner sistem taş hastalığının tanısında kullanılan konvansiyonel görüntüleme

yöntemleri arasında DÜSG, İVP, US ve kontrastsız BT bulunmaktadır. Son yıllarda ise multidedektör BT (MDBT), düşük doz BT ve dual enerji BT (DEBT) gibi yöntemlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Direk üriner sistem grafisi:

DÜSG üriner sistem taşlarının görüntülenmesi için tasarlanmış klasik bir radyografik çalışmadır. Üriner taş şüphesi olan hastalarda DÜSG tanıda ucuz ve ilk basamak yöntem olarak kullanılır. DÜSG çekiminde hasta supin pozisyona alınır. Kaset hastanın sırt tarafında, tüp ön tarafta olarak ksifoid- simfiz pubis arası mesafe grafiye dahil olacak şekilde, kaset alt ucu simfizis pubis'in üst kenarının 4 cm kadar altına gelecek şekilde, maksimum yumuşak doku kontrastı için düşük voltaj kullanılarak (60-65 kV), 30x40 cm veya 35x43 cm'lik kasete grafi alınır. DÜSG'de böbreklerin görülebilmesini sağlayan yapı perirenal yağ dokusudur. Yağ dokusunun ışın geçirgenliği böbrekten daha fazladır. Bu nedenle iki doku arasında dansite farklılığı (kontrast) oluşur ve böbrek seçilebilir hale gelir. Böbreklere ait dansiteye bakılarak konumları, boyutları ve

konturları değerlendirilebilir. Grafide ayrıca mesane, psoas kaslarının konturları, aksiyal iskeletin büyük bölümü, patolojik ve fizyolojik kalsifikasyonlar, batin içi intestinal gaz dağılımı ile akciğer bazalleri değerlendirilir. Bunlar haricinde üriner sistem dışı kalsifikasyonlar da DÜSG'de tespit edilebilir ve genellikle taş ile karışabilir. Bunlardan en çok görüleni flebolit ve kalsifiye mezenterik lenf nodlarıdır. Flebolitler, tipik olarak santralinde lüsent alanı bulunan yuvarlak konfigürasyonda kalsifikasyonlar olup, gerçek pelvis içerisindedirler. Çoğu 1 cm'den küçüktür. Ancak çok sık izlendiğinden ureter taşlarından ayırt etmek imkansız olabilmektedir. Mezenterik lenf nodları ise tipik noktasal kalsifikasyon gösterirler. DÜSG'de üriner taşların %60 kadarı saptanabilmektedir. DÜSG'de yoğun radyo-opak özellikte olan kalsiyum okzalat ve kalsiyum fosfat taşları daha rahat saptanabilmektedir. Ürik asit taşları ya hiç görünmez ya da çok silik gölge verirler. Sistin taşları silik görünürler. Matriks taşları DÜSG'de saptanamaz. Ayrıca, hafif/orta düzeyde radyo-opak olan sistin ve struvit taşları da özellikle iyi bağırsak temizliği yapılan çocuklarda DÜSG'de görülmektedir. Büyük taşlar kolaylıkla görülebildiği halde, fekal materyal, bağırsak gazı ve kemiklere ait yapıların (vertebrala-



Resim 1. DÜSG'de tespit edilen opak görünümde böbrek taşları

rın transvers proçesleri ve sakrum) süperpozisyonu nedeniyle küçük taşlar gözden kaçabilir. Çapı 5 mm'den büyük ve BT atenüasyon değeri 300 HU'nün üzerinde olan üriner kalküller direk radyografide saptanabilir.

DÜSG'ün üriner sistem taş hastalığının tanısında sensitivitesi %44-77, spesifitesi %80-87'dir. DÜSG günümüzde bu düşük sensitivite ve spesivite oranları nedeniyle taş hastalığı tanısından çok daha çok opak olduğu bilinen taşların tedavi sonrası durumunu ve stentlerin pozisyonunu değerlendirmek için kullanılır. Taş varlığı tespit edildikten sonra, tedavi planlaması amacı ile radyoluksen olup olmadığının anlaşılması için veya takip amacı ile kullanımı uygun olabilir. Üriner taşın tanısı bilgisayarlı tomografi gibi başka bir modalite ile yapılmış olsa bile; direkt radyografi taşın progresyonunun takibinde kullanılabilir. Direkt üriner sistem grafisinin obstrüktif bulgularda rolü sınırlı olup, maliyetinin düşük olması, kolay erişilebilir olması ve düşük radyasyon dozu yöntemin başlıca avantajlarıdır.

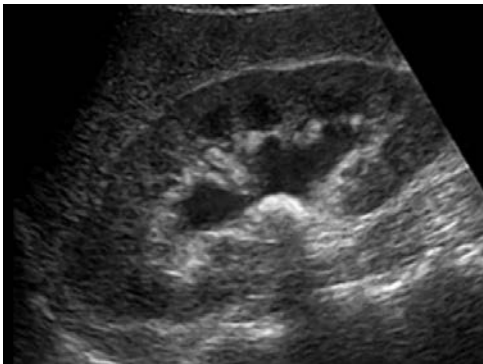
Ultrasonografi

Tanısal ultrasonografide kullanılan enerji, yüksek frekanslı sestir. Vücuda gönderilen ses doku yüzeylerinden yansır. Görüntüler yansıyan bu sesin amplitüdü ve dönüş süresi ile oluşturulur. X ışını kullanılarak yapılan görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak enerjinin dokulardaki atenüasyonu değil yansımaları prensibine dayalı bir yöntemdir. Bu prensip ses üreten kristalden yayılan kısa süreli bir ses demetinin dokuya çarpması, ses ve dokular arasındaki etkileşimler sonucunda ekonun oluşması ve ekonun bir bölümünün transduser'e geri dönmesi şeklinde özetlenebilir. Ultrasonografi taşınabilir, ucuz, kontrast madde gerektirmeyen, noninvaziv ve bilinen zararlı bir etkisi olmayan bir inceleme yöntemidir. Bu özellikleri nedeniyle genellikle radyolojide ilk uygulanan yöntem konumundadır. Yumuşak doku ve parankimal dokuların hem diffüz hem de fokal patolojilerinde çok başarılı biçimde kullanılmaktadır. Ayrıca kistik ve solid yapıların birbirlerinden ayırt edilmesinde US'den sıklıkla ya-

rarlanılmaktadır. Organa ve patoloji türüne göre özgülük ve duyarlılığı değişmekle birlikte, üriner sistemi oluşturan organların tümü incelenebilmektedir. US yönteminin teknik sınırlamalarının en önemlisi ses dalgalarının kemik dokuyu geçememesidir. Bu nedenle vücudun kemik ile kaplı kesimleri US ile izlenememektedir. Abdomende ise, barsakların gaz içeriği incelemeyi olumsuz biçimde etkilemektedir. Abdominal incelemelerin 6-8 saat açlık döneminden sonra yapılması, sindirim etkinliğini azaltarak bu sınırlamayı bir ölçüde giderebilmektedir. Böbrek US incelemesi sırasında hastanın nefesini tutması gerekir. İletişim problemi bulunan hastalarda (bilinci kapalı hastalar ya da entelektüel düzeyi çok düşük hastalar) inceleme teknik olarak yetersiz kalabilir.

Üriner sistem taşları ultrasonografik yüzey ekojenitesi ve arkasında meydana gelen akustik gölge ile kolayca saptanabilir. Üriner taş hastalığında taşın içeriği, ultrasonografik görünümü pek fazla etkilememektedir. Bu şekilde lüsent böbrek taşlarının kan pıhtısı veya tümöre bağlı dolum defektine neden olan diğer patolojilerden ayırımı sağlanır. Yer kaplayan lezyonlar, kaliksiyel sistemdeki taşlar, pelvikalsiyel dilatasyon, böbrek boyut ve konturları US ile çok iyi değerlendirilir. US cihazının rezolüsyonu, saptanabilen taş boyutunu etkileyebilen bir faktördür. Milimetrik boyutlu taşlarda posterior akustik gölge izlenmeyebilir. Taşın toplayıcı sistem veya parankimal yerleşimli olduğu da US ile saptanabilir. Böbrek içerisinde-

ki, renal pelvisteki, böbrek alt polunu geçmemiş veya üreterovezikal bölgeye gelmiş taşları görülebilir. Hidronefroz, piyonefroz belirlenebilir. Renal taş hastalığı ile birlikte taşın üreteropelvik bileşke veya üreter trasesi boyunca obstrüksiyon oluşturup oluşturmadığını da US ile belirlemek gerekir. Genişleme göstermeyen normal üreterler US'de görülemez. Üreterin geniş olması durumunda, US ile geniş üreter obstrüksiyon düzeyine kadar takip edilmeli ve neden ortaya konulmalıdır. Bununla birlikte üreterlerin US ile takip edilmeleri uygulayıcı deneyimi gerektirir. Ayrıca obezite ve aşırı barsak gazı nedeniyle işlem başarısız olabilir. Normal böbrekte parankim komşu organlara göre (karaciğer ve dalak) daha düşük ekojenitede, sinüs belirgin hiperekojen olarak görülür. Sinüs hiperekojenitesi içinde anekoik vasküler yapılar izlenir. Normalde pelvikalsiyel sistem görüntülenmez. Toplayıcı sistem dilatasyonlarında ise sinüs içerisinde pelvis-kaliks sistemine uyar şekilde anekoik yapıların izlenmesiyle hidronefroz kolayca tanınır. US parankimal patolojileri ve kitlesel lezyonları da göstermesi, kistleri net ayırt edebilmesi, non-opak taşları saptayabilmesi gibi avantajlarına karşılık, üreteral patolojilerin tespitinde ve obstrüksiyonun tayininde yetersiz kalabilen yöntemdir. 4-5mm'den küçük taşların ekosu zayıf olduğundan, US daha büyük taşlarda etkindir. Bütün taş lokalizasyonlarında sensitivite %78, spesifite %31'dir. Üreteral taşlarda sensitivite %45'e düşmektedir.



Resim 2. US'de tespit edilen böbrek taşı ve hidronefroz.



Resim 3. Bir piyonefroz olgusunun ultrasonografik görüntüsü.

Yöntemin başlıca dezavantajı ise uygulayıcıya göre değişen sonuçlar alınabilmesi, yani sübjektivitesidir. US işlemi yapan kişinin tecrübesi büyük önem taşımaktadır. En tecrübeli eller bile distal üreter taşını gösteremeyebilir. US taş hastalığının tespitinde sınırlı tanısal değere sahip olup, radyasyon içermemesi nedeniyle çocuk ve gebelerde güvenle kullanılabilir.

Intravenöz Pyelografi:

Venöz yolla dolaşıma verilen kontrast maddenin böbreklerde konsantre olup toplanması ve böbreklerin toplayıcı sistemine atılması ile böbrek fonksiyonu ve anatomisi hakkında bilgi veren bir tetkiktir.

Kontrast madde sonrası böbreklerde oluşan dansite artımı sayesinde böbrek konumları, boyutları, parankim kalınlıkları ve toplayıcı yapıları net olarak görünür hale gelir. Kontrast madde periferik bir venden verildikten sonra sağ kalp-pulmoner dolaşım – sol kalp- aort yoluyla renal arterlere gelir. Glomerüler filtrasyona uğrar ve %99'u tübüllerden reabsorbe olur, 18-24 saat boyunca aşamalı olarak böbreklerden atılır. Yüzde 1'lik kısım toplayıcı sisteme geçer, kaliksler, pelvis,

üreterler ve mesane görünür hale gelir. Böbrek parankiminin kontrast madde ile dansite artışı gösterdiği aşamaya 'nefrogram' aşaması, toplayıcı sistemin görüldüğü aşamaya 'pyelogram' aşaması adı verilir. Nefrogram fazının mevcut olması, obstrüksiyon olsun ya da olmasın böbreğin fonksiyone olduğunu gösterir. Bu özellikleriyle İVP hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi sağlar.

Kontrast madde uygulaması ardından 5, 10, 15 veya 20 dakikalarda görüntüler elde edilir. Beşinci dakika görüntüsünde her iki böbreğin eşzamanlı olarak nefrogram ve piyelograma girmiş olması gereklidir. Fonksiyona girmede gecikme olması ya da fonksiyon görülmemesi patolojiktir. Böbreklerin morfolojik özellikleri olarak konumları, boyutları, parankim kalınlıkları ve toplayıcı sistemleri değerlendirilir.

İVP'nin taş hastalığı şüphelenilen olgulardaki ana rolü; düz grafideki kalsifikasyonların toplayıcı sistem ile ilişkisinin gösterilmesi ve obstrüksiyonun derecesinin belirlenmesidir. Kalsiyum taşlarının çoğu itrah edilen kontrast madde ile aynı dansitede olduğundan; taşın lokalizasyonunun doğru yapılabilmesi için DÜSG ile dikkatlice karşılaştırılmalıdır. Ürik asit taşı gibi radyolüsen taşlar direk grafi



Resim 4. Sağ üreter taşı tanılı hastaya ait İVP görüntüleri

ile görülmeyip, toplayıcı sistemlerde dolmuş defekti şeklinde izlenirler. Venöz yoldan verilen noniyonik düşük osmolariteli kontrast maddeler, iyonik ve yüksek osmolariteli olanlara göre daha güvenlidir ve hasta tarafından daha kolay tolere edilmektedir.

Kontrast maddelere aşırı duyarlılık, gebelik ve renal yetmezlik olan olgularda İVP kontrendikedir. Orta veya ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda; atılımın büyük oranda azalması ve geçikmesi nedeniyle yeterli bilgi alınamaması ve kontrast maddenin böbrek yetersizliğini artırma etkisi nedeniyle İVP yapılmaması gerekir. Hafif böbrek yetmezliklerinde yeterli hidrasyonla beraber yapılır. İVP'de verilen kontrast maddenin yaklaşık %98'i böbreklerden (24 saat içinde), %2'si karaciğer ve barsaklardan atılır. Tetkik öncesinde kolonun temizlenmesi için bir önceki gece laksatif uygulanması yapılır. Tetkik öncesi 12 saatlik sıvı kısıtlaması ve aç olunması gerekmektedir. Barsakların temizlenmiş olması küçük üriner sistem taşlarının gözden kaçmasını önler. Sıvı kısıtlaması ise üriner sistemde kontrast madde konsantrasyonunu artırır. İncelemeden önce mesane boşaltılır. Çekim işlemine hasta sırtüstü yatarak elde edilen DÜSG ile başlanır. Üriner taşlar bu grafi ile gösterildiği için DÜSG çalışma için mutlaka gereklidir. Kemik yapılar, yumuşak dokular, opasiteler ve karın içi gaz görünüşleri değerlendirilir. Üriner sistem taşlarının yaklaşık %90'ı radyopak, %10'u ise radyolüsendir. Ürik asit taşı gibi lüsent taşlar direk grafi ile görülmediğinden toplayıcı sistemlerde dolmuş defekti şeklinde izlenirler. Kontrast madde barsaklar yeteri kadar temizlenmişse verilmelidir. Kontrast madde hızlı, bolus enjeksiyon şeklinde, hastanın kilosuna göre verilir. Böbreklerin optimal görüntülenmesi çalışmanın erken dönemindedir.

Her iki böbrek fonksiyonu hakkında bilgi verilebilir. Non-opak taşları dolma defekti şeklinde tanımlayabilir. Üriner sistem taşlarının tanısında İVP'nin sensitivitesi %75-85, spesifitesi %90'dur. Tarihsel süreçte önemli bir süre boyunca ürolojik görüntüleme dayanak noktası olan İVP, BT ve Manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin gelişimi sonrası popülerliğini kaybetmiştir.

Yöntemin tüm üriner sistemi birlikte değerlendirmesi, toplayıcı sistemleri ayrıntılı gösterebilmesi,

obstrüksiyona hassas olması ve relatif olarak ucuz oluşu gibi avantajlarının yanı sıra bağırsak gazı ve kemik yapıların süperpozisyonu, radyolüsen taşları gösterememe, böbrek fonksiyonuna bağımlı olması, radyasyon mevcudiyeti ve kontrast madde kullanımı gibi de sınırlamaları mevcuttur.

Retrograd Pyelografi:

Sistoskopi ile üreterlere yerleştirilen kateterden direkt kontrast madde verilerek renal pelvis, kaliksler ve üreterlerin radyolojik incelemesidir. İntravenöz pyelografide pelvikaliksliyel sistemin ve üreterlerin izlenememesi veya yetersiz izlenmesi, intravenöz pyelografide saptanan dolma defektlerini, obstrüktif lezyonları ve fistülleri değerlendirmek, perkütan girişimsel işlemler için böbreklerin toplayıcı sistemlerini genişletmek amacı ile kullanılmaktadır. Kontrast madde duyarlılığı ve aktif üriner enfeksiyon varlığında uygulanmamalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi:

BT X ışınının bilgisayar teknolojisi ile birleşmesinin ürünüdür. Bilgisayarlı tomografinin ilk matematik prensipleri 1917 yılında Avusturyalı matematikçi Radon tarafından ileri sürülmüş, Amerikalı fizik profesörü A. M. Cormack tarafından geliştirilmiştir. İngiliz fizikçi Dr. G. N. Hounsfield'in 1972 yılında tanı alanına soktuğu ve X- ışının keşfinden bu yana radyolojideki en büyük ilerleme olarak kabul edilen bu yöntem, iki bilim adamına da tıp dalında 1979 Nobel ödülünü kazandırmıştır. 1990'larda kullanıma girmesi ile pek çok merkezde İVP ve DÜSG'ün yerini almıştır. Bu yöntemde kesitler şeklinde görüntüler alınır. Yöntemde X- ışını çok iyi sınırlandırıldığı için saçılma minimale indirilmiş dolayısıyla doku yoğunluğu farklılıkları daha belirgin hale gelmiştir. Yani kontrast rezolüsyonu artırılmıştır. Bir röntgen filmi üzerindeki yoğunluk farkı 20 iken, BT'de 2000'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle de röntgen filminde seçilemeyen yoğunluk farklılıkları (ödem, hematoma vb.) BT'de çok iyi belirlenir ve dansiteleri ölçülebilir. Görüntüleri röntgenden çok daha ayrıntılıdır. Bütün organ ve dokuları ayırım yapmadan görüntüleyebilmesi yöntemin üstünlüğüdür. Dijital olması nedeniyle toplanan verilerden, ilgileni-

len yapıları daha iyi gösteren değişik düzlemlerde görüntüler oluşturabilir (rekonstrüksiyon).

BT renal kitlelerin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Önce kitlenin dansitesi ölçülmekte, bu işlem intravenöz kontrast madde verilerek tekrarlanmakta ve Hounsfield Ünitesi (HU) değerinde 15 birim ve üzerindeki artış kitlenin kontrast maddeyi tutması olarak kabul edilmekte ve aksi ispatlanana kadar hasta Renal hücreli karsinom olarak kabul edilmektedir.

Ancak bu yöntem kontrast madde verilmeden uygulanırsa da (NKBT: Non-kontrast BT) üriner sistem taşlarını oldukça yüksek oranda saptayabilmekte, aksiyel ve koronal görüntüleme imkanı sayesinde taşın yeri de anlaşılabilir. Radyografide radyolüsen olan ürik asit içeren taşlar da dahil olmak üzere tüm taş tipleri BT'de opak olarak görülmektedir. BT'nin radyografiden daha çok küçük kalsifikasyonları ayırt etme özelliği mevcuttur. Üreterde taş saptanması diagnostik olmakla birlikte, ikincil bulgular da büyük önem taşımaktadır. Böbrekte üriner ekstrasvazyon, böbrek boyutlarında artış, üreteral dilatasyon, perirenal ve periüreteral fasial planlarda kalınlaşma obstrüksiyona ikincil bulguları oluşturur. Renal kolikli hasta yakın zamanda taş düşürmüş ise ya da BT'de tespit edilemeyecek kadar küçük ise bu bulgular taş hastalığının tek ipucu olabilir. Bunlar tek başına ele alındığında spesifik olmaz. Ancak aynı tarafta üreter dilatasyonu ve perinefrik yağ dokuda yumuşak doku çizgilenmesi mevcutsa akut üreter obstrüksiyonu için sensitif ve spesifiktir. Bu uygulamada en önemli problem pelviste distal üreter taşları ile karışabilen flebolitlerdir. Bu ayrımı yapabilmek için üreter çok dikkatli izlenmelidir. Burada özellikle önemli olan distal üreter taşlarının etrafında görülen tipik duvar kalınlaşmasıdır. Bu bulgu çoğunlukla flebolitlerde yoktur.

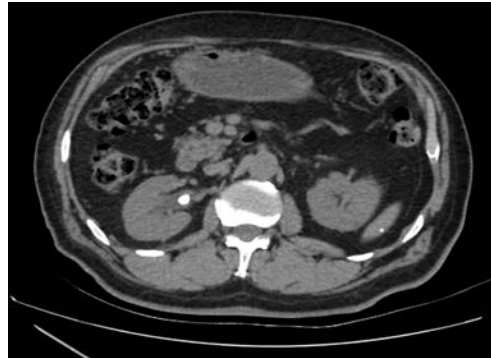
NKBT bize üriner sistemde taş olup olmadığını, varsa da yerini ve büyüklüğünü değerlendirebilme imkanı sunmaktadır. Klinisyenlerin karşısına taşların üriner sistemdeki pozisyonu ve boyutlarına göre değişik tedavi seçenekleri çıkmaktadır. Zaman içerisinde yapılan çalışmalar neticesinde NKBT taşı saptama ve yerini-büyüklüğünü gösterbilme özelliğinin yanı sıra başka bazı bilgiler de

verebilir hale gelmiş, tedavi şeklinin seçiminde de rol oynamaya başlamıştır.

Taş cilt uzaklığı beden dışı ses dalgaları ile taş kırma (SWL: shock wave lithotripsy) başarısını etkilemektedir. 10 cm'nin üzerinde taş cilt mesafesi saptanan hastaların SWL başarısının olumsuz olduğu gösterilmiştir.

NKBT ile taş dansite ölçümü de yapılabilmektedir. Taş dansitesi normal böbrek parankiminden, kan pıhtısından veya üreter tümöründen daha yüksektir. Danitesine göre taş tipini belirlemek üzerine yapılan çalışmalar, dansitesi en yüksek olan taşların kalsiyum içeren taşlar olduğunu ve bunların dansitelerinin 800-1000 HU arasında değiştiğini göstermiştir. Sistin taşları 100-500 HÜ dansitesindedir. Ürik asit taşlarının dansitesi daha az olup; 300-900 HU arasındadır. Ancak bu değerler çeşitli tiplerde overlapping olabilmekte ve kimyasal analiz sonuçları ile de uyumsuz olabilmektedir. Günümüzde taş dansitesi, taş tipini tahmin etmede değil kırılabilirlik özelliklerini ön görme amaçlı kullanılmaktadır. Dansite arttıkça sertlik derecesi de artmakta ve ESWL tedavisine yanıt azalmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler ışığında günümüzde genel olarak 1000 HÜ'den daha düşük dansitedeki taşların ESWL ile kırılması mümkün olan taşlar olduğu kabul edilir. DÜSG'de tespit edilemeyen taşlar, BT'de 200 Hounsfield ünitesinden (HÜ) zayıf dansitede taşlardır. İndinavir taşları BT'de gözükmez.

Radyasyon maruziyeti göz önünde bulundurularak standart doz yerine, düşük doz ve ultra düşük



Resim 5. Aksiyel kesit BT'de tespit edilen taş görüntüsü



Resim 6. Koronal kesit NKBT görüntüleri

doz BT uygulamaya konulmuştur. Düşük doz BT'nin vücut kitle indeksi 30'un altındaki hastalarda, sensitivitesi %96.6 ve spesifitesi %94.9'dur. Standart doz BT ile benzer tanısal özelliklere sahiptir. NKBT renal fonksiyon hakkında bilgi vermez.

1998'de multidedektör BT teknolojisinin kullanıma girmesiyle taş tespitinde çok önemli değişiklikler olmuştur. BT'nin taş tespitinde en önemli dezavantajlarından birisi "parsiyel volüm" etkisidir. Kesit kalınlığı arttıkça kesit kalınlığından daha küçük boyutta olan taş voksel içerisinde tam olarak temsil edilemeyebilir. İnce kesit kalınlığı ise hastanın maruz kalacağı radyasyon dozunun artmasına neden olur. Bu nedenle taş tespitinde kesit kalınlığı ve aralığının optimum değerleri önceden belirlenmelidir. Az sayıda merkezde kullanılan "dual enerji BT" taş analizinde sağladığı önemli bilgiler nedeniyle diğer yöntemlere belirgin üstünlük sağlamıştır.

BT Ürografi:

Opak maddenin intravenöz enjeksiyonu sonrası BT çekilmesi yöntemi ise İVP'nin alternatifi bir yöntem haline gelmiştir. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) teknolojisinin gelişmesiyle değişik fazlarda, tek nefes tutma süresinde böbrekler, üreter ve mesanenin görüntülenmesi müm-

kün olmaktadır. BT ürografi tetkiki kontrastsız, nefrografik ve ekskretuar olmak üzere üç fazdan oluşmakta olup böbrek parankimi, toplayıcı sistem ve vasküler dallar değerlendirilebilmektedir. BT ürografi ile çoklu düzlemde görüntüleme, maksimum yoğunluk görüntüsü ve hacimsel gösterim teknikleri ile 3-boyutlu rekonstrüksiyonlar yapılabilmektedir. Üriner sistemin anatomik varyantlarının, taş hastalıklarının, benign ve malign patolojilerin ve inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Günümüzde BT ürografi pek çok merkezde intravenöz pyelografi'nin yerini almaya başlamıştır. Özellikle taş tanısını kesinleştirmek için çekilen kontrastsız BT esnasında taş tespit edilmesi durumunda hastaya aynı seansda intravenöz opak madde verilip BT ürografi çekilerek böbrek anatomisi hakkında da fikir sahibi olunmaktadır.

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuz'unda taş hastalığı tesbiti sonrası tedavi yapılacaksa öncesinde hastaya kantrastlı bir tetkik çekilmesi önerildiği unutulmamalıdır.

Renal Sintigrafi:

Böbreğin fonksiyonel anatomisi (DMSA) ve glomerüler filtrasyon hızı (DTPA-MAG3) hakkında bil-

gi verirler. Dolayısı ile bu yöntemler taş hastalığı tanısında değil, bu patolojiye bağlı renal ünite de oluşan bozuklukları değerlendirmede kullanılırlar.

Gebelikte Görüntüleme Yöntemleri

Gebelikte taş hastalığı insidansı aynı yaş grubundaki kadınlarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermez. Her iki grupta da bu oran 1/200 ile 1/1500 arasındadır. Hamilelerde taş hastalığı dışı nedenlere bağlı olarak da renal toplayıcı sistem dilatasyonu gelişebilmektedir. "Gestasyonel hidronefrozu" olarak da bilinen bu klinik tablo kolik ağrıya sebep olabilmektedir. Büyüyen uterusun, sağa rotasyonu sonucu, sağ üreterde bası oluşabilmektedir. Ayrıca hamilelikte distal üreter segmentinde kas ve bağ dokusunda kalınlaşma gelişmesi, dilate olan overyan venin komşu üretere basısı da hidronefrozdun sorumlu olabilmektedir.

Röntgen ışınına maruz kalma, bebek için hem teratojenik risk hem de malignite riski taşımaktadır. Üriner sistem taş hastalığı tanı ve takibinde çok sık kullanılan DÜSG, İVP ve BT gibi tanı yöntemlerinin kullanımı gebelikte sınırlıdır. İlk trimester hücre bölünmesinin en yoğun olduğu dönem olduğu için radyasyonun fetüs için en sakıncalı olduğu dönemdir. Organogenezin olduğu bu dönemde (12. gebelik haftasının sonuna kadar) radyasyonla yapılan tetkiklerden kesinlikle kaçınılmalı, bundan sonraki dönemlerde de gebeler, mümkün olan her durumda iyonizan ışınlardan uzak tutulmalıdır. Literatüre bakıldığı zaman 5-15 rad radyasyon dozunun fetüs için tehlikeli olmayacak radyasyon sınırı olduğu kabul görmektedir. Bir DÜSG 0, 2 rad ve bir İVP'nin ise 0, 4-1, 2 rad düzeyinde radyasyon alınmasına neden olduğu dikkate alındığı zaman, gebeliğin ileri dönemlerinde, başka türlü tanısı konulamayan üriner sistem taş hastalığı için sınırlı bir İVP veya retrograd piyelografi yapılabileceğini bildirilmektedir. Öte yandan, günümüzde hızla ilerleyen tanısız radyoloji teknolojisi, radyasyon maruziyetine gerek bırakmaksızın tanı koymak için birçok yenilikler içermektedir. Bunlardan biri olan ultrasonografinin gebelikteki güvenli ve etkin kullanımı yıllardır bilinmektedir. Ultrasonografi, fetüs için zararsız olan ve yapan kişiye göre değişmekle birlikte üriner sistem taş-

ları için %95, 2 sensitivite ve %87 spesifisite ile kullanılacak bir tetkiktir. Ancak ultrasonografi, tek tanı yöntemi olarak kullanıldığında, var olan taşların %40 kadarını gösteremeyebilir. Renkli doppler ultrasonografi, rezistif indeks tayini sayesinde gebeliğe bağlı hidronefrozu, üreteral taş varlığına bağlı dilatasyondan ayırabildiği için, gebelikte taş hastalığının takibi açısından özel öneme sahiptir. Ultrasonografinin taşı göstermediği durumda semptomlar halen taş varlığı lehine ise, kontrastlı film ile tanı yoluna gidilmelidir. Modifiye İVP olarak tarif edilen ve kontrast enjeksiyonu sonrası 15, 30 veya 60 dakikada iki film çekilerek yapılan tetkik, ultrasonografinin tanıda yetersiz kaldığı durumda kullanılabilir. BT yüksek radyasyon riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyonizan radyasyon içermemesi dolayısıyla gebeliğin erken dönemleri sonrasında kullanılabilen bir yöntem olsa taş tanısında ise yetersiz kaldığı bilinmektedir. Ancak bazı çalışmalarda, T2 ağırlıklı sekanslarda MRG'nin hem obstrüksiyon hem de taş varlığı konusunda bilgi verebileceği bildirilmiştir. Manyetik rezonans ürografi ise daha yeni bir teknik olup gebelikte hem obstrüksiyon varlığı hem de renal fonksiyon konusunda bilgi verdiği için fizyolojik dilatasyonu patolojik obstrüksiyondan ayırmak konusunda başarılı bir yöntemdir.

Taş şüphesi olduğunda ilk tercih ultrasonografidir. Yeterli veri alınmazsa 2. veya 3. trimesterde tek bir DÜSG çekilebilir. Hastaya muhakkak İVP çekilmesi gerekiyorsa, yine aynı trimesterlerde, kontrast madde verilmesini takiben 20. dakikada tek grafi elde edilerek tanı koymaya çalışılabilir. Ancak mümkün olduğu kadar radyasyon içeren tetkiklerden gebelik sonlanıncaya kadar uzak kalınmaya çalışılmalıdır.

Çocuk Hastalarda Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

Taş şüphesi olan çocuklarda radyolojik değerlendirilmenin amacı, tanıyı doğrulamanın yanında taşın yapısını, lokalizasyonunu ve üriner obstrüksiyon derecesini belirlemektir. Bu amaçla, rutin olarak üriner US ve DÜSG kullanılabilir. Girişim planlanan hastalarda İVP yararlı olur. Ender olarak

bazı şüpheli olgularda non-kontrast BT çekilebilir. Üriner taşların tanısında genellikle ilk seçenek olarak ultrasonografiden yararlanılır. Infant ve çocuklarda böbrek ve mesanenin değerlendirilmesinde US, iyonizan radyasyon kullanılmaması nedeniyle ideal bir yöntemdir. Supin, dekübit ve pron pozisyonunda inceleme yapılabilir. Sağ böbrek üst polü için karaciğer, sol böbrek içinse dalak mükemmel akustik pencere oluşturmaktadır. Posterolateral yaklaşım ile intestinal gazlara bağlı izlenemeyen böbrek kesimleri görüntülenebilir. Ayrıca taşla bağlı obstrüksiyona yol açan ve hidronefroza sonuçlanan durumlarda böbrek boyutları, parankim kalınlığı, toplayıcı sistem dilatasyonunun derecesi ve renal pelvis çaplarının ölçümü de US ile kolay bir şekilde yapılmakta ve bu hastaların postoperatif takiplerinde de önemli bilgiler vermektedir. Ultrasonografi taşın yerleşim yerini, büyüklüğünü, tıkaçıcı olup olmadığını, obstrüksiyon derecesini, mesane durumunu ve varsa eşlik eden anatomik bozuklukları gösterir. Ayrıca, US eşliğinde perkütan böbrek girişi yapılarak çocuklarda radyasyon maruziyeti belirgin azaltılabilmektedir. Nonopak taşlar US'de görülebilir. Radyasyon içermemesi, invaziv olmaması ve kolay erişilebilir olması nedeniyle tercih edilir. Uygulayıcılar arasında farklı sonuçlar elde edilmesi ve üretere düşen taşların bazen görülememesi bu yöntemin olumsuzluklarıdır.

Direkt üriner sistem grafisi de taş tanısı için kullanılabilir. Bu yöntemde radyopak olan kalsiyum ve okzalit taşları ile yarı opak olan struvit ve sistin taşları saptanabilir, ancak radyolüsent olan ürik asit ve ksantin taşları görülemez. Bir diğer olumsuzluğu ise çocuklarda genelde karında yaygın gaz nedeniyle iyi değerlendirilememesidir.

Çocuklarda cerrahi planlandığında kontrastlı görüntüleme yapılmalıdır. İVP kusursuz anatomik görüntü sağlar. Geçmişte sık kullanılan intravenöz piyelografi, günümüzde sadece taş ile birlikte üriner sistemde obstrüksiyon veya çift üreter gibi anatomik anomali şüphesi varsa veya operasyon planlanıyorsa kullanılmaktadır. Minor ve major kaliksleri, infundibulum, pelvis ve üreteri gösterir. Medüller sünger böbrek, kaliksiyel divertikül ve dubleks sistem gibi anatomik anomalileri belirler. Özellikle cerrahi girişim düşünülen çocuklarda ka-

likteki taşın pozisyonunu ve böbrek içi anatomiye göstermede yararlıdır. Ayrıca, böbrek taşı tedavisinde girişim tipini belirlemede çok önemlidir. Taşın böbrek pelvikalisijel yapısı ile olan ilişkisini ve tam yerini gösterir. Bunun dışında, renal pelvis, üreter ve mesanede kontrast madde içinde oluşan dolma defekti sayesinde non-opak taşlar görülebilir. İVP'nin en önemli dezavantajları, radyasyon ve kullanılan kontrast maddeye bağlı alerji riskidir. Böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Taşlı çocukların büyük çoğunluğunda ciddi radyasyon riski nedeniyle BT çekmeye gerek yoktur. Çünkü gelişmekte ve büyümekte olan çocuklarda ciddi radyasyon riski vardır. Ender olarak, taş tanısı kesin değilse, anatomik bilgi şüpheliyse veya retrorenal kolon şüphesi varsa BT yararlı olabilir. Eğer çekilecek ise en uygunu kontrastsız spiral BT'dir. En ideal şekilde çekilirse dahi radyasyon dozu İVP kadardır. Çocuklarda 3-10 kat radyasyona duyarlılık erişkinden daha fazladır. BT, taşın kraniokaudal boyutunu olduğundan fazla ölçmektedir. Yineleyen BT'ler malignite riskini arttırır (lösemi, tiroid kanseri). Radyasyon düzeyi, standart kontrastsız BT'de 8-16 mSV, İVU'da 1.3-3.5 mSV ve Low-dose kontrastsız BT'de 0.5-2 mSV'dir. Aseptomatik çocuklarda İVU veya BT gibi yöntemlere gerek yoktur. Güncel bir çalışmada BT'nin olguların %76-90'ında tanı ve tedaviye hiçbir katkısı olmadığı gösterilmiştir. Üriner taşlı çocukların %90'ında USG ve İVP yeterli olmaktadır. Ayrıca, başka bir çalışmada aslında BT'nin USG'den ciddi bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, yalnızca özel durumlarda ve düşük doz BT çekilebilir. Renal cerrahi öyküsü, renal anomali, kontrast madde alerjisi ve renal yetmezlik hâlinde Nonkontrast BT kullanılabilir ve faydalı bilgiler verebilir.

KAYNAKLAR

1. Sandhu C, Anson KM, Patel U. Urinary tract stones. I. Role of radiological imaging in diagnosis and treatment planning. *Clin Radiol* 2003;58(6): 415-421.
2. Macintyre J, Glasy CS. Roentgen ray. *Lancet* 1896;148(3802):118
3. Uhle AA, Pfahler GE, Mackinney WH, Miller AG. XIII. Combined cystoscopic and röntgenographic examination of the kidneys and ureter. *Ann Surg* 1910;51(4): 546-551

4. Avinash R. Kambadakone, MD, FRCR • Brian H. Eisner, MD • Onofrio Antonio Catalano, MD • Dushyant V. Sahani, MD. New and Evolving Concepts in the Imaging and Management of Urolithiasis: Urologists' Perspective. *Radiographics* 2010;30:603-623
5. Shokeir, A. A., Abdulmoaboud, M., Farage, Y., Mutabagani, H.: Resistance index in renal colic: The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BJU int*, 84: 249251, 1999
6. Dunnick RN, Sandler CM, Newhouse JH, Amis ES, Jr. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis In: *Textbook of uro radiology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams &Wilkins 2001; 178-194. Chen MY, Zagoria RJ, Saunders HS, Dyer RB. Trends in the use of unenhanced helical CT for acute urinary colic. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173 (6):1447-1450.
7. Levine JA, Neitlicht J, Verga M, Dalrymple N, Smith RC. Ureteral calculi in patients with flank pain: correlation of plain radiography with unenhanced helical CT. *Radiology* 1997; 204: 27-31.
8. Ege G, Akman H, Kuzucu K, Yildiz S. Acute ureterolithiasis: incidence of secondary signs on unenhanced helical CT and influence on patient management. *Clin Radiol* 2003;58(12):990-994.
9. Zagoria RJ, Khatod EG, Chen MYM. Abdominal radiography after CT reveals urinary calculi: a method to predict usefulness of abdominal radiography on the basis of size and CT attenuation of calculi. *AJR* 2001; 176: 1117-1122.
10. Ceydeli N. Kontrastlı radyolojik tetkikler. Ceydeli N (Editör). *Radyolojik görüntüleme tekniği*. İzmir 2000. s: 171-6.
11. Kabala J, Whittlestone T, Grier D, Robinson PJA. The urogenital tract: anatomy and investigations. In: Sutton D (Ed.). *Textbook of radiology and imaging* 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 890-4.
12. Kaya T. *Temel Radyoloji Tekniği*. Güneş ve Nobel tip kitabevleri İstanbul 1997, 1. Baskı s: 292.
13. Papanicolaou N. Urinary tract imaging and intervention: basic principles. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1998; 170-260.
14. M. Y. M. Chen, Pope L. Thomas, Pope, Jr, Ott J. David, *Basic Radiology*. Çev. Tiryaki B. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2007, 1. baskı, s: 225.
15. Cronan JJ. Contemporary concepts in imaging urinary tract obstruction. *Radiol Clin North Am* 1991; 26: 527-542.
16. Pareek G, Hedican SP, Lee FT Jr, Nakada SY. Shock wave lithotripsy success determined by skin-to-stone distance on computed tomography. *Urology* 2005;66: 941-944
17. Heneghan JP, McGuire KA, Leder RA, DeLong DM, Yoshizumi T, Nelson RC. Helical CT for nephrolithiasis and ureterolithiasis: comparison of conventional and reduced radiation-dose techniques. *Radiology* 2003;229(2):575-580.
18. Heneghan JP, Dalrymple NC, Verga M, et al. Soft-tissue 'rim' sign in the diagnosis of ureteral calculi with use of unenhanced helical CT. *Radiology* 1997; 202: 709-711.
19. Butler EL, Cox SM, Eberts EG, Cunningham FG. Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;96:753-6.
20. Boridy IC, Maklad N, Sandler CM. Suspected urolithiasis in pregnant women: imaging algorithm and literature review. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:869-75.
21. Murthy LN. Urinary tract obstruction during pregnancy: recent developments in imaging. *Br J Urol* 1997;80:1-3.
22. Shokeir AA, Mahran MR, Abdulmaaboud M. Renal colic in pregnant women: role of renal resistive index. *Urology* 2000;55:344-7.
23. McAleer SJ, Loughlin KR. Nephrolithiasis and pregnancy. *Curr Opin Urol* 2004;14:123-7.
24. Evans HJ, Wollin TA. The management of urinary calculi in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001;11:379-84.
25. Sudah M, Vanninen R, Partanen K, Heino A, Vainio P, AlaOpas M. MR urography in evaluation of acute flank pain: T2-weighted sequences and gadolinium-enhanced three-dimensional FLASH compared with urography. *Fast low-angle shot*. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:105-12.
26. Biyani CS, Joyce AD. Urolithiasis in pregnancy. II: management. *BJU Int* 2002;89:819-23.
27. Travassos M, Amselem I, Filho NS, Miguel M, Sakai A, Consolmagno H, Nogueira M, Fugita O. Ureteroscopy in pregnant women for ureteral stone. *J Endourol*. 2009;23:405-7.
28. Spencer JA, Tomlinson AJ, Weston MJ, Lloyd SN. Early report: comparison of breath-hold MR excretory urography, Doppler ultrasound and isotope renography in evaluation of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *Clin Radiol* 2000;55:446-53.
29. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci* 1992;303:184-205.
30. Charalambous S, Fotas A, Rizk DE. Urolithiasis in pregnancy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20:1133-6.
31. Andreoiu M, MacMahon R. Renal colic in pregnancy: lithiasis or physiological hydronephrosis? *Urology* 2009;74:757-61
32. Jarrard DJ, Gerber GS, Lyon ES. Management of acute ureteral obstruction in pregnancy utilizing ultrasound-guided placement of ureteral stents. *Urology* 1993;42:263-7.
33. Srirangam SJ, Hickerton B, Van Cleynenbreugel B. Management of urinary calculi in pregnancy: a review. *J Endourol*. 2008;22:867-75.
34. Shokeir AA, Mutabagani H. Rigid ureteroscopy in pregnant women. *Br J Urol* 1998;81:678-81.
35. Zheng W, Denstedt JD. Intracorporeal lithotripsy. Update on technology. *Urol Clin North Am* 2000;27:301-13.
36. McKay CP. Renal stone disease. *Pediatr Rev* 2010;31: 179-88.
37. Johnson EK, Faerber GJ, Roberts WW, et al. Are stone protocol computed tomography scans mandatory for children with suspected urinary calculi? *Urology* 2011;78:662-7.

Üriner Sistem Taş Hastalığında ESWL'nin Son Durumu

59

Yavuz Onur DANACIOĞLU, R. Gökhan ATIŞ

Üriner sistem taşlarının tedavisinde ekstrakorpo-real şok dalga litotripsi (ESWL), retrograd intrarenal girişimler, perkutan nefrolitotomi (PNL), üreteroskopik girişimler, laparoskopik tedaviler ve açık cerrahi girişimler tercih edilebilir. Günümüzde teknolojinin yaygın kullanımı, daha küçük cihazların geliştirilmesi, prosedürün daha düşük maliyetli olması ve ESWL'nin etkinliğinin yanında diğer tekniklere göre daha az invaziv olması, uygulama kolaylığı, genellikle hastane yatışı gerektirmemesi ayrıca düşük morbidite oranları nedeniyle üriner sistem taş hastalığının tedavisinde çoğu zaman ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. ESWL vücut dışında bir kaynaktan oluşturulan şok dalgaları ile hastada bulunan taşın odaklanarak kırılması anlamına gelmektedir. 1980 yıllarında bir uçak firması olan Dornier tarafından geliştirilen ilk ESWL cihazı olan HM1'in (Human Model 1) 1982 yılında insan üzerinde Chaussy ve ark. tarafından denenmesi ile üriner sistem taş hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1). 1984 yılında bir su tankı içerisinde genel veya spinal anestezi altında ESWL yapabilen Dornier HM-3'ün (Dornier MedTech, Wessling, Germany) FDA (food and drug administration) onayı alması ile rutin klinik kullanıma

sunulan ilk cihaz olmuştur. Dornier HM-3 optimal temas sağlamak için geniş bir havuz, floroskop, odaklama sistemi olarak ellipsoid reflektör ve elektrohidrolik jeneratörden oluşmaktaydı. Dornier HM-3 cihazında hastaya oblik açı ile ayarlanmış ve birbiri ile 90 derece açıyla yerleştirilmiş iki x-ray dönüştürücü kullanılırken günümüzde ESWL cihazları yüksek kaliteli dönebilir C kollu floroskopi cihazı ve şok dalgası üreten enerji kaynağının birleşiminden oluşmaktadır (2). Dornier HM-3 cihazından sonra ESWL'i anestezi almadan ve bir ayaktan tedavi yöntemi haline getiren ikinci kuşak cihazlar kullanıma girmiştir. Bu cihazlar daha iyi odaklama, temas ortamının iyileştirilmesi, daha kolay ve çok fonksiyonlu kullanım, ağrısız uygulama ve düşük maliyet elde etmeyi amaçlayan cihazlardı. 1990-1992 yılları arasında litotriptör üreten çeşitli şirketler yeni cihazlar tasarlayarak üçüncü nesil litotriptörlerin üretimini sağlamışlardır. Bu cihazlar geniş bir enerji üretim yelpazesine ve daha iyi bir odaklama sistemine sahiptirler. Yeni nesil cihazlar tek başına floroskopi, yalnız lateral veya koaksiyel ultrasonografi (US) veya US ve floroskopi kombinasyonu bulundurabilen kompakt cihazlardır (3). Yalnızca floroskopi

ihativa eden cihazlar arasında Dornier Compact™, Delta™ ve Sigma™, Siemens Modularis™, Storz Modulith SLK™, Wolf Piezolith 3000™, HMT LithoDiamond™ sayılabilir. Ultrasonografi odaklaması imkanı da sağlayan cihazlar arasında Philips Lithodiagnost™, Siemes Lithostar Multiline™, Siemens Lithoskop™, Dornier Lithotriptor™ mevcuttur (4). İlk kullanılan cihazlardan bu yana daha iyi görüntü alabilen ve pozisyonlama yapabilen çok fonksiyonlu cihazlar kullanılıyor olmasına rağmen hasta üzerindeki yan etkilerini azaltmak amacıyla yapılan geliştirilmeler doğrultusunda cihazların etkinliğinin kısıtlı kalmasına sebep olunmuştur (5, 6). ESWL cihazlarının çalışma prensiplerini ele aldığımızda şok dalgaları yüksek şiddetli ses dalgalarıdır. Şok dalgaları hızlı yükselen (nanosaniye düzeyinde) pozitif basınç pulsunu izleyen daha uzun süreli (mikrosaniye düzeyinde) negatif basınç bölümünden oluşur ve çok sayıda frekans içerir. Şok dalgası, taşa ulaştığı zaman enerjinin bir kısmı kaynağa geri yansır, bir kısmı absorbe olur geri kalan kısmı ise taştan geçer (7). Şok dalgası jeneratörlerince üretilen yüksek basınca rağmen taş üzerinde zayıf bir basınç ve deformasyon oluşturulur. Bu da taş üzerinde kompresif bir güç ortaya çıkararak taşta bir stres yaratmaktadır. Taşın kırılması aynen kırılğan bir cismin kırılmasına benzer ve oluşturulan stres sonucunda taşta çatlaklar oluşmaktadır. ESWL ile taşın kırılmasında ki başlıca mekanizmalar: basınca bağlı çatlak oluşumu (tear-shear forces), spallation, kavitasyon, akustik sıkıştırma (squeezing) ve dinamik yorgunluk mekanizmalarıdır. Tüm bu kırma mekanizmaları ele alındığında fragmentasyonun başarısında en önemli etkenler olan enerjinin üretim şekli ve odak genişliğinin kritik rol oynadığı bildirilmektedir (8). Şok dalgası elde edebilmek için kullanılan jeneratörler elektrohidrolik, elektromanyetik ve piezoelektrik olarak üç temel kategoriye ayrılmaktadırlar. Elektrohidrolik jeneratörler enerjisini spark-gap teknolojisi ile mikrosaniyede 15.000-25.000 volt olacak şekilde üretirler. Bu yüksek voltajlı ateşleme spark-gap elektrottan atladığında suda hızlı buharlaşma yaratıp çevresindeki sıvıyı genişleterek buharlaşma baloncucu oluşmasına sebep olmaktadır. Buharlaşma balonunun hızlı bir şekilde patlaması ise yüksek enerjili basınç dal-

gasının oluşmasını sağlar. Son dönem cihazlarda elektrotların daha dayanıklı olmasına rağmen yarı ömürlerinin kısa olması şok dalgaları arasında değişken basınçlara neden olmakta ve bu da belirli aralıklarla (40.000 atım) elektrotların değişimini gerektirmektedir (9, 10). Elektromanyetik jeneratörler elektromanyetik bir bobinin yüksek voltaj ile uyarılması sonucu silindirik şok tüpünün ortasına konumlu ince sirküler metalik membranın hareket etmesine neden olur ve bu da şok dalgalarının oluşmasını sağlar. Burada şok dalgalarının parabolik reflektör veya akustik lensler aracılığı ile odaklama yapmaktadır. Elektrohidrolik teknolojinin aksine elektrotlar milyonlarca şok dalgası üretimi sonrası değişime gerek duymaktadır (9). Elektromanyetik sistemler daha geniş lens diyafaram açıklığı sağlayan odaklama sistemlerine ve en geniş enerji üretim yelpazesine sahip litoriptörlerdir (3). Piezoelektrik jeneratörler yüksek frekanslı yüksek voltajlı pulsularla uyarılmış seramik elementin genişlemesi esasına dayanmaktadır. Su içinde yerleştirilmiş elementlerin simultane genişlemesi sonucu fokal merkeze yönelmiş yüksek enerjili şok dalgası oluşur. Piezoelektrik litotriptörlerin sferik fokus mekanizması diğer enerji kaynaklarıyla kıyaslandığında en küçük enerjiyle dar bir fokus alanı ve geniş bir şok dalgası oluşturulur (11).

Cihazlardaki Son Durum:

Cihazlardaki yenilikler başarı sonuçlarını artırırken, yan etki olasılıklarını da azaltmayı hedeflemektedir. Litotriptörlerin akustik dalga üretimi birbirinden pik amplitüdü, atım süresi, dalga büyüklüğü, total akustik basınçlarına göre farklılık göstermektedir. Fokus alanının genişlemesi ve yüksek basınç ile taş fragmentasyonunda etkinlik artarken doku hasarı olasılığı da artmaktadır. Elektromanyetik litotriptörlerdeki akustik lenslerde olan gelişmeler sayesinde daha geniş bir fokus alanı elde edilirken daha az doku hasarı olasılığı ile daha etkin fragmentasyon elde edilmiştir (9). ESWL cihazlarının oluşturduğu her şok dalgasının oluşma ve sönme fazları mevcuttur. Bir şok dalgasının büyümesi ve sıvı ortamda sönmesi 300 mikrosaniye (μ s) sürerken, taşın yüzeyinde etkisinin göstermesi ve sönmesi yaklaşık 600 mikrosaniye (μ s) sürmektedir.

Her oluşan şok dalgası ise arkadan gelen ikinci şok dalgasından etkilenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda şok frekansını artırmanın fragmentasyonu artırmadığı ve aksine etki yarattığı tespit edilmiştir. İkinci şok dalgası eğer ilk şok dalgasının erken büyüme fazında taşla ulaşırsa ilk dalga minimal etki ile sonlanmaktadır (5). Bu bilgiden yola çıkarak son yıllarda çift başlıklı (dual-head) litotriptörler SLX-F2 (Storz-Medical, Kreuzlingen, Switzerland) geliştirilmiştir. Bu cihazlarda iki şok dalgası kaynağı kullanılarak tedavi zamanı kısaltılmaktadır. Elektromanyetik cihaz ile atım süresi ayarlanırken, pizelektrik cihaz ile şok dalgasının enerjisi artırılmaktadır (8). Bu cihazlarda her iki kaynaktan şok dalgaları senkron veya eşzamanlı olarak ateşlenebilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar bu cihazların etkin ve güvenilir olduklarını bildirmektedir (12). Yaygın olarak kullanılmayan bu cihazların tek kaynaklı cihazlara üstünlüğü hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Son yıllarda kavitasyon mekanizmasının etkisini artırmak için `tandem` tasarımı ESWL cihazları geliştirilmiştir. Bu cihazlar elektrohidrolik sisteme eklenmiş pizelektrik kaynağının birlikte çalışması ve elektrohidrolik kaynaktan üretilen ilk dalganın ardından aynı aks üzerinde pizelektrik kaynaktan üretilen ikinci dalganın fragmentasyon sağlaması esasına dayanmaktadır (9). Tandem litotripsi böbrek hasarını azaltırken, taşın fragmentasyon oranını artırmaktadır (12). Benzer prensiple kavitasyon etkisini artırmak amaçlı litotriptörle birlikte kullanılan ve rezidual kavitasyon çekirdeklerini azaltarak fragmentasyona katkı sağlanan histotripsi tekniğidir (13). Histotripsi, dokuda ısı ortaya çıkarmadan kavitasyon meydana getiren dışarıdan uygulanan deneysel ultrason teknolojisidir ve henüz deneysel aşamada olan bu tekniğin klinik kullanımını yoktur (14).

ESWL cihazlarının biyofiziksel özellikleri anlaşıldıkça yeni geliştirilen cihazların bu yönde modifikasyonları sağlanmaktadır. Yeni geliştirilen cihazlarda yüksek akustik basınç (60-160 MPa) ve dar fokus alanı (3-6 mm) ile fragmentasyon sağlanmaktadır (15). Düşük basınçlı litotriptörlerin (~20 MPa) LithoGold LG-380 (Tissue Regeneration Technologies, Woodstock, GA, USA), XX-ES [Xi Xin Medical Instruments, Suzhou, PRC] kullanıldığı in

vitro çalışmalar doğrultusunda daha geniş fokus alanlı (~18-20 mm) litotriptörlerin Dornier HM-3'e (~10 mm) göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Eisenmenger ve ark. bu yöntemi esas alarak yaptıkları çalışmada daha düşük atım sayısı ile ilk üç ayda taşsızlık oranının %86 olduğu göstermişlerdir. Ayrıca bu yöntemle yüksek fragmentasyon etkinliğinin yanında atım sayısında azalma ve analjezik kullanımı gerektirmeden tedavi olanağı sağlandığı bildirilmiştir (16). Gerber ve ark yaptığı çalışmada ise dar fokus alanına sahip cihazlarda daha fazla ikincil tedavi gereksinimi ve daha fazla yan etkinin gözlemlendiği bildirilmiştir (6).

ESWL tedavisi esnasında taşı iyi odaklayabilmek önemlidir ve atım esnasında hastanın nefes alıp vermesi göz önünde bulundurulduğunda odaklamayı devam ettirebilmek zordur. Cleveland ve ark yaptığı deneysel in vitro çalışmalarında odaklanan taşta 4 mm ve üzerinde hareket oluştuğunda odaklanma alanının dışında kalındığı bildirilmektedir. Bu çalışmaya göre en ufak hareketlerin varlığında bile taşlar %25-50 oranında fragmente edilememekte ve fragmentasyon süresinin yarısından fazlasında fokus alanının dışında kalınmaktadır. Bu da enerji kaybına ve böbrek dokusunda hasara yol açabilmektedir (15). Nefes alıp verme ile taşın hareketi söz konusu ise daha geniş fokus alanı ile taş daha kolay hedeflenebilmekte ve fragmentasyon oranı artmaktadır (17). Bunu kanıtlamak için yapılan bir başka in vitro çalışmada fokus alanı 5 mm`lik olan Dornier DoLi-50 ile 18 mm`lik fokus alanı olan XX-ES litotriptörleri karşılaştırılmış ve fragmentasyon etkinliği açısından birbirleri arasında anlamlı fark saptanmazken, Dornier Doli-50 ile iki kat daha fazla atım yapılmak zorunda kalınmıştır (18). Ayrıca bunu engellemek amacıyla çeşitli odaklama sistemleri geliştirilmiştir; bunlar ultrasonik görüntüleme, takip algoritmeleri ve atım yapmadan önce taşı devamlı hedefleyen pizelektrik litotriptörlerdir. Bu sistemler umut verici olsa da klinik pratikte kullanılmamaktadırlar (15) (19).

Lokalizasyonu ve fragmentasyonu belirleme ve fragmentasyonun takibinde hangi görüntüleme yönteminin kullanılacağı tartışma konusudur. Yeni nesil cihazlarda C kollu floroskopiler ilk tercih olmakta ve USG ise tercihen kombine veya

tek başına (LithoSpace [JenaMedtech, Germany]) kullanılmaktadır (8). Son yıllarda otomatik floroskopik lokalizasyon sağlayan Lithoskop ([Siemens], Sonolith i-sys [EDAP TMS]) ile radyasyon maruziyeti azaltılmaktadır (20). Lithotrack (Storz medical) sisteminde ise optik izleme ile floroskopi gereksinimi olmaksızın sanal gerçeklik yaratılarak cihazın doğru pozisyonda atım yapması sağlanır ve radyasyon maruziyeti azaltılır (8). Leighton ve ark tarafından geliştirilen bilgisayar sisteminde ise akustik bir sensor ile her atıştaki emisyon tespit edilerek isabet oranı ve fragmantasyon hakkında bilgi sağlanır. Bu sistem geniş band dalga alıcısını mikrofona olarak kullanarak taşlardan yansıyan şok dalgalarını kaydetmekte, taş kırılması sonrası yansıyan yüksek frekanslı dalgaların görülmesi ile kırılmanın sonlandığını göstermektedir. Böylece gereksiz atımlardan kaçınılmış olunur. Bu sistem ile başarı oranının %95 olasılıkla tespit edildiği bildirilmiştir (12).

Tedavi Stratejilerindeki Son Durum:

Vaka seçimi, teknik, ayarlanabilir parametreler ESWL'nin başarısında ve güvenilirliğinde rol oynamaktadır. Taşın fragmantasyonunu artırmak ve doku hasarını azaltmak için optimal frekansta şok dalgaları uygulanmalıdır. Böbrek doku hasarı tek bir seans için şok dalgalarının büyüklüğüne ve sayısına bağlıdır, uzun süreçte çoklu seansların varlığına bağlıdır. Tedavi başarısını artırmak ve yan etkileri azaltmak amacıyla taş fragmantasyonu esnasında şu esaslar göz önünde bulundurulmalıdır; daha düşük frekanslı şok dalgaları ile atım yapılmalı, kullanılan enerjide kademeli doz artırımı yapılmalı, doz artırımı esnasında kısa duraklamalar yapılmalı ve uygun temas yüzeyi sağlanmalıdır (12). Çeşitli randomize çalışmalar neticesinde etkin şekilde taşın kırılması ve dağılması için düşük frekanslı şok dalgaları ile atım yapılmalıdır ve bu EAU (Avrupa Üroloji Derneği) kılavuzunda da optimal şok dalgası frekansının 1.0 – 1.5 Hz olması gerektiği şeklinde önerilmektedir (21-23). Yapılan bir metaanalizde en başarılı ve doku hasarının daha az görüldüğü frekans değerinin 60-90/dk olduğunu ve bu eskiden sıklıkla tercih edilen 120/dk frekans değerinden daha etkin olduğunu

bildirmektedir. Ayrıca 60/dk ile 90/dk arasında etkinlik açısından fark saptanmamıştır (24). Pace ve ark yaptığı randomize kontrollü çalışmada 120/dk ile başarı oranının %28, 60/dk ile başarı oranının %60 olduğu bildirilmektedir (25). Taşın boyutu açısından değerlendirildiğinde küçük taşlarda (<10 mm) her üç değerlerin etkinliği açısından fark saptanmazken, büyük taşlarda (>10 mm) 60-90/dk frekans değerinin daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat frekans değerleri uzadıkça tedavi zamanı uzamaktadır. Buradaki mekanizma oluşan kavite baloncuklarının taşın yüzeyinde dağılacak yeterli zamanı bulabilmeleri esasına dayanmaktadır. Yüksek frekanslarda yapılan atımlarda bu bekleme süresi elde edilemiyor ve kavite baloncukları kollabe olarak etkinlikleri azalıyor (24). Yapılan bir metaanalizde 60/dk ile yapılan işlemlerde daha az ek girişim ihtiyacı ve daha düşük maliyetin sağlandığı bildirilmektedir (26).

EAU kılavuzunda taşın fragmantasyonunu artırmak ve doku yaralanmasını azaltmak amacıyla ESWL seanslarındaki enerjinin en yüksek değerden başlanması yerine yavaş yavaş artırılması önerilmektedir (23). Ayrıca etkinlik ve güvenilirğin yanında seanslara düşük enerji ile başlanması hasta uyumunu da artırmaktadır (9). Connors ve ark yaptığı in vivo çalışmada işleme ilk 300 atım 12 kV (120/dk) olacak şekilde başlanıp ardından tedavi protokolüne geçilmesi ile işlem zamanı uzamadan böbrek hasarının minimize edilebileceğini bildirmişlerdir. Burada sorumlu olan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Hipotezlere göre işleme düşük enerji ile başlanması erken vazokonstriksiyon oluşturmaya koruyucu bir etki yaratmakta ve renal hemorajileri önlemektedir. Bu vazokonstriktif etkinin uzun süreli takiplerde hipertansiyona yol açtığına dair kanıt bulunmamaktadır (27). Maloney ve ark yaptığı randomize prospektif çalışmada enerjinin aşamalı artırılması ise taşsızlık oranının %72'den %96'a yükseldiği tespit edilmiştir (28). Ayrıca seans esnasında belli bir atım sonrasında ara verilmesi de önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada ESWL seansı esnasında 500 atış sonrası böbrek hasarını engellemek için 3-4 dk ara verilmesi önerilmektedir (29). 24 kV enerji kullanılarak yapılan bir çalışmada ara verile-

rek yapılan fragmentasyonlarda %0.5`den az böbrek fonksiyon kaybı gözlenirken, ara verilmeden yapılan fragmentasyonlardan sonra yaklaşık %4 böbrek fonksiyon kaybı tespit edilmiştir (12)

Litotriptörlerdeki gelişme ile temas için 1000 lt`lik su havuzlarına artık ihtiyaç duyulmamakta artık küçük temas yüzeyi ile işlem yapılabilir. ESWL işleminde enerjinin en iyi şekilde iletilmesi için jeneratör başlığının vücut yüzeyi ile temas ettirilmesi ve arada hava boşluğunun olmaması gerekmektedir. Bunu sağlamak için litotriptörün başlığına ve hastanın temas edecek olan vücut yüzeyine jel tatbik edilir. Temas etme aşamasında minör defekt olması durumunda bile başarısız fragmentasyon gerçekleşecektir. Yapılan bir in vitro çalışmada 3 cm`lik bir defect olmasa taşın fragmentasyonunda %45`lik bir azalmaya sebep olmakta ve fokus alanına düşen enerjide %50`den fazla kayıp olmasına neden olmaktadır (30). Başka bir yapılan çalışmada ise hastada sağlanan %2 defekt ile taşın fragmentasyonunda %20`lik bir azalma olmaktadır (31). En çok karşılaşılan durum jel içinde hava olmasıdır ve bu da tedavinin etkinliğini azaltmaktadır (32). Jelde hava kabarcığının olması şok dalgalarının %99`nun geriye yansımaya sebep olmaktadır (5). Temas yüzeyi cihazın cinsi, jelin yapısı, jelin uygulanma yöntemi (ilk cihazın başlığına uygulanmalı sonra hastaya uygulanmalı), hasta kaynaklı faktörler (tedavi esnasında hastanın hareket etmesi), temas ortamında hava kabarcıklarının bulunması gibi birçok faktörden etkilenmektedir (9).

ESWL`nin başarısının temellerinden biri de taşın uygun hedeflenmesidir ve EAU kılavuzu da işlem boyunca fragmentasyonun görüntüleme yöntemleri ile takibini önermektedir (23). Floroskopi kullanarak veya US kullanarak hedefleme yapılması hakkında fikir birliği bulunmamaktadır (9). Fakat floroskopi, kontrast madde kullanarak toplayıcı sistemin anatomisini tanımlamayı kolaylaştırmaktadır. Buna rağmen, floroskopi daha geniş alan gerektirir, hasta ve yardımcı sağlık ekibi iyonizan radyasyona maruz kalma riski taşır ayrıca radyolüsent taşlar için uygun değildir. Sonografiyi kullanan litotriptörler devamlı monitorizasyon ile taş lokalizasyonu avantajını sunar ve radyolüsent taşları radyasyon riski olmadan gösterirler.

İki ESWL seansı arasında olması gereken süre hakkında EAU kılavuzuna göre ureter taşları için sürenin bir gün olabileceği bildirilse de böbrek taşları hakkında fikir birliği bulunmamaktadır (23). Schnabel ve ark yaptığı prospektif çalışmada iki ESWL seansı arasındaki sürenin bir haftadan az olabileceği ve bunun güvenli olacağı bildirilmektedir (33).

ESWL Başarısındaki Son Durum:

Üriner sistem taşlarının %80`den fazlası SWL tedavisi için uygundur. Ancak başarı SWL cihazının etkinliği, taşın boyutu, lokalizasyonu, taş cilt mesafesi, taşın cinsi, hastanın ve böbreğin anatomik özelliğine bağlıdır. Ayrıca obstruksiyon varlığı, kalisiyel divertikül, anomalili böbrekler ve karşı böbreğin durumu gibi özel durumlar ESWL tercihini etkilerler (32).

Bu nedenle ESWL başarısında hasta seçimi önem rol oynamaktadır. Yapısal bozukluğa örnek olarak kaliksiyel divertikül varlığında ESWL`nin başarısı düşmektedir ve başarının %58 civarında olduğu bildirilmektedir (9).

Başarıyı engelleyen önemli faktörlerden biri hastanın vücut kitle indeksi (VKI)`dir. Portis ve ark yaptığı çalışmada artan VKI`nin ESWL başarısını etkileyen olumsuz bir belirteç olduğunu bildirmektedir (34). Morbid obezitenin varlığı ESWL`i kullanım ve teknik açıdan imkansız hale getirmektedir. Birinci sebep litotriptör masasının ağırlık sınırının olması ve hastanın masaya yattığında hedeflemenin uygun yapılamamasıdır. Diğer bir sebep ise birçok litotriptörün odaklama uzunluğu 15 cm`dir. Aşırı yağlı doku enerjinin şok dalgasından taşın ulaşmasını engellemektedir. Böyle hastalarda kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile ölçülen taş cilt mesafesi VKI`den daha iyi bir belirteçdir (32). Perks ve ark yaptığı çalışmada taş cilt mesafesi ve taş yoğunluğunu (Hounsfield unit) birlikte değerlendirilen çalışmasında her iki parametrenin de ESWL için uygun olan hastalarda taşsızlık oranının %91 olduğu, her iki parametrenin de uygun olmadığı hastalarda taşsızlık oranının %41 olduğu saptanmıştır (35).

Taş yükü ESWL başarısını etkileyen diğer bir faktördür. EAU ve AUA kılavuzu 2 cm`den büyük taşlar için ilk basamak tedavi olarak ESWL`i öner-

memektedir (23, 36) Böyle taşlarda ESWL başarısı düşüktür ve bu hastalarda alternatif endoürolojik yöntemler tercih edilmelidir (9). EAU kılavuzuna göre < 2 cm boyutlu böbrek pelvisi, üst ve orta kaliks yerleşimli taşlarda ESWL birinci tercih olarak önerilmektedirken, alt kaliks taşlarında ise tedaviyi etkileyebilecek diğer faktörler göz önüne alınarak endoskopik yöntemler ile ESWL arasında tercih yapılması önerilmektedir. (23). Alt pol taşlarında başarıyı etkileyen etkenler arasında anatomik faktörler ön plana çıkmaktadır. Infundibulopelvik açının geniş olması ve darlığın olmaması, alt pol uzunluğunun 10 mm'den kısa olması durumlarında ESWL tercih edilebilir.

Fragmantasyonunu etkileyen taş kompozisyonundaki çeşitlilik ESWL cevabında farklılıklar yaratmaktadır. Örnek olarak ürik asit, ve kalsiyum oksalat dihidrat taşları daha kolay fragmente edilirken sistin, kalsiyum oksalat monohidrat ve brushit taşları daha zor fragmente edilirler. (37) Chow ve ark yaptığı çalışmada 31 sistinürik hastada ESWL sonrası taşsızlık oranının %86.9 olduğu tespit edilmiştir, bu nedenle sistinürik hastalarda taş yükü daha az olan hastalar tercih edilmelidirler (38). Pediatrik hasta grubunda ise sistinürik hastalarda ESWL tercih edildiğinde bu hastalara en az 2 veya 3 seans uygulanması gerekmektedir ve bu hastaların büyük bir çoğunluğu ek endoürolojik girişime ihtiyaç duymaktadır (39). Brushit taşlarının da ESWL yanıtı düşüktür. Klee ve ark yaptığı bir çalışmada tedavi olarak ESWL tercih edilen brushit taşlı hastalarda başarı oranının %65 olduğu belirlenmiştir (40). Bir başka çalışmada ise 80 brushit taşına sahip hastanın %67.8'de perkutan PNL, %9.8'de ESWL ve %7.3'de ureteroskopi (URS) ve PNL kombinasyonu tercih edilmiş ve başarı oranının %93 olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle brushit gibi sert kompozisyona sahip taşlarda başarı oranını artırmak için ESWL alternatifi girişimler tercih edilebilir (41).

Taş kompozisyonu kadar önemli diğer bir faktör de taşın yoğunluğudur. Joseph ve ark > 1000 HU taşlarda ESWL başarı oranının %54.5 düştüğünü belirtmekte, 500 – 1000 HU taşlarda %85.7, < 500 HU taşlarda %100 başarılı olduğunu bildirmektedirler (42). > 750 HU taşlarda %65'lik başarı-

nın elde edilebilmesi için 3 veya daha fazla ESWL seansı gerekmektedir. < 750 HU taşı olan hastaların %80'i 3 veya daha az ESWL seansına ihtiyaç duymaktadır. ESWL'nin başarısını öngörmek için geliştirilen Triple D skorumda taşın yoğunluğu, taşın hacmi/boyutu ve taş cilt mesafesi değerlendirilmektedir. Taş hacminin < 150 µL, taş cilt mesafesinin < 12 cm ve yoğunluğun < 600 HU olup olmaması ile yapılan puanlama sisteminde 0, 1, 2 ve 3 puan alan hastalarda ESWL başarısı sırasıyla %21.4, %41.3, %78.7 ve %96.1 olarak tespit edilmiş (43). EAU kılavuzuna baktığımızda > 1000 HU yoğunluğa sahip taşların ESWL ile fragmentasyon olasılığının düşük olduğu bildirilmektedir (23).

Taş lokalizasyonu ESWL başarısını etkileyen bir belirteçtir ve fragmentasyon sağlansa bile taştan arınma lokalizasyona bağlı değişkenlik gösterebilmektedir. Sistemik bir derlemeye göre alt pol taşlarında PCNL ile ESWL başarısı karşılaştırıldığında PCNL'nin ESWL'e göre daha başarılı olduğu belirlenmiş. Alt pol taşları için ESWL ile RIRS'in operasyon sonrası 3. ay taşsızlık oranları açısından değerlendirildiğinde ise her iki teknik arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (44). EAU kılavuzu da taş fragmentasyonu açısından lokalizasyona bağlı farklılık olmasa da, taştan arınma açısından diğer kalikslere lokalize olan taşların alt pol taşlarına üstün olduğunu ve ESWL ile alt pol taşlarında taşsızlık oranının %25-95 olduğu belirtilmektedir (23).

Üreter taşları açısından ESWL'nin etkinliğini değerlendirdiğimizde Drake ve ark yaptığı sistematik derlemede > 10 mm boyutlu üst üreter taşlarında URS'nin ESWL' göre üstün olduğu, < 10 mm boyutlu taşlarda ise ESWL ile URS etkinliği açısından fark saptanmamıştır (45). Üst üreter taşlarında ESWL'nin başarısı %68.8, alt üreter taşları için ise %72.7 olarak tespit edilmiştir (46). EAU kılavuzu > 10 mm boyutlu üst üreter taşlarının tedavisinde ilk tercih olarak URS'i, < 10 mm taşların tedavisinde ise ESWL veya URS'i ilk tercih olarak önermektedir. Alt üreterdeki > 10 mm boyutlu taşlarda ilk tercih olarak URS'nin, < 10 mm taşlar için yine ESWL veya URS'nin ilk tercih olarak seçilebileceğini bildirilmektedir (23). ESWL sonrası medikal ekspulsif tedavi (MET) ile taştan arınma olasılığı artmaktadır ve EAU kılavuzu da ESWL sonrası ka-

lan reziduel fragmanların tedavisi için MET'i önermektedir (23). Skolarikosun yaptığı sistemik derlemede ESWL sonrası MET kullanımı ile taşsızlık oranının arttığı ve taşın düşmesine kadar geçen sürede azalmanın olduğu gösterilmiştir (47).

Pediyatrik hastalarda ESWL'nin başarısını değerlendirildiğimizde erişkin popülasyonda başarıyı etkileyen faktörlerin pediyatrik hastalarda da geçerli olduğunu görmekteyiz. Pediyatrik yaş grubu hastalarda ESWL başarısı açısından renal pelvis taşları ile kaliksiyel yerleşimli taşlar arasında bir farkın olmadığı tespit edilmiştir. Boyuta göre taşsızlık oranları değerlendirildiğinde < 10 mm, 10-20 mm ve > 20 mm taşlarda sırasıyla %90, %80 ve %60 değerleri ile başarı sağlanırken pediyatrik popülasyonda genel taşsızlık oranının %80 olduğu tespit edilmiştir (48). Üst/orta ve alt pol taşlarını kendi arasında karşılaştığımızda pediyatrik hastalarda taşsızlık açısından fark saptanmamıştır. ESWL'nin üst üreter taşlarında başarı oranının orta/alt üreter taşlarına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Çocuk hastaların üreterlerinin daha elastik olması sayesinde bu hastalarda taş pasajı kolay sağlanmaktadır ve üreter taşları açısından ESWL genel başarısının %89.98 olduğu bildirilmektedir (49). EAU kılavuzu pediyatrik hastalarda renal pelvis ve üst üreter taşlarında taşsızlık oranının alt üreter taşlarına göre daha yüksek olduğunu belirtmektedir. Bu bilgiler eşliğinde daha yeni cihazlar ve enerji kaynaklarının yaygınlaşması ile konfor düzeyi ve başarı şansı yüksek olan ESWL pediyatrik hastalarda güvenle kullanılabilir (48)

Kaynaklar:

1. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *The Lancet*. 1980; 316(8207): 1265-8.
2. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham B, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *The Journal of urology*. 1982; 127(3): 417-20.
3. Rassweiler JJ, Tailly GG, Chaussy C. Progress in lithotripter technology. *EAU Update Series*. 2005; 3(1): 17-36.
4. Rosa M, Usai P, Miano R, Kim FJ, Agrò EF, Bove P, et al. Recent finding and new technologies in nephrolithiasis: a review of the recent literature. *BMC urology*. 2013; 13(1): 10.
5. Cleveland RO, McAteer JA. The physics of shock wave lithotripsy. *Smith's textbook on endourology*. 2007; 1: 529-58.
6. Gerber R, Studer UE, Danuser H. Is newer always better? A comparative study of 3 lithotripter generations. *The Journal of urology*. 2005; 173(6): 2013-6.
7. Sapozhnikov OA, Maxwell AD, MacConaghy B, Bailey MR. A mechanistic analysis of stone fracture in lithotripsy. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2007; 121(2): 1190-202.
8. Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann K-U, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, et al. Shock wave technology and application: an update. *European urology*. 2011; 59(5): 784-96.
9. Elmansy H, Lingeman J. Recent advances in lithotripsy technology and treatment strategies: A systematic review update. *International Journal of Surgery*. 2016; 36: 676-80.
10. Weizer A, Zhong P, Preminger G. Shock wave lithotripsy: Current technology and evolving concepts. *AUA Update Series*. 2005; 24: 313-24.
11. Wang R, Faerber GJ, Roberts WW, Morris DS, Wolf JS. Single-center North American experience with Wolf Piezolith 3000 in management of urinary calculi. *Urology*. 2009; 73(5): 958-63.
12. Lingeman JE, McAteer JA, Gnessin E, Evan AP. Shock wave lithotripsy: advances in technology and technique. *Nature Reviews Urology*. 2009; 6(12): 660-70.
13. Duryea AP, Hall TL, Maxwell AD, Xu Z, Cain CA, Roberts WW. Histotripsy erosion of model urinary calculi. *Journal of endourology*. 2011; 25(2): 341-4.
14. Duryea AP, Roberts WW, Cain CA, Hall TL. Removal of residual cavitation nuclei to enhance histotripsy erosion of model urinary stones. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2015; 62(5): 896-904.
15. Bhojani N, Lingeman JE. Shockwave lithotripsy—new concepts and optimizing treatment parameters. *Urologic Clinics*. 2013; 40(1): 59-66.
16. Eisenmenger W, Du X, Tang C, Zhao S, Wang Y, Rong F, et al. The first clinical results of "wide-focus and low-pressure" ESWL. *Ultrasound in medicine & biology*. 2002; 28(6): 769-74.
17. Cleveland RO, Anglade R, Babayan RK. Effect of stone motion on in vitro comminution efficiency of Storz Modulith SLX. *Journal of endourology*. 2004; 18(7): 629-33.
18. Pishchalnikov YA, VonDerHaar RJ, Williams JC, McAteer JA. The advantage of a broad focal zone in SWL: in vitro stone breakage comparing two electromagnetic lithotripters. *The Journal of Urology*. 2008; 179(4): 464-5.
19. Chang C-C, Liang S, Pu Y, Chen C, Chen I, Chen T, et al. In vitro study of ultrasound based real-time tracking of renal stones for shock wave lithotripsy: part 1. *The Journal of urology*. 2001; 166(1): 28-32.
20. Partheymüller P. Sonolith i-sys: the new standard in lithotripsy. *Therapeutic energy applications in urology II Standards and recent developments* New York: Thieme, Stuttgart. 2010: 65-70.
21. Yilmaz E, Batislam E, Basar M, Tuglu D, Mert C, Basar H. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study. *Urology*. 2005; 66(6): 1160-4.
22. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988:

- Analysis of the European Cancer Observatory. *European journal of cancer*. 2015; 51(9): 1164-87.
23. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *European urology*. 2016; 69(3): 475-82.
 24. Li K, Lin T, Zhang C, Fan X, Xu K, Bi L, et al. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of urology*. 2013; 190(4): 1260-7.
 25. Pace KT, Ghiculete D, Harju M, Honey RJDA, ASSOCIATES UOTL. Shock wave lithotripsy at 60 or 120 shocks per minute: a randomized, double-blind trial. *The Journal of urology*. 2005; 174(2): 595-9.
 26. Koo V, Beattie I, Young M. Improved cost-effectiveness and efficiency with a slower shockwave delivery rate. *BJU international*. 2010; 105(5): 692-6.
 27. Connors BA, Evan AP, Handa RK, Blomgren PM, Johnson CD, Liu Z, et al. Using 300 pretreatment shock waves in a voltage ramping protocol can significantly reduce tissue injury during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Journal of Endourology*. 2016; 30(9): 1004-8.
 28. Maloney ME, Marguet CG, Zhou Y, Kang DE, Sung JC, Springhart WP, et al. Progressive increase of lithotripter output produces better in-vivo stone comminution. *Journal of endourology*. 2006; 20(9): 603-6.
 29. Handa RK, McAteer JA, Connors BA, Liu Z, Lingeman JE, Evan AP. Optimising an escalating shockwave amplitude treatment strategy to protect the kidney from injury during shockwave lithotripsy. *BJU international*. 2012; 110(11c).
 30. Li G, Williams Jr JC, Pishchalnikov YA, Liu Z, McAteer JA. Size and location of defects at the coupling interface affect lithotripter performance. *BJU international*. 2012; 110(11c).
 31. Pishchalnikov YA, Neucks JS, VonDerHaar RJ, Pishchalnikova IV, Williams JC, McAteer JA. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. *The Journal of urology*. 2006; 176(6): 2706-10.
 32. Neisius A, Lipkin ME, Rassweiler JJ, Zhong P, Preminger GM, Knoll T. Shock wave lithotripsy: The new phoenix? *World journal of urology*. 2015; 33(2): 213-21.
 33. Schnabel M, Gierth M, Chaussy C, Dötzer K, Burger M, Fritsche H. Incidence and risk factors of renal hematoma: a prospective study of 1,300 SWL treatments. *Urolithiasis*. 2014; 42(3): 247-53.
 34. Portis AJ, Yan Y, Pattaras JG, Andreoni C, Moore R, Clayman RV. Matched pair analysis of shock wave lithotripsy effectiveness for comparison of lithotriptors. *The Journal of urology*. 2003; 169(1): 58-62.
 35. Perks AE, Schuler TD, Lee J, Ghiculete D, Chung D-G, Honey RJDA, et al. Stone attenuation and skin-to-stone distance on computed tomography predicts for stone fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urology*. 2008; 72(4): 765-9.
 36. 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 II. *The Journal of urology*. 2016; 196(4): 1161-9.
 37. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Mansour O, Sheir KZ. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *European urology*. 2007; 51(6): 1688-94.
 38. Chow GK, Strem SB. Contemporary urological intervention for cystinuric patients: immediate and long-term impact and implications. *The Journal of urology*. 1998; 160(2): 341-5.
 39. Varda BK, Johnson EK, Johnson KL, Rosoklija I, Baum MA, Nelson CP. Imaging and surgical utilization for pediatric cystinuria patients: A single-institution cohort study. *Journal of pediatric urology*. 2016; 12(2): 106.e1-. e7.
 40. Klee LW, Brito CG, Lingeman JE. Clinical Implications of Brushite Calculi. *The Journal of urology*. 1991; 145(4): 715-8.
 41. Krambeck AE, Handa SE, Evan AP, Lingeman JE. Brushite stone disease as a consequence of lithotripsy? Urological research. 2010; 38(4): 293-9.
 42. Joseph P, Mandal A, Singh S, Mandal P, Sankhwar S, Sharma S. Computerized tomography attenuation value of renal calculus: can it predict successful fragmentation of the calculus by extracorporeal shock wave lithotripsy? A preliminary study. *The Journal of urology*. 2002; 167(5): 1968-71.
 43. Tran TY, McGillen K, Cone EB, Pareek G. Triple D Score is a reportable predictor of shockwave lithotripsy stone-free rates. *Journal of endourology*. 2015; 29(2): 226-30.
 44. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *The Cochrane Library*. 2014.
 45. Drake T, Grivas N, Dabestani S, Knoll T, Lam T, Maclennan S, et al. What are the Benefits and Harms of Ureterscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *European Urology*. 2017.
 46. Yazici O, Tuncer M, Sahin C, Demirkol MK, Kafkasli A, Sarica K. Shock wave lithotripsy in ureteral stones: evaluation of patient and stone related predictive factors. *International braz j urol*. 2015; 41(4): 676-82.
 47. Skolarikos A, Grivas N, Kallidonis P, Mourmouris P, Rountos T, Fiamegos A, et al. The efficacy of medical expulsive therapy (MET) in improving stone-free rate and stone expulsion time, after extracorporeal shock wave lithotripsy (SWL) for upper urinary stones: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2015; 86(6): 1057-64.
 48. Straub M, Strohmaier W, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. *World journal of urology*. 2005; 23(5): 309-23.
 49. Lu P, Wang Z, Song R, Wang X, Qi K, Dai Q, et al. The clinical efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*. 2015; 43(3): 199-206.

Üriner Taş Hastalıklarında Konservatif Tedavi Yöntemleri

60

Serdar ARISAN, Soner GÜNEY

1. Sıvı Alımı

a. Hacim

Konservatif tedavinin ana amacı, günlük idrar çıkışını en az 2 litreye ulaştırabilmek için sıvı alımının artırılmasıdır. İdrar akımının artması iki mekanizma ile üriner taş hastalıklarının oluşması ya da ilerlemesi önlenir. Birincisi; diürez sayesinde idrar stazını ve taşa bağlı ortaya çıkan semptomlar önlenir. İkincisi; idrarın dilüe edilmesi sayesinde taş bileşenlerinin aşırı doyuma ulaşmaları ve çökelmelerinin önüne geçilebilir.

Bununla birlikte sıvı alımını arttırmak çok basit bir çözüm gibi görünmekte ise de, hasta uyumluluğunu elde etmek oldukça zor olabilir. Üriner taş hastalığı olan çoğu hastanın uzun vadede yüksek sıvı diyetine sadık kalmadığı gözlenmiştir. Bu gözlemin kaynağı, 2877 hastadan oluşan geniş bir seride yapılan idrar çıkış değişiklikleri analizidir

b. Su Sertliği

Su alımının önemli olduğunu vurgulamıştık. Peki alınan suyun sertliğinin de miktarı kadar önemli var mıdır? Schwartz ve arkadaşlarının 2002 yılında

yaptıkları bir çalışmanın sonuçları bu soruya cevap verir niteliktedir. Yapılan çalışma sonucunda; 24 saatlik idrarda kalsiyum, magnezyum ve sitrat seviyeleri doğrudan içme suyunun sertliği ile artmış olsa da; üriner oksalat, ürik asit, idrar pH'ı veya hacminde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. En önemlisi, yaşam boyu toplam taş atak sayısı, yumuşak şebeke suyu ve sert şebeke suyu tüketen hastalar arasında benzer bulunmuştur. Sonuç olarak su sertliğinin, taş oluşmasına neden olan predispozan faktörleri etkilemesine karşın klinik üzerinde çok az bir etkisi olduğu ortaya çıkmıştır.

c. Karbonatlı İçecekler

Birçok çalışma; karbonatlı suyun beklemiş suya kıyasla, üriner sitrat düzeylerini artırarak, üriner taş hastalıklarına karşı daha çok koruma sağladığını göstermektedir

d. Meyve Suları

Limonata ve portakal suyu, hem idrar miktarını hem de üriner sitrat atılımını arttırmak için uzun süre suya yardımcı olarak kullanılmıştır. Üriner sitrat düzeyleri düşük 12 hastayı içeren bir çalışma-

da, hastalara sulandırılmış limon suyu içirilmiştir. 7 hastanın üriner sitrat düzeylerinde artış olduğu izlendi. Üriner kalsiyum atılımı günde 39mg azaldı, buna karşın oksalat atılımı değişmedi. Aynı şekilde portakal suyu kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise portakal suyunun üriner oksalatı arttırdığı, buna karşın kalsiyum atılımında değişikliğe yol açmadığı izlendi. Aynı zamanda portakal suyu idrarda çözünmemiş ürik asit seviyelerini de azaltmıştır. Tüm bu sonuçlar incelendiğinde portakal suyunun kalsiyum ve ürik asit nedenli nefrolitiazis tedavisinde faydalı olduğu sonucuna varılmıştır.

Genel olarak özetleyecek olursak; üriner taş oluşumunun önlenmesinde alınan sıvı türünden çok, sıvı miktarının daha önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tüm taş hastalarının günlük en az 2500ml idrar çıkışı sağlayabilmeleri için en az 3000ml sıvı almaları tavsiye edilmektedir.

2. Diyet Önerileri

a. Protein Kısıtlaması

Yapılan birçok çalışma; günlük diyetlerinde hayvansal proteinin ağırlıkta olduğu coğrafi bölgelerde taş insidansının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Örnek vermek gerekirse; Kuzey Hindistan da yaşayanların günlük diyetlerinde hayvansal protein, güney bölgelerine kıyasla %100 ve böbrek taşı oranı da dört kat daha fazladır. İngiltere'de üriner sistem taş hastalığının sıklığı, kişi başına gıda harcamaları ile ilişkilidir.

Protein alımının; üriner kalsiyum, oksalat ve ürik asit atılımını ve dolayısı ile de taş oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir. Kontrollü pürin yükleme testleri ve hayvansal protein açısından yüksek bir diyetle tabi tutulan deneklerde, hiperkalsiüri ve hiperürikozüri riskinin arttığı gözlemlenmiştir. Liatsikos ve Barbalias'ın 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada; diyetle protein kısıtlaması sonucunda, idrar ile atılan kalsiyum, fosfat ve oksalat miktarlarında azalma olmuştur.

Prospektif yapılan bir çalışmada hastalar; düşük proteinli, düşük sodyumlu ve düşük kalsiyumlu diyetlere tabi tutulmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Düşük protein diyeti uygulanan grupta, düşük kalsiyum diyeti uygulanan gruba kıyasla taş

oluşumunda %50 azalma gibi anlamlı bir fark bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada da yüksek meyve ve sebze tüketiminin, yüksek protein tüketimine kıyasla taş oluşumunda anlamlı ölçüde azalma sağladığı görülmüştür.

Taylor ve arkadaşları 2009 yılında hipertansiyon önleyici diyet yaklaşımlarının, üriner sistem taş oluşumunun üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Hipertansiyon önleyici diyet; zengin meyve sebze içeriği olan az yağlı ve hayvansal protein açısından düşüktür. Hipertansiyon önleyici diyet uygulanan hastalarda böbrek taşı oluşumunun daha düşük olduğu gösterilmiştir.

b. Sodyum Kısıtlaması

Sodyum kısıtlaması, tekrarlayan üriner taş hastalıklarının önlenmesinde yaygın olarak önerilmektedir (Massey ve Whiting, 1995). Yapılan bir çalışmada 14 sağlıklı denek düşük sodyum (50mmol/gün) ve yüksek sodyum (250mmol/gün) içeren diyetler olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. 10 gün süren çalışmanın sonucunda Yüksek sodyum alan grubun üriner sodyum (34-267mmol/gün), kalsiyum (2, 73-3, 33mmol/gün ve pH (5, 79-6, 15) anlamlı ölçüde arttırırken, üriner sitratı (3, 14-2, 52mmol/gün) önemli ölçüde azaltmıştır. Yüksek sodyum diyetinin net etkisi aslında, idrardaki kalsiyum tuzlarının kristalleşmeye olan eğilimlerinin artmasına neden olmasıdır.

c. Obezite

Obezite, bozulmuş karbonhidrat toleransı ve glukoz alımına uygunsuz kalsiyum cevabı ile ilişkilendirilmektedir. Trinchieri ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları bir çalışma sonucunda, bir grup taş hastasında günlük üriner oksalat atılımının vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Taylor ve Curhan 2006 senesinde yaptıkları bir çalışmada, yüksek vücut kitle indeksinin; oksalat, sodyum, ürik asit, kalsiyum ve fosforun idrarda atılımının artması ve düşük idrar pH'ı ile bağlantılı olduğunu kanıtlamıştır.

Yapılan bir çalışmada vücut kitle indeksi 30'dan yüksek olan obez hastaların metabolik bozuklukları değerlendirildi. Obez hastalarda en

yaygın metabolik anormalliklerin; gut hastalığı (%54), hipositratri (%54) ve hiperürükozüri (%43) olduğu ve bunların obez olmayan taş hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; tip 2 diyabet ve koroner vasküler hastalık riskini arttıran bir grup hastalığı (glukoz intoleransı, yüksek kan basıncı, dislipidemi ve obezite) içerir. Yapılan birçok araştırma metabolik sendromlu hastalarda üriner taş hastalık insidansında artış olduğunu göstermektedir. Choe ve arkadaşları 2013 senesinde metabolik sendromlu hastaların taş bileşenleri hakkında kapsamlı bir rapor sunmuşlardır. Rapora göre en yaygın taş bileşimi kalsiyum oksalat olmasına rağmen, bu hastalarda metabolik sendromu olmayan hastalara göre ürik asit taşı olma riski anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan bir dizi araştırmanın sonucunda; obez taş hastalarında ürik asit taşlarının oluşmasının, daha asidik idrar üretmelerine bağlı olduğu görülmüştür. Diyabetli bireylerde, amonyum atılımının bozulmuş olması nedeni ile ürik asit taş oluşum insidansının arttığı kanıtlanmıştır

Taş hastalığı spesifik medikal tedavi Kalsiyum oksalat taşları

Kalsiyum oksalat taşları değişik taş tipleri arasında en yüksek insidansa sahiptir. Bütün taşların yaklaşık %75'ini oluşturur. Kalsiyum oksalat monohidrat (Whewellit) ve kalsiyum oksalat dihidrat (Whedellit) olmak üzere iki şekilde görülür. Bu tip kalsiyum taşlarının oluşumunda beş tip metabolik bozukluk görülmektedir:

1. Hiperkalsiüri:

En sık görülen metabolik bozukluktur. Vücutta kalsiyum metabolizması böbrekler, barsak ve kemikler tarafından kontrol edilmektedir.

Absortif hiperkalsiüri: En sık görülen bozukluktur. Barsaktan kalsiyum emiliminde artış vardır.

D vitaminine barsağın cevabı artmıştır. Barsaktan fazla kalsiyum absorbe olur. Bu durum renal filtrasyon yükünü arttırır. Paratiroid bezlerinin fonksiyonları baskılanır. Kalsiyumun barsaktan aşırı emilimi, böbreklerden kalsiyumun atılımı artırılarak dengelenmeye ve serum kalsiyum seviyesi normal seviyede tutulmaya çalışılır. Absortif hiperkalsiürinin üç tipi vardır:

Tip 1: Diyetle kalsiyum alımı normal

Tip 2: Diyetle kalsiyum alımı yüksek

Tip 3: Renal fosfat kaçışına sekonder D vitamini artışı.

Rezortif hiperkalsiüri: Primer hiperparatiroidizm hastalarında görülen durumdur. Kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu olur. Serumda kalsiyum seviyesi yükselir. Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hiperfosfatüri ve hipofosfatemi görülür. Böbrek taşları, nefrokalsinosis ve tubuluslarda kalsiyum birikimi ortaya çıkar.

Renal hiperkalsiüri: Renal tubuler kalsiyum reabsorbsiyonunda yetersizlikle karakterizedir. Serum kalsiyum seviyesi düşer. Sekonder hiperparatiroidizm oluşur. Serumda ve idrarda kalsiyum tekrar artar. Hiperkalsiüri meydana gelir. İdrara kalsiyumu diyetle kalsiyumun kısıtlanmasıyla düşmez. Artmış D vitamini aktivasyonu barsaktan kalsiyum emilimini de arttırır. Açlıkta da artmış parathormon düzeyi ve yüksek idrar kalsiyum düzeyi renal hiperkalsiüriyi absorbtif hiperkalsiüriden ayırt etmemizi sağlar.

2. Hipositratri:

Sirat üriner taş oluşumunda en önemli inhibitördür. Diyet ile veya medikal olarak oral yoldan verilebilen önemli bir risk faktörüdür. Sitrata, kalsiyum oksalatın çekirdekleşmesini önler. Oksalat ve fosfat kristallerinin kümeleşmesini engeller. Tamm-Hoorsfall proteinin inhibitör etkisini arttırır. Kalsiyum ile birleşerek kompleksler oluşturur ve idrarda kalsiyum oranını azaltır. İdrarda düşük kalsiyum saturasyonu oluşturarak kalsiyum taşlarının oluşumunu engeller.

Distal renal tubuler asidoz

Tiazid grubu diüretik kullanımı

Yoğun egzersiz sonrası

Gut hastalığında hipositraturi ortaya çıkabilmektedir.

3. Hiperoksalüri:

Hiperoksalüri üriner taş oluşumunda kalsiyumdan daha etkili bir risk faktörüdür. Gıdalarla alınan oksalat tüketiminin üriner oksalata etkisi değişkendir. Üriner oksalatın yüzde 10 ile 20'si kadarının öğün kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Hiperoksalürinin iki tipi vardır:

Primer hiperoksalüri: Çocukluk çağında ortaya çıkan taş hastalıklarında görülür. Nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Üç tipi vardır. Tip 1 de alanin glioksilat aminotransferaz, tip 2 de D-gliserik asit dehidrogenaz ve tip 3 de 4-hidroksi-2-oksogluterat aldolaz enziminde problem vardır.

Enterik hiperoksalüri: Düşük kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak barsakta yetersiz kalsiyum oksalat kompleks oluşumu ile karakterizedir. Normalde kalsiyum ve magnezyum barsakta oksalat ile kompleks oluşturularak atılmaktadır. Bu yapıyı bozan barsak hastalıklarında oksalat emilimi artmakta ve böbrekler yoluyla idrara fazla oksalat geçmekte, sonuç olarak da hiperoksalüri oluşmaktadır. Yetersiz kalsiyum alımında ya da

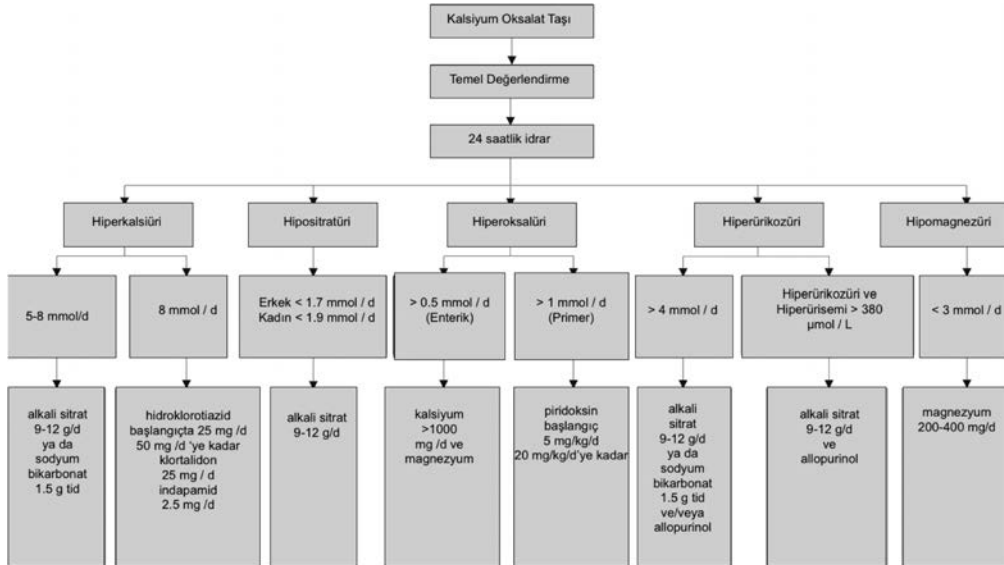
safraya ve yağ asitlerinin emiliminde bozulma olduğunda kalsiyum bu yapılarla bağlanarak atılır. Safra ve yağ asitleri oksalatın barsak transportunu arttırarak absorpsiyonunu provoke etmektedirler. Enterik hiperoksalüriye neden olan hastalıklar şunlardır:

- İdyopatik aşırı oksalat emilimi
- Barsakta oksalatı parçalayan bakteriyel azlığı
- Yüksek dozda askorbik asit alımı
- Crohn hastalığı
- Geniş barsak rezeksiyonları
- Bariatrik cerrahi
- Kronik ishalleri
- Pankreas yetmezliği

4. Hiperürükozüri:

En sık nedeni diyetle aşırı protein tüketimi ve buna bağlı olarak purin miktarının artmasıdır. Ürik asit idrararda kalsiyum oksalatın çözünürlüğünü azaltmaktadır. İdrarda kalsiyum oksalat kristallerini arttırmaktadır. Ayrıca ürik asitin kalsiyum oksalat kristalizasyonunu engelleyen makromolekülleri inhibe ettiği de bildirilmiştir. Tüm bunlara rağmen hiperürükozürinin kalsiyum oksalat taş oluşumundaki rolü net değildir.

TABLO 1. Kalsiyum oksalat taş tedavisi algoritmi (EAU 2016 guideline)



5. Hipomagnezürü:

Magnezyum kalsiyum oksalat taşları için idrada inhibitör etkilidir. Magnezyum idrarda sitrat düzeylerini arttırmaktadır. İdrar pH'ını alkali yapar. Kalsiyum oksalat ile bağlanarak kompleks oluşturarak idrarada kalsiyum miktarını düşürmektedir. Enterik nedenlerle emiliminde bozulma ya da diyetle alımın da eksiklik olduğunda hipomagnezürü görülmektedir. İdrarda magnezyum düzeyinin azalması inhibitör etkinin kalkmasına ve üriner taş oluşumuna neden olmaktadır.

24 saatlik idrarda magnezyum miktarı 3 mmol/d altına düştüğünde replasman tedavisi yapılmalıdır. Magnezyum oksit ya da magnezyum hidroksit 200 ile 400 mg/d verilir.

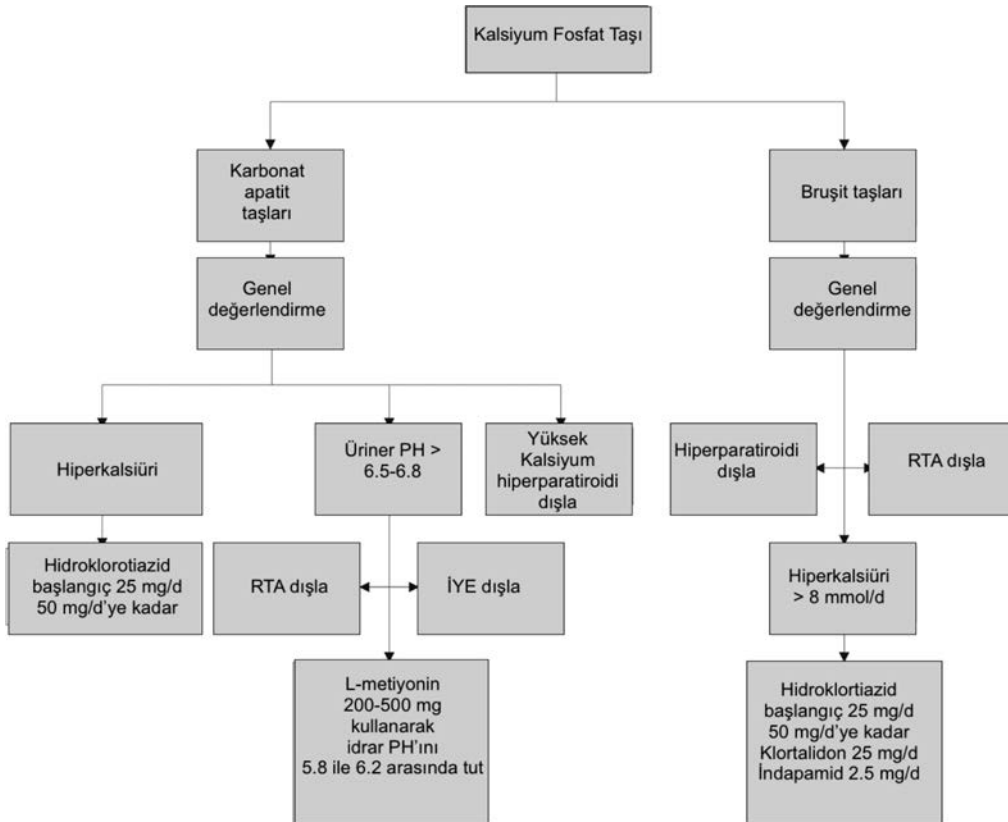
Kalsiyum fosfat taşları

Karbonat apatit (Sütrivit+kalsiyum) ve brushite (kalsiyum hidroksi fosfat) olmak üzere iki şekilde görülür. Ayrıca komplet renal tubular asidozda da idrararda yüksek kalsiyum ve fosfat, düşük sitrat seviyeleri ile kalsiyum fosfat taşları oluşmaktadır. Kalsiyum fosfat taşları radyoopaktır. Bruşit taşları ESWL tedavisine dirençlidir. Sütrivit ve karbonat apatit taşının ayırımı tedavide önemlidir. Sütrivit taşlarında potasyum sitrat kullanımı kontrendikedir.

Renal tubuler asidoz

Üriner taş hastalığı açısından önemli olan (tip 1) distal renal tubuler asidozdur. Potasyum sitrat

TABLO 2. Kalsiyum fosfat taş tedavisi algoritmi (EAU 2016 guideline)



distal renal tubuler asidozlarda görülen metabolik asidoz ve hipokaleminin tedavisinde kullanılır. Ciddi asidoz durumlarında yüksek doz gerekmesine rağmen (120mEq) idrardaki sitrat miktarını düzeltebilme kapasitesindedir. Asidozdaki düzeltme ile birlikte idrar kalsiyumu da normal aralığa inmelidir. Çünkü renal tubuler asidoz hastalarda başlangıçta üriner pH yüksek ve pH değerindeki genel artış düşük seviyededir.

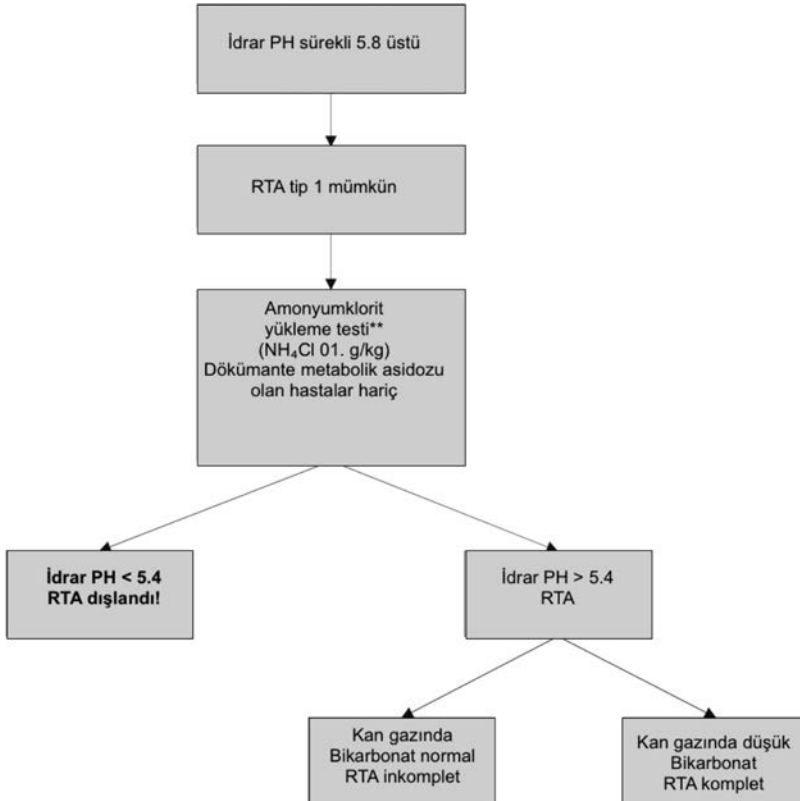
Potasyum sitrat tedavisi idrar kalsiyum oksalat saturasyonunda sürdürülebilir bir düşüklük sağlar(idrardaki kalsiyum ve kalsiyum sitrat kompleksini azaltır). Fosfatdaki ayrışmanın göreceli olarak az olması ve iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki azalma ile yeterince kompanse edilmesinden dolayı idrardaki kalsiyum fosfat saturasyonunda artış olmaz. Buna ek olarak, sitratın doğrudan etkisi ile kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat değerleri azalır.

Distal renal tubuler asidozlu çocuklardaki hedef dozu 3-4 mEq/kg gün olarak dozlara bölünmesi önerilmektedir.

Ürik asid taşları

Ürik asid taşları, protein ve purinden zengin beslenme ve fazla alkol tüketimi ile ilgilidir. Asidik idrar ile artan ürik asid atılımı, ürik asid taşlarının oluşumu için en önemli faktördür. Az sıvı alınması, düşük idrar volümü ve hiperürikozüri ürik asid taşlarının oluşumundaki diğer etkenlerdir. Amonyum konsantrasyonu yüksekliği, enfeksiyonlar, dehidrasyon, açlık, asitli yiyecek ve içecekler, laksatif kullanımı ürik asid taşı insidansını arttırmaktadır. Kronik diyare, miyeloproliferatif hastalıklar, obezite ve insülin direnci de ürik asid taşlarının oluşumunda rol oynamaktadır. Ürik asid kristallerinin çevresinde kalsiyum oksalatın heterojenik nükleasyonu ile

TABLO 3. RTA tanı algoritması



kalsiyum taşları oluşabilir. Ürik asit taşları medikal ajanlarla çözünebilen tek taş tipidir.

Gut diyatezi:

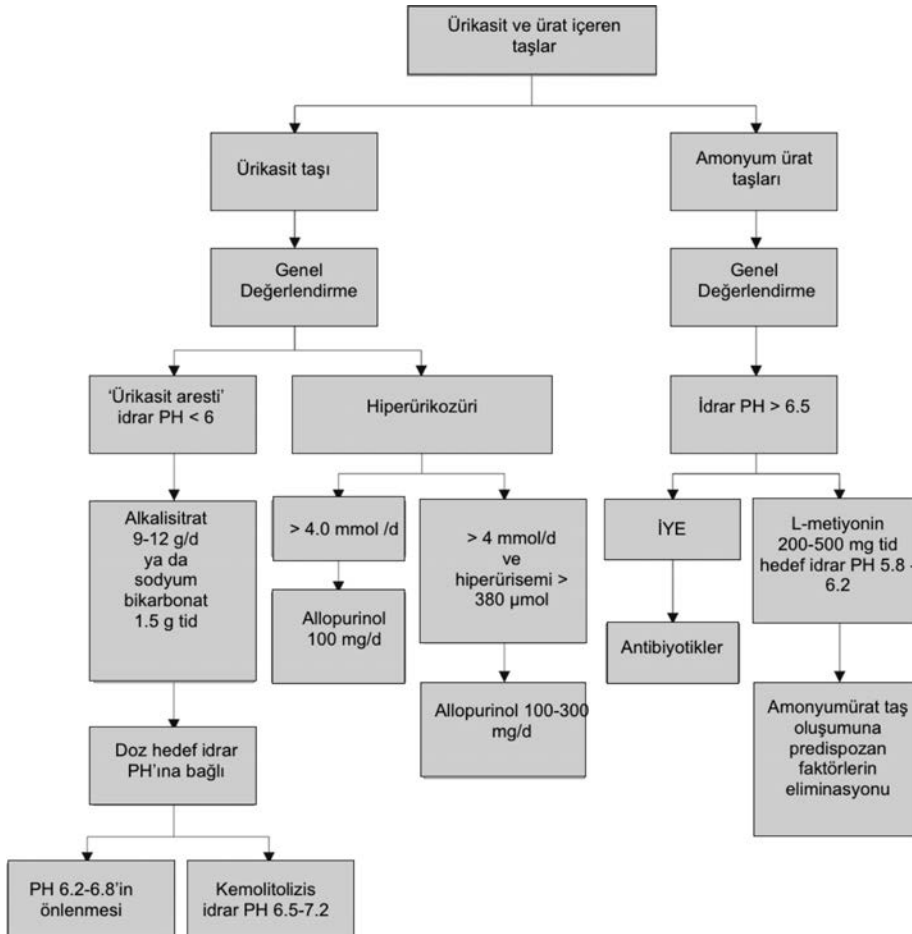
Gut hastalarının %20-40'ında ürik asit taşları görülmektedir. Gut tedavisinde ana amaç idrar pH'sını 5.5'in üzerine çıkarmaktır. Tercih edilen değer 6.0-6.5 arasındır. Geçmişte idrar alkalizasyonu sodyum bikarbonat veya sodyum ve potasyum alkali tedavilerinin kombinasyonu ile yapıldı. Sodyum alkali ürik asidin çözünmesine ve ürik asit taş oluşumunu engellemesine rağmen, kalsiyum içeren taşların oluşması ile birlikte bu tedavi komplike oldu. Potasyum sitrat ise bu tedaviye göre daha avantajlıdır.

Sadece alkalizasyon değil aynı zamanda kalsiyum taşları ile ilişkili komplikasyonlardan da korumaktadır. Potasyum sitrat dozu pH 6.5 seviyelerinde tutacak şekilde (30-60 mEq/gün olarak 2 veya 3 dozda) verilmelidir. pH değerini artırma girişimleri pH 7.0 üzerine çıkarmamalıdır. Aksi takdirde kalsiyum fosfat taşı oluşum riski artmaktadır. Eğer idrarda ürik asit değerinde artma olursa allopürinol (300 mg/gün) tedavisi başlanmalıdır.

Enfeksiyon taşları

Enfeksiyon taşları çocuklardaki üriner taşların yaklaşık %5'inden sorumludur. Ancak genç yaşlarda insidans %10'a kadar çıkabilir. Üreaz enzimini

TABLO 4. Ürik asit taş tedavi algoritmi (EAU 2016 guideline)



üreten bakteriler (Proteus, Klebsiella ve Pseudomonas) enfeksiyon taşlarının oluşumundan sorumludurlar. Üreaz enzimi, üreyi amonyak ve bikarbonata çevirerek idrar pH sınır artmasına neden olur. Bakteriyal üreaz enziminin aktivite artışı ve idrarda artan amonyum seviyesi sonucu alkalizasyon gelişir ve fosfatın çözünürlüğü azalır. Bunun sonucunda strüvit taşları oluşur. Koralliform-staghorn yapıda büyük ve kompleks taşlardır. Üç tipi vardır:

Strüvit(magnezyum amonyum fosfat)

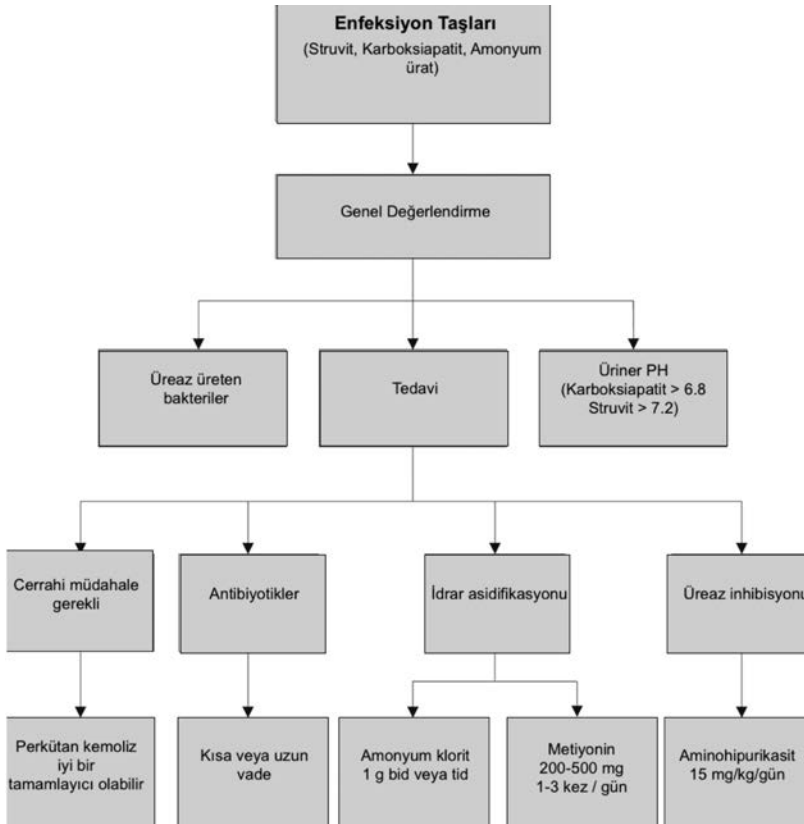
Karbonat apatit (magnezyum amonyum fosfat + kalsiyum)

Amonyum ürat

Strüvit taşlarının tedavisinde tercih edilen yöntem cerrahidir. Kompleks staghorn taşlarda perkutan nefrolitotripsi klavuzlarda birinci sırada

önerilen tedavi yöntemidir. Tekrarlayan strüvit taş oluşumunu engellemek için tüm enfekte materyalin çıkarılması esastır. Enfeksiyon taşlarının medikal tedavisinde taşların çözülmesinden daha önemli amaç tekrarlamasını önlemektir. Bu yüzden üreyi parçalayan bakterilerin uzun süre devam eden etkili tedavileri, sağlıklı mesane, iyi idrar drenajı ve baskılayıcı antibiyotikler ile sağlanmaktadır. Antibiyotikler idrar kültür antibiyogramdaki baskın bakteriye uygun seçilmelidir. Hastanın idrar ve alınan taş materyallerinin kültürleri daima benzer değildir. Tedavi süresince kültür steril olsa dahi toplayıcı sistemdeki rezidüel parçaların olduğu durumda kolonizasyonun da tekrarlayabileceği unutulmamalıdır. Kemoliz tedavisi strüvit taşlarının tedavisinde artık rutinde kullanılmaktadır.

TABLO 5. Enfeksiyon taşları tedavi algoritmi (EAU 2016 guideline)



Asetohidroksiamik asit üreaz inhibitörü olarak idrarda strüvit saturasyonunu azaltır ve bu yüzden taş oluşumunu engeller. Günde üç kez 250 mg'lık dozda yeni taş oluşumuna ve kronik üre parçalayan bakterilerin enfeksiyonlarına dolayısıyla yeni taş oluşumuna engel olur. Ancak sürekli Asetohidroksiamik asit tedavisi alan hastalardayan etkiler izlenmiştir. %15 inde derin ven trombozu gelişmektedir. En sık rapor edilen yan etkiler tromboemboli, tremor, baş ağrısı, çarpıntı, ödem, saç dökülmesi, döküntüler ve karın ağrısıdır. Bu yüzden cerrahi tedavi yapılamayacak hastalarda tercih edilmektedir.

Sistin taşları:

Sistin taşlarının ana nedeni sistinüridir. Çocuklardaki üriner taşların %2-6'sından sorumludur. Erişkinlerde ise nadiren görülür. Sistinüri otozomal resesif bir bozukluktur. Renal tubuller; sistin, ornitin, lizin ve arjinin absorpsiyon disfonksiyonu ile karakterizedir. Bu dört amino asit arasında sadece sistinin ürede çözünürlüğü düşüktür. Bu yüzden artmış sistin atılımına bağlı sistin taşları oluşur. Sistinin çözünürlüğü pH'a bağlıdır. İdrarda pH 7' den düşük olduğundan sistin çökmeye başlar. Sistin taşları yarı opak taşlar olarak bilinirler ve direkt üriner sistem grafilerinde saptanmaları zordur. Aynı zamanda yapıları gereği sert taşlardır. ESWL tedavisine dirençli taşlardır.

Düşük idrar dilüsyonu, yüksek protein alımı ve aşırı soyum tüketimi idrarda sistin atılımını artırmaktadır. Sistinürilerde ek patoloji olarak hipositratüri, hiperürikozüri, ve hiperkalsiüri görülebilmektedir. Ömür boyu takip gerektiren bir durumdur.

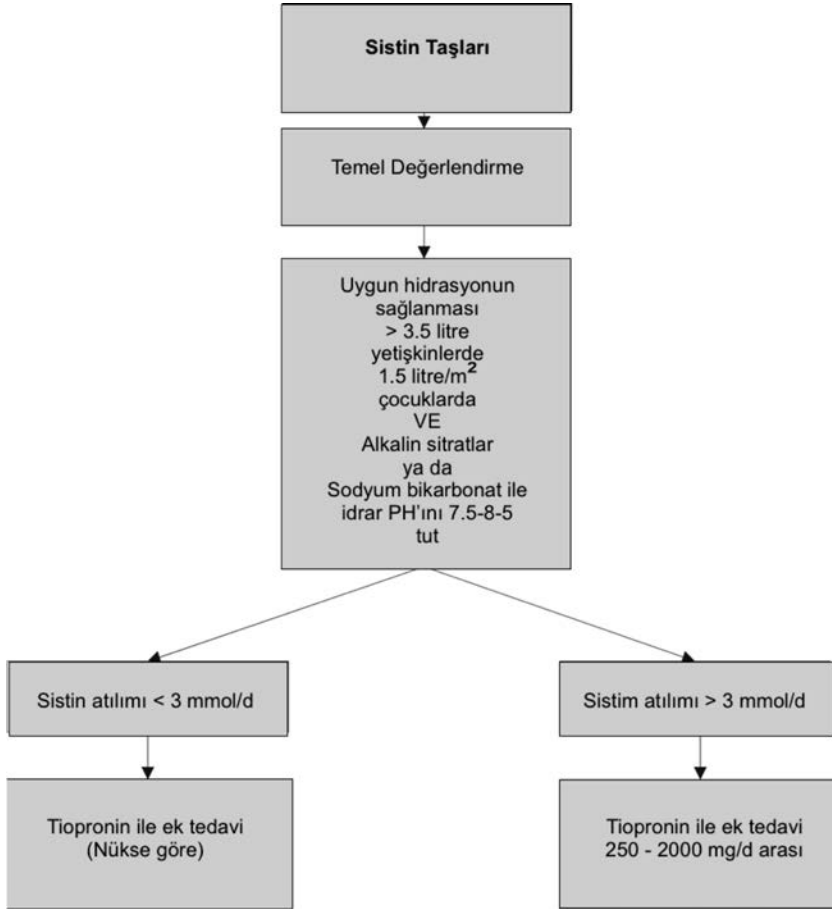
Sistinüri tedavisinde ana amaç idrar sistin konsantrasyonunu çözünebilir seviyelerin altına tutmaktır(200-300 mg/l). Başlangıç tedavisi olarak sıvı alımını artırıp günlük 2.5-3 litre idrar üretimini sağlamaktır. Bu miktardaki idrar; sistin konsantrasyonunu azaltır, konsantrasyon fraksiyonunda ve supersaturasyonda azalma sağlar. Diğer önerilen tedavi ise idrar pH'ını 6.5-7 seviyesinde tutacak şekilde potasyum sitrat tedavisi vermektir. Bu tedavi stratejisi çözünürlüğü artırıp kristal olu-

şumunu engellemektedir. İdrarın alkalizasyonu işimize yaramasına rağmen iki açıdan dikkat edilmeli ve sistin pKa'sının 8.3 olduğu hatırlanmalıdır. Birincisi idrar pH'sını bu kadar yüksek seviyelere çıkarmak gerçekçi bir hedef değildir. İkincisi pH değerlerinde bu derece yükselme kalsiyum fosfat taşı oluşum riskini artırmaktadır. Diyetle aşırı sodyum alımı idrarda sistin atılımına neden olduğundan, sodyum kısıtlaması sistin taşı olan hastaların tedavisinin önemli bir parçasıdır.

Koruyucu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda sıradaki tedavi sistinin çözülmesini artırmak için mixed disülfid (sistin-ilaç ve sistin-sistin) bağlarını çözen ajanların kullanımınıdır. Bu ajanlar alfa merkaptoprionilglisin (Thiola), D-penisilamin ve Kaptopril'dir. D-penisilamin 250 mg/gün olarak kullanılır. Orta derecede etkinliği olmasına rağmen nefrotik sendrom, dermatid ve pansitopeni yan etkileridir. Alfa merkaptoprionilglisin sülfidril grubu içermektedir. Bu grup sistin ile disülfid bağları oluşturmaktadır. Sistin moleküllerini bağlamada hafif azalmış etkinlik gösterse de D-penisilamine göre daha iyi tolere edilir. Bu yüzden klinik üstünlüğü olan bir ajandır. Asteni, gastrointestinal stres, yara, eklem yerlerinde akneler ve mental durum değişiklikleri görülen yan etkileridir. Doz olarak 100 mg günde iki defa olarak verilir. Amaç idradaki sistin konsantrasyonunu 250 mg/l'nin altına düşürmektir. Bir ACE inhibitörü olan Kaptopril disülfidril bağlarına sahip olduğundan dolayı sistin taşı tedavisinde kullanılmaktadır. Yan etkileri diğer ilaçlara göre düşüktür (halsizlik, hipotansiyon ve öksürük). Popülaritesi gittikçe artan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavinin uzun dönem sonuçları, etkinlikleri ve taş oluşumunu önlediğine dair net kanıtlar henüz bulunmamaktadır. Kaptopril 75-100 mg/gün dozunda önerilmektedir. Sistin taşlarının medikal tedavisi zordur. Tedavi seçeneklerini sıralamak zor olmasa da hastanın tedaviye uyumunu sağlamak sıklıkla güç olmaktadır. Hastalığın genetik doğasından dolayı genç yaşta başlayıp sürekli tekrarlayan taşlar ve parakimde kayıplar oluşmaktadır. Erkek cinsiyet, çok sayıda geçirilmiş taş cerrahisi ve nefrektomi, artmış serum kreatinin seviyeleri ilişkili anlamlı risk faktörleridir.

Uyumsuz tedavinin doğal sonuçlarına rağmen yapılan çalışmalar medikal tedavi ile istenen

TABLO 6. Sistin taş tedavi algoritmi (EAU 2016 guideline)



başarılarına ulaşılabildiğini göstermektedir. Burada hekimin becerisinden daha önemlisi hastanın kendisinin tedaviye uyumudur.

İlaça bağlı gelişen taşlar:

Bazı taşlar ilaçların suoversaturasyonu veya özel ajanlara etkisi sonucunda şekillenir. Taş oluşumuna neden olan ilaçlar aşağıda gösterilmiştir:

Taş oluşturan ilaçlar;
İndinavir
Efedrin
Triamteren
Magnezyum trisilikat antiasid
Trimetoprim sulfametaksazol

Taş oluşumunu tetikleyen ilaçlar;
Karbonik anhidraz inhibitörleri
Topiramet
Furosemid
Vitamin C
Vitamin D
Laksatifler

HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral tedavilerin özellikle indinavirin taş oluşumunu tetiklediği görülmüştür. Butaşlar oldukça yumuşaktır ve ESWL ile kolayca parçalanabilirler. Tanı sırasında zorluklar olabilir. Direkt üriner sistem grafinde görülmezler. Ancak BT'de tespit edilebilir. Kısa sürede aşırı sıvı alımıyla hastalar indinavir taşından kurtulurken bir

kısmında ise antiretroviral tedaviyi sonlandırmak veya farklı ajana geçmek gerekebilir.

Triamteren, potasyum tutucu antihipertansif ajanlar üriner sistemde kristalizasyon oluşturabilir. Bu sebeple tedavini sonlandırılması gerekebilir. Trimteren ve tiazidlerin hiperkalsiürik durumlarda birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri özellikle kalsiyum fosfat taşları ile ilişkilidir. İlaç kullanımı hücrede kronik asidoz yapar. Bu etki distal tubuler bölgede hiperkloremik asidoz, yüksek idrar pH'ı, çok düşük seviyede idrar sitrati ve hiperkalsiüriye neden olur. Tedavi sonlandırılıp potasyum sitrat replasmanı yapılır.

Topiramate dirençli epilepsi tedavisinde kullanılır ve tekrarlayan migren tipi baş ağrılarında ve kilo vermek için kullanılır. Bu ilaç dakarbonik anhidraz inhibitörleri etkisine benzer olarak metabolik asidoz, hipositratüri, hiperkalsiüri ve idrarda pH artışı yapabilir. Tedavisinde potasyum sitrat kullanılır.

Son olarak birçok çalışmada efedrin içeren ilaçların kullanımının taş oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir.

Amonyum ürat taşları:

Barsaklarla ilgili cerrahi operasyonlardan sonra (özellikle ileal diversiyonlar), inflamatuvar barsak hastalıkları, aşırı laksatif kullanımı ve malabsorbsiyonlardan kaynaklı amonyum ürat taşları gelişebilir. İdrarın alkali olduğu durumlarda (pH6.5 üzeri) amonyum ürat ve ürik asit düzeyi yükselerek kristaller oluşur. Tedavide idrar pH'sını 5.8-6.2 arasında tutmaya çalışılır. Sıvı alımı artırılır. Pürin kısıtlanır. L-methionin tedavisi başlanır.

Ksantin taşları:

Ksantin, guaninin deaminasyonu sonucu oluşan bir pürindir. İdrarda çözünürlüğü düşüktür. Ksantini ürik aside çeviren enzim ksantin dehidrogenaz enzimidir. Genetik olarak bu enzimin eksikliğinde ksantin taşları oluşur. Tedavide sıvı alımı artırılır. Pürin diyetle kısıtlanır. Ksantin taşı hastaların yapılan kan tahlillerinde ürik asit seviyesinin düşük olduğu görülür.

Kaynakça

1. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, Carini M, Caudarella R, Ferraro M, Gambaro G, Gelosa M, Guttilla A, Illiano E, Martino M, Meschi T, Messa P, Miano R, Napodano G, Nouvenne A, Rendina D, Rocco F, Rosa M, Sanseverino R, Salerno A, Spatafora S, Tasca A, Ticinesi A, Travaglini F, Trinchieri A, Vespasiani G, Zattoni F; CLU Working Group. Arch Ital Urol Androl. 2015 Jul 7;87(2):105-20. doi: 10.4081/aiua.2015.2.105. Review.
2. Gender differences in seasonal variation of urine stone risk factors. Parks JH, Barsky R, Coe FL. J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 1):384-8.
3. Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. Rodgers 1997; Urol Int. 1997;58(2):93-9.
4. Urinary composition and lithogenic risk in normal subjects following oligomineral versus bicarbonate-alkaline high calcium mineral water intake. Coen G, Sardella D, Barbera G, Ferrannini M, Comegna C, Ferrazzoli F, Dinnella A, D'Anello E, Simeoni P. Urol Int. 2001;67(1):49-53.
5. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. Seltzer MA¹, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. J Urol. 1996 Sep;156(3):907-9.
6. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. II. Studies on their mode of action in an artificial urine. Scurr DS, Robertson WG. J Urol. 1986 Jul;136(1):128-31
7. Int Urol Nephrol. 1999;31(3):271-6. The influence of a low protein diet in idiopathic hypercalciuria. Liatsikos EN¹, Barbalias GA.
8. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, Ridolo E, Guerra A, Allegri F, Novarini A, Borghi L. Kidney Int. 2004 Dec;66(6):2402-10.
9. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CY. J Urol. 1993 Aug;150(2 Pt 1):310-2.
10. Body size and 24-hour urine composition. Taylor EN, Curhan GC. Am J Kidney Dis. 2006 Dec;48(6):905-15.
11. Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences. Trinchieri A, Croppi E, Montanari E. Urolithiasis. 2017 Jun;45(3):271-278. doi: 10.1007/s00240-016-0908-3. Epub 2016 Aug 3.
12. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Int J Urol. 2013 Feb;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x. Epub 2012 Sep 30.

13. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats. O’Kell AL, Grant DC, Khan SR. *Urolithiasis*. 2017 Mar 30. doi: 10. 1007/s00240-017-0978-x. Review.
14. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Sep;12(9):519-33. doi: 10. 1038/nrneph. 2016. 101. Epub 2016 Jul 25. Review.
15. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. Gambaro G, Croppi E, Coe F, Lingeman J, Moe O, Worcester E, Buchholz N, Bushinsky D, Curhan GC, Ferraro PM, Fuster D, Goldfarb DS, Heilberg IP, Hess B, Lieske J, Marangella M, Milliner D, Preminger GM, Reis Santos JM, Sakhaee K, Sarica K, Siener R, Strazzullo P, Williams JC; Consensus Conference Group. *J Nephrol*. 2016 Dec;29(6):715-734. 2016 Jul 25.
16. Biochemical and dietary factors of uric acid stone formation. Trinchieri A, Montanari E. *Urolithiasis*. 2017 Feb 28. doi: 10. 1007/s00240-017-0965-2.
17. Crystallisation properties in stone forming and normal subjects’ urine diluted using a standardised procedure to match the composition of urine in the distal part of the distal tubule and the middle part of the collecting duct. Tiselius HG¹, Hallin A, Lindbäck B. *Urol Res*. 2001 Apr;29(2):75-82
18. Medical management of urinary calculi: up to date 2016. Marangella M¹. *Urologia*. 2016 Sep 26;83(3):110-123. doi: 10. 5301/uro. 5000180.
19. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, Jung HU, Lildal SK, Osther PJ. *Urolithiasis*. 2016 Feb;44(1):65-76. doi: 10. 1007/s00240-015-0841-x. 2015 Nov 27. Review.
20. Influence of drugs on urological diseases]. Thürmann PA. *Urologe A*. 2016 Mar;55(3):401-9; quiz 410-1. doi: 10. 1007/s00120-016-0040-6. Review. German.
21. Profile of the Ammonium Acid Urate Stone Former Based on a Large Contemporary Cohort. Lomas DJ, Jaeger CD, Krambeck AE. *Urology*. 2017 Apr;102:43-47. doi: 10. 1016/j. urology. 2016. 10.027. Epub 2016 Oct 24
22. Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition ISBN: 978-1-4557-7567-5; Part IX S1171-1196
23. EUA Guidelines 2016 Edition.

Retrograd İntrarenal Cerrahi

61

Hakan KILIÇARSLAN, Onur KAYGISIZ

Fleksible üreterorenoskop (fURS) ve Holmiyum YAG lazerin ürolojik taş hastalığında kullanıma girmesiyle böbrek taşına üreterorenoskopik yaklaşım tanımlanmıştır [1-3]. Son dönemde fleksible üreterorenoskoplar geniş çalışma kanalı, aktif defleksiyon, dijital yüksek görüntü kalitesi ile daha sık olarak böbrek taşlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Retrograd intrarenal cerrahi (RİRC) öncesi hasta değerlendirmesi, cerrahi tekniği doğru uygulamak, kullanılan cihazları bilmek ve hakim olmak, komplikasyonları bilmek, bunlardan kaçınmayı ve gerekirse tedaviyi bilmek başarı için anahtar rol oynamaktadır. Bu bölümde kısaca bu konulara değinilecektir.

Hasta değerlendirme

Retrograd intrarenal cerrahi (RİRC) 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 mortaliteden dördü ürosepsise bağlı olduğu bildirilmiştir [2]. Bu nedenle hikayede idrar yolu enfeksiyon varlığı dikkatle sorgulanmalıdır. Kanama diyatezi varlığı, antikoagülan 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/ Endüroloji derneği kılavuzunda taş tedavisinde SWL ile RİRS arasında karar vermede NKBT önermektedir [3]. Avrupa üroloji kılavuzunda 2 cm'nin altında şok dalga litotripsi ve endürolojik yaklaşımı ilk seçenek olarak önerilmektedir [4]. NKBT ile taş dansitesi ölçülmesi sonucu sert taşlarda (1000 HU üzeri) şok dalga litotripsi yerine RİRC öncelikle tercih edilebilir. NKBT ile ayrıca retrorenal kolon varlığını tespit edip RİRC sırasında karar değişikliği ile perkütan nefrolitotomiye geçilmesi durumunda kolon yaralanmasından kaçınmamızı sağlamaktadır. Bununla birlikte NKBT üriner sistem yapısı hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır, biz üriner sistemi değerlendirmede işlem öncesi komplikasyondan (kontrast alerjisi, yüksek radyasyona maruziyet) kaçınmak için kontrastlı görüntüleme tercih etmemekle birlikte ihtiyaç halinde peroperatif skopi altında retrograd ürografi ile yeterli bilgi sahibi olabiliyoruz.

Ameliyat öncesi kan sayımı, kanama zamanları, böbrek fonksiyon testlerini içeren serum biyokimya testleri, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü bakılmalıdır [3]. İşlem öncesi mutlaka negatif idrar kültürü sağlanmalıdır. Enfeksiyon taşlarında id-

rar kültürü negatifliği sağlanamayabilir, böyle bir durumda Enfeksiyon Hastalıklarının görüşünü de alarak antibiyotik baskısı altında cerrahi yapılmalıdır ve cerrahi sonrası duyarlı antibiyotik tedavisi devam etmelidir. RIRC öncesi negatif kültürde de profilaktik antibiyotik önerilmektedir, gram negatif ve gram pozitif üropatojenleri kapsayan antibiyotik seçilmelidir [3].

Cerrahi teknik:

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 [3]. URS ile veya gerektiğinde kılavuz tel üzerinden takılan açık uçlu üreter kateter aracılığıyla retrograd ürografi çekilerek üst sistem görüntülenir. Bizim uygulamamızda guide yerleştirme ve gerekirse retrograd görüntüleme esnasında süre kaybetmemek için sistoskopi yerine çift kanallı semirijid URS ile kılavuz ve güvenlik tellerini tek girişte yerleştiriyoruz. Sonrasında üreterin genişliğine ve taş boyutuna göre giriş kılıfı kullanılıp kullanılmayacağına karar verilir. Eğer kullanılmasına karar verildiyse kılavuz telin üzerinden giriş kılıfı yerleştirdikten sonra fleksible üreterorenoskopi ile üst sisteme ulaşılır. Eğer giriş kılıfı kullanılmayacaksa fURS cihazı kılavuz tel üzerinden ilerletilir, üreter orifisinden geçerken 180 derecelik rotasyon hareketiyle kılavuz tel fURS cihazının uç kısmının distalinden proksimaline getirilir ve üretere geçiş sağlanır. Renal sisteme ulaştıktan sonra kılavuz tel çekilir ancak güvenlik teli vaka sonuna kadar tutulur. Güvenlik teli olarak double j (D/J) stent teli kullanılabilir. Taşa müdahalede lazer litotriptör ile birlikte gerektiğinde basket kateter kullanılabilir. İşlem sonunda hasta yaşına ve boyuna uygun D/J stent takılabilir.

Retrograd İntrarenal Cerrahide kullanılan cihazlar

- Sistoskop veya semi-rigid üreterorenoskop
- Fleksible üreterorenoskop

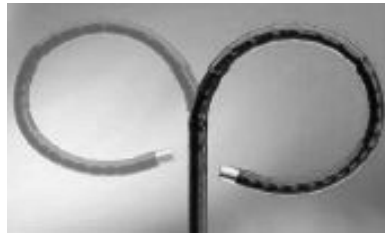
- Lazer litotriptör
- Kılavuz tel, D/J stent teli
- Giriş kılıfı
- Basket kateter
- D/J stenti

Fleksible Üreterorenoskop

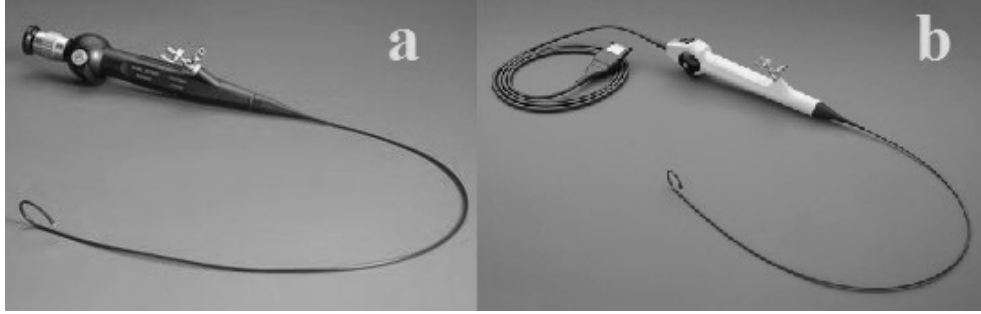
Üreterorenoskopta ilk kısıtlı defleksiyon sağlanmasının 1971'de tanımlanmasından ancak 16 yıl sonra Bangley ve ark daha çok tanınan işlem olarak ilk geniş serilerini sundular [5, 6]. İlk yıllardaki emekleme döneminden sonra son 25 yıl içinde fURS cihazının incelenmesiyle birlikte çalışma kanalı eklenmesi, artmış aktif defleksiyon, irigasyon kanalının olması ve daha geniş açılı daha iyi görüntülerin elde edilmesi ile daha çok endikasyonla kullanımı yaygınlaşmıştır.

Günümüzde çeşitli çaplarda ve değişik defleksiyon kabiliyetli fURS cihazları mevcuttur. Tek lümenli modern fURS cihazlarında çalışma kanalı çapı 3.6mm'dir [7]. Yeni nesil cihazlarda defleksiyon 270 dereceye kadar olmakla birlikte lazer fiberinin bulunması defleksiyon miktarını azaltmaktadır [7] (Resim 1). 200 µm lazer fiberi en az defleksiyon kaybına neden olur [8]. Alt kalikse ulaşırken aktif defleksiyona ek olarak pasif defleksiyon ile maksimum defleksiyona ulaşılır. Pasif defleksiyon fURS cihazının aktif kısım proksimalinin pelvise dayandırılmasıyla elde edilir.

Fiber demetli fURS cihazlarında artan fiber sayısı görüntü kalitesi artırmakla birlikte hiçbir zaman lens sistemi (dijital veya video) ile edilen görüntü kalitesine ulaşamamaktadır [9] (Resim 2). Ayrıca fiber demetleri defleksiyon hareketi-



Resim 1. Fleksible üreterorenoskopun aktif kısım defleksiyonu



Resim 2. Fleksible Üreterorenoskop (a. Fiber, b. Dijital)

ni sınırlamakla birlikte aşırı defleksiyonda zarar görebilmektedir. Fiberlerin zarar görmesi de görüntüde piksel kaybına neden olur. Görüntü kalitesini iyileştirme ve defleksiyonu arttırmak için uç kısmına yonga (chip on tip) yerleştirilen dijital FURS cihazları geliştirilmiştir. Dijital endoskoplarda uç kısımda optik lensler, CCD yongası içeren minyatür bir kamera mevcuttur [9]. Bu sistemde lensler elektromanyetik mikro sürücülerle hızla hareket ettirilmektedir, böylece hızlı odaklama ve zumlama yapılabilir [9]. İlk dijital FURS cihazı Olympus firması tarafından 2007 yılında kullanıma girmiştir [7]. Dijital FURS cihazlarında fiberlerden farklı olarak petek görüntüsü olmadan daha geniş açılı net görüntü elde edilmektedir. Bununla birlikte ilk dijital FURS cihazlarının çapı fiber FURS cihazlara göre 1,5 kat geniş idi [7]. FURS cihazının geniş çaplı olması dar üreterlerden geçişte ve infundibulumu dar kalikslerden geçişte zorluğa neden olmaktadır [7]. Günümüzde dijital FURS cihazlarda Karl Storz Flex-Xc gövde çapı 8.5 (French) Fr ile en dar iken uç kısmı en dar ise 6.0 Fr ile Wolf Cobra'dır, bu FURS'un gövde genişliği ise 9.9Fr'dir. Ayrıca Wolf Cobra ilk çift çalışma kanalı olan FURS'tur. Bu cihazda 230 µm laser fiber ile 1.5 Fr basket kateter aynı anda kullanılabilir ayrıca çift kanal olması sıvı akımını sağlayarak görüntü kalitesine katkı sağlamaktadır. Gyrus-ACMI DUR-8 Elite'nin ise dual defleksiyon özelliği vardır. Ayrıca Stryker firmasının da dijital FURS cihazı bulunmaktadır.

FURS cihazı ile böbrek taşı tedavisinde cihazın ömrü ameliyat maliyetinin önemli kısmını oluştur-

maktadır. Yeni cihazlarda ve deneyimli cerrahlar tarafından kullanılması durumunda ilk tamire kadar geçen süre daha uzundur. FURS cihazında bozukluk defleksiyon kaybı, dış kılıfta delik oluşması, buna bağlı sıvı girmesi, görüntüde bozulma, fiber aletlerde pixel kaybı şeklindedir. Tamire veya değiştirmeye kadar geçen süreyi uzatmak için bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Kullanma süresiyle orantılı olarak FURS cihazının defleksiyon kabiliyeti azalmaktadır. 40. kullanım sonrası defleksiyon kaybı belirgin artmaktadır, ventral defleksiyonda %23 olan kayıp dorsalde %50'ye ulaşmaktadır [10]. Dar açılı alt kaliks taşlarında aşırı defleksiyon yapmak yerine basket kateter ile taşın üst kalikse veya pelvise alınması cihazı korumada yardımcı olacaktır. Bunun yanında bu cerrahiye başlandığında yapılmaması gereken önemli husus FURS cihazının içinde lazerin çalıştırılmasıdır ve çalıştırıldığında direk termal hasar ile görüntü kaybına neden olur, bunu engellemek için lazer fiberi koruyucu kılıfını görecekle 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 problemleri FURS cihazının tamir fiyatını yaklaşık yarı yarıya azaltmakla birlikte toplam harcama azalmamaktadır [11]. Yine lazer probunun yerleştirilmesi ve kullanımı sırasında oluşabilecek zararlar için lazer kılıfı geliştirilmiştir [12]. Bu kılıf, lazer girişi sırasında uygulanan gerekli kuvveti azaltarak girişe bağlı mekanik hasarı azaltırken defleksiyon ve sıvı akı-

minı da azaltmaktadır ve ayrıca lazerin enerji zararını engelleyememektedir, bu nedenlerle yaygın kullanıma girmemiştir [13]. Temizleme esnasında kanalın içine pompa ile üreticinin önerdiği basınçta hava verilerek delikler tespit edilebilir ve erken fark edilen deliklerin minör tamirlerle düzeltilmesi maliyeti de azaltmaktadır [14].

Dijital FURS cihazları daha uzun ömürlü olmakla birlikte, kullanımda dikkat edilmesi gereken kurallar vardır. Her işlem öncesi defleksiyon ve görüntü kalitesi ile birlikte cihazın kontrolü, lazerin cihazın ucu düzken yerleştirilmesi, maksimum defleksiyonda lazerin kullanılmaması, uzun süre maksimum defleksiyondan kaçınmak, alt pol taşlarının basket ile üst kalikse yer değiştirilip kırılması, yüksek lazer enerjisinden kaçınılması önerilmektedir [15].

Lazer Litotriptörler

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 [16]. Holmium:Yttrium-Aluminum-Garnet (Holmiyum- YAG) lazer, klinik kullanıma girmesiyle taş kırmada altın standart olmuştur. Taş tiplerinden bağımsız yüksek etkinlik ve fiber çapından bağımsız güç uygulaması ile FURS cihazı ile taş tedavisinde çok önemli yer almıştır [17]. Holmiyum-YAG lazerin dalga boyu suyun absorpsiyon pik boyuna çok yakındır, bu nedenle su içinde olan taşa da dokuda da kullanılabilir [17]. Mukozaya direk temasta penetrasyon derinliği 300-400 nm'dir [17]. Taşın üzerine etkisi diğer lazer türlerinden farklı olarak fotomekanikten çok fototermaldir [17]. Bu da taş migrasyonuna neden olmadan taşın parçalara ayrılması yerine ufaltmasını sağlamaktadır.

Yeni geliştirilen Thulium fiber lazerin (TFL) dalga boyu uygulama alanına göre ayarlanabilmektedir. Suya yakın dalga boyu taş kırmada kullanılabilir, ayrıca standart silikon lazer iletim fiberleri ile kullanılabilmesi FURS cihazı ile kullanımına olanak sağlamaktadır [17]. Kullanımı sırasında oluşan yüksek ısı nedeniyle yüksek enerjide artmış sıvı irigasyon gerekliliği gibi kısıtlayıcı yönü yanında



Resim 3. Değişik çaplarda lazer fiber uçları

yüksek vuru hızı, yüksek güç dansitesi ile alternatif olarak sunulmaktadır [18]. Altın standart olan Holmiyum-YAG lazer karşısındaki yeri ancak klinik çalışmalarla ortaya konacaktır.

Lazer ile litotripside amaç taşı parçalamak yerine toz haline getirmektir, özellikle yumuşak taşlarda boyama (painting) tekniği tercih edilir [19]. Bu teknikte 0.5 Joule'dan (J) başlayarak taşın sertliğine göre taş kırılmadan toz haline gelecek şekilde gücü ayarlanır ve lazer fiberi bir noktada sabit durmadan taşın üzerinde fırça ile boya yapar gibi gezdirilmelidir. Yeni tip cihazların bazı modellerinde lazer yüksek enerjide de parçalamadan toz haline getirebilmektedir. İkinci yöntem daha çok sert taşlarda tercih edilen delme yöntemidir [19]. Bu yöntemde taşın bir tarafından başlayıp hat boyunca delerek ilerlenir, ancak taşın orta noktasından girip fiberi taşa saplamaktan kaçınmak gerekir. Taş kırmada önerilen üçüncü yöntem ise fragmante taşlarda uygulanan patlamış mısır (popcorn) yöntemidir [19]. Bu yöntemde yığın halinde duran taşların üzerine prob sabit tutularak lazer uygulanır, küçük ve hafif parçalara yükselirken daha büyük parçalar kırılır. Tanımlanan bu üç yöntemin yanında lazer ile hareket ettiği için tam kırılmayan küçük fragmanlarda lazer gücü 0.3 J'a indirilerek 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 [20].

Giriş Kılıfı

Giriş kılıfı sistemdeki basıncı düşürerek, daha iyi akım sağlar ve görüntüyü iyileştirir. Giriş kılıfı kul-



Resim 4. Giriş kılıfları

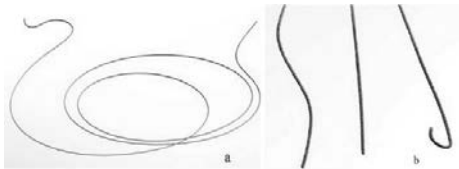
lanımı ve çapı için karar vermede hastanın yaşı, kullanılan FURS cihazının çapı, üreter çapı, üreterde darlık varlığı gözönüne alınmalıdır. Daha geniş çaplı giriş kılıfı intrapelvik basıncı düşürmede daha etkindir [21]. 7.5 F FURS cihazı kullanıldığında 12/14F giriş kılıfının intrapelvik basıncı düşürmede ideal olduğu ve 10/12F'den üstün, 14/16 F ile benzer olduğu gösterilmiştir. 10F giriş kılıfının ancak ince fURS cihazlarında uygundur [22] (Resim 4). Çeşitli firmaların üreteral giriş kılıfı vardır. Çeşitli giriş kılıflarından Cook (Cook Medical, Indianapolis, IN) kılıfları en az travmatik olanıdır [23]. Kılıflarla ilgili çalışmaların deneysel olması nedeniyle geniş çaplı üreter kateterlerinin uzun süreli vakalarda üreter kanlanmasına etkileyerek neden olabileceği darlık insidansı açısından prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Çocuk hastalarda da retrospektif çalışmada kılıf kullanımında intraoperatif komplikasyon gelişiminin anlamlı fazla olduğu ancak uzun dönemde üreter darlığı insidansını arttırmadığı ve taşsızlık oranını anlamlı

arttırmadığı bildirildi [24]. Kılıf kullanımı kararı deneyime, vaka durumuna göre verilmelidir.

Kılavuz Tel

Kılavuz tel olarak 0.035" çapında hidrofilik kılavuz teller tercih edilir (Resim 5). Değişik tipte ve markada hidrofilik kılavuz tel mevcuttur. Bunlardan Glidewire (Boston Scientific, Natick, MA) en az potansiyel perforasyon riskiyle birlikte daha az kaygan olanıdır [25]. Glidewire ve EZ Glider (Gyrus ACMI, Southborough, MA) obstrüksiyonu geçmede en az uç kuvvetine ihtiyaç duyar. Hibrid kılavuz teller de ise darlığı geçerken perforasyona neden olmayan hidrofilik uç ile birlikte üzerindeki cihazı taşıyarak king oluşmasına izin vermeyen sert gövdeden oluşmaktadır. Hibrid tellerden Amplatz SuperStiff tel (Boston Scientific, Natick, MA) üreteral giriş kılıfı ve fURS cihazı yerleştirmede bu tip teller içinden en uygun olarak gözükmektedir [26] (Resim 5b).

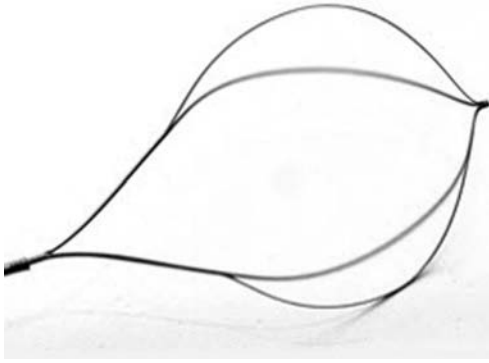
İşlem sırasında güvenlik amaçlı vakanın sonuna kadar duracak güvenlik teli olarak maliyeti çok daha düşük olan D/J stent teli tercih edilebilir.



Resim 5. a. Sensör nitinol kılavuz teli, b. Amplatz Superstiff tel

Basket Kateter

Böbrek alt pol taşlarında basket kateter kullanılması lazer probu ile defleksiyon kaybı nedeniyle ulaşılamayan taşlara ulaşarak uygun lokalizasyona yer değiştirilmesini sağlayarak hem başarıyı artırır, hem de cihaz ömrünü kısaltan uzun süreli defleksiyondan korunmayı sağlar. FURS cihazında



Resim 6. Nitinol basket kateter uç kısmı

kullanılan basket kateterler uçsuzdur (Resim 6). Uçsuz (tipless) kateterler daha hızlı hedeflenen basket çapına ulaşırlar [27] ve görüş alanı dışında uç kısmının mukozayı tutması ve zarar vermesi daha zordur. Ayrıca kılıfsız olması aktif defleksiyonda 15-20 derece artma ve 2 ila 30 kat sıvı geçişine izin vermektedir [28]. Son dönemde giderek daha küçük çaplı basket kateterler kullanıma girmiştir, çap azaldıkça hareket kabiliyeti artmakla birlikte cihazın dayanıklılığı azalmaktadır [29]. 1.5 Fr cihaz kullanımı irigasyonu %62. 24 azaltırken 3.0 Fr’te %99.1 azalır [20]. Ayrıca 1.5 ile 2.4 Fr arasındaki çaptaki basket kateterlerde maksimum defleksiyon açısı etkilenmemektedir [20].

Son dönemde çıkan iki lümenli FURS cihazları basket içine alınan taş lazer litotriptör ile kırmayı cesaretlendirebilir ancak basket katetere lazerin teması görünmeyen yerde perforasyona neden olabileceği için kontrendikedir [30].

Double J stent

FURS cihazı ile böbrek taşı tedavisi sonrasında D/J stent uygulanmasında fragmanete olan taşların dökülmesi ve ağrının daha az olması hedeflenir. Stentli hastalarda daha az ağrı olur ve ağrı için medikasyon ihtiyacında belirgin azalma saptanmıştır [31]. Ayrıca bizim serimizde de işlem sonrası D/J stent uygulaması 3. ay taşsızlık için bağımsız değişkendi [32]. Bu nedenlerle işlem sonrası D/J stent uygulaması taşsızlık ve hayat kalitesi açısından önermekteyiz.

Fleksible Üreterorenoskopi için Robot:

İlk fURS cihazı için robot kullanımı 2008 yılında tanımlandı [33]. Kardiak elektrofizyolojik uygulamalar için geliştirilen ve FURS için yazılımı güncellenmiş cihaz kullanılan deneysel çalışmada harekette artış, ergonomide iyileşme, aletin stabilitesinde potansiyel faydalar bildirildi [33]. Aynı cihazın 18 hastalık ilk kontrol vakasız klinik çalışmasında cerraha rahatlık sağlayan güvenli bir yöntem olduğunu gösterdiler [34].

Ülkemizde fURS cihazı için geliştirilen İbni Sina (Roboflex Avicenna) isimli robotun ilk sonuçları 2014 yılında yayınlandı [35]. Bu çalışma ergonomik, güvenli bir cerrahi sağladığı bildirildi [35]. Robot yardımcı üreterorenoskopik böbrek taş cerrahisinin yerini saptamak için kontrol gruplu taşsızlık, komplikasyon oranları yanında hayat kalitesi ve maliyet hesaplamasının da yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Retrograd İntrarenal Cerrahi endikasyonları:

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 [3, 4]. Avrupa Üroloji derneği Kılavuzunda 1 cm’den küçük böbrek taşlarında ve 1 ile 2 cm arasındaki alt pol dışı taşlarda RİRC SWL ile birlikte ilk seçenek olarak önermektedir [4]. Bu taş grubunda NKBT ile taş sertliğini belirlemek iki tedavi modalitesi arasında tercihte yol gösterici olacaktır [3].

Böbrek taşlarında RİRC perkutan nefrolitotomiye (PCNL) göre daha az invaziv bir tedavi yöntemidir. De va ark. 2 randomize, 8 nonrandomize çalışmayı dahil ettikleri metanalizlerinde PCNL’nin RİRC’e göre taşsızlık oranının fazla olduğunu, bununla birlikte komplikasyon oranının, hemoglobin düşüşünün ve hastanede kalışın da daha fazla olduğunu bildirdiler[36]. Ayrıca subgrup

analizinde RIRC yapılan hastalar eğer mini PCNL veya mikro PCNL yapılan hastalarla karşılaştırılsa taşsızlık oranının daha düşük olduğunu saptadılar [36]. RIRC seçilmiş hastalarda daha düşük komplikasyon ve morbidite ile ve daha iyi taşsızlık sonucuyla mini ve mikro PCNL'den üstündür.

İlk serilerde çoklu taş, 15mm üzerinde taş varlığı başarı şansını düşürdüğü belirtilirken cihazların gelişimi ve tecrübe artışıyla birlikte literatürde RIRC ile daha büyük böbrek taşlarında başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Grasso ve ark. 2 cm'den büyük böbrek taşına RIRC uyguladıkları ilk serilerinde bile başarı oranının ilk seansta %76 iken, ikinci seansta %90'a çıktığını bildirdiler [37]. RIRC ile büyük böbrek taşlarının taşın sertliği tekrar tedavi oranını etkilediği bildirilmiştir. El Hamed ve ark. 2 il 3 cm arasında olan böbrek taşlarında NKBT'de taş dansitesinin 1000 HU üzerinde olmasını artan tekrar tedavi oranıyla ilişkili buldular [38]. Bununla birlikte daha güçlü lazer cihazlarının kullanıma girmesiyle daha büyük taşlar daha kısa sürede etkin olarak kırılabilir.

Alt kaliks taşlarında RIRC defleksiyonunu lazer probunun sınırlandırması, taşa yaklaşımı zorlaştırmaktadır. Grasso ve Ficazzola'nın 2 cm üzeri alt pol taşları üzerine ilk serilerinde taşsızlık oranının %65 olduğunu bildirdiler [39] ancak yeni serilerde gelişen teknoloji ve artan deneyim ile 2cm'den büyük taşlarda taşsızlık oranı %83'e çıkmıştır [40]. Alt pol taşlarında kaliks yapısı başarı oranını etkiler. Grasso ve Ficazzola uzun infundibulumun başarı oranını düşürdüğünü belirtirken[39], alt kaliks taşlarında kaliks boynu açısının 70° altında, infundibulum uzunluğunun 3 mm üzerinde, genişliğinin 3 mm altında olmasının başarıyı etkisini incelediğimiz 36 hastalık serimizde sadece kaliks genişliği taşsızlık ile ilişkili saptanmıştı [41]. Donaldson ve ark. metanalizde RIRC'nin SWL ile karşılaştırılmasında, özellikle 1 ile 2 cm arasında böbrek alt pol taşlarında daha yüksek taşsızlık oranı olduğunu bildirdiler [42], bununla birlikte alt pol taşlarında RIRS ile PCNL'yi karşılaştıran prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezitenin perkütan nefrolitotominin başarısına olumsuz etkisi literatürde bildirilmektedir. Fuller ve ark. 3, 709 hasta sayılı yeni serilerinde

obezlerde PCNL'de başarı oranının düştüğünü, ikincil tedavi gerekliliğinin ve balon dilatatör kullanımının arttığını bildirdiler [43]. Ayrıca bu hastalarda var olan ek komorbiditeler daha az invaziv olan RIRC'î ön plana çıkarmaktadır. Wheat ve ark. vücut kitle indeksi (VKİ) 35 kg/m² üzerinde olan ve taş çapı 2 cm üzerinde olan 9 hastalık serilerinde 21 işlemde sadece %33 taşsızlık bildirdiler [44]. Bu kontrol grupsuz çalışmada ortalama VKİ 47.8 kg/m² olması, ortalama taş boyutu 3. 8 cm olması, hastaların altısında staghorn taş varlığı ve tedavi sonrası ortalama taş boyutunun 3.3 cm azalması morbid obezitenin mi yoksa taş boyutunun mu başarısızlığın nedeni olduğu belirlemede zorluk oluşturmaktadır [44]. Ayrıca yazarlar morbiditesi yüksek olan bu grup hastada RIRC'in iyi bir seçenek olduğunu bildirdiler [44]. Çaşkurlu ve ark. 'nın yeni çalışmalarında VKİ 30 kg/m² üzerinde olan hastalarda başarı ve komplikasyon oranlarının VKİ düşük olan hastalarla benzer olduğunu bildirdiler [45]. Obez hastalarda da RIRC güvenle uygulanabilir bir seçenek olarak gözükmektedir.

Amerikan Üroloji Derneği/ Endoüroloji derneği kılavuzu toplam taş yükü 2 cm'nin altında olan çocuk hastalarda SWL veya RIRC'î ilk basamak tedavi olarak önermektedir [3]. **Çocuklarda** küçük ureter kalibrasyonu klinik zorluk oluşturmaktadır. Başarılı bir müdahale için öncelikle böbreğe girişin sağlanması gerekmektedir. Kim ve ark. serilerinde çocuklarda RIRC işlemi sırasında retrograd girişimle böbreğe ulaşmanın sadece hastaların %57'sinde mümkün olduğunu bildirdiler [46]. Bu seride 1-2 haftalık double-j uygulaması sonrası yapılan RIRC'de tama yakın taşsızlık saptandı [46]. Miernik ve ark. böbreğe ulaşmayı kolaylaştırmak için RIRC öncesi double j veya ureter kateteri uygulamayı önermişlerdir [47]. Bununla birlikte Amerikan Üroloji Derneği/ Endoüroloji derneği kılavuzu ureter taşlarında ureterorenoskopik işlem öncesi rutin olarak D/J stent uygulamasını önermemektedir [3], böbrek taşı ile ilgili öneri olamamkla birlikte böbrek taşı içinde benzer yaklaşım uygun olacaktır.

Geçirilmiş açık böbrek cerrahisi cerrahiye bağlı ikincil darlıklar, pelvikalisijel yapıdaki bozulmalara bağlı olarak RIRC açısından potansiyel

zorluk yaratabilir. Osman ve ark. açık cerrahi sonrası RIRC ile böbrek taşı tedavisi uygulanan 53 hastalık serilerinde birinci ve ikinci seans sonrası başarı oranını sırasıyla %79.2 ve %92.4 olduğunu ve bir hastada belirgin kanama ve bir hastada üreteral perforasyon olmak üzere; iki hastada major komplikasyon bildirdiler[48]. Her ne kadar çalışmada kontrol grubu olmaması kesin karar vermeyi engelse de diğer serilerin verileri göz önüne alındığında başarı oranı benzer olmakla birlikte komplikasyon oranında hafif artışla, açık cerrahi sonrası da RIRC'nin iyi seçenek olduğunu düşündürmektedir.

RIRC yaklaşımda potansiyel engel olabilecek bir diğer faktör **böbrek anomalileridir**. Atış ve ark. atnalı böbrekli taş hastaların kapsayan 25 RIRC içeren serilerinde tek seansta başarı oranını %70, komplikasyon oranı hepsi minör olmak üzere %25 olarak bildirdiler [49]. Komplikasyonların 3 tanesi 24 saatte tedaviye cevap veren ateş, 2 tanesi transfüzyon ihtiyacı olmayan kanama olarak bildirildi [49]. Resorlu ve ark atnalı böbreğin RIRC başarısını etkilediğini multivaryant analizde gösterdiler, bununla birlikte univaryant analizde sınırda anlamlılık, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranıyla RIRC böbrek anomalilerinde güvenle uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilmelidir [50]. RIRC ayrıca izole böbrek rotasyon anomalili hastalarda da yüksek başarı ve güvenle uygulanabilir [51].

Spinal kord yaralanmalı hastalar mesanenin nörolojik bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla hiperrefleksi, dissinerji gelişmesi yüksek basınçlarla üst sistemi olumsuz etkiler. Bu hastalardaki hareket-sizlik hem taş oluşum riskini hem de solunum sistemi problemlerini arttırmaktadır. Bununla birlikte sık idrar yolu enfeksiyonları ve yaralanma seviyesine göre otonomik disrefleksi gelişme riski bu hastalara yapılacak üriner sisteme girişimleri özellikli kılar. Wolfe ve ark. spinal kord yaralanmalı 29 hastalık serilerinde, 67 URS işleminin 43 tanesi RIRC 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 disrefleksi, 1 hastada ölüm, bildirdiler [52]. Ayrıca beklenmedik şekilde inkomplet spinal kord yaralanması olanlarda daha yüksek komplikasyon olduğunu bildirdiler [54]. Madec ve ark. ise yeni serilerinde ciddi motor hasarlı nörojik hastalığı olan böbrek taşı için RIRC uygulanan 63 böbrek ünitesi içeren serilerinde hiçbir hastada ciddi komplikasyon bildirmedi [52]. Tepeler ve ark. ise spinal kord hasarı olan hastalarda yapılan 21 renal üniteyi içeren 27 URS vakasında 6 hastada komplikasyon geliştiğini ve bunlardan birinde ürosepsis, ikisinde ise solunum yetmezliği olduğunu bildirdiler [54]. %66.6 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 RIRC kabul edilebilir komplikasyon oranıyla etkin bir tedavi yöntemidir.

Koagulopatiler böbrek taş cerrahisinde ve SWL'de önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Bu hastalarda RIRC kullanımı potansiyel riskler barındırabilir. Bununla birlikte Christman ve ark. von Willebrand hastalığı olan 5 çocukluk serilerinde; 7 RIRC, 10 sistoskopi uygulamasında %100'lük taşsızlık oranı ve sadece 1 işlemde komplikasyon varlığıyla operasyon öncesi medikal tedavi ile RIRC'nin güvenli ve etkin bir yaklaşım olduğunu ortaya koydular [55]. Yine aktif antikoagulan kullanımı da böbrek taşına yaklaşımda önemli bir klinik sorundur. Turna ve ark. antikoagulanı ameliyat öncesi kesilemeyen 37 hastalık serilerinde, 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 RIRC antikoagulan devam etmek zorunda olan hastalarda ideal bir tedavi yöntemi olarak bildirdiler [56].

Komplikasyonlar

RIRC güvenle uygulanabilen düşük komplikasyon oranlı minimal invaziv bir cerrahi işlemdir. Soliter

böbrekteki taşlarda bile güvenle uygulanabilir [57].

%15.6'sında böbrek taşı, %9.6'sında böbrek ve üreter taşının beraber bulunduğu üreterorenoskopik cerrahi yapılan 11885 hastayı içeren prospektif CROES çalışmasında postoperatif komplikasyon oranı sadece %3.5 saptanmıştı [58]. Bu komplikasyonların büyük çoğunluğu Clavien grade 1 veya 2 (%2.8) komplikasyonlardı. En sık yan etki ateş (%1.8) idi, kan nakli %0.2 hastada gerekli oldu [60]. 5 hastada sepsis, akciğer embolizmi, kardiak, multipl organ yetmezliği, aritmiye bağlı mortalite geliştiği bildirildi [60]. Cindolo ve ark. 11 deneyimli endoüroloğun RIRC verilerini gözden geçirmelerini istedikleri çalışmalarında 6 mortalite bildirdiler [4]. Bu vakalardan bir tanesi anestezi induksiyonu sırasında gelişirken, bir tanesinde ise kanamaya bağlı mortalite bildirildi[4]. Kanamaya bağlı mortalite bildirilen hastanında kan kültüründe ESBL E. Coli üremesi mevcuttu[4]. Diğer dört hasta ise mortalite septik şoka bağlı idi. Bu dört hastanın hepsinde öncesinde idrar yolu enfeksiyonu atağı, aktif idrar yolu enfeksiyonu veya peroperatif saptanan tıkalı sistemde pürülan idrar mevcuttu [4]. Aktif enfeksiyonu olan hasta öncelikle mutlaka tedavi edilmelidir, peroperatif pürülan idrar geldiği tespit edilen hastada pürülan idrar ile dolu olan sistemin uzun süre yüksek basınç altında kalmasını engellemek için hemen D/J stent ve üretral sonda yerleştirilerek işlemi sonlandırmak doğru tercih olacaktır [5]. Ayrıca daha önce idrar yolu enfeksiyonu atağı geçiren hastalar ile negatif kültür ancak aktif antibiyotik kullanıldığına 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 almak kaçınılmamalıdır.

Akut komplikasyonların dışında hastaların %8.4'ü ilk 3 ayda flank ağrısı ve üreteral stent rahatsızlığı nedeniyle başvurmuştur [60]. RIRC korkulan uzun dönem komplikasyonu olan üreteral darlık büyük ihtimalle hastaların yüzde birinden azında görülür [59]. Dijital fURS'ler analoglara göre daha geniş çaplı olması komplikasyonlarda farklılığa

neden olur. Bach ve ark. 157 hastalık serilerinde dijital fURS'de daha çok üreteral kılıf kullanımı gerektiğini ve buna bağlı olarak 77 hastanın ikisinde üreteral perforasyon komplikasyonu görüldüğünü bildirdiler [60]. Bununla birlikte her iki çaptaki fURS'lerde taş cerrahisi içinde minimal morbiditesi ile ön plana çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Vorreuther R, Franzen W, Engelking R. Ultrathin flexible endoscopes for ureteroscopy. A preliminary experimental and clinical study. *Surg Endosc.* 1989;3(4):212-5.
2. Cindolo L, Castellan P, Scoffone CM, Cracco CM, Celia A, Paccaduscio A, et al. Mortality and flexible ureteroscopy: analysis of six cases. *World J Urol.* 2016 Mar;34(3):305-10. doi: 10.1007/s00345-015-1642-0. Epub 2015 Jul 26. Review.
3. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol.* 2016 Oct;196(4):1153-60. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.
4. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041. Epub 2015 Sep 4. Review.
5. Takayasu H, Aso Y, Takagi T, Go T. Clinical application of fiber-optic pyeloureteroscope. *Urol Int.* 1971;26(2):97-104.
6. Bagley DH, Huffman JL, Lyon ES. Flexible ureteropyeloscopy: diagnosis and treatment in the upper urinary tract. *J Urol.* 1987 Aug;138(2):280-5
7. Borofsky MS, Shah O. Advances in ureteroscopy. *Urol Clin North Am.* 2013 Feb;40(1):67-78.
8. Abdelshehid C, Ahlering MT, Chou D, Park HK, Basillote J, Lee D, et al. Comparison of flexible ureteroscopes: deflection, irrigant flow and optical characteristics. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):2017-21.
9. Schlegel S, Blase B, Brüggemann D, Bühs F, Dreyer R, Kelp M, et al. Endoscope with flexible Tip and Chip-on-the-Tip Camera. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China* (pp. 2111-2114).
10. Traxer O, Dubosq F, Jamali K, Gattegno B, Thibault P. New-generation flexible ureterorenoscopes are more durable than previous ones. *Urology.* 2006 Aug;68(2):276-9; discussion 280-1.
11. Chapman RA, Somani BK, Robertson A, Healy S, Kata SG. Decreasing cost of flexible ureterorenoscopy: single-use laser fiber cost analysis. *Urology.* 2014 May;83(5):1003-5.

12. Herrmann TR, Bach T, Imkamp F, Tezval H, Klot C, Jonas U, et al. FlexGuard: a new laser insertion sheath: functional aspects in ureterorenoscopy (URS). *World J Urol.* 2007 Jun;25(3):269-73.
13. Durak E, Hruby G, Mitchell R, Marruffo F, Abundez JO, et al. Evaluation of a protective laser sheath for application in flexible ureteroscopy. *J Endourol.* 2008 Jan;22(1):57-60.
14. Khan F, Mukhtar S, Marsh H, Anjum F, Madaan S, Dickinson IK, et al. Evaluation of the pressure leak test in increasing the lifespan of flexible ureteroscopes. *Int J Clin Pract.* 2013 Oct;67(10):1040-3.
15. Karaolides T, Bach C, Kachrilas S, Goyal A, Masood J, Buchholz N. Improving the durability of digital flexible ureteroscopes. *Urology.* 2013 Apr;81(4):717-22.
16. Alexander B, Fishman AI, Grasso M. Ureteroscopy and laser lithotripsy: technologic advancements. *World J Urol.* 2015 Feb;33(2):247-56.
17. Pierre SA, Albala DM. The future of lasers in urology. *World J Urol.* 2007 Jun;25(3):275-83. Epub 2007 Jun 14. Review.
18. Hardy LA, Wilson CR, Irby PB, Fried NM. Thulium fiber laser lithotripsy in an in vitro ureter model. *J Biomed Opt.* 2014 Dec;19(12):128001.
19. Desai MR, Ganpule A. Flexible ureterorenoscopy. *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):462-74.
20. Bach T, Geavlete B, Herrmann TR, Gross AJ. Working tools in flexible ureterorenoscopy—influence on flow and deflection: what does matter? *J Endourol.* 2008 Aug;22(8):1639-43.
21. Rehman J, Monga M, Landman J, Lee DI, Felfela T, Conradie MC, et al. Characterization of intrapelvic pressure during ureteropyeloscopy with ureteral access sheaths. *Urology.* 2003 Apr;61(4):713-8.
22. Monga M, Bodie J, Ercole B. Is there a role for small-diameter ureteral access sheaths? Impact on irrigant flow and intrapelvic pressures. *Urology.* 2004 Sep;64(3):439-41; discussion 441-2.
23. De S, Sarkissian C, Torricelli FC, Brown R, Monga M. New ureteral access sheaths: a double standard. *Urology.* 2015 Apr;85(4):757-63.
24. Wang HH, Huang L, Routh JC, Kokorowski P, Cilento BG Jr, Nelson CP. Use of the ureteral access sheath during ureteroscopy in children. *J Urol.* 2011 Oct;186(4 Suppl):1728-33.
25. Torricelli FC, De S, Sarkissian C, Monga M. Hydrophilic guidewires: evaluation and comparison of their properties and safety. *Urology.* 2013 Nov;82(5):1182-6.
26. Sarkissian C, Korman E, Hendlin K, Monga M. Systematic evaluation of hybrid guidewires: shaft stiffness, lubricity, and tip configuration. *Urology.* 2012 Mar;79(3):513-7.
27. Monga M, Hendlin K, Lee C, Anderson JK. Systematic evaluation of stone basket dimensions. *Urology.* 2004 Jun;63(6):1042-4.
28. Landman J, Monga M, El-Gabry EA, Rehman J, Lee DI, Bhayani S, et al. Bare naked baskets: ureteroscopy deflection and flow characteristics with intact and disassembled ureteroscopic nitinol stone baskets. *J Urol.* 2002 Jun;167(6):2377-9.
29. Netsch C, Herrera G, Gross AJ, Bach T. In vitro evaluation of nitinol stone retrieval baskets for flexible ureteroscopy. *J Endourol.* 2011 Jul;25(7):1217-20.
30. Wilson CR, Hardy LA, Irby PB, Fried NM. Collateral damage to the ureter and Nitinol stone baskets during thulium fiber laser lithotripsy. *Lasers Surg Med.* 2015 Apr 14.
31. Torricelli FC, De S, Hinck B, Noble M, Monga M. Flexible ureteroscopy with a ureteral access sheath: when to stent? *Urology.* 2014 Feb;83(2):278-81.
32. Kaygısız O, Kılıçarslan H, Coşkun B, Günseren Ö, Kordan Y. Böbrek taşlarının retrograd intrarenal cerrahi ile tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler. 11. Ulusal Endoüroloji Kongresi, Antalya, Türkiye S-065 23-26 Nisan 2015.
33. Desai MM, Aron M, Gill IS, Pascal-Haber G, Ukimura O, Kaouk JH, et al. Flexible robotic retrograde renoscopy: description of novel robotic device and preliminary laboratory experience. *Urology.* 2008 Jul;72(1):42-6.
34. Desai MM, Grover R, Aron M, Ganpule A, Joshi SS, Desai MR, Gill IS. Robotic flexible ureteroscopy for renal calculi: initial clinical experience. *J Urol.* 2011 Aug;186(2):563-8.
35. Saglam R, Muslumanoglu AY, Tokatlı Z, Çaşkurlu T, Sarica K, et al. A new robot for flexible ureteroscopy: development and early clinical results (IDEAL stage 1-2b). *Eur Urol.* 2014 Dec;66(6):1092-100.
36. De S, Autorino R, Kim FJ, Zargar H, Laydner H, Balsamo R, Torricelli FC, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015 Jan;67(1):125-37. doi: 10. 1016/j. eururo. 2014.07.003. Epub 2014 Jul 23. Review
37. Grasso M, Conlin M, Bagley D.O Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm. or greater upper urinary tract and minor Staghorn calculi. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):346-51.
38. El Hamed AMA, Elmoghazy H, Aldahshoury M, Riad A, Mostafa M, Farag F, et al. Single session vs two sessions of flexible 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 pro-

- ximal ureteral calculi. *BJU Int.* 2013 Mar;111(3 Pt B):E127-31
41. Kilicarslan H, Kaynak Y, Kordan Y, Kaygisiz O, Coskun B, Gunseren KO, et al. Unfavorable anatomical factors influencing the success of retrograde intrarenal surgery for lower pole renal calculi. *Urol J.* 2015 Apr 29;12(2):2065-8.
 42. Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam TB, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol.* 2015 Apr;67(4):612-6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.054. Review.
 43. Fuller A, Razvi H, Denstedt JD, Nott L, Pearle M, Cauda F, et al; CROES PCNL Study Group. The CROES percutaneous nephrolithotomy global study: the influence of body mass index on outcome. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):138-44
 44. Wheat JC, Roberts WW, Wolf JS Jr. Multi-session retrograde endoscopic lithotripsy of large renal calculi in obese patients. *Can J Urol.* 2009 Dec;16(6):4915-20.
 45. Caskurlu T, Atis G, Arikan O, Pelit ES, Kilic M, Gurbuz C. The impact of body mass index on the outcomes of retrograde intrarenal stone surgery. *Urology.* 2013 Mar;81(3):517-21.
 46. Kim SS, Kolon TF, Canter D, White M, Casale P. Pediatric flexible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. *J Urol.* 2008 Dec;180(6):2616-9
 47. Miernik A, Wilhelm K, Ardelt PU, Adams F, Kuehhas FE, Schoenthaler M. Standardized flexible ureteroscopic technique to improve stone-free rates. *Urology.* 2012 Dec;80(6):1198-202.
 48. Osman MM, Gamal WM, Gadelmoula MM, Safwat AS, Elgammal MA. Ureteroscopic retrograde intrarenal surgery after previous open renal stone surgery: initial experience. *Urol Res.* 2012 Aug;40(4):403-8.
 49. Atis G, Resorlu B, Gurbuz C, Arikan O, Ozyuvali E, Unsal A, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with horseshoe kidneys. *Urolithiasis.* 2013 Feb;41(1):79-83
 50. Resorlu B, Unsal A, Gulec H, Oztuna D. A new scoring system for predicting stone-free rate after retrograde intrarenal surgery: the "resorlu-unsal stone score". *Urology.* 2012 Sep;80(3):512-8
 51. Oğuz U, Balci M, Atis G, Bozkurt OF, Tuncel A, Halis F, et al. Retrograde intrarenal surgery in patients with isolated anomaly of kidney rotation. *Urolithiasis.* 2014 Apr;42(2):141-7. doi: 10.1007/s00240-013-0625-0.
 52. Wolfe T, Klausner AP, Goetz LL, King AB, Hudson T, Gater DR. Ureteroscopy with laser lithotripsy for urolithiasis in the spinal cord injury population. *Spinal Cord.* 2013 Feb;51(2):156-60.
 53. Madec FX, Suply E, Luyckx F, Nedelec M, Chowaniec Y, Branchereau J et al. Flexible ureterorenoscopy and laser lithotripsy for upper urinary tract stones in neurologic patients with severe motor disability. *Prog Urol.* 2017 May;27(6):369-374. doi: 10.1016/j.purol.2017.03.002. Epub 2017 Apr 1. French.
 54. Tepeler A, Sninsky BC, Nakada SY. Flexible ureteroscopic laser lithotripsy for upper urinary tract stone disease in patients with spinal cord injury. *Urolithiasis.* 2015 Nov;43(6):501-5. doi: 10.1007/s00240-015-0786-0.
 55. Christman MS, Ziemba J, Casale P. Flexible ureteroscopy in children with von Willebrand disease. *J Endourol.* 2012 Jul;26(7):783-6.
 56. Turna B, Stein RJ, Smaldone MC, Santos BR, Kefer JC, Jackman SV, et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium:YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1415-9.
 57. Knoll T, Jessen JP, Honeck P, Wendt-Nordahl G. Flexible ureterorenoscopy versus miniaturized PNL for solitary renal calculi of 10-30 mm size. *World J Urol.* 2011 Dec;29(6):755-9.
 58. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, Keeley F, Matsuda T, Pearle M, et al; CROES URS Study Group. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11, 885 patients. *J Endourol.* 2014 Feb;28(2):131-9. doi: 10.1089/end.2013.043
 59. Bagley DH. Expanding role of ureteroscopy and laser lithotripsy for treatment of proximal ureteral and intrarenal calculi. *Curr Opin Urol.* 2002 Jul;12(4):277-80.
 60. Bach C, Nesar S, Kumar P, Goyal A, Kachrilas S, Papatsoiris A, Masood J, Buchholz N. The new digital flexible ureteroscopes: 'size does matter'--increased ureteric access sheath use! *Urol Int.* 2012;89(4):408-11.

Ali ÜNSAL, Ural OĞUZ

Giriş

Değişen yaşam tarzı, diyet alışkanlıkları ve artan obezite gibi nedenlerle üriner sistem taş hastalığının sıklığı, tüm dünyada artmaktadır.^[1] Taş hastalığının prevalansını kadınlarda %3-6, erkeklerde %7-15 olarak bildirilirken, Türkiye'deki prevalansı %11.1 olarak bildirilmiştir. Ülkemiz özellikle çocukluk çağı taş hastalığı için dünyadaki endemik ülkeler arasında ilk sıralarda yer almaktadır.^[2-5]

Çocukluklardaki rekürrens riskinin yüksek olması cerrahları minimal invaziv tedavi alternatiflerine yönlendirmiştir. Infanttaki 24F lik dilatasyonun erişkindeki 72F dilatasyona karşılık gelmesi, bizleri standart 24-30F olan trakt dilatasyonunun azaltılmasına sevk etmiştir. Böylece minimal invaziv perütan nefrolitotomi (mini-PNL) kavramı tanımlanmıştır. Özellikle kanama riskinin azaldığının gösterilmesi ile mini-PNL uygulaması çocuklardan sonra erişkinlerde de yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.^[6,7]

Neden mini-PNL?

Teknoloji ile birlikte endourolojideki gelişmeler açık cerrahi yaklaşımını oldukça sınırlı hale getirirken, böbrek taşlarının tedavisinde antegrad (PNL) ya da retrograd yolla üriner sisteme ulaşılabilir, ya da ESWL, laparoskopi gibi diğer minimal invaziv yöntemlerle tedavi edilebiliyor.

Perkütan nefrolitotominin (PNL) etkinliği taş boyutundan kısmen etkilenirken ESWL ve Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRS) nin sonuçları taş boyutuyla ters orantılıdır. Bugün hala >2cm böbrek taşlarında PNL ilk tercih olarak önerilmektedir. <2 cm taşlarda ise taşın lokalizasyonu ve kompozisyonuna göre PNL uygulanabilir.^[6-9]

Standart PNL ameliyatında 24-30F dilatasyon yapılır. Mini-PNL, düşük dilatasyonlu PNL yi tarif etmesine karşın tanımı son zamanlarda standardize edilmeye çalışılmıştır. Çeşitli çalışmalarda 16F den 22F e kadar mini-PNL kabul eden yazarlar olmuştur.^[9-13] 2013 yılından itibaren EAU guideline ları, tanım kargaşasından da bahsederek, 18F e kadar olan dilatasyonları mini-PNL olarak kabul etmiştir.^[14] Ancak 2017 yılına gelindiğinde aynı kılavuzlar artık tanım kargaşasından bahsetmezken 22F'den düşük dilatasyonları mini-PNL olarak tanımlamıştır.^[6]

Mini-PNL prosedürünün yaygınlaşmış olmasına rağmen endikasyonları net olarak ortaya konulmamıştır. Bununla birlikte mini-PNL de aletlerin ve trakt dilatasyonunun küçültülmesi ile birlikte kanama oranları azalırken, standart PNL ye yakın taşsızlık oranları sağlanabilmiştir.^[15]

Resorlu ve ark., 1-3 cm arası böbrek taşı olan çocuklarda RIRS ile mini-PNL yi karşılaştırmış ve taşsızlık oranlarını sırasıyla %84.2 ve %85.8 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca mini-PNL grubunda (n:106) major komplikasyona rastlanmamıştır. Bu çalış-

mada dikkat çeken bir başka veri ise transfüzyon oranı 22F sheat yerleştirilen çocuklar da %8.7 ve 18F sheat yerleştirilenlerde %5.2 iken, 12F dilatasyon yapılanlarda hiç transfüzyon ihtiyacı olmamıştır.^[13] Guohua ve ark., 15-25 mm böbrek taşı olan infantlarda ESWL ile mini-PNL'yi karşılaştırmıştır. Bu boyuttaki taşlarda mini-PNL grubunda başarı oranları daha yüksek bulunurken (%96 ya %86.4), komplikasyon ve ikincil tedavi gereksinimleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.^[16] Yine başka bir çalışmada, yaklaşık 1-3 cm böbrek taşı olan okul öncesi çocuklarda 14F ve 16F dilatasyon yapılmış ve hiçbir hastada transfüzyon gereksinimi olmamıştır. Aynı çalışmada %85.2 başarı oranı bildirilmiştir.^[17] Akbulut ve ark. nin çalışmalarında <2 cm alt pol taşlarında RIRS ve mini-PNL (18F e kadar trakt dilatasyonu) karşılaştırılmış ve taşsızlık oranları sırasıyla %85.7 ve %90.3 olarak bildirilmiş, ancak kan transfüzyon gereksinimi belirtilmemiştir.^[18] Ayrıca anomalili böbreklerde ve obez hastalarda standart PNL ile benzer taşsızlık oranları bildirilmiştir.^[19,20]

Mini-PNL nin benzer taşsızlık oranlarıyla birlikte standart PNL ye en önemli üstünlüğü mortal bir komplikasyon olabilen kanama oranlarının belirgin azalmasıdır. Trakt dilatasyonları azaldıkça transfüzyon oranları da azalmıştır.^[15,21] Kapoor ve ark. çalışmalarında kanamayı azaltmak için gerekmedikçe 24F den fazla dilatasyon yapmamaı önermişlerdir.^[22] Bilen ve ark. kan transfüzyon oranının 20F ve 26F dilatasyon arasında benzer olduğunu, 14 F dilatasyon yapıldığında ise transfüzyon oranının anlamlı azaldığını göstermiştir.^[23]

Mini-PNL nin bir başka avantajı ise postop ağrının standart PNL ye göre daha az olmasıdır. Knoll ve ark. çalışmalarında özellikle tubeless uygulanan mini-PNL hastalarında postop ağrının standart PNL uygulananlara göre belirgin azaldığını göstermişlerdir.^[24]

Trakt çapının, kanama ve ağrı dışında böbrekte bırakacağı skar da diğer bir tartışma konusudur. Sağlanan renal aksesin önemli bir etkisi olmadığına dair çalışmalar olmakla birlikte, Moskovitz ve ark. böbreğin bölgesel fonksiyonlarını azalttığını göstermişlerdir.^[25-28] Ünsal ve ark. ise çalışmalarında böbreğin total fonksiyonuna etkisi olmadığını

bildirmiş ancak hastaların %12 sinde trakt yerinde skar tespit etmişlerdir.^[29] Bu veriler ışığında infanttaki 24 F lik bir dilatasyonun erişkinde 72 F e karşılık geldiği göz önüne alındığında, trakt çapını küçük tutmanın sadece çocuklarda değil, erişkindeki önemi de ortaya çıkmaktadır.

Mini PNL nin tek handikabı ise fragmanları daha küçük aletlerle daha küçük bir traktan toplamanın getireceği zaman kaybıdır. Trakt küçüldükçe ve taş boyutu arttıkça ameliyat süresi artacaktır. Dolayısıyla dilatasyonun derecesi, taşı rahat toplamamızı sağlayacak en büyük, böbreğe zarar vermeyecek en küçük düzeyde tutulmalıdır.

Cerrahi Teknik

PNL öğrenim eğrisinde en az 60 vaka yapmış olmak gerekli iken 115 vakadan sonra sonuçların mükemmel olduğu bildirilmiştir.^[30,31] Çocuklarda PNL işlemine başlamadan önce, erişkinlerde en az 120 vakalık tecrübe edinilmiş olması önerilirken, çocuklarda yeterli tecrübe kazanmak için en az 35 vakalık tecrubeye sahip olunmalıdır.^[32] Yani çocukta PNL yapmadan önce ekspert düzeyde erişkin PNL tecrubesi gerekmektedir.

Mini-PNL nin aşamaları dilatasyonların daha küçük tutulması dışında standart PNL ile aynıdır. Litotomi pozisyonunda üretere 4-6 Fr katater yerleştirilerek başlanır. Cerrahin tercihine ve tecrübesine göre hasta supin ya da prone pozisyonuna alınır. Floreskopi cihazının X-ışını oluşturan kısmı masanın altına, görüntü imajının olduğu tüp ise masanın üzerine yerleştirilmelidir ki böylece cerrahi ekibin radyasyon maruziyeti azaltılmış olur. Çocuklarda hastanın altına serilen kurşun koruyucu gömlekler ile cerrahi alan dışındaki vücut bölgeleri radyasyondan korunabilir. Giriş tekniği yine cerrahin tecrübesine göre ultrasonografi (USG) ya da floreskopi ile yapılabilir. Üreter katarinden serum fizyolojik ile 1/3 oranında dilüe edilmiş opak verilerle toplayıcı sistem floreskopi altında vizualize edilir. İlk giriş mümkünse posterolateralden ve infundibulumla paralel olmalıdır. Giriş transparankimal olmalı ve direk pelvis girişi yapılmamalıdır. Çocuk hastalarda monoplanar giriş yapılacaksa böbrek-cilt mesafesinin çok kısa

olduğu akılda tutulmalıdır. Uygun kaliks girişini takiben, bir tanesi yedek olmak üzere 2 adet kılavuz tel gönderilir. Bu kılavuz tel üzerinden 6-8 Fr den başlayarak dilatasyonlar yapılır. Bugün marketlerde farklı firmalarca üretilmiş olan ve farklı çaplarda mini-PNL setleri bulunmaktadır.

İşlem sırasında pnömotik, ultrasonik ya da holmiyum YAG:lazer taş fragmentasyonu için kullanılabilir. İrrigasyon için %0.9 izotonik salin solusyonu kullanılmaktadır. Bu aşamadan sonra uygulanan prosedürler standart PNL ile aynıdır. Ancak nefroskop ve yardımcı el aletlerinin daha küçük olması nedeniyle taşları toplayıcı sistem dışına almak zaman alabilir, ameliyat süresi uzayabilir. Bu durum mini PNL için bir dezavantaj olarak görülebilir. Özellikle çocuklarda nüks ihtimali yüksek olduğu için rezidü fragman bırakmamaya gayret edilmelidir. Bu nedenle PNL sırasında fleksible nefroskobun da hazırda bulundurulmasında fayda vardır. İşlemin sonunda nefrostomi tüpü, gerekli durumlarda antegrad DJ stent yerleştirilir. Adolesan ve adultlarda seçilmiş olgularda tubless PNL uygulanabilirken, infantlarda ve okul öncesi çağda küçük çaplı bir nefrostomi tüpü yerleştirilmesi önerilir.^[7] Çocukta tubless PNL uygulamanın bir diğer dezavantajı ise, yerleştirilen DJ katateri sistoskopi almak için tekrar genel anesteziye ihtiyaç olmasıdır.^[33,34]

Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda böbreğin hiper mobil olması, dilatasyonlar sırasında böbreğe girişi güçleştirebilir hatta mukozal hasara neden olabilir. Ayrıca mukoza ve parankim sınırının erişkinlerdeki kadar belirgin olmaması ve renal parankimin ince olması nedeniyle access sheat kolaylıkla toplayıcı sistemden çıkabilir. Bu nedenle çocuklarda yedek kılavuz tel kullanmakta fayda vardır.^[7]

Komplikasyonlar ve komplikasyonlara yaklaşım.

PNL minimal invaziv ve etkili bir tedavi olmasına karşın ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilen bir yöntemdir. Clavien ya da Satava gibi kullanılmakta olan komplikasyon sınıflamaları minor hadiseleri de barındırdığından, literatürde %83 lere

varan komplikasyon oranları bildirilmiştir. Ancak sepsis, barsak ve kolon yaralanması gibi major komplikasyonlar oldukça nadir görülür. Mini-PNL serilerinde plevra ve komşu organ yaralanması gibi ciddi komplikasyonlar pek dikkat çekmemektedir. Çocuklardaki komplikasyon oranları erişkinlerdeki ile benzerlik gösterir.^[35-38]

Her ne kadar sonuçları ve komplikasyon oranları çocuk ve erişkinlerde benzer olsa da, çocuklarda böbreğin ve kaliksiyel yapıların küçük olması ve aletlerin rölatif büyük olması işlemi güçleştirmektedir. Erişkinlerde görülen tüm komplikasyonlar çocuklarda da görülebilir ancak çocukların hemodinamisinin çok çabuk değişebilmesi, kanama gibi komplikasyonlarda erişkinlere nazaran daha az toleranslı olması cerrahlarda çekinceye sebep olan en önemli unsurdur.

İşlemin her aşamasında olabilen ve şiddetine göre işlem sırasında ve sonrasında bulgu verebilen en önemli komplikasyon **kanama**dır. Literatürde kan transfüzyon oranları erişkin ve çocukta benzerlik göstermekte olup %4-23 arasındadır. Müdahale gerektirir kanama oranı ise %0.6-1.4 dür.^[36-41] Posterior kaliks girişi ile trakt sayısını az tutarak ve daha az dilatasyonla bu risk azaltılabilir.^[7] Kapoor ve ark. çalışmalarında kanamayı azaltmak için gerekmedikçe 24F den fazla dilatasyon yapmamayı ve trakt sayısını arttırmamayı önermişlerdir.^[22] Kanamalar sıklıkla venöz nitelikte olup retroperitonun ve gerotanın tampon etkisiyle genellikle kendi kendini sınırlar. Peroperatif trakt yerinden olan kanamalarda nefrostomi tüpü yerleştirerek klemlemek çoğunlukla yeterli olur. Yeterli olmadığı durumda kaye nefrostomi tamponad balon katateri yerleştirilebilir. 2013 yılında yayınlanan bir çalışmayla PNL sonrasında kanayan hastaya acil müdahale kriterlerini ortaya koymuştuk.^[39] Bu çalışma ile hemoglobin düşüşü ve idrar çıkışında azalmayı takiben metabolik asidoz gelişen hastalarda, kan transfüzyonu ve mayi desteğinin yeterli olmadığı ve acil cerrahi müdahale gerektiği sonucuna vardık.

Çocuklar, akut ve ciddi kanamalara erişkinler kadar tolerans gösteremeyebilir ve hemodinamileri hızlı bir şekilde bozulabilir. Bu nedenle postoperatif vital bulgular, idrar çıkışı, paranteral mayi

miktari ve hızı yakından takip edilmelidir. Postoperatif hemogram kontrolünde fayda vardır. Postoperatif kanaması sınırlanan ve semptom vermeyen hafif hemogram düşüşlerinde transfüzyon yapmaksızın demir tedavisi ile eritrosit kitlesi hızla toparlayacaktır. Eğer akut, masif kan kaybı yoksa doku perfüzyonunu arttırmak için kristalloid ve/veya kolloid solusyonlar; hemoglobinde düşüş tespit edilen olgularda ise eritrosit süspansiyonu verilmelidir.

Yenidoğanlarda büyük cerrahlere girerken hemoglobin değeri 10 g/dl üzerinde olması istenir. Ancak çocuklarda gerekmedikçe kan transfüzyonu yapılmamalıdır. Postoperatif masif kanaması yoksa ve semptom vermedikçe hemoglobin düşüşlerinde eritrosit transfüzyonu önerilmez. Ancak semptomatik çocuklarda (takipne, dispne, apne, taşikardi, bradikardi, beslenme güçlüğü, letarji) transfüzyon yapılmalıdır. Semptomların ortaya çıktığı hemogram değeri o çocuk için eşik değerdir. Erişkinden farklı olarak çocuklardaki en önemli problem ise bu eşik değer her çocukta ve yaşta farklı olmasıdır. 3 ml/kg eritrosit transfüzyonu ile hemoglobin düzeyi yaklaşık 1 gr/dl yükselir. Transfüzyon hızı ve miktarı hastanın kliniğine göre yapılır ve 10-15 ml/kg a kadar çıkılabilir. Kalp yetmezliği riski taşıyan çocuklarda ise diüretik uygulamasını takiben 2 ml/kg/saat hızla yapılmalıdır. Kliniği düzelmeyen olgulara ise derhal müdahale (anjyio ya da cerrahi) uygulanmalıdır.^[7,42]

Sepsis gelişimi literatürde PNL sonrası %0.3 ile %4.7 arasında bildirilmiştir.^[35,37] Bayrak ve ark. nın serilerinde postoperatif ateş oranları çocuklarda %5.4 iken erişkinlerde %5.6 olarak bulunmuştur.^[38] Chen ve ark. nın yaptığı araştırmada PNL sonrası sepsis için risk faktörleri, trakt sayısı, taş boyusu, pyelokaliektazi varlığı ve kan transfüzyonu olarak tanımlanmıştır.^[43] Sepsis riskini azaltmak için alınması gereken en önemli önlem, ameliyata almadan önce hastanın idrarının steril hale getirilmesidir. Tüm hastalara rutin olarak preoperatif tam idrar tetkiki ve idrar kültürü çalışılmalı, üreme varsa uygun antibiyotik tedavisi sonrasında idrarın steril olduğu teyid edilerek ameliyata alınmalıdır. Bu bağlamda preoperatif 1 hafta pyeloseptil tedavisi ile sepsis riskinin azaldığını gösteren çalış-

malar yayınlanmıştır.^[44,45] Pyonefroz varlığında ise önce nefrostomi ya da üreteral DJ stent ile drenaj sağlanmalı ve antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon yatıştırılmalıdır. PNL işlemi hasta stabil ve idrar sterilken yapılmalıdır. Pyonefrozun işlem sırasında farkedilmesi durumunda nefrostomi yerleştirilerek PNL ertelenmelidir.^[7,46]

Mini-PNL de traktın küçük olması, özellikle tek basamaklı dilatasyon uygulanan hastalarda **perforasyon ve ekstravazasyon** riski azalmaktadır. Trakt çapının az olmasına bağlı olarak postop trakttan **idrar drenajı** daha az görülecektir.

Radyasyon maruziyeti erken dönemde önemli olmayan ama uzun dönemde hasta ve cerrah için ciddi komplikasyonlara neden olabilecek bir durumdur. Radyasyonun doku üzerindeki biyolojik etkisi "*deterministik*" ve "*stokastik*" etkiler olmak üzere 2 başlık altında incelenir. Deterministik etkiler ciltte yanık, katarakt, kısırlık hatta ölüm gibi durumları içerir ve doza bağlıdır. Doz arttıkça şiddeti de artar. Oysa stokastik etkiler ise genetik değişiklikler, kanser gibi durumları ifade eder ve dozdan bağımsızdır. Yani bir eşik değer yoktur ve çok düşük dozlarda da ortaya çıkabilir. Ancak düşük dozlarda kanser ortaya çıkması halinde bunun radyasyondan dolayı mı ortaya çıktığını tespit etmek mümkün değildir.^[7,47,48]

Uluslararası radyasyondan korunma komitesi (ICRP) nin bildirdiği yıllık alınabilecek emniyetli radyasyon dozu, göz için 150 mSv; eller, cilt ve diğer organlar için 500 mSv'dir.^[7] Ayrıca radyasyon maruziyeti mesafenin karesi ile ters orantılı olduğu için cerrah maximum dozda radyasyon alırken asistan ve hemşire ise eser dozda radyasyona maruz kalmaktadır.^[49] Hellawel ve ark. vaka başına ortalama 78 saniyelik skopi süresi ile, yılda 50 PNL yapan bir cerrahın, emniyetli doz limitinin sadece %2 sine maruz kaldığını bildirmişlerdir.^[50] Kumari ve ark. ise vaka başına ortalama 6 dakikalık skopi süresi ile hastanın 0.56 mSv, cerrahın ise 0.28 mSv radyasyona maruz kaldığını ve yıllık 1000 vaka yapılırsa dahi emniyetli doz sınırının altında kaldığını belirtmişlerdir.^[51] Hastanın aldığı radyasyon incelendiğinde, Bush ve ark. nın yaptığı araştırmada hastanın flank bölgedeki cildinin, testislerin ve overlerin maruz kaldığı radyasyon dozu sırasıyla 0.25 mSv, 1.6 mSv

ve 5.8 mSv'dir. Gonadların aldığı doz, 7 filmli bir IVP ile eşdeğer bulunmuştur.^[52] Radyasyon maruziyetini azaltmak için cerrahi ekip 0.35 mm'lik, personel ise 0.25 mm'lik kurşun gömlek ve tiroid koruyucu kılıf rutin olarak kullanılmalıdır. Böylece X-ışınının geçişi 100 kat azaltılmış olur.^[7] Ayrıca retina koruyucu gözlükler ve radyasyon koruyucu eldivenler marketlerde yerini almıştır.

Deterministik etkiler kümülatif olduğu için maruziyet miktarı azaltılarak güvenli doz maruziyeti hesaplanabilmektedir. Oysa stokastik etkiler için bir eşik değer olmadığından "güvenli radyasyon dozu" ifadesi tartışılması gereken ve önemi vurgulanmamış bir konu olarak önümüzde durmaktadır.

Sonuç

Taş cerrahisindeki asıl amaç maksimum taşsızlığı minimum komplikasyon oranlarıyla elde etmektir. Bu amaç doğrultusunda çocuklarda kullanılmak üzere tanımlanan mini-PNL erişkinde de yaygın kullanılabilir hale gelmiştir. Gerek üroloji klavuzlarında, gerekse literatürdeki çalışmalarda endikasyonları standart PNL ile net çizgilerle ayrılmamış olsa da, daha az invaziv olması ve kanama riskinin belirgin azalması, ESWL ve RIRS ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda daha etkili ve komplikasyonlarının daha düşük olması, mini-PNL yi ön plana çıkarmıştır.

Kaynaklar

- Oğuz U, Resorlu B, Unsal A. Metabolic evaluation of patients with urinary system stone disease: a research of pediatric and adult patients. *Int Urol Nephrol* 2013 [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s11255-013-0539-3
- Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, et al. Lithiasis and risk factors. *Urol Int* 2007; 79: 8–15
- Musulmanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: changing characteristics of urolithiasis. *Urol Res* 2011; 39: 309–314
- Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, et al. Pediatric urolithiasis-evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 129–133
- S. Tekgül, H.S. Dogan, R.Kocvara et al. (2017) EAU Guideline on pediatric urology.
- Turk C, Neisius A, Petrik A, et al. (2017) EAU Guideline on urolithiasis.
- Ünsal A, Oğuz U. Çocuklarda miniPNL. Editör: Çaşkur-lu T. Üriner sistem taş hastalığının tedavisi. 1. baskı, İstanbul, 2015; sf 417-27
- Argyropoulos AN, Tolley DA. Evaluation of outcome following lithotripsy. *Curr Opin Urol.* 2010 Mar; 20(2):154-8. doi: 10.1097/MOU.0b013e328333b68b.
- Srisubhat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Lao-paiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 24;(11):CD007044. doi: 10.1002/14651858.CD007044.pub3.
- Long Q, Guo J, Xu Z, et al. Experience of mini-percutaneous nephrolithotomy in the treatment of large impacted proximal ureteral stones. *Urol Int* 2013; 90: 384-8. doi: 10.1159/000343668.
- Wah TM, Kidger L, Kennish S, et al. MINI PCNL in a pediatric population. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 249-54. doi: 10.1007/s00270-012-0460-7.
- Zeng G, Zhao Z, Wan S, et al. Comparison of children versus adults undergoing mini-percutaneous nephrolithotomy: large-scale analysis of a single institution. *PLoS One* 2013; 8: e66850. doi: 10.1371/journal.pone.0066850.
- Resorlu B, Unsal A, Tepeler A, et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery and mini-percutaneous nephrolithotomy in children with moderate-size kidney stones: results of multi-institutional analysis. *Urology* 2012; 80: 519-23. doi: 10.1016/j.urology.2012.04.018.
- Turk C, Knoll T, Petrik A, et al. (2013) EAU Guideline on urolithiasis.
- Ruhayel Y, Tepeler A, Dabestani S, Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017 Aug;72(2):220-235. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.046.
- Zeng G, Jia J, Zhao Z, et al. Treatment of renal stones in infants: comparing extracorporeal shock wave lithotripsy and mini-percutaneous nephrolithotomy. *Urol Res* 2012; 40: 599-603. doi: 10.1007/s00240-012-0478-y.
- Yan X, Al-Hayek S, Gan W, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy in preschool age children with kidney calculi (including stones induced by melamine-contaminated milk powder). *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 1021-4.
- Akbulut F, Kucuktopcu O, Kandemir E, et al. Comparison of flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy in treatment of lower calyceal stones smaller than 2 cm. *Ren Fail.* 2016;38(1):163-7. doi: 10.3109/0886022X.2015.1128792.
- Khadgi S, Shrestha B, Ibrahim H et al. Mini-percutaneous nephrolithotomy for stones in anomalous-kidneys: a prospective study. *Urolithiasis.* 2017 Aug;45(4):407-414. doi: 10.1007/s00240-016-0926-1.
- Akbulut F, Kucuktopcu O, Kandemir E, et al. Efficacy and safety of mini percutaneous nephrolithotomy in obese patients. *Springerplus.* 2016 Jul 22;5(1):1148. doi: 10.1186/s40064-016-2830-0. eCollection 2016.
- Mishra S, Sharma R, Garg C, et al. Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for tre-

- atment of 1 to 2 cm size renal stone. *BJU Int.* 2011 Sep;108(6):896-9; discussion 899-900. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09936.x.
22. R. Kapoor, F. Solanki, P. Singhania, et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in the pediatric population. *J Endourol* 2008; 22: 637-640
 23. Bilen CY, Koçak B, Kitirci G, et al. S. Percutaneous nephrolithotomy in children: lessons learned in 5 years at a single institution. *J Urol* 2007; 177: 1867-71.
 24. Knoll T, Wezel F, Michel MS, et al. Do patients benefit from miniaturized tubeless percutaneous nephrolithotomy? A comparative prospective study. *J Endourol.* 2010 Jul;24(7):1075-9. doi: 10.1089/end.2010.0111.
 25. Wadhwa P, Aron M, Bal SC, et al. Critical prospective appraisal of renal morphology and function in children undergoing shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2007; 21: 961-966
 26. Webb DR, Fitzpatrick JM. Percutaneous nephrolithotripsy: a functional and morphological study. *J Urol* 1985; 134: 587-91.
 27. Reisiger K, Vardi I, Yan Y, et al. Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? *Urology* 2007; 69: 1190-4.
 28. Moskovitz B, Halachmi S, Sopov V, et al. Effect of percutaneous nephrolithotripsy on renal function: assessment with quantitative SPECT of (99m)Tc-DMSA renal scintigraphy. *J Endourol* 2006; 20: 102-6.
 29. Unsal A, Koca G, Reşorlu B, et al. Effect of percutaneous nephrolithotomy and tract dilatation methods on renal function: assessment by quantitative single-photon emission computed tomography of technetium-99m-dimercaptosuccinic acid uptake by the kidneys. *J Endourol* 2010; 24: 1497-502. doi: 10.1089/end.2010.0008.
 30. Tanrıverdi O, Boylu U, Kendirci M, et al. The learning curve in the training of percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2007; 52: 206-11.
 31. Allen D, O'Brien T, Tiptaft R, et al. Defining the learning curve for percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2005; 19:279-82.
 32. Bayrak O, Seckiner I, Erturhan S. Evaluation of pediatric percutaneous nephrolithotomy experience of an adult-trained surgeon. *J Endourol* 2012; 26:992-5. doi: 10.1089/end.2012.0053.
 33. Resorlu B, Unsal A. Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy in Children: Myth or Reality? *Urol Int* 2012; 88: 489-490
 34. Resorlu B, Kara C, Sahin E, et al. Comparison of Nephrostomy Drainage Types following Percutaneous Nephrolithotomy Requiring Multiple Tracts: Single Tube versus Multiple Tubes versus Tubeless. *Urol Int* 2011; 87: 23-27 (DOI:10.1159/000324264)
 35. Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 2007; 51: 899-906; discussion 906.
 36. Unsal A, Resorlu B, Atmaca AF, et al. Prediction of morbidity and mortality after percutaneous nephrolithotomy by using the Charlson Comorbidity Index. *Urology* 2012; 79: 55-60. doi: 10.1016/j.urology.2011.06.038.
 37. Skolarikos A, de la Rosette J. Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 229-34. doi: 10.1097/MOU.0b013e3282f46afc
 38. Bayrak O, Erturhan S, Seckiner I, et al. Reliability of percutaneous nephrolithotomy in pediatric patients: comparison of complications with those in adults. *Korean J Urol* 2013; 54: 383-7. doi: 10.4111/kju.2013.54.6.383.
 39. Oguz U, Resorlu B, Bayindir M, et al. Emergent intervention criterias for controlling sever bleeding after percutaneous nephrolithotomy. *ISRN Urol* 2013; Jul 28;2013:760272. doi: 10.1155/2013/760272.
 40. Lopes T, Sangam K, Alken P, et al. Clinical Research Office of The Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: tract dilation comparisons in 5537 patients. *J Endourol* 2011; 25: 755-62. doi: 10.1089/end.2010.0488.
 41. Kukreja R, Desai M, Patel S, et al. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy: prospective study. *J Endourol* 2004; 18: 715-22.
 42. Cin Ş. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu. Cin Ş (editör). *Çocuk sağlığı ve hastalıkları kitabı, 3. baskı, Ankara, 2004; sf 751-8*
 43. Chen L, Xu QQ, Li JX, Xiong LL, et al. Systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy: an assessment of risk factors. *Int J Urol* 2008; 15: 1025-8. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02170.x.
 44. Kumar S, Bag S, Ganesamoni R, et al. Risk factors for urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: role of 1 week of nitrofurantoin in reducing the risk of urosepsis. *Urol Res* 2012; 40: 79-86. doi: 10.1007/s00240-011-0386-6.
 45. Bag S, Kumar S, Taneja N, et al. One week of nitrofurantoin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *Urology* 2011; 77: 45-9. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.025.
 46. Tu MQ, Shi GW, He JY. Treatment of pyonephrosis with upper urinary tract calculi. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91: 1115-7.
 47. Anderson PD, Bokor G. Nuclear and radiological terrorism: continuing education article. *J Pharm Pract* 2013; 26: 171-82. doi: 10.1177/0897190012474238.
 48. Tuncel E. Radyolojik yöntemler. Tuncel E (editör). *Klinik radyoloji kitabı, 2. baskı, Bursa, 2007, sf 3-240*
 49. Majidpour HS. Risk of radiation exposure during PCNL. *Urol J* 2010; 7: 87-9.
 50. Hellawell GO, Mutch SJ, Thevendran G, et al. Radiation exposure and the urologist: what are the risks? *J Urol* 2005; 174:948-52
 51. Kumari G, Kumar P, Wadhwa P, et al. Radiation exposure to the patient and operating room personnel during percutaneous nephrolithotomy. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 207-10.
 52. Bush WH, Brannen GE, Gibbons RP, et al. Radiation exposure to patient and urologist during percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 1984; 132: 1148-52.

Perkütan Nefrolitotomide Hasta Pozisyonu: Pron-Supin

63

Mehmet İlker GÖKCE

Giriş

Perkütan nefrolitotomi (PNL) uzun aksı 2 cm den büyük ve kompleks böbrek taşlarının tedavisinde günümüzde birincil seçenek olarak kabul edilmektedir. [1, 2] PNL endürolojik bir cerrahi prosedür olarak 40 yılı aşkın bir süredir başarı ile uygulanmaktadır. Fernstrom ve Johansson tarafından tekniğin ilk olarak tanımlanmasından sonra başarı oranlarının artırılması ve komplikasyon oranlarının azaltılması amacı ile hasta pozisyonunda, dilatasyon tekniklerinde ve taş kırma cihazlarında pek çok gelişme olmuştur.

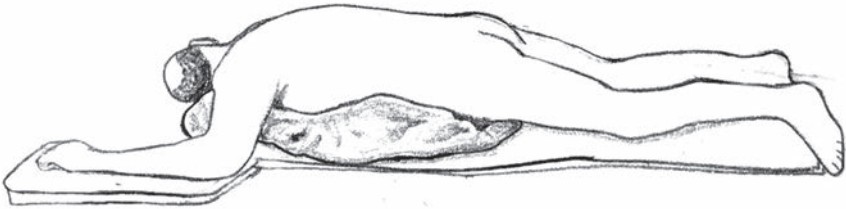
PNL işlemi sırasında hasta pozisyonu için temel olarak pron ve supin olmak üzere iki pozisyon kullanılmaktadır. Pron pozisyon ilk olarak 1976 yılında Fernstrom ve Johansson tarafından, supin

pozisyon ise Valdivia-Uria ve ark. tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır. [3, 4] İlerleyen zamanlarda her iki pozisyon için de pek çok değişiklik yapılmıştır. Bu bölümde PNL de kullanılan supin ve pron pozisyonların özelliklerinden, tarihsel gelişimlerinden ve karşılaştırmalı sonuçlarından bahsedilecektir.

PNL tarihçesi ve gelişimi

Pron PNL tarihçesi ve gelişimi

PNL ilk olarak pron pozisyonda tanımlanmıştır (Resim 1). Goodwin ve ark. tarafından ilk olarak lomber aortografi işlemi sırasında iğnenin dilate renal pelvise girmesi ile perkütan pyelostomi tanımlanmıştır. [5] Sonrasında direk pelvise giriş amaçlanarak teknik geliştirilmiştir. Güncel perkü-



Resim 1. Pron Perkütan nefrolitotomi pozisyonu

tan giriş tekniğinin aksine direk pelvise giriş yapıldığı için bağırsak yaralanmalarından kaçınmak için de işlem pron pozisyonda yapılmaya devam edilmiştir. Fernstrom ve Johansson 1976 yılında ilk olarak pron pozisyonda PNL'yi tarif etmişlerdir. [3] Sonrasında 1978 yılında Arthur Smith tarafından antegrad yolla perkütan giriş ile üreterel stent yerleştirilmesi işlemi tanımlanmıştır. [6]

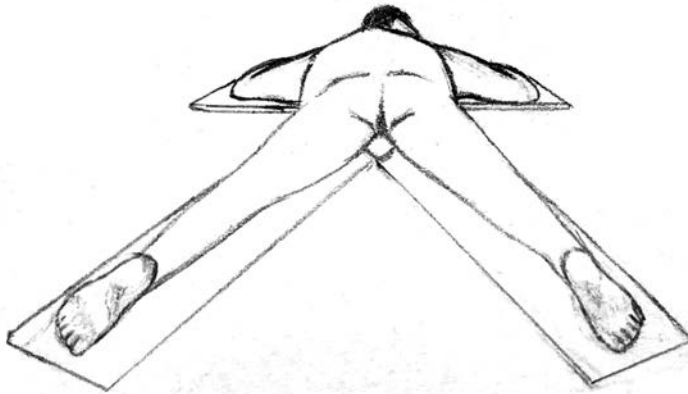
Pron pozisyon ile PNL Dünya genelinde yaygınlaşmış ve pek çok vaka serisi yayınlanmıştır. Pron PNL pozisyonundaki gelişim için en önemli basamaklardan biri eş zamanlı fleksible üreterorenoskopinin de yapılabilmesini sağlamak amacı ile geliştirilen pozisyonlardır. Lehman ve Bagley ilk olarak 1988 de 3 kadın hastada reverse litotomi pozisyonunu tanımlamışlardır. [7] Bu pozisyonun uygulanması ve hastanın bu pozisyonda sabit tutulması zor olduğundan ilerleyen dönemde prone-split leg pozisyon (resim 2) 1993 yılında Grasso ve ark. tarafından tanımlanmış ve hem erkek hem de kadınlarda başarı ile kullanılabileceği rapor edilmiştir. Bu çalışmada 111 hasta prone split leg pozisyonda opere edilmiştir ve hastaların %41'inde eş zamanlı antegrad ve retrograd girişim yapılabilmektedir. [8] Ancak bu pozisyon ilerleyen dönemde Dünya genelinde yaygınlaşmamıştır. Özellikle pron pozisyonda fleksible üreterorenoskopi uygulaması endoürologlar tarafından yeterince uygulanabilir bulunmamıştır. Pozisyonun ilk tanımlandığı 1993 yılından 2014 yılına kadar prone split leg pozisyonda herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır. Hamamoto ve ark. 2014

yılında prone split leg pozisyonunda opere etmiş oldukları 60 hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Çalışmanın sonucunda hastaların taşsızlık oranı %87 olarak rapor edilmiş ve bu pozisyonun eş zamanlı fleksible üreterorenoskopi uygulamaları için uygun bir pozisyon olduğu belirtilmiştir. [9] Aynı grup tarafında 2015 yılında staghorn taş nedeniyle opere edilen 42 hastanın sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada da %71,4 taşsızlık oranı rapor edilmiştir. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda prone split leg pozisyonda yapılan endoskopi kombine intrarenal cerrahinin (EKIRC) çoklu giriş gerekliliğini ortadan kaldırarak staghorn taşların tedavisinde etkin ve güvenli bir metot olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. [10]

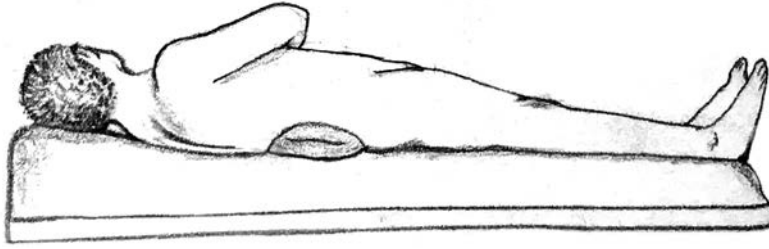
Prone pozisyondaki önemli değişikliklerden biri de 2009 yılında Ray ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır. Bu çalışmada yazarlar hasta pron pozisyona alındıktan sonra böbreklere ulaşımın kolaylaştırılması ve komşu organlardan uzaklaştırılması amacı ile hastaya alttan 30 derecelik bir açı verilmesinin faydalı olacağını savunmuşlardır ve bu pozisyonu prone-flex pozisyon olarak tanımlamışlardır. [11]

Supin PNL tarihçesi ve gelişimi

Pron pozisyonda yapılan PNL de hastaya pozisyon değişikliği yapılması gerekliliği ve buna bağlı dezavantajlar nedeniyle Dr. Valdivia –Uria tarafından supin pozisyonda PNL ilk olarak 1987 yılında ta-



Resim 2. Prone split leg Perkütan nefrolitotomi pozisyonu



Resim 3. Supin Perkütan nefrolitotomi pozisyonu

nımlanmıştır. [4] Tanımlanan orijinal pozisyonda hasta ameliyat masasında mümkün mertebe aynı taraf laterale doğru çekilerek alttan bir destek ile ameliyat tarafı yaklaşık 20 derece kadar çevrilmiştir (resim 3). Bu sayede böbreklere lateralden güvenli bir şekilde girilebileceği savunulmuştur. Bu pozisyonun en önemli avantajı hastanın pron pozisyona çevrilmesi gerekliliğini ortadan kaldırmış olmasıdır. Bu pozisyon her ne kadar erken dönemde çok fazla popülerite kazanamamış olsa da Valdivia-Uria ve ark. tarafından 1998 yılında 557 hastalık bir seri yayınlanmıştır. Bu çalışma-

da yazarlar supin pozisyonun etkin ve güvenli bir pozisyon olduğunu göstermişlerdir. [12]

Eş zamanlı fleksible üreterorenoskopinin yapılabilmesi için Gasper Ibarluzea ve ark. tarafından 2007 yılında bacakların modifiye litotomi pozisyonuna alınması ile Galdakao modifikasyonlu supin Valdivia pozisyonu ortaya çıkarılmıştır (resim 4). [13] Bu pozisyon ile fleksible üreterorenoskopi de alışlagelmiş olan supin pozisyonda yapılabildiği için supin pozisyonun ve EKIRC prosedürlerinin popüleritesi artmış ve Dünya genelinde giderek artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır.



Resim 4. Galdakao modifiye supin Valdivia Perkütan nefrolitotomi pozisyonu

Özellikle EKIRC prosedürlerine olan ilgini artması ile birlikte pozisyonda farklı modifikasyonlar da yine bu dönemde ortaya çıkmıştır. Papatsois ve ark. tarafında 2008 yılında 'Barts Technique' tanımlanmıştır. Bu pozisyonda hasta Galdakao modifikasyonundakine daha fazla (45 derece) çevrilmektedir. Ameliyat tarafındaki bacak fleksiyona ve hafif addüksiyona alınırken diğer taraftaki bacak ise tam abdüksiyona alınmaktadır. X-Ray cihazı da yine yaklaşık 45 derece çevrilerek giriş düzlemi x-ray cihazı ile paralel yapılabilmektedir. [14] Bach ve ark. ise supin pozisyonda hastanın daha az çevrilerek de işlemin yapılabileceğini, bu sayede hem yere paralel giriş yapılarak iğne doğrultusunun daha kolay belirlenebileceğini hem de kullanılan erişim kılıfının doğrultusu yere doğru olacağından düşük intrarenal basınç ile çalışma şansı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu yenilenmiş pozisyon da 'Barts Flank free Technique' olarak adlandırılmıştır. [15]

Falahatkar ve ark. tarafından da 2011 yılında tamamen supin pozisyonda PNL tanımlanmıştır. Bu pozisyonda flank bölgeye herhangi bir destek konulmadan hasta direk litotomi pozisyonuna alınarak işlem yapılmaktadır. Bu çalışmada toplam 81 hasta değerlendirilmiştir ve daha önce geçirilmiş böbrek cerrahisi olan hastalar da dahil olmak üzere yüksek başarı oranları rapor edilmiştir. [16] Aynı grup tarafında yapılan başka bir çalışmada da pron ve tamamen supin pozisyonlar PNL işlemi sırasında böbrek mobilitesi açısından karşılaştırılmıştır ve supin pozisyonda böbrek mobilitesinin pron pozisyona göre daha düşük düzeyde olduğu sonucuna ulaşılmıştır. [17]

Pron ve supin pozisyonların avantaj ve dezavantajları

Pron pozisyonun avantajları ve dezavantajları:

Pron pozisyonun temel olarak en önemli avantajı iğne ile ilk giriş sırasında ve sonrasında nefroskop ile işlem yapılırken geniş bir cerrahi alan sağlamasıdır. Hasta tamamen yüz üstü yattığı için cerrah hastanın yanında ayakta durur pozisyonda böbreğin tamamına ulaşabilecek bir alanda çalışabilmektedir. Bu durum ayrıca başka bir avantajı da beraberinde getirmektedir. Özellikle interkostal alandan yapılacak olan üst pol girişlerin de yine

pron pozisyonda daha kolaylıkla yapılabileceği öne sürülmektedir.

Pron pozisyon ile ilgili en önemli dezavantaj ise hastaya pozisyon değişikliği yapılması gerekliliğidir. İşlem sırasında hasta önce litotomi pozisyonuna alınıp kateterizasyon yapıldıktan sonra pron pozisyona alınarak PNL işlemi yapılmaktadır. Bu pozisyon değişikliği şüphesiz hem anestezi süresinin hem de total ameliyat süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bir diğer önemli problem de pozisyon değişikliği sırasında ortaya çıkabilecek yaralanmalarıdır. Hasta pron pozisyona alınırken özellikle servikal vertebra yaralanmalarına bağlı problemler nadir de olsa ortaya çıkabilmektedir. Bu aşamada korkulan önemli komplikasyonlardan biri de hasta pron pozisyona çevrilirken gelişebilen santral retinal arter oklüzyonu ve buna bağlı tam ve kalıcı görme kaybıdır. Bu durum literatürde olgu sunumları ile dokümanite edilmiştir. [18]

Pron pozisyonun başka bir dezavantajı da genel düşüncenin aksine kolon yaralanması riskinin supin pozisyona göre daha yüksek olmasıdır. Pron pozisyona hasta çevrildiğinde böbrekler posterioranteriora yer değiştirirken, kolon segmentleri ise lateralden posterioara doğru hareket etmektedir. Buna bağlı olarak supin pozisyonda çekilen BT de giriş hattı boyunca herhangi bir bağırsak segmenti görülmesi de bu yer değişikliklerinden dolayı kolon segmenti giriş hattı üzerine doğru yer değiştirebilmektedir. Bu öngörüü sağlamak için de pron pozisyonda opere edilecek hastalarda işlem öncesi bilgisayarlı tomografinin de yine pron pozisyonda çekilmesi önerilmektedir. [19]

Pron pozisyon sırasında dikkat edilmesi gereken başka bir nokta da kardiyopulmoner sistem üzerine olan etkilerdir. Hasta pron pozisyona alındığında vena kava üzerine artmış basınç oluşmaktadır. Buna bağlı olarak da kalbe geri dönüş (preload) azalmakta ve kalbin pompalama fonksiyonu etkilenmektedir. Sonuçta hipotansiyon ve bunu kompanze etmek için de taşikardi gelişmektedir. Yapılan güncel, prospektif randomize bir çalışmada pron pozisyonda supin pozisyona göre ortalama kan basıncındaki azalma, kalp atım hızındaki artma ve tepe hava yolu basıncındaki artmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oldu-

ğu bulunmuştur. Çalışmanın sonunda yazarlar bu değişikliklerin özellikle komorbiditesi olan ya da morbid obezitesi olan hastalarda önemli olabileceğini belirtmişlerdir. [20]

Supin pozisyonun avantajları ve dezavantajları

Supin pozisyonun en önemli avantajı işlem sırasında pozisyon değişikliği gerekmemesidir. Bu sayede hem toplam anestezi süresi hem de ameliyat süresinde kısalma sağlanır. Her ne kadar literatürde bazı çalışmalarda pron pozisyonda daha kısa ameliyat süresi elde edildiği gösterilmiş olsa da bu çalışmalarda litotripsi tekniği standardize edilmemiştir ve işlem süresi olarak toplam anestezi süresi yerine hasta pron pozisyona alındıktan sonraki sürenin değerlendirilip değerlendirilmediği belli değildir. [21] Yapılan pek çok tek merkezli karşılaştırmalı prospektif çalışmada ise supin pozisyonda ameliyat süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. [20, 22, 23] Supin ve pron pozisyonları karşılaştıran iki ayrı metaanalizde ise bu konuda farklı bulgular elde edilmiştir. Yuan ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan bir metaanalizde supin pozisyonda pron pozisyona göre ameliyat süresinin daha kısa olduğu bildirilirken[24], Flahatkar ve ark. tarafından yine aynı yıl yapılan başka bir metaanalizde ise ameliyat süresi açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. [25]

Supin pozisyona atfedilen başka bir avantaj ise cerrahın radyasyon maruziyetinin daha az olmasıdır. İğne ile giriş yapılırken ve sonrasında dilatasyon yapılırken supin pozisyonda cerrahın elleri x ışını alanın dışında kalmaktadır. Pron pozisyonda ise özellikle boğa gözü (bull-eye) tekniği ile giriş yapılırken cerrahın elleri direk x ışını altında kalmaktadır. Ancak göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta bu açıdan supin ve pron pozisyonları karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda cerrah litotripsi işlemi sırasında supin pozisyonda oturarak çalışabilmektedir (resim 5). Pron pozisyonda ise cerrah nefroskop konumu nedeniyle mutlaka ayakta çalışmak zorundadır. Özellikle radyasyon koruyucu kıyafetlerin ağırlığı da göz önüne alındığında bu durum daha önemli hale gelmektedir.



Resim 5. Oturur pozisyonda supin Perkütan nefrolitotomi operasyonu

Kolon yaralanması açısından yukarıda da bahsedildiği gibi supin pozisyonda riskin daha az olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır. [19] Ancak bu komplikasyon oldukça nadir görülmektedir ve 2016 yılında yayınlanan ve supin ve pron pozisyonları karşılaştıran iki ayrı metaanalizde bu açıdan anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. [24, 25] Bizim kendi merkezimizde staghorn taş nedeniyle ameliyat edilen supin ve pron PNL vakalarının karşılaştırıldığı çalışmamızda kolon yaralanması yalnızca pron pozisyonda opere edilen bir hastada görülmüştür. [26] Supin pozisyonda kullanılan nefroskop kılıfı pron pozisyona göre çok daha yatay bir açıda olduğundan toplayıcı sistem çok daha kolay boşalmaktadır. Bu sayede düşük basınçlı bir ortamda çalışma şansı olmakta ve bu durumun pyelovenöz reflü ve buna bağlı enfektif komplikasyonlarda azalmaya neden olacağı öngörülmektedir. Yine aynı özellik sayesinde sistem spontan olarak boşalırken küçük taş parçaları da kendiliğinden dışarı çıkmakta ve bu küçük parçalara bağlı rezidü taş kalması riski ortadan kaldırılmaktadır. Ancak supin ve pron pozisyonları



Resim 6. Endoskopi kombine intrarenal cerrahi (EKIRC) işleminde cerrahların pozisyonu ve ameliyathane düzeni

toplayıcı sistem içi basınç açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

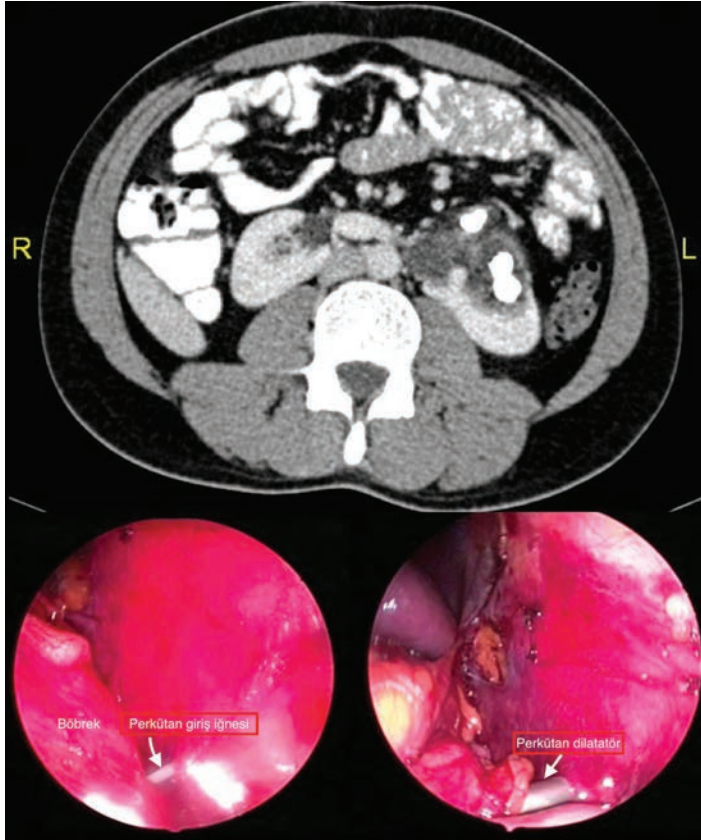
Supin pozisyonun en önemli avantajlarından biri de eş zamanlı fleksible üreterorenoskopi ve EKIRC prosedürlerinin pron pozisyona göre daha kolay bir şekilde yapılabilmesidir. Prone split leg pozisyon ile EKIRC yapılabildiğini gösteren çalışmalar bulunsa da bu pozisyon ve yöntemlerin uygulanması özellikle fleksible üreterorenoskopinin alışılmış pozisyonda yapılmaması nedeniyle zordur. [8-10] Bu nedenle de Dünya genelinde popülerite kazanmamıştır. Supin pozisyon modifikasyonlarında ise fleksible üreterorenoskopi de endürologların alıştıkları pozisyonda uygulan-

bildiğinden başarılı bir şekilde yapılabilmektedir (resim 6). [13, 26]

Supin pozisyonun pron pozisyona göre önemli dezavantajlarının başında giriş için sınırlı bir alanın kullanılması ve buna bağlı üst pol girişlerin de daha zor yapılmasıdır. Ancak literatürde iki pozisyonu bu açıdan karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim kendi klinik tecrübemiz de üst pol girişlerin supin pozisyonda da rahatlıkla yapılabildiği yönündedir. Üst pole ulaşmada bu iki pozisyon arasındaki önemli bir fark da supin pozisyonda alt pol girişlerden sonra nefroskop ile üst pole açılanabilmenin çok daha rahat olmasıdır (resim 7). Bu durum güncel bir çalışmada Sofer



Resim 7. Supin pozisyonda alt pol girişten üst pol erişimi



Resim 8. Atnalı böbrek taş olgusunda laparoskopisi destekli perkütan nefrolitotomi işlemi

ve ark. tarafından alt polden girişte üst pole olan açının supin pozisyonda pron pozisyona göre çok daha geniş olması ile açıklanmaktadır. [27]

Atnalı böbrek ya da pelvik ektopik böbrek gibi anomalili olgularda PNL yapılırken böbreğin daha medial yerleşimli olması nedeniyle supin pozisyonun yine elverişsiz olacağı düşünülmektedir. Bu durumlarda bizim klinik tecrübemiz hastanın rotasyonunun 45 derece kadar artırılması ile daha posterior giriş yapılabilceği ve bu sayede istenilen kalikse ulaşılmasının mümkün olabileceği yönündedir. Hatta giriş hattının kolon segmenti tarafından tamamen kapalı olduğu durumlarda pron pozisyonda giriş de imkansız olabilmektedir. Bu durumda eş zamanlı laparoskopisi yapılarak da kolon segmenti bir miktar anteromediale çekilerek direk optik görüntü altında güvenli bir şekilde perkütan giriş yapılması da mümkündür (resim 8).

Supin pozisyonda gördüğümüz önemli problemlerden biri de böbreğin pron pozisyona göre

daha fazla mobil olmasıdır. Hem iğne ile giriş sırasında hem de dilatasyon sırasında böbrek orta hatta kadar hareket edebilmektedir. Pron pozisyonda karın ön duvarı ameliyat masası tarafından desteklenmekte ve giriş de daha dik bir açı ile yapıldığından böbrek mobilitesi genellikle önemli bir sorun teşkil etmemektedir. Ancak supin pozisyonda karın ön duvarında herhangi bir destek yoktur ve giriş açısı da yere neredeyse paralel olduğundan böbrek daha hareketli olabilmektedir. Bu durumu engellemek için bizim uygulamamız giriş sırasında karın ön duvarına yardımcı cerrah tarafından steril bir destek ile basılmasıdır ve bu sayede herhangi bir problem olmadan işlem yapılabilir.

Pron ve Supin pozisyonların tedavi başarısı açısından karşılaştırılması

Pron ve supin pozisyonları tedavisi başarısı ve taşsızlık oranları açısından karşılaştıran çok sayıda

randomize prospektif çalışma, randomize olmayan retrospektif çalışma ve çok merkezli retrospektif çalışma bulunmaktadır. Ayrıca 2016 yılında bu çalışmaların sonuçlarını değerlendiren iki ayrı meta-analiz de yayınlanmıştır. [24, 25] Bu çalışmalardan bazılarında pron pozisyon lehine bazılarında ise supin pozisyon lehine sonuçlar elde edilmekle birlikte çalışmaların büyük bir kısmında iki pozisyon arasında fark saptanmamıştır. Aslında hem pron hem de supin pozisyonda toplayıcı sisteme giriş, giriş hattının dilatasyonu, taş kırma cihazları ve taş toplama aletleri aynı şekilde kullanılabilir. Bu nedenle deneyimli cerrahlar tarafından yapılan ameliyatlarda sonuçlar açısından fark olması beklenmemektedir. Supin pozisyonun sağladığı en önemli avantaj eş zamanlı EKIRC uygulamalarının daha kolaylıkla yapılabilmesidir.

Yuan ve ark. tarafında yapılan metaanalizde 6 tane randomize kontrollü çalışma, 7 tane de randomize olmayan retrospektif çalışma dahil edilmiştir. Bu metaanalizde taşsızlık oranı pron pozisyonda %77.7 ve supin pozisyonda %74.3 olarak tespit edilmiştir. Taşsızlık oranlarındaki bu fark da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (OR: 0.74; 95%confidence interval [CI]: 0.65, 0.84; $p < 0.00001$). [24] Ancak bu metaanalizin sonuçları değerlendirilirken Valdivia ve ark. tarafında 2011 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmanın sonuçlar üzerindeki ağırlığının %83.3 olduğu yani sonuçların önemli oran bu tek çalışmadan etkilendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bahsi geçen çalışma Dünya Endoüroloji Birliği Klinik Araştırma Ofisi tarafından toplam 96 farklı merkezden elde edilen veriler ile yapılmıştır. [21] Bu çalışmada dikkat çeken önemli bulgulardan biri Dünya genelinde hastaların %19.7' sinin supin pozisyonda opera edilmiş olması ve supin pozisyonun özellikle Güney Amerika' da popüler iken Kuzey Amerika ve Asya' da %98' in üzerinde pron pozisyonun tercih edilmiş olmasıdır. Bu çalışmada taşsızlık oranı pron pozisyonda supin pozisyona göre anlamlı düzeyde yüksek rapor edilmiştir (%77 vs. %70.2, $p < 0.0001$). Ancak aynı çalışmada ameliyat sonrası taşsızlığın taş protokolü BT ile yapıldığı olguların sonuçlarının alt analizinde taşsızlık oranı supin pozisyonda pron pozisyona göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (%62.5 vs. %58.9, $p < 0.001$). [21]

Falahatkar ve ark. tarafından yine 2016 yayınlanan başka bir metaanalizde ise toplam 20 çalışmadan 7733 hasta dahil edilmiştir. Bu metaanalizde 11 randomize kontrollü çalışma, 8 retrospektif çalışma ve 1 prospektif randomize olmayan çalışma dahil edilmiştir. Bu çalışmada da hastaların çok önemli bir kısmı Valdivia ve ark. tarafından yayınlanan çalışmadan dahil edilmiş olsa da Yuan ve ark. tarafında yapılan metaanalizin aksine bu metaanalizde taşsızlık oranlarında supin ve pron pozisyonlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (%74.8 vs. %78, $p > 0.05$). [25]

Bizim kendi kliniğimizden yayınladığımız iki farklı çalışmada supin ve pron pozisyonlar hem staghorn taş olguları için hem de daha küçük taş olup mini PNL yapılan olgularda karşılaştırılmıştır. [26, 28] Ortalama taş boyutunun 23.9 mm olduğu ve mini PNL yapılan olguların sonuçları incelendiğinde taşsızlık oranları supin ve pron pozisyonlar için sırası ile %85.1 ve %87.3 olarak bulunmuştur ve iki pozisyon arasındaki fark anlamlı olarak saptanmamıştır ($p=0.701$). [28] staghorn taşlara standart 30 Fr PNL yapılan olguların sonuçlarını karşılaştırdığımız çalışmamızda ise taşsızlık oranları yine supin ve pron pozisyonlar için sırası ile %64.1 ve %60.4 olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.72$). Bu çalışmaların ikisinde de toplam ameliyat ve anestezi süresi supin pozisyonda anlamlı düzeyde daha kısa olarak bulunmuştur. Ayrıca supin pozisyonda opere edilen hastalarda ek hastalıkların daha yüksek oranda bulunduğu da gösterilmiştir. [26, 28] Tüm bu bilimsel verilerin ışığında supin pozisyonda taşsızlık oranlarının en az standart olarak kabul edilen pron pozisyon kadar yüksek olduğu görülmektedir.

Supin ve pron pozisyonların komplikasyon oranları açısından karşılaştırılması

Supin ve pron pozisyonlar komplikasyon oranları açısından karşılaştırılırken iki farklı açıdan değerlendirilmesi uygun olacaktır. Oluşan komplikasyonlar PNL ye bağlı genel komplikasyonlar ve pozisyona bağlı özel komplikasyonla olmak üzere ikiye ayrılmalıdır. İlk grupta ateş, postoperatif idrar kaçağı, pleval efüzyon, kanama, arteriovenöz

fistül, sepsis ve hiponatremi gibi komplikasyonlar yer alırken; ikinci grupta pozisyon değişikliğine bağlı damar ve sinir yaralanmaları, kardiyopulmoner sistem üzerine etkilere bağlı komplikasyonlar ve komşu organ yaralanmaları bulunmaktadır.

Yuan ve ark. tarafında yapılan metaanalizde komplikasyon oranları karşılaştırıldığında iki pozisyon arasında tüm komplikasyonlar dahil edildiğinde fark olmadığı tespit edilmiştir (%20.5 vs. %18.1, OR: 0.88; 95%CI:0.76, 1.02; p = 0.10). Ancak komplikasyonlar arasında yalnızca ateş pron pozisyonunda supin pozisyona göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (OR: 0.64; 95%

CI: 0.51, 0.79; p < 0.0001). Ayrıca kan transfüzyon oranı da pron pozisyonunda supin pozisyona göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (WMD: 0.73; 95%CI: 0.56, 0.95; p = 0.02). [24] Falahatkar ve ark. tarafında yapılan metaanalizde de tüm komplikasyonlar dahil edildiğinde pron ve supin pozisyonlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (OR: 0.88; 95%CI: 0.76-1.02; P =0.09). Ancak kan transfüzyon oranının yine bu metaanalizde de pron pozisyonunda daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (OR: 0.72; 95%CI: 0.55-0.94; P = 0.01). Yine benzer şekilde postoperatif ateş yüksekliği de pron pozisyonunda supin pozisyona göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (OR: 0.65; 95%CI, 0.52–0.80; P <0.001). Bu metaanalizde idrar kaçağı ve plevral efüzyon oranları ise iki pozisyon için benzer olarak tespit edilmiştir. [25] Ateş ve septik komplikasyonlar açısından supin pozisyonun önemli bir avantajı daha önce de bahsedildiği gibi yerleştirilen kılıfın açısının yere paralel ya da aşağı doğrultuda olmasıdır. Bu sayede toplayıcı sistem içindeki basınç pron pozisyona göre devamlı olarak daha düşük kalmakta ve pyelovenöz reflü ve buna bağlı bakteremi ve sepsis riski de daha düşük olmaktadır. Ancak enfektif komplikasyonları engellemek için en önemli tedbir mutlaka steril idrar elde edildikten sonra ameliyatın yapılması ve uygun antibiyotik profilaksisinin yapılmış olmasıdır.

Pron ve supin pozisyonları staghorn taşlarda karşılaştırdığımız çalışmamızda iki pozisyon için komplikasyon oranları benzer olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada kolon yaralanması ve plevral yaralanma birer hastada tespit edilmiştir ve bu

hastaların ikisi de pron pozisyonunda opere edilen hastalar arasında yer almıştır. Plevral yaralanma riskinin pron pozisyonunda üst pol giriş gerekliliğinin daha fazla olması ve bunun için interkostal girişlerin gerekli olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Kolon yaralanması da yine pron pozisyonunda opere edilen bir hastada görülmüştür. Bu durum da öncelikle supin pozisyonunda posterior aksiller çizginin posteriorunda kalınması ile güvenli bir giriş yapılabilmesi ile açıklanmaktadır. Bu çalışmada hastaların tamamı ameliyat öncesinde bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiş olmasına rağmen yine de kolon yaralanması gerçekleşmiştir. Bu durum da pron pozisyonunda opere edilen hastaların tomografisinin supin pozisyonunda çekilmesi ve bu yöntemin bağırsak yerleşimini değerlendirmek için tam olarak yeterli olmaması ile açıklanabileceği düşünülmüştür. [26]

Sonuç

PNL 2 cm den büyük böbrek taşlarının tedavisinde günümüz için altın standarttır. Bu cerrahi Dünya genelinde ve ülkemizde yaygın olarak pron pozisyonunda uygulanmaktadır. Pron ve supin pozisyonları karşılaştıran çalışmaların önemli bir kısmında iki pozisyonun başarı ve komplikasyon oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Bu nedenle hangi pozisyonun seçileceği tamamen cerrahın tercihine bağlıdır. Ancak, supin pozisyon PNL için en az pron pozisyon kadar etkin ve güvenli bir pozisyonudur. Ayrıca ameliyat süresinde kısılma, pozisyon değişikliği ve buna bağlı yaralanma riskinin azalması, anestezi açısından daha avantajlı olması ve EKIRC uygulamalarının daha rahat yapılmasına olanak sağlaması gibi avantajlara da sahiptir. Bu nedenle endoüroloji eğitimi veren kliniklerde PNL için hem pron hem de supin pozisyonlar uygulanmalı ve yeni yetişen endoürologların eğitiminde bu iki pozisyon da mutlaka yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, Pace KT, Pais VM, Jr., Pearle MS, Preminger GM et al: **Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I.** *J Urol* 2016, **196**(4):1153-1160.

2. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T: **EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis.** *Eur Urol* 2016, **69**(3):475-482.
3. Fernstrom I, Johansson B: **Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique.** *Scand J Urol Nephrol* 1976, **10**(3):257-259.
4. Valdivia Uría JG LSE, Villarroya Rodríguez S, Taberner Llop J, Abril Baquero G, Aranda Lassa JM.: **Percutaneous nephrolithotomy: simplified technic (preliminary report).** *Arch Esp Urol* 1987, **40**(3):177-180.
5. Goodwin WE, Casey WC, Woolf W: **Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis.** *J Am Med Assoc* 1955, **157**(11):891-894.
6. Smith AD, Lange PH, Miller RP, Reinke DB: **Introduction of the Gibbons ureteral stent facilitated by antecedent percutaneous nephrostomy.** *J Urol* 1978, **120**(5):543-544.
7. Lehman T, Bagley DH: **Reverse lithotomy: modified prone position for simultaneous nephroscopic and ureteroscopic procedures in women.** *Urology* 1988, **32**(6):529-531.
8. Grasso M, Nord R, Bagley DH: **Prone split leg and flank roll positioning: simultaneous antegrade and retrograde access to the upper urinary tract.** *J Endourol* 1993, **7**(4):307-310.
9. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Takeuchi M, Taguchi K, Shibamoto Y, Iwase Y, Kawai N, Tozawa K, Kohri K: **Developments in the technique of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position.** *Urology* 2014, **84**(3):565-570.
10. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Koiki S, Taguchi K, Itoh Y, Kawai N, Hashimoto Y, Tozawa K, Kohri K: **Efficacy of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position for staghorn calculi.** *J Endourol* 2015, **29**(1):19-24.
11. Ray AA, Chung DG, Honey RJ: **Percutaneous nephrolithotomy in the prone and prone-flexed positions: anatomic considerations.** *J Endourol* 2009, **23**(10):1607-1614.
12. Valdivia Uría JG, Valle Gerhold J, Lopez Lopez JA, Villarroya Rodríguez S, Ambroj Navarro C, Ramirez Fabian M, Rodriguez Bazalo JM, Sanchez Elipe MA: **Technique and complications of percutaneous nephroscopy: experience with 557 patients in the supine position.** *J Urol* 1998, **160**(6 Pt 1):1975-1978.
13. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM, Poggio M, Porpiglia F, Terrone C, Astobieta A, Camargo I, Gamarra M, Tempia A *et al*: **Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antegrade and retrograde endourological access.** *BJU Int* 2007, **100**(1):233-236.
14. Papatsois AG, Zaman F, Panah A, Masood J, El-Husseiny T, Buchholz N: **Simultaneous antegrade and retrograde endourologic access: "the Barts technique".** *J Endourol* 2008, **22**(12):2665-2666.
15. Bach C, Goyal A, Kumar P, Kachrilas S, Papatsois AG, Buchholz N, Masood J: **The Barts 'flank-free' modified supine position for percutaneous nephrolithotomy.** *Urol Int* 2012, **89**(3):365-368.
16. Falahatkar S, Asli MM, Emadi SA, Enshaei A, Pourhadi H, Allahkhan A: **Complete supine percutaneous nephrolithotomy (csPCNL) in patients with and without a history of stone surgery: safety and effectiveness of csPCNL.** *Urol Res* 2011, **39**(4):295-301.
17. Falahatkar S, Asgari SA, Nasseh H, Allahkhan A, Fars-hami FJ, Shakiba M, Esmaeili S: **Kidney displacement in complete supine PCNL is lower than prone PCNL.** *Urol Res* 2011, **39**(3):159-164.
18. Gu S, Shen N, Wang D, Lu J, Yang L, Gu W: **Central retinal artery occlusion after percutaneous nephrolithotomy lithotripsy in the prone position.** *Can J Anaesth* 2017, **64**(5):540-541.
19. Marchini GS, Berto FC, Vicentini FC, Shan CJ, Srougi M, Mazzucchi E: **Preoperative planning with noncontrast computed tomography in the prone and supine position for percutaneous nephrolithotomy: a practical overview.** *J Endourol* 2015, **29**(1):6-12.
20. Al-Dessoukey AA, Moussa AS, Abdelbary AM, Zayed A, Abdallah R, Elderwy AA, Massoud AM, Aly AH: **Percutaneous nephrolithotomy in the oblique supine lithotomy position and prone position: a comparative study.** *J Endourol* 2014, **28**(9):1058-1063.
21. Valdivia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, Gross AJ, Nadler RB, Nutahara K, de la Rosette JJ, Croes PSG: **Supine versus prone position during percutaneous nephrolithotomy: a report from the clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study.** *J Endourol* 2011, **25**(10):1619-1625.
22. Falahatkar S, Moghaddam AA, Salehi M, Nikpour S, Esmaili F, Khaki N: **Complete supine percutaneous nephrolithotripsy comparison with the prone standard technique.** *J Endourol* 2008, **22**(11):2513-2517.
23. Karami H, Mohammadi R, Lotfi B: **A study on comparative outcomes of percutaneous nephrolithotomy in prone, supine, and flank positions.** *World J Urol* 2013, **31**(5):1225-1230.
24. Yuan D, Liu Y, Rao H, Cheng T, Sun Z, Wang Y, Liu J, Chen W, Zhong W, Zhu J: **Supine Versus Prone Position in Percutaneous Nephrolithotomy for Kidney Calculi: A Meta-Analysis.** *J Endourol* 2016, **30**(7):754-763.
25. Falahatkar S, Mokhtari G, Teimoori M: **An Update on Supine Versus Prone Percutaneous Nephrolithotomy: A Meta-analysis.** *Urol J* 2016, **13**(5):2814-2822.
26. Gokce MI, Ibis A, Sancı A, Akinci A, Bagcı U, Agaoglu EA, Suer E, Gulpınar O: **Comparison of supine and prone positions for percutaneous nephrolithotomy in treatment of staghorn stones.** *Urolithiasis* 2017.
27. Sofer M, Giusti G, Proietti S, Mintz I, Kabha M, Matzkin H, Aviram G: **Upper Calyx Approachability through a Lower Calyx Access for Prone Versus Supine Percutaneous Nephrolithotomy.** *J Urol* 2016, **195**(2):377-382.
28. Tokatli Z, Gokce MI, Suer E, Saglam R: **Supine or prone position for mini-PNL procedure: does it matter.** *Urolithiasis* 2015, **43**(3):261-264.

Perkütan Taş Tedavisinde Cerrahi Anatominin Temel Prensipileri

64

Emrah YÜRÜK, Ahmet Y. MÜSLÜMANOĞLU

Son yıllarda endoürolojik işlemlerin endikasyonlarının genişlemesi ve uygulama sıklığının artması böbreğin hem toplayıcı sistem hem de perirenal bölge anatomisine olan ilginin yeniden canlanmasına neden olmuştur. Tüm cerrahi girişimlerde olduğu gibi bu anatomiye tamamen hakim olunması üroradyolojik analizlerin doğru yapılması ve endoürolojik girişimlerin güvenilir olarak uygulanabilmesi için kaçınılmazdır.

Perkütan nefrolitotomi için giriş yolu oluşturma işlemi ister floroskopi, isterse ultrasonografi eşliğinde yapılsın, yapılan görüntüleme böbrek ve çevre organlar hakkında sınırlı bilgiler vermektedir. Bu sınırlı bilgi ile toplayıcı sisteme giriş yapılırken istenmeyen sonuçların önlenmesi böbrek ve çevre organların anatomisine hakim olma zorunluluğunu beraberinde getirmektedir.

Perirenal anatomi

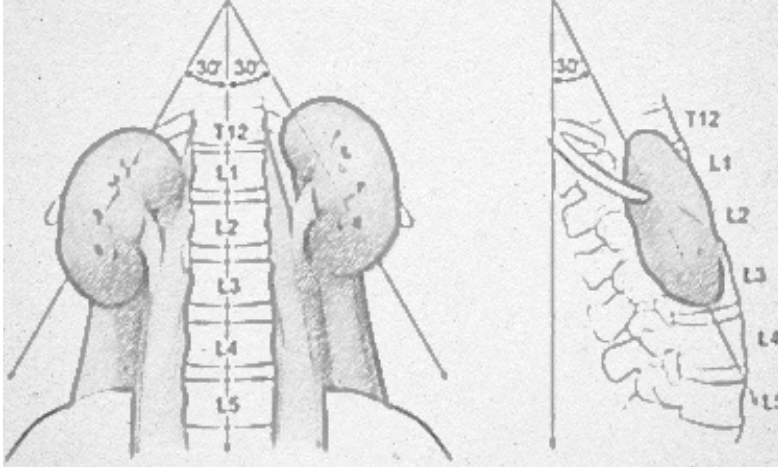
Böbrekler retroperitoneal alanda, yağ dokusu ile çevrelenmiş ve oldukça iyi korunan organlardır. Böbrek ana damarlarının kısa olması böbreğin retroperitoneal bölgede hareket miktarını kısıtlar. Ancak zayıf kadınlarda yağ dokunun azlığı nedeniyle böbrek aşağı iner ve öne doğru döner. Bu ro-

tasyon ve artan mobilitenin özellikle pron pozisyonda perkütan giriş planlanan hastalarda sorun çıkartabileceği akılda tutulmalıdır.

Sağ böbrek ortalama 10,9 cm, sol böbrek ise ortalama 11,2cm'dir. Her iki böbrek benzer kalınlığa sahiptir (böbrek hilusu düzeyinde sağ tarafta 3,2cm ve sol tarafta 3,3cm). Her iki böbreğin üst polü alt polü ile kıyaslandığında göre daha geniştir.

Böbrekler vertebra gövdelerine komşu olarak 11-12. Torasik vertebradan 2-3. Lomber vertebra seviyesine kadar uzanır. Sağ böbrek, sol böbreğe oranla bir-iki santimetre daha aşağıda yerleşmiştir. Böbreklerin uzunlaşmasına aksı psoas kasının yan kenarına paralel olarak, vücut aksı ile 30 derecelik açı oluşturacak şekilde, alt polü üst pole oranla daha kenarda olacak şekilde yerleşir (Şekil-1). Yine ön düzlemde 30 derecelik bir açı daha oluşturur ve alt polü üst pole oranla daha önde yerleşir (Şekil-1). Son olarak ön düzlemde 30 derecelik bir rotasyon yapar ve lateral kenarı medial kenar ve hiluma oranla daha arkada kalacak şekilde pozisyon alır (Şekil-2).

Böbreğin üst polü dışında kalan kısmında, posterior komşuluğunda quadratus lumborum ve psoas kasları bulunur (üst polünün posterior komşuluğunu ise diyafram yapmaktadır). Bu nedenle



Şekil 1. Bütrenin vücut düzleminde yapmış olduğu açılar – alt pol, üst pole oranla daha lateralde ve anteriorda konumlanır

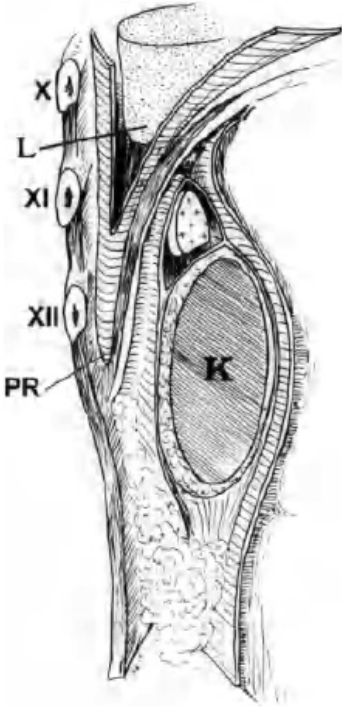
bütrenin üst polüne akses yapılırken diyafram yaralanabilir. Bu risk özellikle akses seviyesi yukarı çıktıkça artmaktadır. Akciğerler 11. kotun daha üst seviyesinden başladıkları için akses 10. interkostal aralıktan yapılmadığı sürece yaralanma ihtimalleri oldukça düşüktür (Şekil-3). Kotların normal seyri medialden laterale giderken aşağı doğru bir kavis yaptığı için daha medialden yapılacak bir akses ile bütrenin daha üst seviyelerine ulaşmak mümkün olacaktır.

Bütrenin diğeri yüzlerindeki komşulukları biraz daha karmaşıktır. Sağ tarafta üst pol ön yüzünü karaciğer kaplar. Karaciğer özellikle hepatomegali varlığında bütrenin ön yüzünü tamamen kaplaya-

bilir. Sol tarafta ise ön yüzü dalak kaplamaktadır. Karaciğer sağ tarafta dalak ise sol tarafta bütrenin lateral yüzüne doğru uzanım gösterebilir. Bu nedenle özellikle fazla lateralden yapılan perkütan girişlerde bu organların yaralanması riski bulunmaktadır. Benzeri şekilde perkütan giriş yolu üzerine geleceği için hepatomegali ya da splenomegali olan hastalarda organ yaralanma riski daha da artmaktadır. Bu nedenle perkütan giriş öncesi bu organların bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmesi doğru olacaktır. Bütrenin kolon ile komşulukları perkütan bütrenin cerrahisinde yaralanma riskleri nedeniyle oldukça önemlidir. İnen ve çıkan kolonsırasıyla sol ve sağ tarafta bütrenin



Şekil 2. Bütrenin frontal eksenini ile vücudun frontal eksenini arasındaki açı



Şekil 3. Böbreğin plevra, akciğer ve kostalarla ilişkisini gösteren lateral kesiti (K: böbrek, PR: plevra, L: akciğer, X,XI,XII: 10,11,12. kostalar) (Kaynak: Sampaio FJ. Surgical anatomy of the kidney in prone, oblique, and supine positions. In: Smith AD, Preminger G, Badlani G, Kavoussi L (eds) Smith's Textbook of Endourology, 3rd ed, Oxford:Wiley-Blackwell, 2012)

lateral ve hatta arka yüzünde bulunabilir. Boon ve arkadaşlarının 333 hastanın supin pozisyonda çekilen tomografilerini inceleyerek yaptıkları çalışmada sol kolon olguların %16,1'inde, sağ kolon olguların %9'unda alt pol seviyesinde böbreğin arkasında lokalize edilmiştir. Böbreğin orta seviyesinde bu oran sırası ile %5,2 ve %2,8, üst pol seviyesinde ise %1,1 ve %0,4 olarak bulunmuştur. Yüksek retro-renal kolon oranlarına rağmen perkütan böbrek cerrahisi esnasında kolon perforasyonu riski %0,2-0,8 arasında rapor edilmektedir. Nadir görülmesi belirgin risk faktörlerinin ortaya konulmasını zorlaştırırsa da risk faktörlerini hasta-

ya ve cerrahi tekniğe bağlı olanlar olarak ayırmak mümkündür. Hastaya bağlı faktörler kadın hasta, ileri yaş, zayıf hasta, atnalı böbrek, geçirilmiş böbrek cerrahisi ve geçirilmiş bağırsak cerrahisine bağlı kolon distansiyonu olarak sıralanabilir. İşleme bağlı faktörler ise böbreğe girişin çok lateral ve kaudalden yapılmasıdır. Yüksek riskli hastaların iyi değerlendirilmesi, mümkünse işlem öncesi ameliyat pozisyonunda BT çekilmesi ve eğer deneyim varsa ultrasonografi eşliğinde giriş yapılması uygun olacaktır.

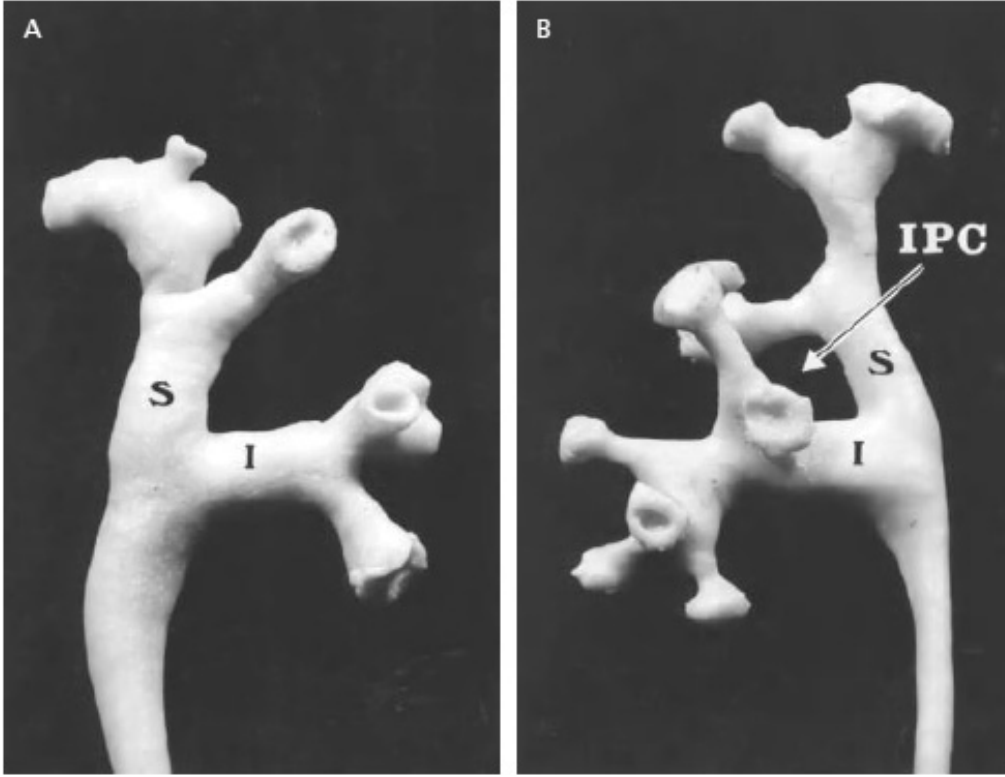
Son olarak her iki böbrek üst pol medialinde sürrenal bezler, sağ böbrek ön ve medial yüzde duodenum ve safra kesesi ve sol böbrek ön ve medial yüzde pankreasın kuyruğu bulunur. Bu organların yanlış yönlendirilmiş ya da fazla derine inmiş bir perkütan giriş esnasında yaralanabileceği unutulmamalıdır.

Renal Parankim ve Toplayıcı Sistem

Renal parenkim, kortikal ve medüller dokulardan oluşur. Renal korteks en dış tabakadır ve glomerüller ve proksimal ve distal kıvrımlı tübüller içerir. Daha içeride bulunan medullada ise renal piramidler bulunur. Bunlar tabanları dış yüze bakan konik yapılardır ve Henle kulbunu ve toplayıcı kanalları içerir. Bu yapılar piramidin tepesinde birleşerek papiller kanalları oluşturarak renal papillaya açılır. Her bir papillaya yaklaşık olarak 20 kadar papiller kanal açılmaktadır.

Renal papillalar böbrek içi toplayıcı sistemin en periferik bölümü olan minör kalikslere açılır. Eğer minör kalikse tek bir papilla açılıyorsa basit kaliks, birden çok papilla açılıyorsa birleşik kaliks adı verilmektedir. Kalikslerin papillanın da yerleştiği en dış bölümüne forniks denilmektedir. Her bir böbrekte ortalama 8 (5-14 arası) minör kaliks bulunur. Toplamda 7-9 arası kaliksi bulunan böbrekler tüm böbreklerin %70'ini oluşturmaktadır.

Böbrekleri temel olarak üç drenaj bölgesine ayırmak mümkündür: üst pol, orta bölüm ve alt pol. Üst polde her zaman birleşik kaliksler bulunurken alt polde sıklıkla, orta bölümde ise nadiren bulunurlar. Minör kaliksler ya doğrudan, ya da birleşik majör bir kaliks aracılığı ile infundibulum üzerinden renal pelvise açılır. Bazı durumlarda,



Şekil 4. Tip A1 (solda) ve Tip A2 (sağda) pelvikalisiyel sistem. (Kaynak: Sampaio FJ. Surgical anatomy of the kidney in prone, oblique, and supine positions. In: Smith AD, Preminger G, Badlani G, Kavoussi L (eds) Smith's Textbook of Endourology, 3rd ed, Oxford: Wiley-Blackwell, 2012)

infindubulum yeterli drenaj sağladığı halde nefroskopun geçmesine izin vermeyecek kadar dar olabilir. Bu durumlarda kaliks boynunu ve infindubulumu yırtmamak için ayrıca özen göstermek gerekir.

Pelvikalisiyel sistemler incelendiğinde çok sayıda farklı morfolojik yapı olduğu görülmektedir. Sampaio, 140 kadavranın incelendiği çalışmasında kalisiyel sistemleri iki ana grup halinde sınıflandırmaktadır.

Grup A: Pelvikalisiyel sistem iki ana kaliks grubundan oluşur (superior ve inferior). Orta bölümün kalisiyel drenajı ana kaliksler ile sağlanır (%62,2). Grup A'da iki değişik tip varyasyon vardır (Şekil 4).

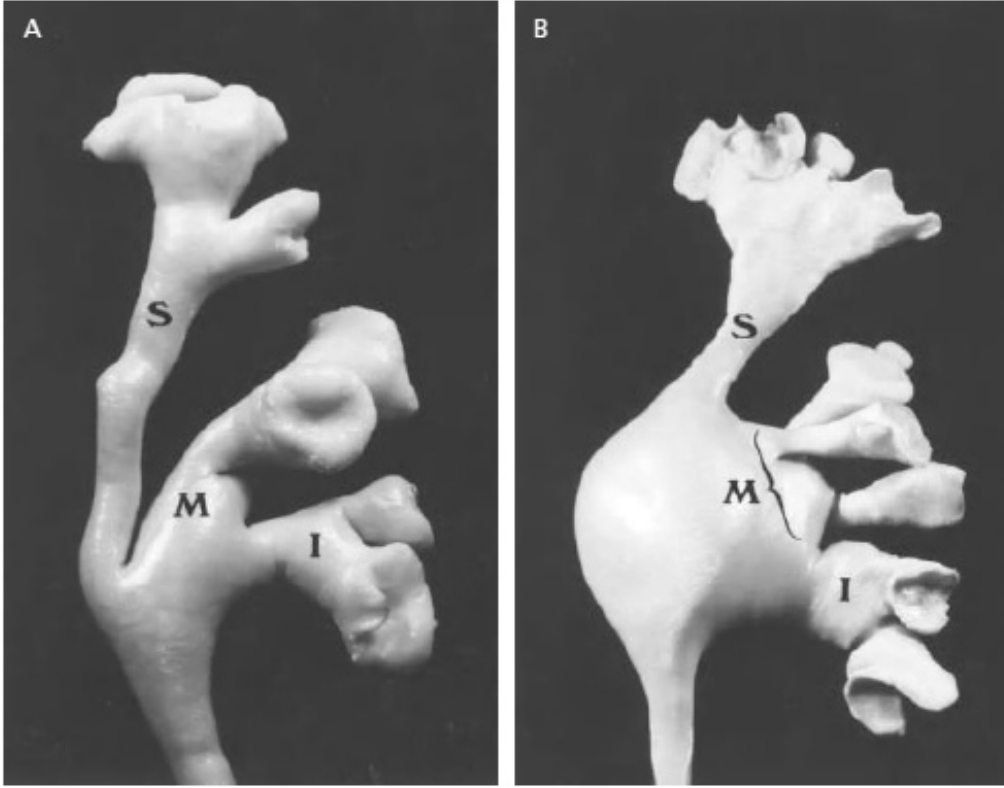
Tip A1: Bu pelvikalisiyel sistem tipinde orta bölüm superior veya inferior kalisiyel gruplara bağlı minör kaliksler tarafından ya da aynı anda

her iki grup tarafından drene edilir. Tüm böbreklerin %45'i bu tiptedir.

Tip A2: Orta bölüm aynı anda çaprazlaşan (üstteki kaliks alta, alttaki üst tarafa) kaliksler tarafından drene edilir. Tüm böbreklerin %17,2'si bu tiptedir. Çaprazlayan kaliksler incelendiğinde bu kalikslerin pelvis ile birlikte interpelvi-kalisiyel boşluk (IPC) adı verilen bir bölge oluşturduğu gözlemlenir. Bu bölge pyelogramda dolum defekti olarak görülür.

Grup B: Bu grup sistemlerde süperior ve inferior kaliks gruplarından bağımsız olarak orta bölüm bir kalisiyel gruba drene olur. Grup B'nin de iki alt tipi vardır (Şekil 6).

Tip B1: Orta bölüm süperior ve inferior kalisiyel gruplardan bağımsız olarak majör bir kaliks grubuna drene olur (%21,4)



Şekil 5. Tip B1 (solda) ve Tip B2 (sağda) pelvikalisial sistem. (Kaynak: Sampaio FJ. Surgical anatomy of the kidney in prone, oblique, and supine positions. In: Smith AD, Preminger G, Badlani G, Kavoussi L (eds) Smith's Textbook of Endourology, 3rd ed, Oxford: Wiley-Blackwell, 2012)

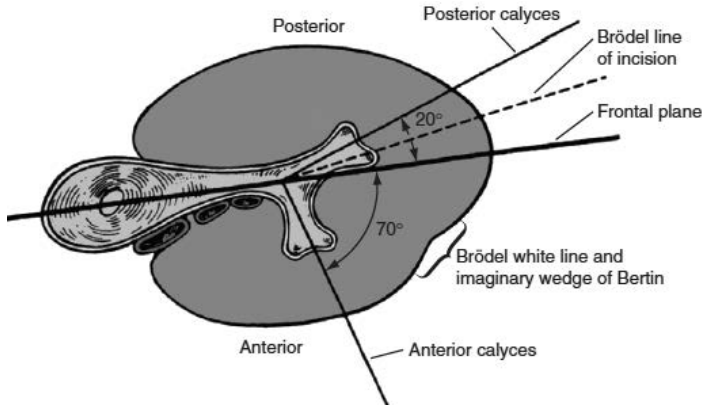
Tip B2: Orta bölüm direkt olarak renal pelvis açılan minör kalikslere drene olur (%16,4).

Bu çalışma ile ayrıca pelvikalisial sistemin morfolojik olarak her iki böbrekte simetrik olması olasılığının %37,1 olduğunu göstermektedir.

Perkütan böbrek cerrahisi uygulanacak vakalarda pelvikalisial sistem anatomisinin bilinmesi hem ameliyatın planlanmasında, hem de olası sonuç ve komplikasyonların öngörülmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. Kısa ve geniş bir infundibulum ve toplayıcı sistem girişi ve nefroskopun yönlendirilmesi açısından avantajlı olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan Tip B1 anatomik yapıya sahip hastalarda özellikle rijid enstrümanlarla kaliks grupları arasında geçiş yapmak mümkün olmayacağı için işlem öncesi birden çok giriş ih-

tiyacı olabileceği konusunda uyarılmaları faydalı olacaktır.

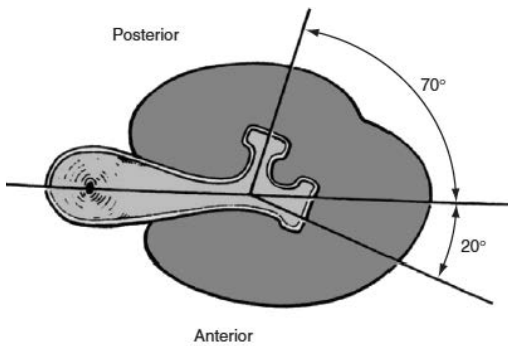
Perkütan böbrek cerrahisinde hem başarıyı arttırmak hem de komplikasyon oranlarını azaltmak için posterior kaliksten giriş yapılması önerilmektedir. Posterior kaliksten yapılan giriş pelvis rahat ulaşılmasını sağlarken anterior kaliksten yapılan girişlerde dik açılma nedeniyle rijid nefroskop kullanılarak pelvis ulaşmaya çalışılması parankimal yırtıklara ve kanamaya neden olmaktadır. Bu da posterior kaliksin görüntüleme teknikleri ile belirlenmesini zorunlu hale getirmektedir. Ultrasonografi eşliğinde yapılan girişlerde posterior kaliksin belirlenmesi sorun çıkarmazken floroskopik girişlerde her zaman kolay olmamaktadır. Bu nedenle sadece ön-arka filmlerinde la-



Şekil 6. Brödel tipi böbrek, posterior kaliks daha lateralde yerleşimli. (Kaynak: Wolf SJ. Percutaneous approaches to the upper urinary tract collecting system. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). Campbell-Walsh Urology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2012)

teralde ya da medialde bulunmalarından yola çıkarak kalikslerin anterior da mı yoksa posterior da mı yerleştiklerini öngörme çalışmaları devam etmektedir. Sorun orta bölüm kalikslerinin hemen hepsinde ve alt pol kalikslerinin yaklaşık yarısında ön-arka yerleşimli çift sistem olmasından kaynaklanmaktadır. Bu noktada olguların büyük bölümünde birleşik kaliks yapısına sahip üst pol fazla sorun çıkarmamaktadır. Kaliks grupları arasındaki 90 derecelik açı, ön-arka görüntülerde kalikslerin göreceli olarak medial ya da lateralde görünmesine neden olmaktadır. Böbrekleri ön-arka kaliks

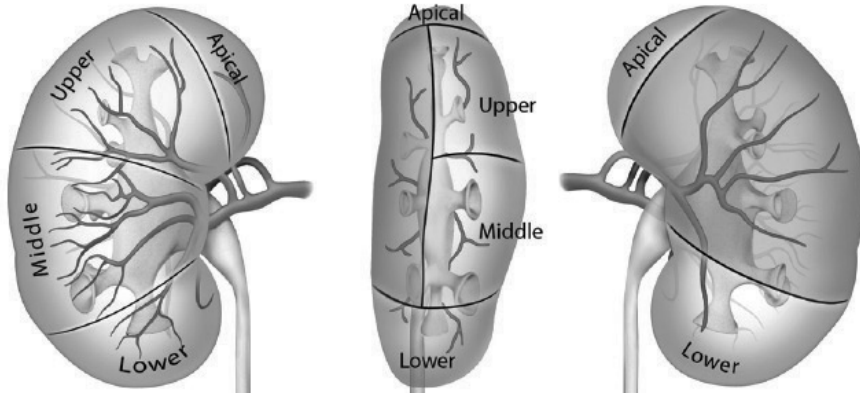
gruplarının orta hattan rotasyonuna göre iki tipe ayırmak mümkündür. Brödel tipi böbrekte bu rotasyon öne doğrudur; posterior kaliksler orta hattın 20 derece gerisinde, anterior kaliksler ise 70 derece önünde bulunur (Şekil-6). Bu durumda posterior kaliksler lateralde, anterior kaliksler medialde görülür. Hodson tipi böbrekte ise kaliks çiftleri posteriora rotasyon sergiler; posterior kaliksler orta hattın 70 derece arkasında ve anterior kaliksler ise 20 derece önünde bulunur (Şekil-7). Sonuç olarak posterior kaliksler medialde, anterior kaliksler lateralde görülür. Sol böbrekler genellikle Hodson tipinde (posterior kaliks medialde) olurken sağ böbrekler genellikle Brödel tipindedir (posterior kaliks lateralde). Ancak bu bilgiler böbrek anatomisindeki yaygın varyasyonlar nedeniyle posterior kaliksin belirlenmesi için tek kriter olarak kullanılmamalı, mümkün olan tüm manevralar uygulanmalıdır.



Şekil 7. Hodson tipi böbrek, posterior kaliks daha medialde yerleşimli. (Kaynak: Wolf SJ. Percutaneous approaches to the upper urinary tract collecting system. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). Campbell-Walsh Urology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2012)

Vasküler yapılar

Böbreklerin arteriyel yapısı değişiklik göstermekle beraber genel olarak ana renal arter anterior ve posterior dallarına ayrılır. Anterior segmental arter renal sinüs seviyesinde 4 dala ayrılır: apikal, üst, orta ve alt segmental arter böbrek üst polünün ucu, tüm alt pol ve böbrek ön yüzünü besler (Şekil-8). Posterior dal ise böbreğin geride kalan arka yüzünün kanlanmasından sorumludur. Posterior segmental arter sıklıkla böbreğin arka yüzünün üst yarısını kanlandırır. Bu nedenle üst pol



Şekil 8. Böbreğin arteriyel beslenmesi

girişlerinde eğer giriş fazla medialden yapılırsa posterior segmental arter yaralanabilir. Anterior segmental arterler ve renal arterin posterior dalı böbrek parankimine giriş yaptıktan sonra interlobar arterlere dal verir. Bu dallar kaliks infundibulumuna yakınlıklarından dolayı infundibular arter olarak da adlandırılır. Interlobar arterler, kortikomedüller bileşkede arkuat arterleri verirler. Arkuat arterler interlobular arterlere ayrılır ve devamında afferent arterioller ile glomerül yapısına katılırlar. Böbrek arterleri end-arter yapısındadır. Yani, her bir böbrek hücresi tek bir arteriolden beslenir. Bu nedenle böbrekte arteriyel yapıları hasar gelmesi o bölgede nefron ve fonksiyon kaybı anlamına gelmektedir. Olası arteriyel hasarı en aza indirmek için böbrek damarsal anatomisine hakim olmak son derece önemlidir. Brödel hattı, böbreğin lateral kenarında üst polden alt pole uzanan ve arteriyel yaralanma riskinin en düşük olduğu bölgedir. Toplayıcı sisteme perkütan giriş için en güvenli bölge kaliks forniksidir. Forniksten yapılacak bir girişte kalisiyel infundibulumu paralel seyreden interlobar (infundibular) arter ve renal piramidi sıyrarak arkuat arterler korunmuş olur.

Arterlerden farklı olarak intrarenal venlerin segmental bir yapısı yoktur. Kortekste bulunan küçük venler interlobular venlere drene olarak bir ark oluşturur. Bu arklar böbreğin longitudinal aksında uzanır ve genel olarak 3 seviyede gözlenir; (a) periferde, satelit venler arasında (b) piramidi-

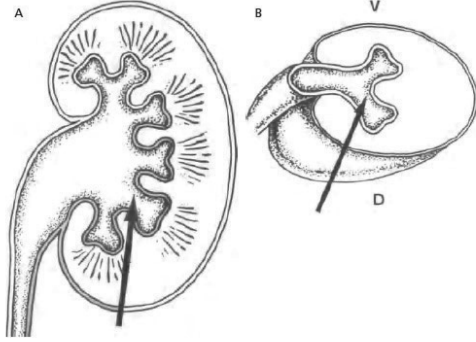
lerin tabanında, arkuat venler arasında (c) infundibulumda, renal sinüse yakın, interlobar venler arasında. Böbreğin venleri arasındaki bu sıkı anastomozlar sayesinde venöz yaralanma sonrası böbrek parankiminde ödem ve göllenme gözlenmez ve arteriyel yaralanmada olduğu kadar ciddi sorunlar çıkartmaz.

İnfundibulumdan Yapılan Giriş

Üst pol infundibulumundan yapılan giriş vasküler yapıların syeri ve dağılımı nedeniyle arteriyel yaralanma riski açısından en tehlikeli giriştir (Şekil-9). Interlobar arter ve venler üst pol infundibulumunun ön ve arka yüzüne paralel seyredir. Üst pol infundibulumundan yapılan girişte damar yaralanma riski %67, interlobar arter yaralanma riski %26 olarak saptanmıştır. Bu girişlerde en büyük tehlike posterior segmental arterin yaralanmasıdır. Posterior segmental arter böbrek parankiminin yaklaşık %50'sini beslediği için yaralanması ciddi nefron ve fonksiyon kaybına neden olur.

Orta pol infundibulumundan girişlerde damar yaralanması riski %23 olarak bildirilmiştir. Bu tip girişlerde en sık posterior segmental arterin orta dalı yaralanır.

Böbrek alt polünün böbreğe perkütan giriş açısından en güvenli bölge olması, sıklıkla ilk tercih edilen bölüm olmasını sağlamıştır. Alt pol infundibulumundan yapılan girişlerde damar ya-



Şekil 9. İnfundibulumdan yapılan giriş. Yüksek damar yaralanma riski yüzünden önerilmemektedir (Kaynak: Sampaio FJ. Surgical anatomy of the kidney in prone, oblique, and supine positions. In: Smith AD, Preminger G, Badlani G, Kavoussi L (eds) Smith's Textbook of Endourology, 3rd ed, Oxford: Wiley-Blackwell, 2012).

ralanma riski %13'tür. Venöz ark yaralanması riski mevcut olmakla beraber kanama çoğu zaman kendisini sınırlar ve ciddi kalıcı hasara yol açmaz.

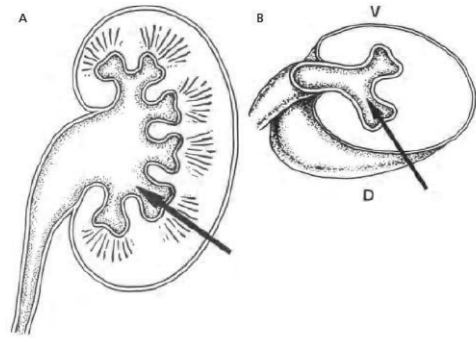
Böbreğin her üç bölgesinde de ciddi damar yaralanması riski taşıması nedeniyle böbreğe perkütan girişin infundibulum üzerinden olmasından mümkün oldukça kaçınmak gerekmektedir.

Pelvisten yapılan giriş

Renal pelvis doğrudan yapılan girişler esnasında pelvis posteriorunda kalan majör damarların yaralanma riski vardır. Bu nedenle doğrudan pelvis girişi önerilmemektedir. Ayrıca direkt pelvis yapılan girişlerde gerek dilatasyon esnasında gerekse nefroskopi esnasında pelvikalisiyel sistem dışına kolaylıkla çıkılabilir ve transparankimal girişte olduğu gibi bir yol olmadığı için tekrar sisteme girmek mümkün olmayabilir. Yine işlem sonunda drenaj için yerleştirilecek nefrostomi tüpü de kolaylıkla yerinden çıkabilir.

Forniksten yapılan giriş

Toplayıcı sisteme perkütan giriş için en güvenli yoldur (Şekil-10). Sampaio ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada venöz yaralanma riski %8



Şekil 10. Kaliks forniksinden yapılan akses. Damar yaralama riski düşük olduğu için önerilen yoldur. (Kaynak: Sampaio FJ. Surgical anatomy of the kidney in prone, oblique, and supine positions. In: Smith AD, Preminger G, Badlani G, Kavoussi L (eds) Smith's Textbook of Endourology, 3rd ed, Oxford: Wiley-Blackwell, 2012).

olarak görülürken arteriyel yaralanma gözlenmemiştir. Forniks girişleri perkütan böbrek cerrahisinde olduğu gibi nefrostomi tüpü takılması için de tercih edilmesi gereken yol olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sampaio FJ, Mandarim-de-Lacerda CA. Morphometry of the kidney. Applied study in urology and imaging. J Urol 1989; 95(2): 77-80.
2. Wolf SJ. Percutaneous approaches to the upper urinary tract collecting system. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). Campbell-Walsh Urology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2012; 1324-56.
3. Boon JM, Shinnars B, Meiring JH. Variations of the position of the colon as applied to percutaneous nephrostomy. SurgRadiolAnat 2001; 23(6): 421-5.
4. Sampaio FJ, Mandarim-de-Lacerda CA. 3-Dimensional and radiological pelviccaliceal anatomy for endourology. J Urol 1988; 140 (6): 1352-5.
5. Sampaio FJ, Aragao AHM. Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. J Urol 1990; 143(4): 679-81.
6. Sampaio FJ, Zanier JF, Aragao AH, Favorito LA. Intrarenal access: 3-dimensional anatomical study. JUrol 1992; 148(6): 1769-73.
7. Sampaio FJ. How to replace a nephrostomy safely. ContempUrol 1994; 6(8): 41-6.

Taş Hastalığında Açık ve Laparoskopik Cerrahi

65

Selçuk ŞAHİN, Volkan TUĞCU

Üriner sistem taş hastalığı, ürolojinin en sık rastlanılan hastalıklardan birisidir. Sıklığı coğrafi, ırk, diyet ve genetik faktörlere bağlı olarak değişir. Epidemiyolojik çalışmalarda sıklığı %1-20 arasında, nöks oranı 5-10 yıl için %50, 20 yıl için ise %75 olarak bildirilmiştir (1). Çapı 4 mm'in altında olan taşların %95'i spontan düşmekteyken, 10 mm'den büyük taşlarda bu oran çok azdır (2). Üriner sistem taş hastalığında lokalizasyon sıklıkla böbrek olup, bunların önemli bir kısmına müdahale gerekmektedir.

Taş cerrahisi tıbbın çok eski zamanlarından beri uygulanmaktadır. Milattan önce dahi mesane taşları için açık cerrahi veya üretral taş çıkar-

TABLO 1. Böbrek taşları için aktif müdahale endikasyonları

- Taş büyümesi
- Taş oluşumu için yüksek riskli hastalardaki taşlar
- Taşa bağlı obstrüksiyon
- İnfeksiyon
- Semptomatik taşlar (ağrı, hematüri)
- Taş boyutu > 15 mm
- Taş boyutu < 15 mm, takip bir seçenek değilse
- Hasta tercihi
- Komorbidite
- Hastanın mesleği (pilot vb)

ma işlemleri yapılmaktaydı. Günümüz pratiğinde böbrek taşları için aktif müdahale endikasyonları tablo 1'deki gibidir (3).

Avrupa Üroloji Derneği 2017 taş hastalıkları rehberinde böbrek taşına müdahale için öneriler tablo 2'de verilmiştir (4).

TABLO 2. EAU 2017 taş hastalıkları rehberi aktif böbrek taşı tedavisi önerileri

Öneriler	GR
Taş büyümesi, yeni ortaya çıkan obstrüksiyon, ilişkili infeksiyon ve akut/kronik ağrı durumlarında aktif tedavi önerin	C
Tedavi kararı verirken komorbidite ve hasta tercihini değerlendirin	C

Üreter taşları için aktif tedavi endikasyonları tablo 3'de verilmiştir (5).

TABLO 3. Üreter taşları için aktif tedavi önerileri

- Spontan düşme ihtimali zayıf olan taşlar
- Yeterli analjeziğe rağmen devam eden ağrı
- Devam eden obstrüksiyon
- Renal yetmezlik (bilateral obstrüksiyon, tek böbrek)

Son 30 yıla kadar neredeyse bütün taşlar için açık cerrahi uygulanırken, teknolojik gelişmeler tedavi şeklini değiştirmiştir. Özellikle 1980'lerde böbrek taşlarının tedavisinde ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (SWL) ve perkütan nefrolitotominin (PNL) uygulanmaya başlamasıyla açık taş cerrahisinin kullanımı dramatik bir şekilde azalmıştır (6). Ancak daha sonraları bütün taşların tedavisinde SWL'nin başarılı olmayacağı, taş yükü ve cinsine göre sınırlamalar getirilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Buna rağmen, endoüroloji alanındaki gelişmeler açık taş cerrahisinin tekrar popüler hale gelmesini engellemiştir. Küçük semirijid ve fleksibl ureterorenoskoplar, taş kırma (ultrasonik, elektrohidrolik, lazer) cihazlarının ve floroskopinin gelişimi sayesinde ureteroskopik litotripsi endikasyonları genişlemiştir. Günümüzde, taş hastalığının cerrahi tedavisinde, gelişmiş ülkelerde vakaların yaklaşık olarak %1.5'i için açık cerrahiye ihtiyaç duyulurken, bu oranın gelişmekte olan ülkelerde %26'dan %3.5'e düştüğü bildirilmektedir (7, 8).

Son yıllarda laparoskopik cerrahi üroloji pratiğinde yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Laparoskopik taş cerrahisi de açık cerrahi girişimlere minimal invaziv bir alternatif olabilmektedir. Bu bölümde taş hastalıkları tedavisinde açık ve laparoskopik cerrahinin yeri anlatılacaktır.

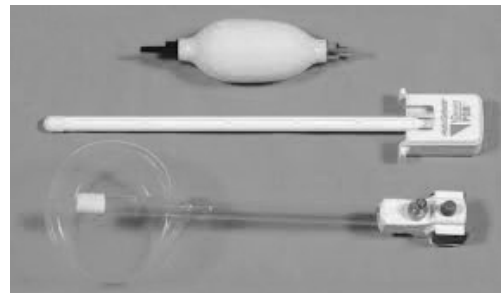
Böbrek taşları

Böbrek taşı müdahale seçenekleri konusunda kılavuzların önerileri sürekli değişkenlik göstermektedir. Günümüzde 2 cm'den küçük böbrek taşları için; SWL ve RIRS ilk tercihken, 2 cm'den büyük böbrek taşları için birinci seçenek PNL olup bunu RIRS ve SWL takip etmektedir. Son 10 yılda endoürolojide hızlı bir gelişme izlenmiştir. Gelişen teknoloji ile birlikte fleksibl ureterorenoskoplar daha da geliştirilmiş, digital görüntü sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknolojinin en önemli dezavantajı maliyetinin yüksek olması gibi görünmektedir.

Açık böbrek taşı cerrahisi değişik şekillerde yapılabilmektedir. 1879'da Heinke tarafından tanımlanan pyelolitotomi, uzun yıllar en sık uygulanan taş ameliyatı olmuştur (9). Taş cerrahilerinin amacı böbreği taştan tamamen temizlemek, en az parankim bozukluğuna neden olmak, en az

istenmeyen yan etki oranı elde etmek ve taş tekrarını önlemektir. Açık cerrahi taşsızlık oranı bakımından minimal invaziv tedavilere göre üstündür (10, 11). Ancak daha kısa iyileşme süresi, daha kısa hastanede kalış ve daha az postoperatif ağrı minimal invaziv tedavileri ön plana çıkarmaktadır. Yakın tarihli bir seride açık cerrahi endikasyonu, %55' inde taş yükü fazlalığı, %29' unda minimal invaziv tedavilerin başarısızlığı, %24' ünde anatomik anomaliler, %10' unda morbid obezite ve %7' sinde eşlik eden hastalıklardır (10).

Laparoskopik piyelolitotomi ilk olarak 1994 senesinde Gaur tarafından rapor edilmiştir (12). Birçok çalışmayla etkinliği gösterilmiş, taşsızlık oranı %71-100 ve açığa dönüş oranı %0-27 arasında bildirilmiştir (13-15). Gaur' un retroperitoneal boşlukta balon dilatasyonunu bulması ürolojik laparoskopinin gelişmesine büyük katkıda bulunmuştur (16) (Resim 1). Böylece böbrek ve üreter taşı cerrahisi güvenli bir şekilde yapılar hale gelmiştir. Üriner sistem taşlarına yönelik transperitoneal yolla yapılan laparoskopik girişimlerin enfekte idrarın peritoneal boşluk ve organlarla teması gibi bir riski mevcuttur. Buna karşın transabdominal yolla yapılan girişimlerde herhangi bir önemli komplikasyon gelişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (17, 18). Transperitoneal yaklaşımla barsak motilitesinin geç kazanıldığı, analjezik ihtiyacının, ileus ve hastanede kalış sürelerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (19). Bununla birlikte transperitoneal yaklaşımın da avantajları vardır. Bu avantajlar, daha geniş alan sağlaması, aşına anatomik noktalar bulunması, atnalı böbreklerde pelvise önden kolay ulaşım ve üreterin alt seviyelerine kadar kolay diseksiyon sağlamasıdır.



Resim 1. Laparoskopik dilatasyon balonu.

Laparoskopik piyelolitotomi ve PNL'yi karşılaştıran en geniş randomize çalışmada iki gruba da 89'ar hasta dahil edilmiş. Hastanede kalış süresi, transfüzyon oranı ve komplikasyonlar iki grup arasında benzer orandayken, laparoskopik grubunda operasyon süresi daha kısa, postoperatif ateş ve kan kaybı daha az bulunmuş. Postoperatif 3. ayda taşsızlık oranı laparoskopik grubunda daha yüksekmiş (%98-%90) (20).

Ülkemizde yapılan LP ile PNL'yi karşılaştıran bir çalışmada, PNL grubunda operasyon süresi ve hastanede kalış süresinin daha kısa, LP grubunda kan kaybının daha az olduğu, taşsızlık oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir (21). LP'nin soliter böbrekte PNL ile karşılaştırılmasında, taşsızlık oranları, kan kaybı, hastanede kalış süreleri ve morbidite açısından benzer olduğu ancak operasyon süresinin LP'de daha uzun olduğu gösterilmiştir (22). Otörler, tek seans LP'yi yüksek taşsızlık oranı (%85-100), kan kaybının az olması ve nefron koruyucu özelliklerinden dolayı önermektedir. Ancak, LP'de pyelotomi insizyonunun kapatılması ileri seviyede laparoskopik beceri gerektirebilir. Uzamış idrar kaçağı görülebilir (23-25).

Laparoskopik piyelolitotomi esnasında taşsızlık sağlamak amacıyla kalisiyel taşları çıkarabilmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Salvado ve ark, operasyon sırasında laparoskopik portundan fleksibl üreteroskopi girilerek taşların alınabileceğini bildirmişler (26). Borges ve ark, fibrin ve trombin karışımından bir koagülüm sayesinde kalisiyel taşların temizlenebileceğini bildirmişler (27).

Üreteropelvik darlık cerrahisinde laparoskopik piyeloplastinin artan sıklıkla kullanılmasıyla eş zamanlı böbrek taşlarının laparoskopik olarak alınması çok sık uygulanmaktadır. Stein ve ark, 117 laparoskopik piyeloplasti serisinde eş zamanlı böbrek taşlarının çoğunu laparoskopik grasper yardımıyla, kalan kısmını fleksibl nefroskopi almışlardır (28). Benzer şekilde Srivastava ve Ramakumar, bu prosedürle yüksek başarı bildirmişler (29, 30).

Renal pelvisen ulaşılamayacak taşları almak için renal parenkim insizyonu yapılması olarak bilinen anatrofik nefrolitotomi, açık cerrahi olarak özellikle staghorn taşlarda uzun yıllardır uygulanmaktadır. Bu prosedürün, yüksek taşsızlık oranına rağmen, yüksek transfüzyon oranı (%6), kanama

nedeniyle %2 reoperasyon ve renal fonksiyonda bozulma gibi dezavantajları vardır (31-33). SWL ve PNL'nin kullanıma girmesiyle, bu cerrahiye gereksinim çok azalmıştır. Laparoskopide ilerleme sonucu büyük böbrek taşlarında bu cerrahinin laparoskopik olarak yapılabilirliği sorgulanmıştır. Kaouk, ilk başarılı laparoskopik anatrofik nefrolitotomiyi domuz modelinde bildirmiştir (34). Değer ve ark, insanda operasyonun uygulanabilirliğini göstermiştir (35). Zhou ve ark, ortalama taş boyutu 52 mm olan 11 hastada laparoskopik anatrofik nefrolitotomi sonuçlarını yayınladılar. Ortalama sıcak iskele süresi 31 dk iken, 1 hasta dışında taşsızlık sağlanmış. Üç hastada spontan düzelen idrar kaçağı olmuş, hiçbir hastada kan transfüzyonu gerekli olmamış (36). Simforoosh ve ark, 25 vakalık serilerinde yüksek taşsızlık oranına karşın (%88), yüksek transfüzyon oranı (%24) ve biri nefrektomi olmak üzere %20 oranında Clavien 3 ve üzeri komplikasyon bildirdi. Otörler yüksek başarı oranına rağmen bu prosedürün sadece uzman laparoskopik cerrahlar tarafından seçilmiş vakalarda yapılabileceğini söylemişler (37).

Anomalili Böbrek Taşları

Atnalı böbrek anomalisi en yaygın füzyon anomalisi olup, üreterin pelvise yüksek girmesi, üriner staz gibi faktörlere bağlı olarak taş oluşma riski yüksektir. Küçük taşlarda SWL ve RIRS' in başarısı yüksek olmasına karşın, büyük taşlarda ilk tercih PNL'dir. Bununla birlikte büyük pelvis taşlarında laparoskopik pyelolitotomi alternatif bir tedavi seçimi olabilmektedir (38-40).

Laparoskopik, anomalili böbreklerde hem tek başına hem de diğer endoskopik yöntemlerle kombine olarak kullanılmaktadır. Toplayıcı sistem yapısının uygun olmadığı, taşların derinde olduğu ve hemen arkasında önemli vasküler yapıları içerdiği için ismik yerleşimli kaliks taşlarında perkutan giriş ciddi risk taşıması nedeniyle laparoskopik tercih edilmektedir (41).

Çapraz füzyon ektopisi olan hastalarda taş tedavisinde PNL girişi anatomik kompleks bir hal alması nedeniyle sıkıntılı olup tomografi rehberliğinde yapılabilmektedir. Çapraz füzyon ektopili taşlı böbrekte laparoskopik pyeloplasti ve pyelo-

litotomi girişimlerinin başarıyla sonuçlandığını gösteren olgu serileri bildirilmiştir (38-40).

Tuçcu ve ark, atnalı ve rotasyon anomalisi olan böbrek taşı hastalarında PNL ve laparoskopik piyelolitotomi karşılaştırmışlar. LP grubunda ortalama ameliyat süresi ve hastanede yatış süresi daha uzun, tahmini kan kaybı ve postoperatif analjezik kullanımı daha az bulunmuş. Taş büyüklüğü, komplikasyon oranları, kan transfüzyonu oranları ve taşsızlık oranları bakımından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiş (42).

Ektopik pelvik böbreğin taş cerrahisinde laparoskopik yardımcı PNL güvenli girişi sağlamak için yaygın olarak uygulanmaktadır. Bunun yanı sıra tek başına LP, ektopik pelvik böbrekte büyük pelvis taşları için alternatif tedavi seçeneği olabilmektedir. İlk defa Eshghi ve ark. taşlı pelvik ektopik böbreğe laparoskopik eşliğinde PNL uygulamışlardır (43). Sonraki yıllarda çok sayıda laparoskopik yardımcı PNL yapılan taşlı pelvik böbrekli olgu bildirilmiştir (44, 45). Bu kompleks anatomiye, taşa yönelik girişim yanı sıra laparoskopik pyeloplastinin yapıldığı olgular eklenmiştir (46). Renal pelvisin laparoskopik mobilizasyonu bu işlemlerde kritik öneme sahiptir. Sağ taraf yerleşimli böbreklerde böbrek önünde seyreden kolon segmentinin laparoskopik olarak uzaklaştırılması, sol taraf yerleşimli böbreklerde ise transmezokolik yaklaşım yeterli ve güvenli girişim sağlamaktadır (37).

Kaliks Divertikülü Taşları

Kaliks divertikülü taşlarında PNL ve fleksibl URS'nin etkinliği ve başarısı kanıtlanmış olmasına rağmen, bu yöntemlerin yetersiz olduğu anterior yerleşimli, ince duvarlı divertiküllerde laparoskopik önerilebilmektedir (47). Anterior yerleşimli divertiküllere perkutan yaklaşım zor olabileceğinden transperitoneal laparoskopik yaklaşım daha uygun gibi görünmektedir (48). Laparoskopik transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımların hem anterior hem de posterior kaliks divertiküllerinde çok iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (38, 48). Laparoskopik olarak taş çıkarıldıktan sonra divertikül duvarı eksize edilmekte, takiben kalan divertikül yüzeyi argon yada koter ile ablate edilmektedir.

TABLO 4. EAU 2017 açık ve laparoskopik böbrek taşıyla ilgili öneriler

Öneriler	LE	GR
Açık veya laparoskopik böbrek taşı operasyonunu SWL, (fleksibl) üreterorenoskopi ve PNL başarısızsa veya başarılı olma ihtimali zayıf hastalara önerin	3	C
Yeterli tecrübe varsa özellikle taş merkezi lokalizasyondaysa laparoskopik uygulayın	3	C

Laparoskopik cerrahi, 2007 Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında bir seçenek iken, 2009'da yüksek öneri seviyesinde, 2014 yılında ise öneri düzeyi C olarak açık cerrahinin üzerinde kılavuzlarda yerini almıştır (8). Taş hastalıkları 2017 rehberinde açık ve laparoskopik cerrahiyle ilgili öneriler tablo 4'de verilmiştir (4).

Üreter taşları

Şok dalga tedavisi (SWL), üreterorenoskopi ve perkütan girişimlerdeki gelişmeler sonucu tedavide minimal invaziv girişimler büyük oranda açık cerrahinin yerini almıştır (49). Günümüzde laparoskopik ve açık cerrahi kompleks vakalarda ve diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda önerilir (50).

SWL'nin avantajları, anestezi gereksinimi olmaması ve minimal invaziv bir işlem olmasıdır. Buna karşın, büyük (>1.5 cm) ve sert taşlarda başarısı düşüktür (51) Fleksibl aletler ile birlikte holmium lazerin kullanılmasıyla üreterorenoskopinin başarı oranı %98 olarak saptanmıştır (52). Fakat özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu tekniğin maliyeti dezavantajdır (53). Üreteroskopik prosedürlerde impakte taşları olan hastalarda, ödem ve darlığa bağlı olarak taşa ulaşılamaması önemli bir başarısızlık nedenidir (54).

Günümüzde laparoskopik taş cerrahisinde en sık kullanılan yöntem olan üreterolitotomi ilk kez Wickham tarafından 1979'da tanımlanmıştır (55). Birçok klinik seride laparoskopinin uygulanabilirliği gösterilmiştir. Laparoskopik üreterolitotominin en önemli üstünlüğü tek seansta ek girişim gereksinimi olmaksızın yüksek başarı sağlamasıdır. Bu

teknikle tek seansta %95'in üzerinde başarı saptanmıştır (56, 57). Açık cerrahi ile karşılaştırıldığında benzer başarı oranlarına ilaveten analjezik gereksinimi, hastanede kalış süresi, iyileşme süresi ve kozmetik açılardan daha iyi bulunmuştur. Komplasyonlar açısından fark saptanmamıştır (58).

Ko ve ark, taş boyutu 1.5 cm'nin üstünde olan hastalarda laparoskopik üreterolitotomi ile üreteroskopik litotripsi karşılaştırmışlar. Tek prosedür sonucu taşsızlık oranı laparoskopi grubunda daha yüksek bulunmuş (%100- %77). Laparoskopik üreterolitotominin düşük komplikasyon riski ile primer tedavi modalitesi olarak kullanılabileceğini söylemişler (59). Fang ve ark, 50 hastayı içeren çalışmalarında laparoskopik üreterolitotomi ile üreteroskopik holmium lazer litotripsiyi karşılaştırmışlar. Laparoskopi grubunda yüksek taşsızlık oranı ve kısa operasyon süresi bulunmuş (60). Neto ve ark, prospektif çalışmalarında 1 cm'den büyük taşı olan hastalarda SWL, LU ve URS'yi karşılaştırmışlar. Laparoskopi grubunda taşsızlık oranı URS ve SWL ile karşılaştırıldığında yüksek saptanmış (%93- 62- 35) (61, 62).

Laparoskopik üreterolitotomi transperitoneal ve retroperitoneal yoldan uygulanabilir (63, 64) (Resim 3). Bove ve ark, üst üreter taşı tedavisinde iki yöntemi karşılaştıran ilk prospektif nonrandomize çalışmayı yapmışlar. İki grubun sonuçlarını karşılaştırdıklarında iki tekniği eşit bulmuşlar. Toplam operasyon süresi, operasyon alanına girişe ka-



Resim 2. Laparoskopik retroperitoneal üreterolitotomide hasta pozisyonu ve port lokalizasyonu belirlenmesi

dar geçen süre ve üreter dikilmesi için gerekli süre transperitoneal grubunda daha kısa bulunmuş (65). Singh ve ark, orta ve üst üreter taşı olan hastalarda iki yöntemi karşılaştıran ilk prospektif randomize çalışmayı yapmışlar. Total operasyon süresi ve intrakorporeal sütür süresi bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış. Postoperatif ağrı skoru iki grup arasında farklı değilmiş. Taştan temizlenme oranı iki grup arasında karşılaştırılabilmemiş. Morbidite ve hastanede kalış süresi transperitoneal grubunda daha yüksekmiş (66). Otörler hangi yöntemin seçileceğinin kişisel tercih ve cerrahın deneyimine bağlı olduğunu söylemişler.

Laparoskopik üreterolitotomide başarısızlığın bir nedeni de taş migrasyonudur. Şahin ve ark, taşın migre olduğu vakalarda laparoskopi portundan fleksibl sistoskopa girilerek taşın alınabileceğini belirtmişler (67) (Resim 4).

Laparoskopik üreterolitotominin yüksek başarı oranı ile birlikte komplikasyon oranı da düşüktür. Birçok çalışmada komplikasyon oranı %0 olarak bildirilirken, en yüksek seride %17.6 bildirilmiştir (68-70). En sık ve önemli komplikasyonları taş migrasyonu, idrar kaçağı ve üreter darlığıdır.



Resim 3. Kliniğimizde laparoskopik üreterolitotomi yapılan sağ üreterinde 22 mm taş olan hastanın BT görüntüsü.



Resim 4. Laparoskopik portundan fleksibl sistoskopi girilerek böbrek kaliks taşlarına girişim.

Mesane taşı

Günümüzde mesane taşlarının büyük kısmı transüretral yoldan tedavi edilmektedir. Büyük taşlarda ise perkütan yöntemler tercih edilir (71). Açık cerrahinin kullanımı çok azalmıştır.

Son yıllarda laparoskopinin mesane taşlarının tedavisinde kullanımı da gündeme gelmiştir. Batislam ve arkadaşları, çapı 3 cm'ye kadar olan mesane taşlarını video-sistoskopik kontrol altında perkütan yolla çıkartmak için laparoskopik grasper ve torba gibi aletlerden faydalanmışlardır (72). Miller ve arkadaşları ise, ogmentasyon uygulanmış mesanelerde, endoskopik kontrol altında perkütan olarak yerleştirdikleri 10 mm'lik trokardan laparoskopik torbayı mesaneye yollayarak dört hastanın üçünde taşların tümünü bunun içine alıp çıkartmayı başarmışlardır (73). Çok ender görülen urakus taşlarında da laparoskopik faydalı olabilir (74).

Sonuç

Teknolojideki ilerlemeler sayesinde ülkemizde de açık taş cerrahisi kullanımı çok azalmıştır. Üniversiteler ve eğitim hastanelerinde minimal invaziv tedavilerin yoğun şekilde uygulanması sonucu yeni mezun üroloji uzmanları bu prosedürleri rahatlıkla uygulayabilmektedir. Ayrıca derneklerin uzmanlara yönelik eğitim kursları sayesinde bu yöntemler ülkemizde sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat üroloji uzmanlarının endoürolojik tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda ve seçilmiş hastalarda laparoskopik ve açık taş cerrahilerini uygulayabilecek tecrübelerinin de olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Trinchieri A, CG KS, Jun Wu K. Epidemiology. In: Stone Disease. C. P. Segura JW, KS, Pak CY, Preminger GM, Tolley D., eds. Health Publications, Paris. 2003. p. 13-30.
2. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Türk C, Wolf JS Jr. EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. J Urol. 2007 Dec;178(6):2418-2434.
3. Brandt B, Ostri P, Lange P, Kvist Kristensen J. Painful caliceal calculi. The treatment of small nonobstructing caliceal calculi in patients with symptoms. Scand J Urol Nephrol. 1993;27:75.
4. Turk C, Neisius A, Petrik A, Sietz C, Skolarikos A, Tepler A, Thomas K. Guidelines on urolithiasis, European Association of Urology. 2017.
5. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, Kural AR, de la Rosette JJ. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. J Endourol. 2010;24:923.
6. Tiselius HG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, Türk C. Guidelines on urolithiasis, European Association of Urology. 2008.
7. Hruza M, Schulze M, Teber D, Gozen AS, Rassweiler JJ: Laparoscopic techniques for removal of renal and ureteral calculi. Journal of endourology / Endourological Society. 2009; 23(10):1713-1718.
8. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. European Association of Urology, Guidelines on urolithiasis. In.; 2015.
9. Wershub LP. Urology, from antiquity to the 20th century. St Louis (MO): WH Green; 1970.
10. Paik ML, Wainstein MA, Spirnak JP, Hampel N, Resnick MI. Current indications for open stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi. J Urol. 1998;159(2):374-9.
11. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. Urology. 2002; 59(4):490-4.
12. Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC, Darshane AS. Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. J. Urol. 1994;151: 927-929.
13. Humphreys, M. R. The emerging role of robotics and laparoscopy in stone disease. Urol. Clin. North Am. 2013; 40: 115-128.

14. Nambirajan T, Jeschke S, Albqami N, Abukora F, Leeb K, Janetschek G. Role of laparoscopy in management of renal stones: single-center experience and review of literature. *J. Endourol.* 2005;19: 353–399.
15. Hemal, A. K, Goel A, Kumar M, Gupta NP. Evaluation of laparoscopic retroperitoneal surgery in urinary stone disease. *J. Endourol.* 2001;15: 701–705.
16. Gaur DD: Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. *The Journal of Urology.* 1992;148(4):1137- 1139.
17. Abuanz S, Game X, Roche JB, Guillotreau J, Mouzin M, Sallusto F, Chaabane W, Malavaud B, Rischmann P: Laparoscopic pyeloplasty: comparison between retroperitoneoscopic and transperitoneal approach. *Urology.* 2010; 76(4):877-881.
18. Nambirajan T, Jeschke S, Albqami N, Abukora F, Leeb K, Janetschek G: Role of laparoscopy in management of renal stones: single-center experience and review of literature. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2005; 19(3):353-359.
19. Singh V, Sinha RJ, Gupta DK, Kumar M, Akhtar A: Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy: a prospective randomized comparison study. *The Journal of Urology.* 2013; 189(3):940-945.
20. Li, S. et al. Randomized controlled trial comparing retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for the treatment of large renal pelvic calculi: a pilot study. *J. Endourol.* 2014;28: 946–950.
21. Tefekli A, Tepeler A, Akman T, Akcay M, Baykal M, Karadag MA, Muslumanoglu AY, de la Rosette J: The comparison of laparoscopic pyelolithotomy and percutaneous nephrolithotomy in the treatment of solitary large renal pelvic stones. *Urological Research.* 2012; 40(5):549-555.
22. Al-Hunayan A, Khalil M, Hassabo M, Hanafi A, Abdul-Halim H: Management of solitary renal pelvic stone: laparoscopic retroperitoneal pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2011; 25(6):975-978.
23. Salvado JA, Guzman S, Trucco CA, Parra CA: Laparoscopic pyelolithotomy: optimizing surgical technique. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2009; 23(4):575-578.
24. Kijvikai K: The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. *Therapeutic Advances in Urology.* 2011; 3(1):13-18.
25. Nouralizadeh A, Simforoosh N, Soltani MH, Sarhangnejad R, Ardestanizadeh A, Shabaninia S, Ziaee SA: Laparoscopic transperitoneal pyelolithotomy for management of staghorn renal calculi. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A.* 2012; 22(1):61-65.
26. Salvado, J. A, Guzmán S, Trucco CA, Parra CA. Laparoscopic pyelolithotomy: optimizing surgical technique. *J. Endourol.* 2009; 23: 575–578.
27. Borges R, Azinhais P, Retroz E, Temido P, Pereira B, Leão R, Grenha V, Coelho H, Sousa L, Brandão A, Cristo L, Sobral F. Coagulum pyelolithotomy "revisited" by laparoscopy: technique modification. *Urology.* 2012; 1412:5–8.
28. Stein RJ, Turna B, Nguyen MM, Aron M, Hafron JM, Gill IS, Kaouk J, Desai M. Laparoscopic pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy: technique and outcomes. *J. Endourol.* 2008; 22: 1251–1255.
29. Srivastava A, Singh P, Gupta M, Ansari MS, Mandhani A, Kapoor R, Kumar A, Dubey D. Laparoscopic pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy—is it an effective mode of treatment? *Urol. Int.* 2008; 80: 306–309.
30. Ramakumar S, Lancini V, Chan DY, Parsons JK, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy. *J. Urol.* 2002;167: 1378–1380.
31. Assimos DG, Boyce WH, Harrison LH, Hall JA, McCullough DL. Postoperative anatomic nephrolithotomy bleeding. *J. Urol.* 1986;135: 1153–1156.
32. Assimos, D. G. Anatomic nephrolithotomy. *Urology* 2001;57: 161–165.
33. Woodhouse CR, Farrell CR, Paris AM, Blandy JP. The place of extended pyelolithotomy (Gil-Vernet Operation) in the management of renal staghorn calculi. *Br. J. Urol.* 1981;53: 520–523.
34. Kaouk JH, Gill IS, Desai MM, Banks KL, Raja SS, Skalec M, Sung GT. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy: feasibility study in a chronic porcine model. *J. Urol.* 2003;169: 691–696.
35. Deger S, Tuellmann M, Schoenberger B, Winkelmann B, Peters R, Loening SA. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2004; 38: 263–265.
36. Zhou L, Xuan Q, Wu B, Xiao J, Dong X, Huang T, Chen H, Zhu Y, Wu K. Retroperitoneal laparoscopic anatomic nephrolithotomy for large staghorn calculi. *Int. J. Urol.* 2011;18: 126–129.
37. Simforoosh N, Radfar MH, Nouralizadeh A, Tabibi A, Basiri A, Mohsen Ziaee SA, Sarhangnejad R, Abedinzadeh M. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy for management of staghorn renal calculi. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2013; 23:306–310.
38. Nadu A, Schatloff O, Morag R, Ramon J, Winkler H. Laparoscopic surgery for renal stones: is it indicated in the modern endourology era? *International Braz J Urol.* 2009; 35(1):9-17.
39. Symons SJ, Ramachandran A, Kurien A, Baiysha R, Desai MR: Urolithiasis in the horseshoe kidney: a single-centre experience. *BJU International.* 2008; 102(11):1676-1680.
40. Modi P, Goel R, Dodia S: Case report: laparoscopic pyeloplasty with pyelolithotomy in crossed fused ectopia. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2006; 20(3):191-193.
41. Binbay M. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisinde Laparoskopik Cerrahi. *Türkiye Klinikleri J Urology.* 2009;2 (Special Topics):77-83.
42. Tuğcu V, Sönmezay E, Yollu V, Polat H, Taşçı Aİ. Laparoscopic transperitoneal pyelolithotomy as an alternative to percutaneous nephrolithotomy for stones in anomalous kidneys: a preliminary report. *Turkish Journal of Urology* 2011;37(3):223-228.
43. Eshghi AM, Roth JS, Smith AD. Percutaneous transperitoneal approach to a pelvic kidney for endourological removal of staghorn calculus. *The Journal of Urology.* 1985; 134(3):525-527.

44. Holman E, Toth C. Laparoscopically assisted percutaneous transperitoneal nephrolithotomy in pelvic dystopic kidneys: experience in 15 successful cases. *Journal of Laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 1998; 8(6):431-435.
45. Maheshwari PN, Bhandarkar DS, Andankar MG, Shah RS. Laparoscopically guided transperitoneal percutaneous nephrolithotomy for calculi in pelvic ectopic kidneys. *Surgical Endoscopy* 2004; 18(7):1151.
46. Elbahnasy AM, Elbendary MA, Radwan MA, Elashry OM, Taha MR. Laparoscopic pyelolithotomy in selected patients with ectopic pelvic kidney: a feasible minimally invasive treatment option. *Journal of Endourology / Endourological Society*. 2011; 25(6):985-989.
47. Miller SD, Ng CS, Strem SB, Gill IS. Laparoscopic management of caliceal diverticular calculi. *The Journal of Urology*. 2002; 167(3):1248-1252.
48. Waxman SW, Winfield HN. Laparoscopic management of caliceal diverticulum. *Journal of Endourology / Endourological Society*. 2009; 23(10):1731-1732.
49. Paik ML, Wainstein MA, Spirnak JP, Hampel N, Resnick MI. Current indications for open stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi. *J Urol*. 1998;159:374-378.
50. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Türk C, Wolf JS Jr. American Urological Association Education and Research, Inc. ; European Association of Urology. Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol*. 2007;52:1610-1631.
51. Lee YH, Tsai JY, Jiaan BP, Wu T, Yu CC. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for management of large upper third ureteral stones. *Urology* 2006. 67:480-484.
52. Muslumanoglu 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;13:1385-1388.
53. Hammady A, Gamal WM, Zaki M, Hussein M, Abuzeid A. Evaluation of ureteral stent placement after retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteral stone: randomized controlled study. *J Endourol*. 2011 May;25(5):825-30.
54. Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Takayama T, Nagae H. Retrograde endoscopic management of ureteral stones more than 2 cm in size. *Urology*. 2006; 67: 1164-1168.
55. Wickham JEA. The surgical treatment of renal lithiasis. In: Wickham JEA, ed. *Urinary Calculus Disease*. New York: Churchill Livingstone; 1979. 145-198.
56. Kijvikai K, Patcharatrakul S. Laparoscopic ureterolithotomy: its role and some controversial technical considerations. *Int J Urol*. 2006;13:206-210.
57. Şahin S, Aras B, Ekşi M, Şener NC, Tuğçu V. Laparoscopic Ureterolithotomy. *JLS*. 2016;20(1).
58. Goel A, Hemal AK. Upper and mid-ureteric stones: a prospective unrandomized comparison of retroperitoneoscopic and open ureterolithotomy. *BJU Int*. 2001;88:679-682.
59. Ko YH, Kang SG, Park JY, Bae JH, Kang SH, Cho DY, Park HS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ. Laparoscopic ureterolithotomy as a primary modality for large proximal ureteral calculi: comparison to rigid ureteroscopic pneumatic lithotripsy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011;21:7-13.
60. Fang YQ, Qiu JG, Wang DJ, Zhan HL, Situ J. Comparative study on ureteroscopic lithotripsy and laparoscopic ureterolithotomy for treatment of unilateral upper ureteral stones. *Acta Cir Bras*. 2012;27:266-270.
61. Lopes Neto AC, Korkeş F, Silva JL II, Amarante RD, Mattos MH, Tobias-Machado M, Pompeo AC. Prospective randomized study of treatment of large proximal ureteral stones: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureterolithotripsy versus laparoscopy. *J Urol*. 2012;187:164-168.
62. Tuğcu V, Resorlu B, Sahin S, Atar A, Kocakaya R, Eksi M, Tasci AI. Flexible Ureteroscopy versus Retroperitoneal Laparoscopic Ureterolithotomy for the Treatment of Proximal Ureteral Stones >15 mm: A Single Surgeon Experience. *Urol Int*. 2016;96(1):77-82.
63. Wuernschimmel E, Lipsky H. Laparoscopic treatment of an upper ureteral stone. *J Laparoendosc Surg*. 1993;3:301-307.
64. Gaur DD. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of new device. *J Urol*. 1992;148:1137-1139.
65. Bove P, Micali S, Miano R, Mirabile G, De Stafani S, Botteri E, Giampaolo B, Vespasiani G. Laparoscopic ureterolithotomy: a comparison between the transperitoneal and the retroperitoneal approach during the learning curve. *J Endourol*. 2009; 23:953-957.
66. Singh V, Sinha RJ, Gupta DK, Kumar M, Akhtar A. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy: a prospective randomized comparison study. *J Urol*. 2013;189:940-945.
67. Sahin S, Resorlu B, Atar FA, Eksi M, Sener NC, Tuğcu V. Laparoscopic Ureterolithotomy with Concomitant Pyelolithotomy Using Flexible Cystoscope. *Urol J*. 2016 10;13(5):2833-2836.
68. Keeley FX, Gialas I, Pillai M, Chrisofos M, Tolley DA: Laparoscopic ureterolithotomy: The Edinburgh experience. *BJU International*. 1999;84: 765-769.
69. Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC, Darsha-ne AS, Shah BC: Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for multiple upper mid ureteral calculi. *J Urol*. 1994;151: 1001-1002.
70. Kijvikai K, Patcharatrakul S. Laparoscopic ureterolithotomy: its role and some controversial technical considerations. *Int J Urol*. 2006;13:206-210.
71. Segarra J, Palou J, Montlleo M, Salvador J, Vicente J. Hasson's laparoscopic trocar in percutaneous bladder Stone lithotripsy. *Int Urol Nephrol*. 2001;33:625-626.
72. Batislam E, Germiyanoglu C, Karabulut A, Berberoglu M, Nuhoglu B, Gulerkaya B, et al. A new application of laparoscopic instruments in percutaneous bladder stone removal. *J Laparoendosc Adv Surg*. 1997;7:241-244.
73. Turk I, Deger S, Roigas J, Fahlenkamp D, Schonberger B, Leoning SA. Laparoscopic ureterolithotomy. *Tech Urol*. 1998;4:29-34.
74. Micali S, Moore RG, Averch TD, Adams JB, Kavoussi LR. The role of laparoscopy in the treatment of renal and ureteral calculi. *J Urol*. 1997;157:463-466.

Ürolojik Temel Endoskopi: Sistoüretroskopi ve Üreterorenoskopi

66

Çağdaş ŞENEL, Can AYKANAT, Altuğ TUNCEL

Giriş

Üriner sistemin endoskopik cerrahisi, günümüzde üroloji pratiğinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır olup hem tanı hem de tedavi aşamalarının rutin bir parçası haline gelmiştir. Endoskopik girişimler cerrahi bilgi ve tecrübeye bağlı olduğu kadar, kliniğin sahip olduğu cihaz ve ekipmana da bağlıdır. Teknolojik ilerleme ve tecrübenin artması ile günümüzde endoskopik cerrahinin üroloji alanında uygulama alanı ve sıklığı artmaktadır.

Bu kitap bölümünde, ürolojik endoskopik cerrahinin iki önemli uygulama alanı olan sistoskopi ve üreterorenoskopinin temel prensipleri ile temel araçlar ve yardımcı enstrümanlar güncel literatür ışığında okuyucu ile paylaşılacaktır.

SİSTOÜRETROSKOPİ

Sistoüretroskopi; anterior ve posterior üretranın, mesane boynu ve mesanenin bir endoskop aracılığı ile doğrudan gözlenmesi işlemidir.

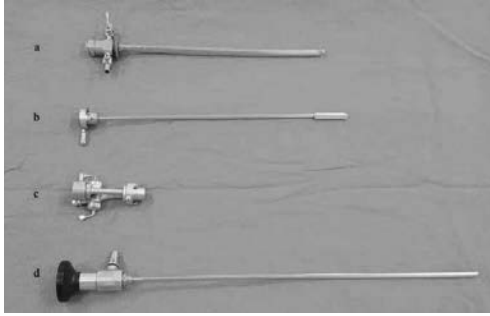
Tarihçe

Üretroskopi; ilk kez Alman hekim Philip Bozzini (1773-1809) tarafından tıp dünyasına sunulmuş-

tur. 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 ulaşılmıştır.

Ekipmanlar

Sistoüretroskopi, rijit ya da bükülebilir endoskoplar kullanılarak yapılabilmektedir. Sistoskopun dış çapı French(Fr) skalasına göre belirtilir. Bir Fr, 1/3 mm'ye karşılık gelmektedir. Pediatrik sistoskoplarda genellikle 8-12 Fr, erişkin sistoskoplarda ise 16-25 Fr çapındadır. Rijit sistoskoplarda, bir kılıf, obturator, köprü ve teleskopik lensten oluşur (Resim 1a-d). Obturator ile kılıf içine yerleştirilerek endoskopun ucu künt hale getirilir. Bu sayede mesaneye giriş kolaylaştırılır. Köprü; teleskopik lensin kılıfa tespitini sağlar ayrıca enstrümanların geçişine olanak sağlayan kanalları barındırır. Kılıf üzerinde sistoskop boyutunun yanında, sistoskop ile birlikte kullanılacak tek veya iki enstrümanın (eğer köp-



Resim 1. a) Kılıf, b) Obturator, c) Köprü, d) Teleskopik lens (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

rüde iki çalışma kanalı var ise) maksimum çapları belirtilmektedir.

İrrigasyon sıvısı, kılıf üzerindeki kanal yardımı ile iletilir. İrrigasyon sıvısı olarak genellikle %0.9'luk NaCl (serum fizyolojik) kullanılmakla birlikte distile su veya glisin içeren iletken olmayan solüsyonlar da kullanılabilir. Optik lense bağlanan harici xenon veya halojen ışık kaynaklarından elde edilen soğuk ışık, bir fiber optik kablo aracılığı ile endoskopa aktarılır. 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 değerlendirilmesinde kullanılır.

Sistoskopi sırasında genellikle beyaz ışık kullanılır. Beyaz ışık sistoskopi (BIS) de bazı malign oluşumlar özellikle karsinoma in situ (CIS) gözden kaçırılabilir. Bu nedenle üroteliyal kanserin tanı oranını artırmak amacı ile dar bant görüntüleme ve porfirin tabakalı floresan gibi ışık kaynağı modifikasyonları geliştirilmiştir. Dar bant görüntüleme (DBG) teknolojisi ek bir boya kullanılmaksızın normal ürotelium ile hipervasküler kanser dokuları arasındaki kontrastı arttırıcı optik görüntüleme tekniğidir. 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, mukozaya 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. Bu işlemde, 5-ALA ya da HAL içeren bir çözelti mesane içerisine verilir ve sonra mavi ışık (dalga boyu 380-450 nm) kullanılarak sistoskopi yapılır. Bu maddeler porfirine dönüşür ve ağırlıklı olarak neoplastik hücrelerde birikir. Mavi ışık altında kırmızı floresan renk vererek kanserin tespitine yardımcı olur. Bu ajanların mesaneye verilmiş doz ve zamanları için optimal değerler belirlenmiş olmasa da, FDT'den 2 saat önce verilmesi yeterli olmaktadır. Yapılan çalışmalar, FDT'nin BIS ile karşılaştırıldığında, mesane kanserini saptamada daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Ancak FDT'nin özgüllüğü; inflamasyon, yakın zamanda geçirilmiş mesane kanserinin transüretal rezeksiyonu (TUR-M) ve BCG instilasyonu gibi durumlardan etkilenmesi nedeni ile BIS'a göre daha düşüktür. Bu olumsuzluğuna rağmen, FDT yöntemi TUR-M'de de kullanılarak rezidüel kanser oranlarının azaltılmasını sağlayabilmektedir.

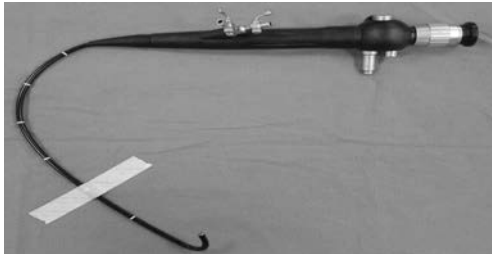
Bükülebilir sistoskoplar, fiberoptik teknoloji ile üretilmişlerdir. Endoskopun üzerindeki mandal yardımı ile enstrümanın ucu fleksiyon ve defleksiyon hareketlerine (180-220 derece) olanak sağlar. Bükülebilir sistoskopların çapı genellikle 15-18 Fr arasındadır (Resim 2). Kullanım süresine bağlı olarak liflerde oluşan kırılmalar görüntü kalitesini zamanla azalmaktadır. Rijit sistoskoplar ile 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; 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.

Storz Professional Image Enhancement System (SPIES)[®] (Karl Storz, Tuttlingen, Almanya), sistoskopide görüntü kalitesini arttırmak amacı ile geliştirilmiştir. Dijital sistoskopi ile beraber kullanılan bu sistem, operasyon sırasında veya sonrasında görüntüler ile entegre olarak mesane duvarındaki lezyonların saptanmasını kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Hematüri nedeni ile bozulan görüntü kalitesini kontrast veya ışık ayarlarını en uygun seviyeye getirerek yükseltmektedir. Çalışmalardan elde edilen erken sonuçlar, SPIES'in tümör yakalama oranlarının DBG ile benzer olduğunu göstermektedir. Ancak onkolojik sonuçlara katkısının belirlenmesi için uluslararası, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca Raman spektroskopisi, konfokal lazer endomikroskopi, multifoton mikroskopi gibi teknolojik gelişmeler mesane tümörü tanı ve derecelendirmesinde kullanılmaya başlanmış olmakla birlikte henüz yeterli sayıda kontrollü randomize çalışma bulunmaması sebebi ile deneysel aşamdadır.



Resim 2. Bükülebilir sistoskop (Kaynak: Kliniğimiz arşivi)

Rijit sistoskoplara avantajları

- Rod lens optik sistem, bükülebilir sistoskoplarda kullanılan fiberoptik sisteme göre daha iyi bir görüntü kalitesi sağlamaktadır.
- Daha geniş çalışma kanalı sayesinde daha geniş yelpazede enstrüman kullanılabilir.
- Geniş lümeni sayesinde daha hızlı irrigasyon ve dolayısı ile daha iyi görüş imkanı sağlamaktadır.
- Manipülasyon ve oryantasyon daha rahat olmaktadır.
- Tek el ile kolayca sabitlenebildikleri için cerrah diğer eli ile çalışma kanalından gönderdiği aletleri kolayca manipüle edebilmektedir.

Bükülebilir sistoskoplara avantajları

- Hasta konforu daha iyi olmaktadır.
- İşlem farklı pozisyonlarda yapılabilir.
- Mesane boynu yüksekliği veya median lob varlığında erişimi kolaylaştırmaktadır.
- Sistoskopun ucu her yöne bükülebildiği için mesanenin tam inspeksiyonuna olanak vermektedir.

Endikasyonlar

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 tanınasal amaçlı değerlendirilir) ve üst üriner sistemden üreter kateteri yardımı ile sitolojik inceleme için sıvı örneği alınması sayılabilir. Üst üriner sisteme yapılan retrograd işlemler sırasında floroskopi kullanılması gerekebilir.

Pediyatrik yaş grubunda kullanım alanları aşağıda belirtilmiştir:

- Belirgin ve inatçı hematürilerin tanısı
- Posterior ve anterior üretral valvların tanısı ve tedavisi
- Üreterosel tanısı ve tedavisi
- Mesane ve prostat rabdomyosarkomunun tanısı ve biyopsi alınması
- Ambigus genital ya da vajenin ürogenital sinüse açılım yerinin saptanması
- Doğmalık ve edinsel üretral striktürlerin tanısı ve tedavisi
- Vezikoüreteral reflü tedavisi
- Üretral polip tanı ve tedavisinde

Hasta hazırlığı ve teknik

Sistoüretroskopi işleminden önce hastanın üriner enfeksiyonu olmadığından emin olmak gerekir. Çünkü yapılacak mekanik manipülasyon ve oluşacak mesane distansiyonu mevcut enfeksiyonu şiddetlendirebilir. Hasta kaynaklı bir risk faktörü yok ise sistoüretroskopi öncesinde antibiyotik profilaksisine gerek yoktur. Risk faktörü varlığında veya ek manipülasyon yapılması öngörülen durumlarda tedavi süresi 24 saati geçmeyecek şekilde profilaktik antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Bu durumda, florokinolon grubu bir antibiyotiğin veya trimetoprim-sulfometoksazol'ün seçilmesi uygun olacaktır.

Hasta, rijit sistoskopi yapılacak ise dorsal litotomi pozisyonuna, bükülebilir sistoskopi yapılacak ise supin (kadınlarda hafif kurbağa pozisyonu) pozisyonuna alınarak uygun steril hazırlık ve örtünme yapılır. İşlem öncesinde genellikle suda çözünen bir lubrikan anestetik madde intraüretal yol ile uygulanır. Anestetik maddenin daha uzun süre temas etmesini sağlamak için erkek hastalarda penis klempsi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, intraüretal lokal anestetik madde instilasyonunun rijit sistoskopi sırasında erkek hastalarda ağrıyı azalttığı gösterilir iken, kadın hastalarda ve bükülebilir sistoskopi uygulanan hastalarda etkili olmadığı bulunmuştur. Yine erkek hastalarda membranöz ve prostatik üretradan geçiş sırasında hastanın pelvik kaslarını gevşetmesi ağrıyı

azaltabilir. Yapılan işlemin her aşamasının hasta ile paylaşılması mevcut anksiyetenin azaltılmasında etkilidir. Ayrıca genitoüriner travma riskini en aza indirmek için yapılacak işleme uygun olan en küçük çaplı endoskopun seçilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Sistoüretroskopi öncesinde üretral meatus mutlaka incelenmelidir. Eğer endoskopun geçişine izin verecek kadar geniş değil ise kayganlaştırılmış metal bujilerle dilatasyon yapılabilir. Erkek hastalarda doğrudan görüş ile mesaneye girilmesi önerilirken, kadın hastalarda mesaneye giriş, üretranın kısa olması ve anatomisinin uygun olması nedeni ile kılıf ve obturator ile künt olarak yapılabilir. Kılıf kayganlaştırıcı ile kaplandıktan sonra alt üriner yolun anatomisine uygun şekilde ilerletilir. 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 gelindiğinde posteriorda 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.

Girişin ardından mesane sistematik olarak incelenmeli ve bulgular mutlaka kaydedilmelidir. İlk inceleme sırasında genellikle 30 derece lens kullanılır. Trigon ve interüreterik bant, mesane boyunun hemen ilerisinde gözlenir. İnterüreterik bantın lateral uçlarında yerleşen üreter orifisleri, lokalizasyon ve sayı açısından değerlendirilmelidir. Daha sonra taban ve posterior duvar incelenir. Otuz derece lens döndürülerek veya 70 derece lens takılarak sistematik olarak kubbe, anterior

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 yıka ma sıvısının ilk boşaltılan idrardan alınmamasına dikkat edilmelidir. Kadın hastalarda mesaneye giriş künt olarak yapılmış ise sistoskopinin ardından çıkış sırasında üretroskopide yapılabilir.

ÜRETERORENOSKOPI

Üreter, ilk olarak Hugh Hampton Young tarafından 1912 yılında posterior üretral valvi olan bir çocuk hastanın dilate olan üreterine pediatrik rijit sistoskop kullanarak girmesi ile görüntülenmiştir. Daha sonraki ilk başarılı deneme ince bir fiberoskop ile 1964 yılında gerçekleştirilmiş ancak taş görülmese rağmen mevcut aletlerin bunu çıkarmaya yeterli olmadığı bildirilmiştir. İlk tedavi amaçlı rijit üreterorenoskopi ise 1977 yılında gerçekleştirilmiştir.

Fiberoptik teknolojinin ise modern tıpta kullanılması 1854 yılında Tyndall ile başlamış ise de ilk bükülebilir uçlu üreterorenoskop kullanımı 1983 yılında rapor edilmiştir. Bu tarihten sonra optik ve mekanik alanındaki ilerlemeler sayesinde üreterorenoskopi alanında yeni bir çağ başlamıştır.

Üreterorenoskoplara; semirijit ve bükülebilir olarak iki gruba ayrılır:

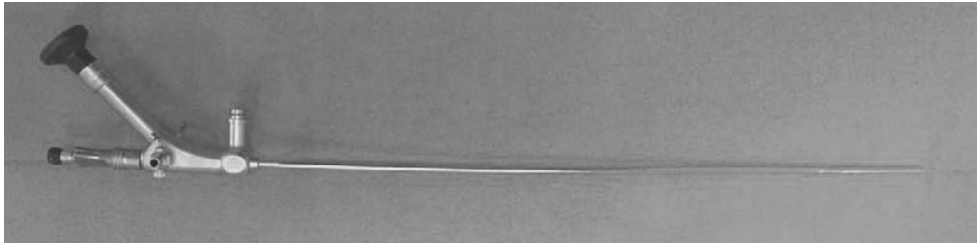
Semirijit Üreteroskop

Semirijit üreterorenoskoplara'nın gövde kısmı az miktarda eğime izin verir ve genellikle uç kısımları konik yapıdadır (6-10 Fr) ve bakaç kısmına doğ-

ru giderek kalınlaşır (Resim 3). Proksimale doğru olan bu kalınlaşma hem kuvvetin artmasını hem de üreteroskop ilerledikçe aşamalı bir dilatasyonu sağlamaktadır. Metal gövde irigasyon ve çalışma kanalı dışında ışık ve görüntü için fiberoptik demetler içerir (2.4-4 Fr). İdeal olarak iliak çaprazın distalindeki patolojiler için kullanımı uygundur. Çünkü bu lokalizasyonda kullanımları daha kolaydır ve çalışma elemanlarına daha kolay hakim olunur. Ancak günümüzde son yıllarda yapılan yenilikler ve modifikasyonlar sayesinde sıklıkla üst üreterde ve hatta renal pelviste dahi kullanılabilenlerdir. Günümüzde üreteroskoplarda klasik rod lens sistemi yerine sıklıkla fiber optik sistemler kullanılmaktadır. Her ne kadar fiber optik sistem, rod lens sistemi kadar iyi görüntü kalitesi sağlamasa da üreteroskopun çapında sağladığı inceleme sayesinde günümüzde daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Günümüzde markette "Charge-coupled device (CCD) video çip teknolojisi ile geliştirilmiş dijital semirijit üreterorenoskoplara da bulunmaktadır.

Bükülebilir Üreterorenoskop

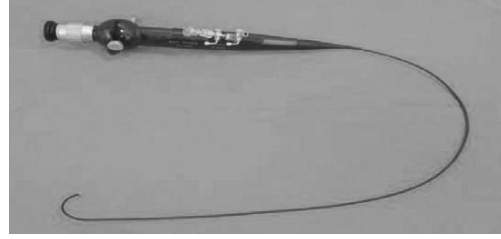
Bükülebilir üreterorenoskoplara, günümüzde birçok farklı ticari isim ile markette yer almaktadır. Bükülebilir üreterorenoskoplara'nın çalışma kanalları genellikle 3.6 Fr olmak üzere 2.5 ile 5 Fr arasında değişmektedir. Uç kısımları 5.3-8.7 Fr arasında değişmekte olup, proksimal gövde kısımlarına yaklaştıkça genişlemektedir. Üzerlerindeki mandal yardımı ile uç kısımlarında bir yöne 160-275 derece diğer tarafa ise 130-250 derece defleksiyon meydana getirilir (Resim 4). Teknolojinin ilerlemesi ile bükülebilir üreterorenoskoplara'nın, primer



Resim 3. Semirijid üreteroskop (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

aktif defleksiyon kabiliyetleri artmakta bu da özellikle böbrek alt polüne ulaşmayı kolaylaştırmaktadır. Markette, ikincil aktif defleksiyon özelliği olan üreterorenoskoplar da bulunmaktadır. Bu tür üreterorenoskoplar da ise ikinci bir mandal sayesinde aktive edilen ikincil defleksiyon 130 derecelik ek bir görüntü sağlamaktadır. Çalışma kanalının aktif kullanımı sırasında (lazer, basket vb. ile) üreterorenoskop'un gövdesi daha rijit hale gelir. Bu da üreterorenoskopun defleksiyon kabiliyetini azaltır. Yine çalışma kanalının aktif kullanımı sırasında irigasyon sıvısının akışı azalır ve görüntü kalitesinde bozulmaya neden olabilir.

Bükülebilir üreterorenoskoplardaki görüntüleme sistemi fiberoptik olabileceği gibi, CCD veya tamamlayıcı metaloksit semikondüktör (CMOS) teknolojisi tabanlı dijital sistemler de olabilmektedir. Teknolojik gelişmeler sayesinde daha ince çaplı, daha iyi görüntü sağlayan ve daha yüksek manevra kabiliyeti olan cihazlar üretilmektedir. Ancak



Resim 4. Bükülebilir üreterorenoskop (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

bu cihazların maliyeti fazladır, ayrıca dayanıklı olmamaları nedeni ile sık tamir ihtiyaçları ve ciddi tamir maliyetleri vardır. Tamir ihtiyacının en sık sebeplerinden biri lazerin üreterorenoskop içinde iken çalıştırılmasıdır. Ayrıca aşırı defleksiyon, kullanım sayısı, operasyon süresi, alt kutup taşlarda operasyon süresi ve yardımcı enstrüman kullanım süresi gibi faktörler cihazın dayanıklılığı üzerinde

TABLO 1. Markette bulunan bükülebilir üreterorenoskop tipleri

Cihaz	Kullanım	Optik sistem	Distal uç çapı (Fr)	Gövde çapı (Fr)	Defleksiyon (Yukarı/aşağı) (Derece)	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	2.4+3.6

etkilidir. Cihazın taşınması ve temizlenmesi özenle yapılmalı, bu işlemler sırasında cihazın zarar görmemesi için azami özen gösterilmelidir.

Günümüzde markette bulunan bükülebilir üreterorenoskop tipleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Yeniden kullanılabilen tipteki bükülebilir üreterorenoskopların tamir ve değişim masraflarının yüksekliği sebebi ile günümüzde tek kullanımlık bükülebilir üreterorenoskoplar geliştirilmiştir. Bu cihazların bir kısmı fiberoptik, bir kısmı ise dijital özelliktedir. Günümüzde markette bulunan tek kullanımlık bükülebilir üreterorenoskoplar şunlardır:

1. Polyscope® (Lumenis): Fiberoptik bir cihazdır. Distal ucu ve gövdesi 8 Fr çapındadır. Yukarı doğru 250 derece defleksiyon yapabilme kapasitesine sahiptir. Çalışma kanalı 3.5 Fr çapındadır.

2. Semi-flex® (Maxiflex): Fiberoptik bir cihazdır. Distal ucu ve gövdesi 8.3 Fr çapındadır. Yukarı ve aşağı doğru 270 derece defleksiyon yapabilme kapasitesine sahiptir. Çalışma kanalı 3.4 Fr çapındadır.

3. Lithovue® (Boston Scientific): Dijital bir cihazdır. Distal ucu 7.5 Fr, gövdesi 9.5 Fr çapındadır. Yukarı ve aşağı doğru 280 derece defleksiyon yapabilme kapasitesine sahiptir. Çalışma kanalı 3.6 Fr çapındadır.

4. Uscope® (Zhuai Pusen Medical Technology): Dijital bir cihazdır. Distal ucu 6.5 Fr, gövdesi 9 Fr çapındadır. Yukarı ve aşağı doğru 270 derece defleksiyon yapabilme kapasitesine sahiptir. Çalışma kanalı 3.6 Fr çapındadır.

Çalışma prensibi ve kullanımı klasik bükülebilir üreterorenoskoplar gibi olan tek kullanımlık bükülebilir üreterorenoskopların en büyük avantajı, tamir masrafı ve sterilizasyon ihtiyacı olmamasıdır. Literatürde henüz yeterli karşılaştırmalı çalışma olmamakla birlikte erken sonuçlar klasik bükülebilir üreterorenoskoplarda görülen fiberoptik lif hasarına bağlı oluşan görüntü kalitesin-

deki bozulmanın tek kullanımlık bükülebilir üreterorenoskoplarda görülmediği yönündedir.

Yinghao ve arkadaşları, 2010 yılında bükülebilir ve rijit üreterorenoskopun birleşimi olan defleksiyon yapabilen üreterorenoskop çalışmasının sonuçlarını yayımlamıştır. Bu yeni üreterorenoskop; rijit gövdenin distal ucuna eklenen bükülebilir üreterorenoskop ile aynı mekanizmada çalışan, yukarı ve aşağı yönde 180 derece defleksiyona izin veren aparat sayesinde defleksiyon kabiliyeti kazanan rijit bir üreterorenoskopdur. Bu çalışmada, böbrek taşı olan 175 hastada tüm taşlar lazer enerjisi ile kırılmış ve bir aylık takip sonrasında %83 oranında taşsızlık oranı sağlanmıştır. Ayrıca operasyon sırasında semirijit üreterorenoskoptan bükülebilir üreterorenoskopa geçiş ihtiyacı olmadığı için operasyon süresinin kıaldığı tespit edilmiştir. Çalışma boyunca kullanılan defleksiyon yapabilen üreterorenoskopun hasara bağlı değişim ihtiyacı olmamıştır. Çalışmanın yazarları, bu üreterorenoskopun özellikle göreceli olarak küçük boyutlu böbrek taşı olan hastalarda güvenli ve avantajlı olduğu sonucuna varmıştır.

Bükülebilir üreterorenoskopların böbrek taşı tedavisinde kullanımı son yıllarda oldukça artış göstermiş olup önceki yıllarda vücut dışı şok dalgası ile taş kırma (ESWL) veya perkütan taş kırma (PCNL) yöntemleri ile tedavi edilen hastaların önemli bir kısmının tedavisinde günümüzde bükülebilir üreterorenoskoplar kullanılmaktadır. Ancak bükülebilir üreterorenoskop kullanımı bazı teknik zorluklar içermektedir. Operasyon sırasında bükülebilir üreterorenoskopu kontrol ederken beraberinde lazer, basket kateter, irigasyon sıvısı gibi yardımcı ekipmanları da kullanmanın getirdiği zorluklarla karşılaşmaktadır. Cerrah, operasyon sırasında genellikle ayakta ve bir ayağı lazer pedali üzerinde ergonomik olarak zor pozisyonda operasyonu gerçekleştirmektedir. Operasyon süresinin uzaması ile birlikte cerrah üzerinde oluşan yorgunluk operasyonun kalitesini ve taşsızlık oranlarını etkilemektedir. Bükülebilir üreterorenoskopinin bu dezavantajı göz önüne alınarak robotik bükülebilir üreterorenoskopi geliştirilmiştir. İki bin on dört yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada robotik bükülebilir üreterorenoskopi-

nin etkinliği incelenmiştir. Ortalama taş hacminin $1296 \pm 544 \text{ mm}^3$ olduğu bu çalışmada 81 hastanın sadece 2'sinde ikinci girişime ihtiyaç duyulmuştur. Aynı çalışmanın yazarları robotik sistemin ergonomik açıdan belirgin yarar sağladığını ve klinik sonuçlara olan etkisinin gelecek çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Uluslararası literatürde bu cihaz ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Gerek cihaz ve ekipmanlardaki gelişmelere gerekse de cerrahi bilgi ve tecrübenin artmasına bağlı olarak üreterorenoskopin kullanım alanı günden güne genişlemektedir. Üreterorenoskopi; üreter ve böbrek taşlarının tedavisi, üreteral ya da üreteropelvik bölge darlıklarının retrograd olarak insizyonu, lokalize düşük evre ve düşük dereceli 1 cm'den küçük üst üriner sistem ürotelyal kanserlerin ablasyon ya da rezeksiyonu ve üst üriner sistemdeki yabancı cisimlerin çıkarılmasında endikedir. Bunların yanında üst üriner sistemdeki dolma defektlerinin, üst üriner sistem kaynaklı hematürilerin ve tek taraflı pozitif sitolojinin değerlendirilmesi ile endoskopik olarak tedavi edilmiş üst üriner sistem ürotelyal tümörlü hastaların takibinde tanı amacı ile kullanılabilir.

Hasta hazırlığı ve teknik

Üreterorenoskopi öncesinde steril idrar kültürü mutlaka görülmelidir ve tüm hastalara 24 saatten uzun olmayacak şekilde antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Profilaktik antibiyotik olarak florokinolonlar ya da trimetoprim-sulfometoksozol tercih edilebilir. Operasyon için çoğunlukla genel anestezi tercih edilse de lokal veya bölgesel anestezi de kullanılabilir.

Üreterorenoskopi çoğunlukla dorsal litotomi pozisyonunda gerçekleştirilir. İpsilateral bacağın düz ve daha düşük seviyede tutulması üreterorenoskopi kullanımını ve geçişini kolaylaştırabilir. Hastanın ters trendelenburg pozisyonuna alınması taşın geri kaçmasının engellenmesinde yardımcı olabilir.

Üreterorenoskopi öncesinde sistoskop ile üreter orifisleri değerlendirilmeli ve sistoskop, mesane tamamen boşaltılarak çıkartılmalıdır. Sis-

toskop, üreterorenoskopi öncesinde kılavuz telin yerleştirilmesi için de kullanılabilir. Semirijit yada bükülebilir üreteroskop seçimi patolojinin lokalizasyonuna göre yapılır. Eğer patoloji orta ya da distal üreterde ise semirijit, proksimal patolojinin varlığında ise bükülebilir üreteroskopun seçilmesi uygun olacaktır. Üreteroskopi ile mesaneye girildikten sonra güvenlik kılavuz teli eşliğinde üretere girilir. Üreteroskopi sırasında kılavuz tele ihtiyaç olmadığını belirten yazarlar olsa da standart olarak kılavuz telin yerleştirilmesi gereklidir. Kılavuz tel, sadece güvenlik amacı ile değil ayrıca büküntülü üreterin düzleştirilmesi amacı ile de kullanılır.

Eğer üreterorenoskop ile rahat ilerlenemez ise takip edilecek işlemler sırası ile aşağıda belirtilmiştir:

1. Üreteroskopun ucu yeterli irigasyonu sağlamak için döndürülür.
2. Çalışma kanalından ikinci bir kılavuz tel gönderilir ve üreteroskopun ucu iki tel arasında kalacak şekilde döndürülür ve ilerletilir. ("rail-roading")
3. 6/10 Fr koaksiyel dilatatör ile kılavuz tel üzerinden üreter dilate edilir.
4. Balon dilatatör ile üreter orifisi dilate edilir.
5. Eğer bu aşamalardan hiçbirinde başarı sağlanamadı ise üreteral stent yerleştirilerek ve 2-4 hafta süre ile pasif dilatasyon yapılır.

Bükülebilir üreterorenoskopide ise kılavuz tel üzerinden üreterin anatomisine uygun olarak seçilen erişim kılıfı yerleştirilerek üreter orifisinden girilir. Erişim kılıfı uygun lokalizasyona yerleştirildikten sonra içerisinden bükülebilir üreterorenoskop ile girilerek cerrahi prosedür gerçekleştirilir. Erişim kılıfı kullanılmadan da bükülebilir üreterorenoskop iki ucu yumuşak kılavuz tel üzerinden kaydırılarak üretere ilerletilebilir. Bu işlemler sırasında floroskopi genellikle kullanılmaktadır. Ancak bükülebilir üreterorenoskopin, seçilmiş vakalarda tecrübeli cerrahlar tarafından floroskopi kullanılmadan da güvenle gerçekleştirilebileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Bükülebilir üreterorenoskopi esnasında üreterorenoskop olabildiğince düz tutulmalıdır. Operasyon sırasında cihaz

ve ekipmanların kırılğan ve dayanıksız oldukları akıldan çıkarılmamalıdır.

Yardımcı ekipmanlar

Kılavuz Teller

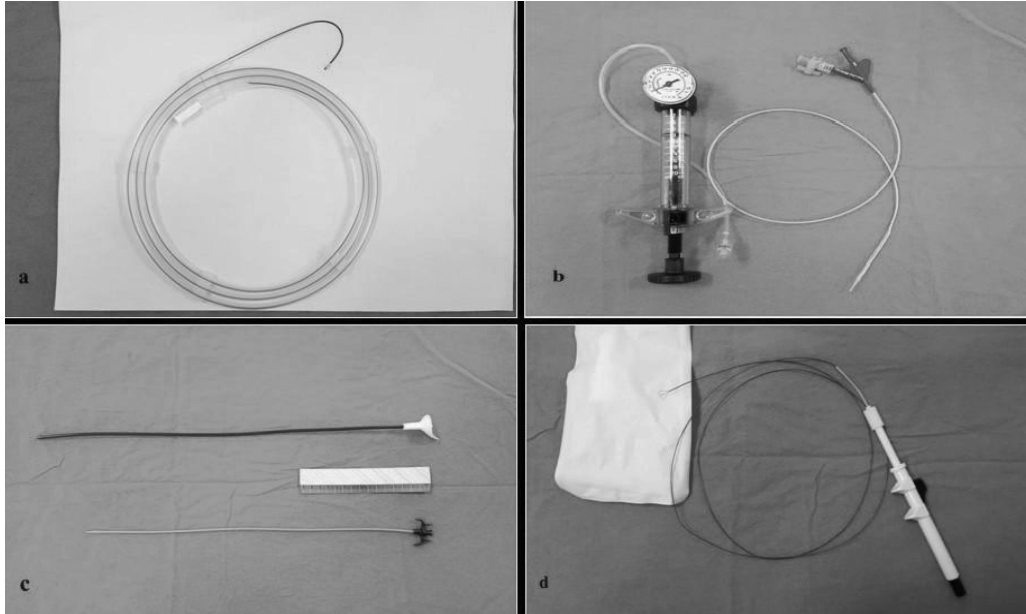
Kılavuz teller 30 yıldan fazla süredir ürolojide kullanılmakta olup günümüzde endoürolojinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Kılavuz teller; boyut, uç tasarımı, sertlik ve yüzey kaplamalarına göre değerlendirilir. Standart kılavuz teller 145- 150 cm uzunluğunda ve 0.035-0.038 inç çapındadırlar. Uç kısımları düz, açılı ve J-tip olarak tasarlanmıştır. Düz uçlu olanlar rutin uygulamalarda en sık kullanılan tellerdir (Resim5a). Uçları üreteralve renal yaralanmaları önlemek amacı ile yumuşak ve esnek olacak şekilde yapılmıştır. Esnek uçların uzunluğu 3-15 cm arasındadır. Açılı uçlu olan teller daha çok lateral yerleşimli üreter orifisi ve obstrüksiyon durumlarında kullanılır. J-tip teller ise genellikle perkütan nefrolitotomi sırasında kaliksiyel girişlerde tercih edilir. Kılavuz teller niti-

nol 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.

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 bileşkeden geçiştir. Bunun dışında daha proksimal yerleşimli benign, malign veya iatrojenik darlıklarda dakullanılabilir.

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 oluştu-



Resim 5. a) Kılavuz tel, b) Balon dilatatör, c) Üreteral erişim kılıfı, d) Basket kateter (Kaynak: Kliniğimiz arşivi).

rabilmektedirler (Resim 5b). 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.

İrrigasyon Sistemi

Endoskopi esnasında taş parçacıkları, kanama ya da debris nedeni ile görüntü bozulabilir ve net görüşün sağlanması için irrigasyon şarttır. İrrigasyon 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 pyelonefrit/pyelolenfatik sıvı emilimine yol açabileceği unutulmamalı ve aşırı irrigasyondan kaçınılmalıdır.

Üreteral Erişim Kılıfı

Üreteral erişim kılıfları; bükülebilir üreterorenoskopların yerleştirilmesini kolaylaştırmak amacı ile 1970'li yıllarda geliştirilmiştir. Üreteral girişi kolaylaştırmak amacı ile hidrofilik polimerle kaplıdır. Çapları 9-18 Fr, uzunlukları ise 20-55 cm arasında değişmektedir (Resim 5c). Üreteral erişim kılıfı; bükülebilir renoskopun girişinin kolaylaşmasını, irrigasyon sıvısının dışarı çıkmasını ve bu sayede böbrek içi basıncın azaltılmasını, operasyon süresinin kılmasını, 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.

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 günümüzde üreterorenoskopik litotripside en sık kullanılan lazerdir. Holmium YAG lazer fototermal bir etki ile taşı vaporize eder. Her taş tipinde etkili olması, taşın geriye kaçma riskinin düşük olması ve çevre dokulara çok az zarar vermesi nedeni ile günümüzde üreterorenoskopik litotripside altın standart haline gelmiştir.

Basket Kateterler

Basket kateterler, fragman taş parçalarını dışarı almak veya taşın yerini değiştirmek amacı ile hem rijit hem de bükülebilir üreterorenoskopide kullanılan yardımcı ekipmanlardır. Distal ucunda kafes formu oluşturan tellerden oluşur. Farklı kafes tasarımları olmakla birlikte günümüzde uçsuz olanlar daha sık kullanılmaktadır. Proksimal ucunda kafesin açma, kapama ve açılma fonksiyonlarını idare eden bir mekanizma bulunmaktadır. Basket kateterler, paslanmaz çelik ya da nitinol yapısındadırlar. Gövde çapları 1.3-3 Fr arasında değişmekte ve uzunlukları 120 cm'dir. Üreterde kullanılan basket kateterler ise 90 cm uzunluğunda ve daha kalın çapa sahiptirler (Resim 5d). Bükülebilir üreterorenoskopi sırasında taş kırma işlemine başlamadan önce taşın basket kateter yardımı ile daha elverişli bir lokalizasyona getirilmesi üreterorenoskopun hasar görme riskini azaltacaktır.

Taş toplamadaki başarısı ve kolay kullanılabilirliği nedeni ile uçsuz nitinol basket kateterler daha sık tercih edilmektedir.

Kaynaklar

- Seçkiner İ, Çil G. Endoskopi prensipleri. Campbell-Walsh Üroloji, 10.baskı, Yaman Ö (ed). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2014;192-203.
- Güntekin E, Kukul E. Ürogenital sistemin enstrümantal muayenesi. Temel Üroloji, 4.baskı, Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (eds). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011;194-196.
- European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer, M. Babjuk (Chair), A. Böhle, M. Burger, E. Compérat, E. Kaasinen, J. Palou, M. Rouprêt, B.W.G. vanRhijn, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner Guidelines Associates: O. Capoun, D. Cohen, V.Hernández, V.Soukup, 2017. <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
- Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess HealthCare*. 2011;27:3-10.
- Malmstrom P, Agrawal S, Blackberg M, et al. Non-muscular-invasive bladder cancer: a vision for the future. *Scand J Urol*. 2017;1-8.
- Abdel-Razzak O, Bagley DH. The 6.9F semirigid ureteroscope in clinical use. *Urology*. 1993; 41: 45-48.
- Ziypak T, Adanur Ş, Demirel A. Üreterroskopi endikasyonları. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi, Çaşkurlu T (ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015;99-108.
- Tuncel A, Erkan A, Atan A. Endoürolojideki son teknolojik gelişmeler. *Endoüroloji Bülteni*. 2013; 6:171-176.
- Somani BK, Aboumarzouk O, Srivastava A et al. Flexible ureterorenoscopy: tips and tricks. *UrolAnn*. 2013; 5:1-6.
- Pasqui F, Dubosq F, Tchala K, et al. Impact on active scope deflection and irrigation flow of all endoscopic working tools during flexible ureteroscopy. *EurUrol*. 2004; 45: 58-64.
- Carey RI, Gomez CS, Maurici G, et al. Frequency of ureteroscope damage seen at a tertiary care center. *J Urol*. 2006; 176: 607-610.
- Peng Y, Xu B, Zhang W, et al. Retrograde intrarenal surgery for the treatment of renal stones: is fluoroscopy-free technique achievable? *Urolithiasis*. 2015; 43:265-70.
- Koyuncu H, İşgören AE, Yencilek F. Fleksible üreterorenoskopide kullanılan cihazlar ve lazer tedavileri. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi, Çaşkurlu T. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015;229-236.
- Auge BK, Pietrow PK, Lallas CD, et al. Ureteral access sheath provides protection against elevated renal pressures during routine flexible ureteroscopic stone manipulation. *J Endourol*. 2004; 18:33-6.
- Stern JM, Yiee J, Park S. Safety and efficacy of ureteral access sheaths. *J Endourol*. 2007; 21:119-23.
- L'esperance JO, Ekeruo WO, Scales CD Jr, et al. Effect of ureteral Access sheath on stone-free rates in patients undergoing ureteroscopic management of renal calculi. *Urology*. 2005; 66:252-255.
- Aslan Y, Keten T, Atan A. Retrograd intrarenal cerrahide kullanılan yardımcı aksesuarlar. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi, Çaşkurlu T (ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015;237-247.
- Rukin NJ, Somani BK, Patterson J, et al. Tips and tricks of ureteroscopy: consensus statement. Part II. Advanced ureteroscopy. *Central European J Urol*. 2016; 69:98-104.
- Proietti S, Dragos L, Molina W, et al. Comparison new single-use digital flexible ureteroscope versus nondisposable fiber optic and digital ureteroscope in a cadaveric model. *J Endourol*. 2016;30:655-659.
- Leveillee R, Kelly EF. Impressive performance: new disposable digital ureteroscope allows for extreme lower pole access and use of 365 µm holmium laser fiber. *JE Case Reports*. 2016;114-116.
- Yinghao S, Yang B, Gao X. The Management of Renal Caliceal Calculi with a Newly Designed Ureteroscope: A Rigid Ureteroscope with a Deflectable Tip. *J Endourol*. 2010;24:23-26.
- Alenezi H, Denstedt JD. Flexible ureteroscopy: technological advancements, current indications and outcomes in the treatment of urolithiasis. *AJUR*. 2015; 2:133-141.
- Saglam R, Muslumanoglu AY, Tokatlı Z, et al. A new robot for flexible ureteroscopy: development and early clinical results (IDEAL Stage 1-2b). *EurUrol*. 2014;66:1092-1100.

Laparoskopik Ürolojinin Temel Prensipileri

67

Meftun ÇULPAN, Gökhan ATIŞ

Laparoskopun video kamera ile 1980'lerin ortalarında birleşmesinden bu yana laparoskopik cerrahi kullanımı hızla genişlemiştir. Laparoskopide kullanılan enstrümanların her geçen gün gelişimine paralel olarak cerrahi yetenek ve tecrübenin de gelişimi laparoskopik cerrahiye birçok operasyonda standart tedavi haline getirmiştir. Laparoskopik prosedürleri açık cerrahi muadilleriyle karşılaştıran çok merkezli birçok çalışmada eşdeğer etkinliğin yanı sıra laparoskopinin daha düşük ameliyat sonrası ağrı, daha iyi kozmetik sonuç, daha kısa nekahat ve hastanede kalış süresine sahip olduğu gösterilmiştir. Gerçekten de laparoskopinin gelişimi süresince böbrek, sürrenal, üreter, mesane, prostat veya lenf bezleri gibi ürolojiye ait hemen hemen tüm organ cerrahilerinin laparoskopisi ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceği anlaşılmıştır. Açık cerrahi, ürolojik hastalıkların tedavisinde giderek azalan bir role sahipken laparoskopik cerrahi önemini her geçen gün arttırmaktadır ve bu nedenle laparoskopisi için gerekli ilke ve tekniklerin tüm ürologlarca bilinmesi şarttır. Bu bölüm ürologlar için gerekli temel laparoskopik prensiplerin öğrenilmesini amaçlamaktadır.

Ameliyat Öncesi Hazırlık

Hasta Seçimi ve Kontrendikasyonlar

Laparoskopik cerrahi için aday hastaların dikkatle seçilmesi ve olası göreceli ve mutlak kontrendikasyonların belirlenmesi başarılı bir cerrahi için hayati önem taşımaktadır. Geçirilmiş cerrahilere ve ek hastalıklara dikkatlice odaklanacak şekilde alınan hasta anamnezi ve yapılan fizik muayene bu konuda atılacak ilk adımdır. Sonrasında her açık ameliyat öncesinde de olduğu gibi hastanın yaşına ve komorbiditelerine göre laboratuvar tetkikleri, EKG ve akciğer grafisi yaptırılmalıdır. Bunun yanında CO₂ pnömoperitonyumunun sebep olduğu bazı fizyolojik değişiklikler nedeniyle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ya da kardiyak aritmisi olanlarda arteriyel kan gazı, akciğer fonksiyon testleri gibi daha ileri incelemeler planlanmalı, gerektiğinde bu konularda uzman hekimlerin görüşleri alınmalıdır. Laparoskopik cerrahinin mutlak kontrendikasyonları tablo 1'de gösterilmiştir. Bunun yanında önceleri laparoskopisi için mutlak kontrendikasyon sayılan, ancak artan deneyimle birlikte birkaç modifikasyon ile tecrübeli cerrahlar tarafından laparoskopisi uygulanabilen zorlayıcı durumlar bulunmaktadır. Bunlar;

TABLO 1. Laparoskopinin mutlak kontrendikasyonları

Düzeltilemeyen koagülopati
İntestinal obstrüksiyon (tedavi niyeti yoksa)
Belirgin abdominal duvar enfeksiyonu
Masif hemoperitoneum veya hemoretroperitoneum
Yaygın peritonit
Malign asit şüphesi

morbid obezite, geçirilmiş yaygın abdominal ya da pelvik cerrahi, pelvik fibrozis, organomegali, benign asit, gebelik, herni, iliak ve aortik anevrizma gibi durumlardır.

Barsak Hazırlığı

Ekstraperitoneal ya da retroperitoneal laparoskopik prosedürler öncesinde barsak hazırlığı gerekmektedir. Transperitoneal prosedürlerde ise eğer barsak segmentleri üriner trakt rekonstrüksiyonunda kullanılmayacak ise mekanik barsak temizliği gerekmemektedir. Yapılan çalışmalarda laparoskopik nefrektomi ve radikal prostatektomi operasyonu öncesi yapılan barsak temizliğinin ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Eğer batin içerisinde ciddi adezyonlarla karşılaşılacağı düşünülüyorsa veya operasyonda barsak kullanılacak ya da lümeni açılacaksa tam mekanik barsak temizliği ve antibiyotik kullanımı düşünülebilir. Bununla birlikte son yapılan çalışmalarda ileal kondüit veya ortotopik neobladder ile birlikte radikal sistektomi yapılan hastalarda tam mekanik barsak hazırlığının ek fayda sağlamadığının gösterildiği de unutulmamalıdır.

Ameliyathane Hazırlığı

Laparoskopik cerrahi yapılacak bir ameliyathane hem cerrah hem de anestezi uzmanı için gerekli olan tüm personel ve ekipmanı rahatlıkla barındıracak yeterli genişlikte olmalıdır. Ekipmanların, cerrahların, asistanların, hemşirelerin, anestezi uzmanlarının ve destek görevlilerinin konumları her laparoskopik vaka için açıkça belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Herhangi bir laparoskopik işlem başlamadan önce tüm ekipmanın tamamen işlev-

sel ve çalışır durumda olduğu muhakkak kontrol edilmeli, tercihen yedekleri ulaşılabilir yerde hazır bulundurulmalıdır (tablo 2). Açık laparotomi aletleri olan ayrı bir cerrahi masa, acil açık cerrahiye gerektiren komplikasyonlar veya problemler durumunda derhal kullanılmaya hazır olmalıdır.

TABLO 2. Ameliyat öncesi ekipman kontrol listesi

İrigasyon-aspirasyon ünitesi çalışır durumda mı?
Elektrocerrahi ünitesi çalışır durumda mı?
CO ₂ tankı dolu mu, yedeği mevcut mu?
Kamera beyaz ayarı yapıldı mı, ışık kaynağı çalışır durumda mı?
İnsuflasyon için akım kontrol edildi mi?
Veres iğnesi uygun akım ve uç retraksiyonu açısından kontrol edildi mi?

Yapılacak ameliyata göre bazı farklılıklar gösterse de temel laparoskopik ekipmanlar tablo 3'de verilmiştir.

TABLO 3. Temel laparoskopik ekipmanlar

Standart laparoskopik kulesi (monitör, ışık kaynağı ve kablosu, insuflatör, tercihen video kaydedici)
CO ₂ tüpü ve bağlantı kablosu
Yüksek çözünürlüklü kamera ve kontrol ünitesi
0 ve 30 derece, tercihen 5 ya da 10 mm kalınlıkta laparoskopik teleskoplar
Laparoskopik teleskop ısıtıcı (ılık izotonik solüsyon) / buhar önleyici
Ekipmanları ile birlikte elektrokoter ünitesi
Aspirasyon-irrigasyon sistemi
Veres iğnesi
5 ve 10 mm'lik trokarlar

Temel laparoskopik cerrahi ekipmanlara ek olarak her cerrahi prosedür için uygun enstrümanlar da bulundurulmalıdır (tablo 4).

Bu ekipmanlara ek olarak eğer parsiyel nefrektomi planlanıyorsa, satinsky ve bulldog klempeler, laparoskopik ultrason ve renorafı için uygun sütürler hazır bulundurulmalıdır. Bunun yanında retroperitoneal laparoskopik işlemlerde retroperitoneal alanın oluşturulması amacıyla balon disketörler gerekmektedir.

TABLO 4. Genitoüriner sistem cerrahisi için sıklıkla kullanılan ekipmanlar

Atravmatik grasper
Laparoskopik monopolar makas
Laparoskopik iğne tutucular
Laparoskopik right-angle
Laparoskopik disektör
Hook disektör
Uygun boyutta endovasküler stapler ve kartuşu
Damar mühürleme ve kesme aletleri
Uygun boyutta klipler ve klip atıcı
Uygun boyutta organ torbası

Minimal invaziv işlemlerde ekipmanların önemi ve gerekliliği dikkate alındığında tüm bu ekipmanların hazır bulundurulmasının yanında cerrahi ve yardımcı personel ekibinin tamamının temel ekipmanlara ve fonksiyonlarına hakim olması sağlanmalı ve bunun için düzenli eğitimler verilmelidir.

Anestezi indüksiyonu öncesinde son olarak hastaya pnömotik kompresyon cihazları bağlanmalıdır. Yüksek riskli hastalarda (morbid obezite gibi) preoperatif 5000U subkutan heparin verilmesi kanama riski de göz önünde bulundurularak düşünülebilir. Soğuk ameliyathane ortamında hastanın hipotermiden korunması amacıyla bekleme süresince ısıtıcılar ile hastanın sıcak tutulması sağlanmalıdır. Son olarak hastalara idrar çıkışının takibi ve pelvik operasyonlarda yaralanma ihtimalini azaltmak için foley üretral kateter, yine batin içerisinde mide yaralanmalarını önlemek ve çalışma alanını arttırmak için orogastrik ya da nazogastrik tüp takılmalıdır.

Hasta ve Cerrahi Ekibin Pozisyonu

Hastanın pozisyonu uygulanacak olan cerrahi prosedüre bağlıdır. Supin pozisyonunda, cerrahin pelvik bölgede rahatça çalışabilmesi amacıyla kollar gövde yanlarında kapalı şekilde konumlandırılmalıdır. Trendelenburg ya da lateral pozisyonlarda göğüs ve kalçalara uygulanan bant ya da emniyet kemerleri ile hastanın stabil ve güvenli şekilde

sabitlenmesi sağlanmalıdır. Özellikle lateral pozisyonda, masayla temas halinde bulunan tüm kemik çıkıntı bölgelerine, destek aparatları ile temas halinde olan kalça ve omuzlara yumuşak yastıklar konmalıdır. Lateral pozisyonda alt bacak yaklaşık 45 derece açı ile bükülürken üst bacak düz tutulur ve iki bacak arası yastıklar ile desteklenerek üst bacağın gövde ile aynı hizaya gelmesi sağlanır. Böylece siyatik sinir üzerindeki herhangi bir aşırı gerginlik önlenmiş olur. Yine lateral pozisyonda aksiller bölge desteklenmelidir.

Üst abdomenin transperitoneal prosedürleri:

Transperitoneal böbrek ya da adrenal laparoskopik cerrahilerinde hasta modifiye lateral dekübit pozisyonuna alınmalıdır. Bu pozisyonda opere edilecek taraf yukarıda kalacak şekilde hasta arkasına jel yastık konularak 30 derece rotasyona getirilir. Yukarıda anlatıldığı gibi altta kalan bacak bükülürken üst bacak düz uzatılır ve araya yastıklar konulur. Hasta göğüs ve kalça bölümünden ipek flasterler yardımıyla sabitlenir. Altta kalan kolun aksiller bölgesine yumuşak bir destek konur ve her iki kol, kol askısı ve jel desteklerle sabitlenir. Tüm bası noktalarının jel yastıklarla desteklendiğinden emin olunmalıdır. Son olarak hasta dik pozisyona gelinceye kadar masa rotasyona alınır.

Cerrah ve asistan birlikte hastanın karın önünde konumlanırlar. Cerrahi alet masası ve hemşiresi genellikle hastanın arkasında ve ayakucuna yakın bir bölgede bulunurlar. Anestezi ekibi ve cihazları hastanın baş kısmında konumlanırken laparoskopik kulesi cerrahin tam karşısına en uygun görüş açısına yerleştirilmelidir.

Üst abdomenin retroperitoneal prosedürleri:

Retroperitoneal böbrek ve adrenal laparoskopik cerrahileri için hasta vücudu masaya 90 derece dik olacak şekilde tam lateral pozisyona alınır. Böbrek alt taraftan yastık ile desteklenir ve masa fleksiyona getirilerek 12. kosta ve iliak krest arası mesafe arttırılır. Bu manevra port yerleşimi için en önemli aşamalardan biridir. Az önce bahsedilen tüm bası noktalarına aynı şekilde dikkat edilmeli ve yastıklar ile desteklenmelidir. Bu operasyonlarda cerrah ve asistanı hastanın arkasında konumlanırken

hemşire ve masası hastanın ön kısmında ve yine ayak ucuna yakın konumlandırılır.

Transperitoneal ve ekstraperitoneal pelvik prosedürler: Bu cerrahilerde hasta supin pozisyonunda yatarken kollar her iki yanda gövdeye bitişik şekilde sabitlenmelidir. Barsakların operasyon sahasından uzaklaşması adına hasta 30 derece Trendelenburg pozisyonuna alınır. Yine hastanın tüm bası noktaları desteklenmelidir. Bu operasyonlarda cerrah kendini rahat hissettiği tarafta masanın kenarında ve asistanı cerrahın karşı tarafında konumlanır.

Transperitoneal giriş teknikleri ve pnömoperitoneum oluşturulması

Transperitoneal giriş pnömoperitoneum oluşturulması öncesinde operasyonun ilk basamağıdır. Açık cerrahi teknikle yapılabileceği gibi kapalı yöntemlerle de yapılabilir.

Veres iğnesi ile kapalı giriş: Tek kullanımlık ya da birden çok kez kullanılabilen veres iğneleri tercih edilebilir, ancak kullanmadan önce efektif olarak çalıştığı muhakkak kontrol edilmelidir. Veres iğnesi 7-12 cm uzunluğunda 14 gauge ve 2 mm dış çapı olan bir iğnedir. Uç kısmı keskindir ancak batın duvarı bu keskin uç ile geçildikten sonra daha az direnç gösterecek batın içi yapıların yaralanmasını önlemek için keskin ucu kapatan künt bir obturatore sahiptir. Özellikle veres iğnesinin künt ucunun düzgün şekilde ve kolaylıkla geri çekilebilir olduğu ve sonrasına yerine geri gelebildiği, insuflatöre bağlandığında akımı düzgün şekilde iletebildiği kontrol edilmelidir. Giriş noktası belirlendiğinde öncelikle ufak bir kesi yapılarak cilt altı dokular fasyaya kadar künt şekilde diseke edilir. Ardından cerrah veres iğnesini iki parmağı ile shaftın ortasından kavrar ve nazik, sabit bir basınçla karın duvarından dikey olarak geçer. Bu geçiş esnasında iki direnç noktasının (fasya ve periton) geçildiği hissedilmelidir. Son olarak veres iğnesi obturatoreyunun yerine gelmesi ile bir klik sesi duyulur. Eğer periton içerisine girildiği düşünülüyorsa veres iğnesinden içerisine izotonik çekilmiş

bir enjektör ile aspirasyon yapılır. Normal şartlarda içerisinden hiçbir şey gelmemesi beklenir. Eğer kan, gaita, safra, idrar ve benzeri gelen varsa batın içerisinde organ yaralanmasından şüphelenilmelidir. Eğer aspirasyonla gelen yok ise son olarak damla testis uygulanır. Veres iğnesinden verilen izotonik rahat şekilde içeri akıyorsa periton içerisinde olduğu düşünülür ve CO₂ hortumu bağlanır. İnsuflasyon başladığında ilk basınç <10mmHg olmalı ve yavaş yavaş yükselmelidir. Eğer ilk başlangıçta basınç çok yüksek ve ya hızla artıyorsa gaz kesilmeli ve yeniden giriş yapılmalıdır.

Veres iğnesi ile girişte kullanılacak nokta cerrahın deneyimine, hastaya ve verilen pozisyona göre seçilmelidir. Genellikle kullanılan noktalar şunlardır:

- Eğer hasta supin pozisyonunda ise genellikle umblikus üst sınırı giriş için kullanılmaktadır. Bu noktanın kullanımı bu bölgede karın duvarının kalınlığının az olması ve kozmetik daha iyi sonuç gibi avantajlar sağlarken majör damar yaralanması riski gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Yaralanma riski genellikle zayıf hastalarda daha fazladır ve bu hastalarda iğneyi düz şekilde ilerletmek yerine pelvise doğru açı vererek girmek komplikasyon ihtimalini azaltacaktır.
- Lateral dekübit pozisyonunda yapılan laparoskopik operasyonlarda ise veres iğnesi ile batına giriş zayıf hastalarda umblikusun hemen yanından, obez hastalarda ise umblikus hizasında rektus kasının hemen lateralinden yapılmalıdır.
- Supin veya lateral dekübit pozisyonunda kullanılabilen bir diğer nokta da Palmer noktası (sol midklaviküler hatta, subkostal alan) ya da bu noktanın sağ taraftaki izdüşümüdür. Geçirilmiş batın cerrahisi olanlarda genellikle tercih edilen bu noktalarda barsak ya da büyük damar yaralanması sıklıkla görülemezken, karaciğer ve dalak yaralanma olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasson tekniği ile açık giriş: Hasson tekniği gibi açık yöntemler peritoneal alana görerek ve kontrollü giriş sağladığı için oldukça güvenli bir yön-

temdir, bu yüzden de batin içi yaygın yapışıklıklardan şüphelenilen ve pediatrik olgularda avantaj sağlarlar. Ancak daha büyük insizyon gerektirmesi ve gaz sızıntı ihtimalinin daha fazla olması gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Supin pozisyonundaki hastalarda umblikus hemen altından ya da üstünde 2 cm'lik semi-sirküler bir kesi yapılır. Fasya ve periton cerrahın parmağı geçecek genişlikte transvers şekilde açılır ve batına ulaşılır. Fasyaya iki adet askı sütürü konulur ve ardından Hasson kanülü künt ucu ile birlikte batına yerleştirilir. Gerekli görülürse askı sütürleri ile hasson kanülü tespit edilebilir. Ardından trokar içerinden kamera girilerek batin kontrol edilir. Umblikus dışında da yukarıda belirtilen noktalardan herhangi bir pozisyonda Hasson tekniği ile giriş kontrollü bir şekilde uygulanabilir.

Retroperitoneal giriş ve alan oluşturulması

Hasson tekniği retroperitoneal girişte en sık kullanılan tekniktir. Midaksiller hatta 12 kostanın hemen altından 2 – 2,5 cm'lik bir kesi yapılır. Yara kenarları bir ekartör yardımıyla açılır ve direkt görüş altında lumbodorsal fasyanın posterior yaprağı insize edilerek kas lifleri aralanır. Ardından torakolumbar fasya da insize edilerek geçilir ve retroperitoneal alana ulaşılır. Ameliyat esnasına hava kaçağının önlenmesi amacıyla fasyaların yalnızca parmak geçişine izin verecek büyüklükte açılmasına özen gösterilmelidir. Bu açıklıktan sokulan parmak ile posteriorda psoas kasının, anteriorda ise gerota fasyasının hissedilmesi doğru alanda olduğumuzu gösterir. Retroperitoneal alanın oluşturulması amacıyla öncelikle parmak diseksiyonuyla balon dilatatörlerin gireceği kadar bir alan oluşturulur. Ardından dilatatör retroperitoneal alana sokularak önce kranial tarafa sonrasında ise kaudal tarafa doğru şişirilerek yeterli alan oluşturulur. Ardından bıçaksız bir trokar açıklıktan retroperitoneal alana ilerletilir ve gaz kaçağını önleyecek şekilde tespit edilip içerisinden kamera ile girilerek oluşturulan alan kontrol edilir.

Ekstraperitoneal giriş ve alan oluşturulması

Supin pozisyonundaki hastaya öncelikle umblikus inferior çizgisinden 1,5 – 2 cm'lik insizyon yapılır. Anterior rektus kılıfına dikey olarak yaklaşık 1,5 cm'lik kesi yapılır ve rektus kası orta hatta ikiye ayrılarak posterior rektus kılıfı açığa çıkarılır. Rektus kasının arkasında ve posterior rektus kılıfının önünde parmağını konumlandırarak cerrah kaudal yönde simfizis pubise doğru bir tünel oluşturur. Bu distal konumda fasya transversalis parmak ucuyla delinir ve yumuşak hareketlerle pubik kemik posteriorunda prevezikal alan oluşturulur. Açılan bu boşluğa bir balon dilatatör yerleştirilerek yeterli çalışma alanı oluşturulur. Balon öncelikle orta hatta sonrasında ise her iki tarafa doğru şişirilmelidir.

Kamera Portunun Girilmesi

Veres iğnesi ile giriş uygulanıyorsa pnömoperitoneum sağlandıktan sonra öncelikle kamera portunun girilmesi planlanan alana trokarın rahat geçeceği uzunlukta bir kesi yapılır. Ciltaltı doku fasyaya kadar diseke edilir. Ardından trokar tabanı avuç içine oturacak şekilde dominant el ile tutulur ve orta parmak trokar şaftına yaslanacak şekilde uzatılır. Bu aşamada diğer el de cilt hizasında trokarın ani ilerlemesini önlemek ve dengesini sağlamak amacıyla trokar şaftını nazikçe ancak kontrollü şekilde tutar. Böylece batin içerisine kontrollü bir giriş sağlanmış olacaktır. Trokar ilerletilirken genellikle cerrahi yapılacak alana doğru açılır. Giriş esnasında gaz muslukları açık bırakıldığında batına girer girmez bu noktalardan gaz kaçağı olacak ve batına girildiğini gösterecektir. Batına girildiğinde trokarın iç obturasyonu çıkarılır ve CO₂ hortumu takılarak pnömoperitoneumun devamı sağlanır. Son olarak kamera girilerek batin içi yaranmalar açısından kontrol edilir.

Bunun yanında burgulu trokarlar ile içerisinde kamera varken direkt görüş altında batına giriş sağlanabilir. Trokar ile batına doğru ilerlenirken kameradan tüm katlar görülebilmekte ve batına giriş daha kontrollü sağlanabilmektedir. Diğer trokarlar da batin içerisi kontrol edildikten sonra

batın duvarının direkt görüşü esnasında yukarıda anlatıldığı şekilde girilir.

Pnömooperitoneumun Fizyolojik Etkileri

Pnömooperitoneum için en sık kullanılan gaz, renksiz olması, yanıcı olmaması, kanda çözünürlüğünün yüksek olması ve ucuz olması nedeniyle CO₂'dir. Hızlı absorbe olması nedeniyle de zamansız postoperatif distansiyona yol açmamaktadır. Ancak absorbe olma özelliğinin yüksek olması CO₂ gaz embolisi ihtimalini azaltırken aynı zamanda hiperkapni, hiperkarbi ve buna bağlı kardiak aritmi gibi potansiyel riskler yaratmaktadır. Bunun yanında KOAH olanlar absorbe olan CO₂'in yarattığı hiperkarbiyi kompanse edememekte ve CO₂ düzeyleri tehlikeli biçimde artabilmektedir. Bu gibi hastalar operasyon esnasında arteriyel kan gazları ile takip edilmelidir. Karbondioksit aynı zamanda sempatik sinir sistemini de stimüle eder ve kalp hızı, kontraktilite ve vasküler dirençte artışa sebep olmaktadır.

Pnömooperitoneum basıncı: Genellikle en sık kullanılan intraperitoneal basınç 15mmHg olmakla birlikte son yapılan çalışmalar 12 mmHg basınç kullanmanın kardiak etkilerinin 15 mmHg basınca göre daha az olduğu özellikle kardiak stroke volümü değiştirmedeği ve düşük basınçların postoperatif daha az ağrıya sebep olduğu göstermiştir.

Pnömooperitoneumun kardiyoasküler etkileri

Venöz dönüş: Hayvan çalışmaları, pnömooperitoneumun venöz dönüş üzerine etkilerinin atriyal basınçlara bağlı olduğunu göstermiştir ki bu atriyal basınçları, hastanın hidrasyon durumunun bir yansımasıdır. Atriyal basınçlar düşükse (normal veya hipovolemik), 20 mmHg'ye kadar bir pnömooperitoneum esnasında vena kava'nın pnömooperitoneumdan sıkıştırılması nedeniyle venöz dönüş azalır. Atriyal basınçlar yüksekse (hipervolemik durum), vena kava yükselmiş intra-

abdominal basınca direnir ve venöz dönüş artar. Alt ekstremitelerde venöz dönüşü de, karın içindeki basınç artışlarıyla azalır ve alt ekstremitedeki azalmış venöz kan, derin ven trombozunu kolaylaştırabilir. Hayvan deneyleri ile kazanılan bu patofizyolojik bilgiler, klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu çalışmaların bir sonucu olarak, laparoskopik cerrahi sırasında karın içi basınçların uzun süre 20 mmHg'yi aşmasına izin verilmemeli ve 10 - 12 mmHg'lik bir çalışma basıncı kullanılmalıdır.

Kardiyak aritmiler: Taşikardi ve ventriküler ekstrasistoller hiperkapninin bir sonucu olarak laparoskopik esnasında görülebilmektedir. Aynı zamanda peritoneal irritasyon da vagal stimülasyona ve bunun bir sonucu olarak bradikardiye sebep olabilir. Yine pnömotoraks, hipoksi ve gaz embolisi gibi intraoperatif komplikasyonların bir sonucu olarak da disritmilerin oluşabileceği göz önünde bulundurulmalı ve bu konuda dikkatli olunmalıdır.

Pnömooperitoneumun respiratuar etkileri

Artmış intraabdominal basınca bağlı olarak diyafram hareketlerinin kısıtlanması pulmoner ölü basıncın değişmemesine de bağlı olarak fonksiyonel pulmoner kapasiteyi azaltmaktadır. Bu yüzden artmış intraabdominal basınca karşı tidal volümü sabit tutmak amacıyla ortalama tepe havayolu basıncının artırılması gerekebilmektedir. İntraabdominal basınçtan bağımsız olarak laparoskopide sıklıkla kullanılan trendelenburg pozisyonunda diyafram yükselir ve vital kapasite azalır. Sağlıklı hastalarda klinik bulgu vermese de artmış sol kalp basınçları olan hastalarda trendelenburg pozisyonu pulmoner ödeme yol açabilir.

Pnömooperitoneumun renal etkileri

Artmış intra-abdominal basınca bağlı azalmış renal ven akımı ve renal parankime direkt kompresyon etkisi idrar üretiminde belirgin bir azalmaya yol açmaktadır. Renal kortikal kan akımı artan intraabdominal basınç ile azalırken renal medül-

ler kan akımı 20mmHg basınca kadar yükselir, ancak bu seviyenin üzerinde medüller kan akımı da azalmaktadır. Eğer bir laparoskopik işlem sırasında oligürik durumdan kaçınmak isteniyorsa 10 mmHg veya daha düşük bir basınç önerilir. Buna ek olarak, furosemid, mannitol (12.5 - 25 g) ve dopamin 2 µg/kg/dak'da kullanılması, oligürinin üstesinden gelmeye yardımcı olabilir. Bu rejim ile birlikte dikkatli bir sıvı desteği ile genellikle 100 ml/saat' in üzerinde bir idrar çıkışı elde edilebilir. Ancak fazla sıvı yüküne bağlı yüklenme ve ödeme dikkat edilmelidir.

Pnömoeritoneumun mezenterik kan akımı ve intestinal motiliteye etkisi

Laparoskopi esnasında azalmış kan akımı sadece böbreklerde değil mezenterik damarlar ve tüm batin içi organlarda görülmektedir. Bu durum nadiren mezenterik tromboz gibi ciddi sıkıntılara yol açmaktadır ve bu komplikasyon ameliyattan günler sonra belirgin hale gelebilir. Açık abdominal cerrahiler sonrası sıklıkla görülen fizyolojik ileus ise ilginç şekilde laparoskopik cerrahiler sonrası görece daha az görülmektedir. Bu durumun tam mekanizması henüz bilinmemekle birlikte hiperkarbiye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, laparoskopi ile ilişkili artmış karın içi basınçlara rağmen laparoskopik işlem uygulanan hastalarda gastroözofageal reflü ve regürjitasyon insidansında artış görülmemiştir.

Pnömoeritoneumun asit-baz metabolizmasına etkileri

Hayvan ve insan çalışmaları, uzun laparoskopik işlemlerin, hiperkarbi ve solunumsal asidoz ile sonuçlanabileceğini göstermiştir. Laparoskopi esnasında pulmoner ölü boşlukta herhangi bir artış olmadığından solunum asidozu CO₂ emilimine bağlanmıştır. Ortaya çıkan hafif respiratuvar asidoz, normal hastaları olumsuz şekilde etkilemekle birlikte dakika ventilasyonunun artırılarak düzeltilebilse de CO₂ emiliminin artması KOAH'lı hastalarda pulmoner CO₂ salım yeteneğinin yetersizliği nedeniyle tehlikeli olabilir. Asit-baz metabolizmasının doğru izlenmesini sağlamak amacıyla, 1 saatten fazla CO₂ insuflasyonu gerektiren her laparoskopik işlem sırasında KOAH'lı hastalarda aralıklı arteriyel kan gazı örnekleme yapılmalıdır; aynı zamanda anestezi sonrası derlenme alanında da arteriyel kan gazı örnekleme devam etmelidir çünkü ekstübasyondan sonra bu hastalar emilmiş CO₂'nin mobilizasyonundan dolayı ciddi hiperkarbi riski altında olabilir.

Kaynaklar

1. Rosenblatt A, Bollens R, Cohen BE. Manual of laparoscopic urology. Springer; 2008. p. 3-17
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, Eleventh edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 195-224.
3. Smith AD, Badlani G, Preminger GM, Kavoussi LR. Smith's Textbook of Endourology, 3rd Edition. Wiley-Blackwell; 2012. p. 785-877.

Üst Üriner Sistem Laparoskopik Cerrahileri

68

Selahattin BEDİR, Selçuk SARIKAYA

A-Laparoskopik Üst Üriner Sistem Cerrahisinde Temel İlkeler

Laparoskopi özellikle son dönemde yaşanan teknolojik gelişmelerin ışığında üst üriner sistem cerrahisinde benign ve malign hastalıklarda tercih edilen yöntem haline gelmiştir.(1,2) Laparoskopik cerrahide öncelikle hasta seçimi, kesin ve rölatif kontrendikasyonlara dikkat edilmesi oldukça önemlidir.(1) Genel kesin kontrendikasyonlar arasında; düzeltilemeyen koagülopati, intestinal obstrüksiyon, abdominal duvar enfeksiyonu, masif hemoperitoneum ve jeneralize peritonit bulunmakla birlikte rölatif kontrendikasyonlar arasında; morbid obezite, geçirilmiş abdominopelvik cerrahi öyküsü, pelvik fibrozis, organomegali, asit, gebelik, herniler, iliyak veya aortik anevrizmalar bulunmaktadır. Operasyon öncesinde hastanın onamının alınması dikkat edilmesi gereken bir başka önemli noktadır. Retroperitoneoskopi öncesi barsak hazırlığı gerekmezken, transperitoneal laparoskopik girişimler öncesinde hafif mekanik barsak hazırlığı yapılması gereklidir. Diagnostik veya kanama olasılığı az olan girişimler öncesinde kan ürünleri hazırlığı gerekmezken, laparoskopik nefrektomi gibi kanama olasılığının bulunduğu cerrahiler öncesinde kan ürünleri hazırlığı yapıl-

ması oldukça önemlidir. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinin (Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme gibi) efektif kullanımı cerrahinin planlaması ve seyirinde anahtar noktalardan birini oluşturmaktadır. Operasyonun hemen öncesinde ise uygun hasta pozisyonu, cerrahi takım ve ekipmanların uygun yerleşimi dikkat edilmesi gereken noktalardan birisidir. Pnömo-peritoneum sağlanması ve girişte kapalı teknik kullanılabileceği gibi açık (Hasson) teknik de kullanılabilmektedir. Ayrıca optik trokar ve el yardımcı laparoskopik girişimler de tercih edilebilmektedir. Retroperitoneoskopi operasyonunda ise hastaya tam lateral dekübit pozisyonu verilmeli, flank elevasyon sağlanmalıdır. Retroperitoneal akses için Hasson tekniği en çok kullanılan tekniktir. Retroperitoneoskopi göreceli olarak kısıtlı bir çalışma alanı sağlamakla birlikte iyi bir anatomik oryantasyon gerektirmektedir.

Transperitoneal yaklaşımda 45 derece flank pozisyon verilen hastaya Veres iğnesi ile midklaviküler hat üzerinde umbilikus lateralinden girilerek 15 mmHg pnömoperitoneum oluşturulur.(1,2) Veres iğnesinin uygun boşlukta olduğu serum fizyolojik verilerek kontrol edilebilir. Açık (Hasson) tekniğinde ise retraktörler yardımıyla periton kesilerek periton boşluğuna ulaşılır. Hastaların fiziksel

özelliklerine göre port giriş yerleri modifiye edilebilir.

B-Ürolojik Malignitelere Laparoskopik Cerrahi Girişimler

1. Laparoskopik Adrenal Cerrahisi

• Laparoskopik Sürenalektomi

Sürenal bezin anatomik konumu ve derin yerleşimi nedeniyle açık cerrahi uygulamak oldukça zordur ve laparoskopi kullanılabilecek önemli bir alternatiftir. Uzun yıllardır kullanılan laparoskopik sürenalektomi ilk olarak Gagner ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.(3) Adrenokortikal karsinom haricinde endikasyonlar benzer olmakla birlikte agresif özelliği nedeniyle adrenokortikal karsinom cerrahi tedavisinde açık cerrahi ön plana çıkmaktadır.(4,5,6) Laparoskopik adrenal cerrahi açısından tecrübeli merkezler tarafından açık cerrahi ile kıyaslandığında benzer onkolojik sonuçlar bildirilmesinin yanı sıra açık cerrahi ilk sırada öneren çalışma sonuçları da bildirilmiştir. (5)

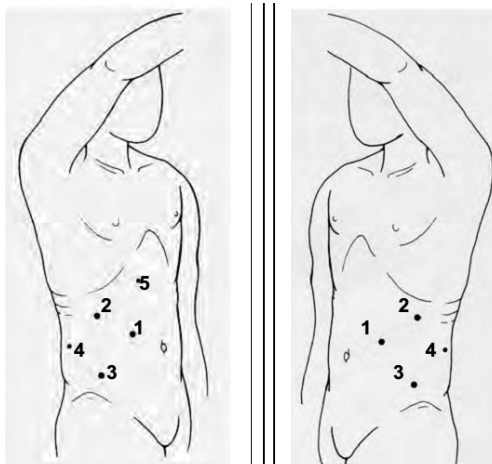
2. Laparoskopik Renal Cerrahi

• Laparoskopik Radikal Nefrektomi

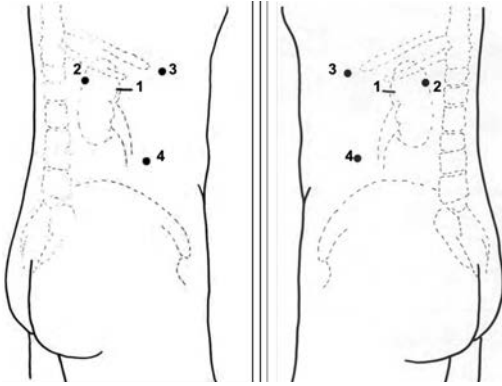
Laparoskopik radikal nefrektomi, renal kitlelere yönelik uygulanan radikal nefrektomi operasyonu

nunun altın standart yöntemidir. Uzun yıllardır uygulanan laparoskopik radikal nefrektomi ilk olarak Clayman ve arkadaşları tarafından 1991'de gerçekleştirilmiştir. Onkolojik sonuçları bakımından açık cerrahiyle benzer sonuçları olan laparoskopik radikal nefrektomi operasyonunun morbidite, hastanede kalış süresi, kozmetik açıdan üstünlükleri mevcuttur.(7,8) Laparoskopik radikal nefrektomi için en uygun endikasyonlar T1(≤ 7 cm) ve T2(> 7 cm, böbreğe sınırlı) kistik veya solid kitlelerdir. Vena cava inferior trombüsü laparoskopik radikal nefrektomi için bir kontrendikasyon olarak bildirilmekle birlikte T3a ve T4 tümörler için güvenli olduğunu belirten geniş seriler mevcut değildir.(9,10,11) Renal ven invazyonu, renal ven ile vena cava inferior arasındaki sınıra klips konmasına olanak sağlıyorsa kontrendikasyon oluşurmamaktadır.

Laparoskopik renal cerrahi girişim öncesi operasyon hazırlığı oldukça önem taşımaktadır. Aynı zamanda operasyon sırasında yaşanması muhtemel aksaklıklara hazırlıklı olunması anlamında açık cerrahi için gerekli olabilecek aletler de hazır bulundurulmalıdır. Transperitoneal girişim öncesinde hastaya 45° modifiye flank pozisyonu verilip Veres iğnesi kullanılarak kapalı yöntemle veya açık (Hasson) tekniği ile direk görüş altında giriş yapılabilir.(1,2) Umbilikus lateralinde midklavikuler hat üzerinden girilerek öncelikle 15 mmHg pnömoperitonyum oluşturulmasını takiben ilk 10 mm trokar umbilikus kranialine yerleştirilir (Figür 1). Diğer portların yerleştirilmesinde ilk porttan yararlanılır. Toldt hattının lateral çizgisi kolondan diseke edilir. Diseksiyon sırasında aspiratör gibi araçlardan da yararlanılabilmektedir. Barsak mezenterine hasar verilmemesi oluşabilecek hemoraji açısından oldukça önemlidir. Sağ tarafta kolon medialize edilirken duodenum da medialize edilir. Üst pol diseksiyonu sırasında sağda üçgen ligaman ve anterior koronar ligaman, solda ise frenikokolik, splenokolik ve splenorenal ligamanların ayrılması gereklidir. Laparoskopik radikal nefrektomi için üreter ve gonadal damarların identifikasyonu oldukça önemlidir. Yapılan diseksiyonlar sırasında üreterin intakt bırakılması inferiordan yaklaşımı ve yapılacak nefrektomi



Figür 1. Transperitoneal Sağ ve Sol Laparoskopik Renal Cerrahi için port giriş noktaları (2)



Figür 2. Retroperitoneal Sağ ve Sol Laparoskopik Renal Cerrahi için port giriş noktaları (2)

operasyonunu kolaylaştırmaktadır. Renal vene ulaşılmasını takiben posteriorundaki renal arter öncelikle disekte edilerek bağlanır ve kesilir. Damar bağlanması ve kesilmesi amacıyla stapler ve değişik enerjili mühürleme cihazları kullanılabilir. Arteriyel ve venöz yapıların kontrol altına alınmasını takiben böbrek çevre yapılardan tamamen disekte edilerek intakt olacak şekilde çıkarılır. Böbreğin çıkarılmasında özel hazırlanmış torbalar ve çeşitli araçlar kullanılabilir. Çıkarılması esnasında periumbilikal, Gibson, Pfannenstiel kesileri kullanılabilir. Operasyon sonunda cerrahi sahada kanama kontrolü yapılır ve ardından portlar direk görerek çıkarılır. Ardından genellikle cerrahi loja dren yerleştirilerek operasyon sonlandırılır.

Retroperitoneoskopi

Retroperitoneoskopi öncesinde hastaya tam lateral dekübit pozisyonu vermek ve müdahale edilecek böbreği eleve etmek oldukça önemlidir. Açık (Hasson) tekniği retroperitoneal akses için en sık kullanılan tekniktir.(1,2) İlk akses için 12. kottun ucunun hemen altından yapılacak 20 mm'lik insizyon kullanılmaktadır (Figür 2). Lumbodorsal fasyanın posterior yaprağı insize edilir. Musküler lifler Kelly forceps yardımıyla ayrılır. İlk olarak alan oluşturulması için indeks parmak kullanılır takiben balon dilatatör yerleştirilerek uygun alan

sağlanır. Retroperitoneoskopi transperitoneal yaklaşımla karşılaştırıldığında ciddi anatomik tecrübe gerektirmekte ve kısıtlı bir çalışma alanı sağlamaktadır. (1,2)

• Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Özellikle son dönemde görüntüleme yöntemlerinin kullanımının ve ulaşılabilirliğinin yaygınlaşması ile küçük renal kitlelerin tanısında artış meydana gelmiştir. Özellikle kitlenin çıkarılmasının mümkün olduğu olgularda parsiyel nefrektominin tercih edilmesi hasta açısından oldukça avantajlıdır. Yapılan son dönemdeki çalışmaların sonuçlarına göre parsiyel nefrektomi ile radikal nefrektominin onkolojik sonuçları açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir.(12,13,14) Operasyon öncesinde hasta cerrahi ile ilgili olarak ayrıntılı bilgilendirilmeli ve onamı mutlaka alınmalıdır. Takiben cerrahi öncesi gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Operasyon öncesinde görüntüleme yöntemleri kullanılarak damar sayıları ve anatomik seyirleri dikkatli bir şekilde ortaya konulmalıdır. İntraoperatif ultrasonografi imkanı bulunuyorsa kitlenin sınırları ayrıntılı bir şekilde ortaya konulabilmektedir.(15,16) Preoperatif görüntülemede ayrıca tümörün boyutu, lokalizasyonu, endofitik özelliği ve toplayıcı sistem ile ilişkisi ayrıntılı bir şekilde incelenir. Tümör büyüklüğü ameliyat şeklinin belirlenmesinde tek başına yeterli değildir. Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri tanımlanmıştır. R.E.N.A.L. nefrometri skorlama sistemi, PADUA skorlama sistemi ve C İndeksi kullanılan sistemler arasında yer almaktadır.(17,18) R.E.N.A.L. nefrometri skoru 10-12 olanlar, PADUA skoru 8'in üzerinde olanlar ve C indeksi 1'in altında olanlar kompleks tümörler olarak nitelendirilmektedir (Tablo 1,2). Kesin kontrendikasyonları arasında; renal ven ve/veya vena kava inferior trombozu, düzeltilemeyen kanama diyatezi ve aynı böbrekte birden fazla tümör bulunması sayılırken, morbid obezite, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, lenfadenopati, kanama bozukluğu da göreceli kontrendikasyonlardır.

Cerrahi sırasında soğuk ve sıcak iskemi yöntemi kullanılacağı gibi, sıcak iskemi süresinin 30 dakikayı aşmaması önerilmektedir. Ayrıca erken klemp açma tekniği (hemostatik ajan kullanımı ve

TABLO 1. R.E.N.A.L. nefrometri skorlama sistemi(17)

	1 Puan	2 Puan	3 Puan
(R) adius (maksimum tümör boyutu) (cm)	≤4	4.1 - 7	>7
(E) gzofitik / endofitik yerleşim	≥%50	≤%50	Tamamen endofitik
(N) eamess (tümörün toplayıcı sisteme veya renal sinüse yakınlığı) (mm)	≥7	4.1 - 6.9	≤4
(A) nterior ve posterior yerleşim	Skorlama yok		
(L) olkalizasyon (polar hat ile olan ilişki)	Tümör polar hattın tamamen üzerinde veya altında	Tümör polar hattı geçiyor	Tümörün ≥%50'si polar hattı geçiyor veya tümör polar hattın ortasını tamamen dolduruyor

TABLO 2. PADUA sınıflama sistemi(18)

	Anatomik Özellikler	Puan
Renal Kenar	Lateral	1
	Medial	2
Tümör boyutu (cm)	≤4	1
	4.1 – 6.9	2
	≥7	3
Renal Sinüs	Tutulum yok	1
	Tutulum var	2
Longitudinal (polar) lokalizasyon	Üst / Alt	1
	Orta	2
Toplayıcı Sistem	Tutulum yok	1
	Tutulum var	2
Egzofitik oranı	≥%50	1
	≤%50	2
	Endofitik	3

kanayan damarların dikilmesi) ve sıfır iskemi yön-temleri de kullanılabilir. Tümör eksizyonunda soğuk bıçak kullanılması önerilirken, taban biyopsisi frozen section inceleme ile final patoloji uyumsuzluğu gösteren bir çok çalışma bulunması sebebiyle rutin olarak uygulanmamaktadır.

C. Benign Ürolojik Patolojiler için Laparoskopik Cerrahi Girişimler

1. Laparoskopik Renal Cerrahi

• Laparoskopik Renal Kist Eksizyonu

Basit renal kistler oldukça sık görülmekle birlikte renal kitlelerin %70'lik bir kısmını oluşturmaktadır.

Single/multiple veya unilateral/bilateral olabilmektedirler. Yaşla birlikte kistlerin sayı ve boyutunda artış izlenmektedir. Basit kistler genellikle kazanılmış patolojilerdir. Kistler bilateral, multiple ve erken başlangıçlı ise polikistik böbrek hastalığı, Von Hippel-Lindau sendromu ve Tüberoskleroz gibi genetik hastalıkları göz önünde bulundurmak gereklidir.

Basit renal kistlerin çoğunluğu asemptomatiktir. Kistlerin tanısında başlangıçta ultrasonografi kullanılmaktadır. Şüpheli kistlerde bilgisayarlı tomografi kullanılarak daha detaylı inceleme yapılabilmektedir.

Kistlerin tedavisi temel olarak Bosniak kist sınıflandırmasına göre yapılmaktadır (Tablo 3).(19) Semptomatik basit kistler analjezik medikasyon,

TABLO 3. Bosniak Kist Sınıflandırması(19)

Kategori	Açıklama
Bosniak 1	- Basit kist, anekoik, seçilemeyen duvar, yuvarlak şekilli - Malignite oranı %: ~0
Bosniak 2	- Minimal kompleks, tek ince(<1mm) septasyon, ince kalsifikasyon olabilir. - Malignite oranı %: ~0
Bosniak 2F	- Minimal kompleks ancak takip gerektirir, ince septasyon, kalın kalsifikasyon, hiperdens - BT'de hiperdens kistin 2F olabilmesi için; * 3cm olmalı * Duvarın en azından 1/4'ü izlenebilmeli(dolayısıyla egzofitik olmalı) * Kontrast tutulumu olmamalı - USG / BT takibi gerekir - Malignite oranı %: ~5
Bosniak 3	- Belirsiz, kalın veya birçok septasyon, mural nodül, BT'de hiperdens - Tedavi / Takibi parsiyel nefrektomi veya yaşlılarda RF ablasyon
Bosniak 4	- Kesinlikle malign, kistik alanlar içeren solid kitle - Tedavi parsiyel nefrektomi / total nefrektomi - Malignite oranı %: ~100

perkütan ultrasonografi yardımlı iğne aspirasyonu ve/veya skleroterapi ile laparoskopik veya açık kist eksizyonu ile tedavi edilebilmektedir. Laparoskopik renal kist deroofing operasyonunda retroperitoneal veya transperitoneal yaklaşım kullanılabilir. (20) Tip I ve II kistler genellikle önemsiz iken, Tip IIF kistler takip gerektirmekte, Tip III ve Tip IV kistler için ise cerrahi ön plana çıkmaktadır.

• Laparoskopik Basit Nefrektomi

Prosedür hastaya tam lateral pozisyon verilerek gerçekleştirilmektedir. Genellikle 3 trokar diseksiyonu tamamlamak için kullanılmaktadır. İlk port (kamera portu) umbilikusun yaklaşık 2 parmak superior ve laterale rektus kasının lateral kenarına denk gelecek şekilde yerleştirilmekte, ikinci port midklaviküler hatta kosta kenarının 2 parmak altına ve üçüncü port midklaviküler hatta spina iliaka anterior superior'un 2 cm üzerine yerleştirilmektedir. (21) Kolonik refleksiyonu takiben alt pol diseksiyonu ile ureter identifiye edilmektedir. Renal ven ve arter ortaya koyularak en az iki klips yardımıyla ayrılmalıdır. Takiben diseksiyona devam edilerek üst pole ulaşılmakta ve adrenal gland korunmaktadır. Ardından böbrek intakt olarak port insizyonunu genişletme yoluyla veya morselere edilerek dışarı alınmaktadır. Takiben loja dren yerleştirilip port girişleri kapatılarak işlem sonlandırılmakta-

dır. Laparoskopik nefrektomik retroperitoneoskopik yöntemle de gerçekleştirilebilmektedir. Retroperitoneoskopi için ilk port (kamera portu) 12. kot anteriorundan mid aksiller hat üzerinde, diğer portlar ise posterior aksiller hat ve anterior aksiller hat üzerinde krista iliaka seviyesinin üzerinde ve önünde olacak şekilde yerleştirilmektedir.

• Laparoskopik Donör Nefrektomi

Renal transplantasyon, end-stage böbrek yetmezliğinin en iyi tedavi tercihidir. Laparoskopik donör nefrektomi ilk olarak Ratner tarafından 1995 yılında gerçekleştirilmiştir. Laparoskopik donör nefrektomi donör için minimal invaziv olduğundan, moribidite ve postoperatif sonuçlar açısından daha avantajlı olduğundan dolayı standart yöntem haline gelmiştir. (22) Sağ renal venin kısa olması transplantasyonda sağ böbreğin kullanılmasını zorlaştırdığından dolayı daha çok sol donör nefrektomi yapılmaktadır. Transperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımlar kullanılabilceği gibi, günümüzde ülkemizde ve tüm dünyada genellikle transperitoneal yaklaşım tercih edilmektedir. Port giriş yerleri klasik böbrek cerrahisi ile benzerlik göstermektedir. Transperitoneal yaklaşımda sağ nefrektomi operasyonunda ilave bir port gerekebilir. Ayrıca el yardımlı teknik kullanan merkezler de mevcuttur.

2. Laparoskopik Piyeloplasti

Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu böbrekten proksimal üretere idrar geçişinin engellenmesi durumudur. Bu obstrüksiyon, böbrekteki basıncın artışı, hidronefroz ve ileri dönemde progresif renal fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilir. Prenatal hidronefrozun en sık sebebi olmakla birlikte sporadik olarak 1/750-1500 canlı doğumda izlenmektedir. Erkek kadın oranı 2:1 şeklindedir ve sol tarafta görülme sıklığı 2/3'tür. Bilateral vakalar ise %10-46 arasındadır. Açık dismembered piyeloplasti Anderson ve Hynes tarafından 1949 yılında tanımlanmış olup, ilk defa 1993 yılında Schuessler tarafından laparoskopik yöntem kullanılarak yapılmıştır. Üreteropelvik bileşke darlığı semptomları arasında yan ağrısı, bulantı, kusma, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna bağlı bulgular, bu patolojiye sekonder taş gelişimi ve buna ait bulgular yer almaktadır. Üreteropelvik bileşke darlıklarının tedavisinde geçmişte standart yöntem olarak kullanılan açık pyeloplasti operasyonu postoperatif morbidite nedeniyle yerini laparoskopik cerrahiye bırakmıştır.(23) Genellikle 4 port laparoskopik piyeloplasti operasyonunu gerçekleştirmek için yeterlidir fakat bazı vakalarda özellikle sağ piyeloplasti operasyonunda karaciğer ekartasyonu için ek beşinci port gerekebilmektedir.(24) Ayrıca preoperatif görüntüleme (bölge anatomisi, malignite ekartasyonu, çaprazlayan damar varlığı ve dar segmentin gösterilmesi için) ve idrar analizi (operasyon öncesinde enfeksiyon ekartasyonu açısından) gereklidir. Operasyon tercihe göre transperitoneal veya retroperitoneal gerçekleştirilebilir. Açık operasyonda olduğu gibi dar segmentin eksizyonu, üreterin spatülize edilmesi ve reanastomoz prensibine dayanır. Diğer laparoskopik

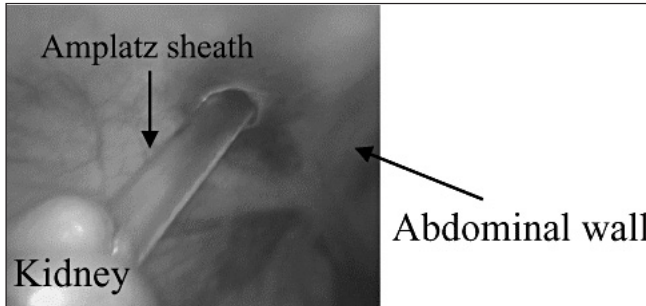
operasyonlarla karşılaştırıldığında rekonstrüktif bir operasyon olmasından dolayı ciddi bir cerrahi tecrübeyi de gerektirmektedir.

3. Laparoskopik Yardımlı Perkütan Nefrolitotomi

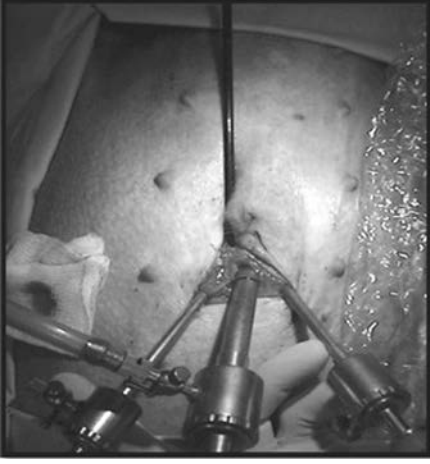
Ektopik böbreklerde mevcut olan böbrek taşlarının cerrahi tedavisi çoğu zaman oldukça zorludur. SWL, açık cerrahi, üreteroskopi, perkütan girişimler ve laparoskopik cerrahiler yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle pelvik yerleşimli böbreğe direk perkütan girişim oldukça riskli olmakla birlikte komşu organ yaralanmalarına sebebiyet verebilmektedir. Supraumbilikal yerleştirilen 10 mm port ve rektus abdominis kaslarının sağ ve sol kenarından yerleştirilecek sekonder 5 mm port yardımıyla böbreğin vizüalize edilmesini takiben, retrograt olarak verilecek kontrast madde, ardından yapılacak ponksiyon yardımı ile böbrek toplayıcı sistemine ulaşılır ve klavuz tel üzerinden yapılacak dilatasyon ve yerleştirilecek akses kılıf üzerinden nefroskop ile girilerek taşlara müdahale edilir (Figür 3).(25) Ardından nefrostomi ve port yardımı ile dren yerleştirilmesini takiben operasyon sonlandırılır.

4. Laparoskopik Üreterolitotomi ve Pyelolitotomi

Özellikle son dönemdeki teknolojik gelişmelerin eşliğinde üriner sistem taş hastalığı tedavisinde de önemli değişiklikler meydana gelmiş ve minimal invazif cerrahi teknikler ön plana çıkmıştır. Fleksible, rijit ve semirijit üreterorenoskopinin yanı sıra perkütan nefrolitotomi böbrek ve üreter taşı tedavisinde kullanılan minimal invazif cerrahi



Figür 3. Laparoskopik yardımlı perkütan akses kılıfın böbreğe yerleştirilmesi (25)



Figür 4. LESS operasyonu için yapılan tek insizyon(28)

tedavilerin başında gelse de özellikle büyük boyutlu üreter ve böbrek taşlarında açık cerrahinin bir alternatifi olarak laparoskopik taş cerrahisi de kullanılabilir. Laparoskopik üreterolitotomi sırasında mevcut renal pelvis taşlarına yönelik olarak eş zamanlı girişimler yapılabilir.(26) Laparoskopik portu kullanılarak fleksible üreterorenoskopi yardımı ile renal pelvise ulaşılabilen ve lazer yardımı ile mevcut pelvis taşlarına müdahale edilebilir. Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan 161 hastalık bir çalışmada 19 hastada eş zamanlı olarak böbrek taşı tespit edilmiş ve fleksible üreterorenoskopi yardımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.(26) Laparoskopik üreterolitotomi operasyonu için retroperitoneal girişim ve transperitoneal girişim tercih edilebilir. Fa-

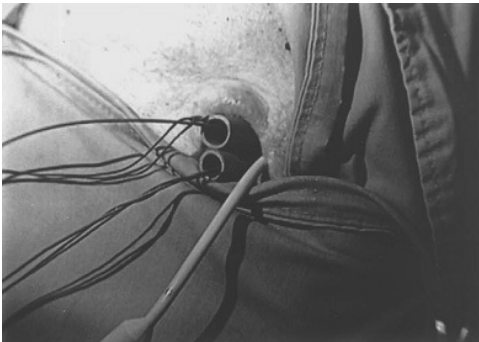
kat geçirilmiş retroperitoneal cerrahi, transperitoneal girişim tercihini ön plana çıkarmaktadır.(27)

D. Laparo-Endoskopik Tek Port Cerrahi (LESS)

Laparoendoskopik tek port cerrahi (LESS), küçük bir insizyondan tek port kullanılarak yapılan veya bir lokasyonda toplanan küçük insizyonlar kullanılarak gerçekleştirilen bir cerrahi tekniktir (Figüre 4). İnsizyon tercihen umbilikustan yapılmaktadır. Hasta açısından oldukça avantajlı olan LESS yöntemi ciddi bir laparoskopik tecrübe de gerektirmektedir.(28)

E. Doğal Orifis Translüminal Endoskopik Cerrahi (NOTES)

Laparoskopinin ilk tanımından sonra abdominal kaviteye girişim için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. NOTES ağız, vajina, üretra ve anüs gibi doğal orifislerden abdominal akses imkanı sağlamaktadır (Figür 5). İlk deneysel NOTES girişimi Gettman ve ark. tarafından 2002 yılında bildirilmiş ve ilk transvajinal laparoskopik nefrektomi gerçekleştirilmiştir.(29) Takiben iki yıl sonra Kalloo ve ark. peritonun transgastrik eksplorasyonu konusundaki tecrübelerini yayınlamışlardır.(30) Sonrasında ise endoskopik translüminal yaklaşımlar geniş kullanım alanı bulmuştur. Potansiyel faydaları arasında abdominal skar bulunmaması, daha az postoperatif ağrı, daha kısa iyileşme süresi bulunmaktadır. Halen bazı limitasyonları mevcuttur. Akses alanı, viseral kapatma metodu, enfeksiyon riski, sütür teknolojisi bunlardan bazılarıdır.



Figür 5. Transvajinal laparoskopik nefrektomi(29)



Kaynaklar

- Rosenblatt A, Bollens R, Espinoza Cohen B. Fundamentals of laparoscopic surgery. *Manual of Laparoscopic Urology*. 2008;p3-17.
- McDougall EM, Finley D, Clayman RV, Winfield HN, Gill IS, Nakada SY, Shalhav AL, Babayan RK, Sosa RE. *Basic Urologic Laparoscopy Handbook*.
- Chiang PH, Yu CJ, Lee WC, Wang HJ, Hsu WC. Comparison of retroperitoneoscopic and transperitoneal laparoscopic adrenalectomy for right-sided benign tumors: a single-institute experience. *Urol Int*. 2015;94(2):144-8. PMID: 25613550.
- Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, Langer P, Mussack T, Nies C, Riedmiller H, Spahn M, Weismann D, Hahner S, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol*. 2010;58(4):609-15. PMID: 20580485
- Winfield HN, Hamilton BD, Bravo EL, Novick AC. Laparoscopic adrenalectomy: the preferred choice? A comparison to open adrenalectomy. *J Urol*. 1998;160(2):325-9.
- Schulick RD, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. *World J Urol*. 1999;17(1):26-34. Review. PMID: 10096148
- Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Mety KS, Darcy MD, Long SR, Roemer FD, Pingleton ED, Thomson PG. Laparoscopic nephrectomy. *N Engl J Med*. 1991;324(19):1370-1. PMID: 1826761.
- Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? *Curr Opin Urol*. 2005;15(2):75-8. PMID: 15725928
- Steinherd LE, Vardi IY, Bhayani SB. Laparoscopic radical nephrectomy for renal carcinoma with known level I renal vein tumor thrombus. *Urology*. 2007;69(4):662-5. PMID: 17445647.
- Ouellet S1, Carmel M, Martel A, Sabbagh R. Perioperative outcomes for laparoscopic radical nephrectomies performed on ≥ 10 cm tumors. *Can J Urol*. 2014;21(5):7487-95. PMID: 25347376.
- Chertin B, Benjamin S, Reissman P, Kheifets A, Prat O, Shenfeld OZ, Sidi AA, Tsivian A. Transperitoneal laparoscopic radical nephrectomy is an effective procedure for large (more than 7 cm) renal masses. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19(4):353-5. PMID: 19692891.
- Dursun F, Malkoc E. *Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi*. Derman Kitap Bölümü. Sf 55-71.
- MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Dahm P, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TR, Ljungberg B, N'Dow J; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;62(6):1097-117. PMID: 22841673.
- Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am*. 2008;35(4):635-43; vii. PMID: 18992617.
- Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*. 2010;183(2):473-9. PMID: 20006866.
- Lane BR, Novick AC, Babineau D, Fergany AF, Kaouk JH, Gill IS. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol*. 2008;179(3):847-51;852. PMID: 18221958.
- Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *Journal of Urology*. 2009;182(3): 844-853.
- Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, DeCaro R, Artibani W. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. *European Urology*, 2009; 56(5):786-793.
- Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*. 1997 May;157(5):1852-3.
- Mathew J, Al-Marhoon M, Machado N, William R, Rahman K. Laparoscopic deroofting of large renal simple cysts causing gastric symptoms. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2007;7(2):139-44.
- Garg M, Singh V, Sinha RJ, Sharma P. Prospective randomized comparison of transperitoneal vs retroperitoneal laparoscopic simple nephrectomy. *Urology*. 2014;84(2):335-9. PMID: 24975713
- Tuçcu V, Şahin S, Yiğitbaşı İ, Şener NC, Akbay FG, Taşçı Aİ. Laparoscopic donor nephrectomy, complications and management: a single center experience. *Türk J Urol*. 2017;43(1):93-97.
- Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol*. 1993;150(6):1795-9. PMID: 8230507.
- Rivas JG, Gregorio SA y, Eastmond MAP, et al. Transperitoneal laparoscopic pyeloplasty in the treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Central European Journal of Urology*. 2013;66(3):361-366. doi:10.5173/ceju.2013.03.art31.
- Mousavi-Bahar, S. H., Amir-Zargar, M. A. and Gholamrezaie, H. R. (2008), Laparoscopic assisted percutaneous nephrolithotomy in ectopic pelvic kidneys. *International Journal of Urology*, 15: 276–278. doi:10.1111/j.1442-2042.2007.01985.x
- Sahin S, Resorlu B, Atar FA, Eksi M, Sener NC, Tugcu V. Laparoscopic Ureterolithotomy with Concomitant Pyelolithotomy Using Flexible Cystoscope. *Urol J*. 2016;13(5):2833-2836. PMID: 27734424
- El-Moula MG, Abdallah A, El-Anany F, Abdelsalam Y, Abolyosr A, Abdelhameed D, Izaki H, Elhaggagy A, Kanayama HO. Laparoscopic ureterolithotomy: our experience with 74 cases. *Int J Urol*. 2008;15(7):593-7. PMID: 18479354.
- Müller EM, Cavazzola LT, Machado Grossi JV, Mariano MB, Morales C, Brun M. Training for laparoendoscopic single-site surgery (LESS). *Int J Surg*. 2010;8(1):64-8.
- Gettman MT, Lotan Y, Napper CA, Cadeddu JA. Transvaginal laparoscopic nephrectomy: development and feasibility in the porcine model. *Urology*, 59 (2002), pp. 446–450
- Kaloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, et al. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc*, 60 (2004), pp. 114–117

Alt Üriner Sistemin Laparoskopik Cerrahisi

69

Özgür ARIKAN, Turhan ÇAŞKURLU

Alt üriner sistemin laparoskopik cerrahisi genel olarak açık cerrahiye göre görüş alanının daha iyi olması ve minimal invaziv özellikleri sebebiyle öne çıkmaktadır. Laparoskopik cerrahinin donanım ve teknik olarak gelişmesiyle birlikte ürologlar mümkün olan her operasyonu laparoskopik olarak planlamak ve geliştirmek için büyük çaba göstermişlerdir. Alt üriner sistem cerrahisinde prostatektomi, sistektomi, üreteroneosistostomi, divertikülektomi, rekonstruktif mesane cerrahisi yapılabilmektedir, ancak bu bölgenin cerrahi işlemleri üst üriner sistemin cerrahisine göre daha ileri teknik gerektirmektedir.

Laparoskopik Radikal Sistektomi

Mesane kanseri Amerika'da erkeklerde görülen en sık 4. , kadınlarda ise 11. kanser türüdür. Çoğunlukla transizyonel hücreli türde, kas invaziv olmayan evrede karşımıza çıkar ve mesane koruyucu cerrahiler ile tedavi edilir, ancak hastaların %30 'unda radikal cerrahi gerekebilmektedir (1). Açık Radikal Sistektomi (ARS) kas invaziv urotelial mesane kanseri dışında rekürren kas invaziv olmayan yüksek dereceli urotelial mesane kanserinin, adenokarsinom ve squamöz hücreli kanser türlerinin

de cerrahi tedavisinde önerilmektedir, ancak ciddi morbidite ve mortaliteye sahip bir prosedürdür (1). Hastaların çoğunluğu erkek hastalardır, kadınlarda radikal sistektomi sayıları çok azdır. Morbiditeleri azaltma isteği cerrahları minimal invaziv yaklaşımlara yöneltmektedir ve son zamanlarda laparoskopik ve robotik radikal sistektomi (RRS) tekniği öne çıkmaktadır. İlk Laparoskopik Radikal Sistektomi (LRS), Badajoz ve ark. tarafından 1993 yılında gerçekleştirilmiştir ve bu yöntemin daha az morbiditeye sahip olduğu, onkolojik sonuçlarının ARS'ye benzer olduğu vurgulanmıştır.

Kontrendikasyonlar

Kanama diyatezi, görüntüleme yöntemleri ile tanımlanmış ekstremital yayılım ve dev lenf nodülü, mesanenin fikse olması LRS için kontrendikasyonları oluşturur. Morbid obezite, geçirilmiş pelvik cerrahi ve radyoterapi rölatif kontrendikasyonlardır ve operasyonu zorlaştırabilir (2).

Cerrahi teknik

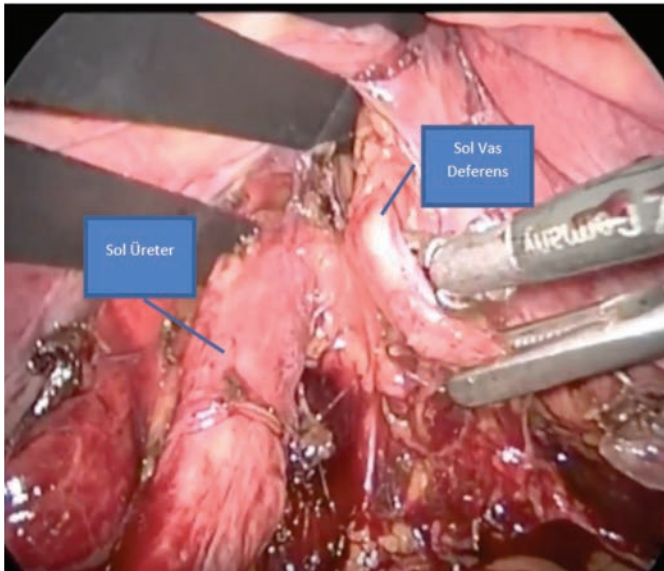
Hastaya dorsal litotomide, hafif trendelenburg, kolları yanına sabitlenmiş olacak şekilde pozisyon



Şekil 1. Trokar Giriş Noktaları.

verilir. Veress iğnesi ile pnömoperitoneum oluşturulduktan sonra periumbilikal alandan kamera portu girilir ve sonrasında direkt görüş altında 2 adet 5 mm'lik ve 2 adet daha 10 mm'lik portlar girilir (Şekil 1). Operasyon Toldt Fasyası insizyonu ve kolonun medializasyonu ile başlar ve sonrasında her iki üreter tanımlanır, diseke edilir. Mesane posterioruna doğru ilerlenir, internal iliaklardan çıkan vasküler

yapılar ve superior vezikal arter tanımlanarak klipslenir, ardından vas deferensler ve hiatus seviyesinde üreterler klipslenerek kesilir (Resim 1). Operasyona seminal veziküller de çıkartılacak materyale dahil edilerek mesane ile rektum arasında girecek şekilde devam edilir. Denonvillier fasyası açılarak prostatik pediküller klipslenip, kesilir. Bu aşamadan sonra öne dönülerek medial ve median umbilikal ligamentler kesilerek mesane anterior abdominal duvardan ayrıştırılır, retzius boşluğuna girilir. Dorsal ven kompleksi bağlanır, prostat apeksinin hemen distalinden üretra kesilerek, sistoprostektomi sonlandırılır. Kadınlarda ise overler, tubalar ve uterus spesmene dahil edilir. Son zamanlarda kadınlarda genital organ koruyucu radikal sistektomi de tavsiye edilmektedir. Bu durumda overler, tubalar korunur; uterus ile mesane arasına girilerek operasyon tamamlanır. Operasyon lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyon aşamaları ile devam eder, bu aşamalar açık, laparoskopik veya robotik yöntemle tamamlanabilir, ancak çoğu merkez üriner diversiyon aşamasının laparoskopik veya robotik olarak yapılması ileri teknik gerektirdiği ve operasyon süresini uzattığı için ekstrakorporal yani açık cerrahi ile tamamlanmasını tercih etmektedir.



Resim 1. Üreter ve Vas Deferens Diseksiyonu. Prof. Dr. Turhan Çaşkurlu'nun arşivinden

Sonuçlar

ARS sonrası organ sınırlı, lenf nodu negatif hastalıkta 5 yıllık nüksüz sağkalım oranı %73-89, ektravezikal yayımda ise %45-55 oranındadır. ARS sonrası majör komplikasyon oranı %10-12 iken mortalite oranı %2-3 olarak bildirilmektedir (3). Huang ve ark. bildirdiği seride LRS sonrası 5 yıllık genel, kanser spesifik ve hastaliksız sağkalım oranı sırasıyla %74, 8 ve 73 olarak bulunmuştur (4).

Haber ve ark. 'ın, LRS ile ARS sonuçlarını karşılaştırdığı seride minör komplikasyon oranı sırasıyla %18 ve %22, majör komplikasyon oranı sırasıyla %8 ve %6 olarak tespit edilmiştir ve bu bulguların istatistiksel olarak benzer olduğu belirtilmiştir (3). Bu çalışmada LRS grubunda operasyon süresinin daha uzun olduğu ancak daha az kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi sağladığı gösterilmiştir. Chade ve ark. bildirdiği, ARS, LRS ve RRS'nin karşılaştırıldığı sistematik değerlendirmede, onkolojik sonuçlar açısından bu üç yöntemin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (3).

Aboumarzouk ve ark. yaptığı metaanalizde LRS ve ARS yapılan hastalar değerlendirilmiş ve LRS grubunda operasyon süresi anlamlı olarak daha uzun bulunurken kanama miktarı, transfüzyon gereksinimi, hastanede yatış süresi, analjezik gereksinimi, oral alıma başlama süresi daha az bulunmuştur. Bu çalışmada majör komplikasyon oranları her iki grupta benzer bulunurken minör komplikasyonlar ARS grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Onkolojik sonuçlar her iki grup için benzerdir (4).

Fonseka ve ark. yaptığı metaanalizde operasyon süresi RRS 'de, LRS 'ye göre anlamlı olarak daha uzun bulunurken hastanede kalış süresi ve kanama miktarı benzer bulunmuştur. RRS ile ARS karşılaştırıldığında ise operasyon süresi daha uzun bulunurken hastanede yatış süresi, kanama miktarı ve komplikasyon oranları RRS lehine daha az olarak tespit edilmiştir. Onkolojik sonuçlar ise benzer bulunmuştur. LRS ile ARS karşılaştırıldığında operasyon süresi ARS lehine bulunurken kanama miktarı ve hastanede kalış süresi LRS grubunda daha az bulunmuştur (5).

Khan ve ark. bildirdiği ARS, LRS ve RRS sonuçlarının karşılaştırıldığı güncel randomize kontrollü

(CORAL) çalışmada ilk 1 aylık takip sonrası majör komplikasyonlar her 3 grupta benzer olarak tespit edilirken genel komplikasyon oranları ARS grubunda %70, RRS grubunda %55, LRS grubunda %26 olarak bulunmuştur ve ARS grubunda anlamlı olarak daha fazladır. 3 aylık takip sonrası komplikasyon oranları gruplar arasında benzerdir. Yine bu çalışmada literatüre benzer şekilde RRS grubunda operasyon süresi ARS ve LRS grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Cerrahi sınır pozitifliği ve 1 yıllık takip sonrası onkolojik sonuçlar incelendiğinde her üç grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Hayat kalitesi sorgulaması yapılan hastalarda sonuçlar birbirine benzer olarak bulunmuştur (6).

Maliyet

Gregori ve ark. LRS operasyon maliyetinin ARS 'ye göre daha fazla olduğunu tespit ederken total maliyetin hastanede kalış süresi, analjezik maliyeti, transfüzyon gereksinimi sebebiyle ARS yapılan hastalarda daha fazla olduğunu bildirmiştir ancak bu analiz ülkelere ve sağlık politikalarına göre değişiklik gösterebilmektedir (7).

Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek popülasyonda görülen en sık ikinci kanser türüdür ve yine kanser ilişkili ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Seksenli yıllardan sonra PSA 'nın kullanıma girmesiyle birlikte lokalize prostat kanseri tanısı artmıştır (8). Günümüzde prostat kanseri tanısı alan hastaların %90 'ı lokalize prostat kanseridir (9). Lokalize prostat kanseri tedavisinde brakiterapi, radyoterapi veya radikal prostatektomi önerilmektedir. Radikal retropubik prostatektomi cerrahi yaklaşım açısından altın standart kabul edilmektedir (10).

Radikal Prostatektomide 3 ana hedef mevcuttur, bunlar; kanser kontrolü, potansin ve kontinansin korunmasıdır.

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte gelişen cerrahi enstrümanlar ve minimal invaziv yaklaşımların benimsenmesi günden güne laparoskopik işlemlerin popülerliğini arttırmış ve açık cerrahiden daha az morbiditeye sahip yöntemlerin

araştırılmasını sağlamıştır. Schuessler ve ark. 1997 yılında ilk Laparoskopik Radikal Prostatektomiye (LRP) gerçekleştirmiştir (11). LRP 'de 2-boyutlu görüş altında 10 kata kadar daha büyük görüntü sağlanmaktadır. Günümüzde LRP yerini Robotik Prostatektomiye (RRP) bırakmaktadır, bunun sebebi RRP'deki görüşün 3 boyutlu olması, 40 kata kadar büyütülmüş görüntü alınabilmesi, enstrümanların kapasitesinin daha iyi olması ve LRP 'nin öğrenme eğrisine bakıldığında RRP 'ye göre daha zor bir operasyon yöntemi olmasıdır (10). LRP 'de 50 vaka sonrası komplikasyon oranlarında azalma ve fonksiyonel sonuçlarda iyileşme sağlandığı 100 vaka sonrası ise mentor ile benzer sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Mentor eşliğinde yapılan çalışmalarla öğrenmede ve operatif sonuçlardaki iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir (12).

Kontrendikasyonlar

Kanama diyatezi, ciddi kardiyopulmoner hastalık, peritonit her laparoskopik operasyonda olduğu gibi kesin kontrendikasyonlardır. Geçirilmiş alt batin cerrahisi veya radyoterapi öyküsü, transüretral prostatektomi öyküsü, inguinal herni onarım öyküsü yapışıklıkları sebebiyle işlemi zorlaştıran etmenlerdir, ancak kontrendikasyon oluşturmaz. Morbid obez hastalarda işlem esnasındaki Trendelenburg pozisyonu sebebiyle kardiyovasküler ve pulmoner sorunlar, ayrıca trokar ve enstrümanların boyları ile ilgili zorluklar gözlenebilir. 70 gr üzeri prostatlarda yatış süresi, operasyon süresi ve kan kaybı, küçük boyutlu prostatı olan hastalara göre daha fazladır. Primer tedavi sonrası kurtarıcı prostatektomide laparoskopik uygulanabilir ancak extraprostatik saha fibrotik ve doku planı kaybolmuş olabileceğinden komplikasyonlara dikkat edilmeli ve özellikle deneyimsiz cerrahlar bu hastalarda laparoskopik yaklaşımdan kaçınmalıdır (8, 11).

Hasta pozisyonu

Hasta genel anestezi altında, supin pozisyonda kolları yanına sabitlenmiş ve Trendelenburg pozisyonunda bulunmalı, bacaklar birbirinden ayrılmış veya hafif litotomi pozisyonuna alınmış şekilde olması tercih edilir.

Cerrahi teknik

Açık Retropubik Radikal Prostatektomide (ARP) prostat apeksinden mesane boynuna doğru retrograd diseksiyon ile ilerlenirken, LRP'de genellikle antegrad diseksiyonla ilerlenir. Transperitoneal yaklaşım alan genişliği ve anatomik yapılarla alışkın olunması sebebiyle ürologlar tarafından ekstraperitoneal yaklaşıma göre daha sık tercih edilmektedir. Ekstraperitoneal yaklaşımda ciddi Trendelenburg pozisyonu gerekmez, periton bir sınır oluşturur ve bu sebeple vaka esnasında barsaklar görüşünüze dahil olmaz ve barsak yaralanması ihtimali azalır, ayrıca periton içine idrar sızıntısı olmaz. Güncel literatürde her iki yöntem de güvenle uygulanmaktadır ve birbirine ciddi bir üstünlüğü gösterilmemiştir, cerrah tercih ettiği yöntemi uygulayabilir (11).

Transperitoneal yaklaşımda pnömoperitoneum oluşturulduktan sonra umblikus hizasından kamera portu girilir (10-12 mm), ardından cerrahin tercihine göre 0 veya 30 derece optik ile direk görüş altında hastanın sağ tarafına birer adet 5 mm'lik ve 10 mm'lik, sol tarafına iki adet 5mm'lik trokarlar girilir. Cerrah pararektal trokarları kullanırken asistan lateral trokarları kullanır (Şekil 2).

Ekstraperitoneal yaklaşımda ise umblikus hizasından insizyon yapıldıktan sonra künt olarak parmak yardımıyla rektus kasının arkası diseke edilir ve balon trokar girilir ve retziusta boşluk oluşturacak şekilde yaklaşık 500 ml hava ile şişirilir, sonrasında kamera girilerek diğer trokarlar direk görüş altında girilir.

Trokarların girilmesi ve çevre kontrolünden sonra her iki yöntemde de lenf nodu diseksiyonu gerekiyorsa yapılırsa sonrasında prostatektomi, retziusa ulaşılması ve alan yaratılması, derin dorsal ven kompleksi bağlanması, mesane boynunun kesilmesi, seminal vezikül ve vas deferenslerin diseksiyonu, prostat ile rektumun arasına girilmesi, her iki yandaki nörovasküler paket korunarak prostatik pediküllerin ligasyonu ve prostat apeks diseksiyonu aşamaları ile tamamlanır. Ardından LRP 'nin en zor aşaması olduğu düşünülen mesane boynu-üretra anastomozu aşamasına geçilir. Genellikle Van Velthoven tekniğine göre posteriorndan birbirine bağlı iki ayrı iğne ile mukoza mu-



Şekil 2. Trokar Giriş Noktaları

kozaya gelecek şekilde mesane boynu ile üretra, katater üzerinden emilebilir sütürler kullanılarak suture edilir. Sonrasında piyesler dışarı alınır ve insizyonlar kapatılır ve işlem sonlanır. Özellikle insizyonel herni gelişimini önlemek için piyesin dışarı alındığı insizyon ile 10 mm ve üzeri trokar girişlerinin fasyası suture edilmelidir.

Single Port Laparoskopik Radikal Prostektomi

Çalışma alanının dar olması, enstrümanların ve optiğin çakışması gibi zorluklar gelişmiş cerrahi teknik gerektirir. Vaka sayıları henüz çok azdır ve sonuçlar henüz tam olarak değerlendirilmemiştir. Ergonomi açısından robotik platforma dahil edilmesi bu yöntemlerin önünü açabilir.

Perioperatif Sonuçlar

Geniş serili çalışmalarda intraoperatif komplikasyon oranı %4 olarak bildirilirken (%1, 5 rektal yaralanma, %1 ileal yaralanma, %0, 27 epigastrik vasküler yaralanma), postoperatif erken dönem komplikasyon oranı ise %20 (anastomoz kaçağı %10, 3, hemorajik komplikasyonlar %2, 8, üriner retansiyon %2, 3, ileus %1, 4) olarak bildirilmiştir. Tromboemboli, üriner enfeksiyon, insizyonel herni gibi komplikasyon oranları %1'in altında görülmektedir (12). Profilaktik heparin uygulaması trombo-

embolik olayların oldukça az görülmesi sebebiyle risk faktörü olan hastalara önerilmektedir.

Operasyon süresi LRP 'de açık cerrahiye göre daha uzun sürmekte ancak tecrübe arttıkça bu süre azalmaktadır. Tooher ve ark. ortalama operasyon süresini LRP grubunda 288 dakika, ARP grubunda 168 dakika olarak bildirmiştir. RRP 'de ise operasyon süresi LRP ile benzerdir. (10)

Postoperatif ağrı, LRP ile ARP değerlendirildiğinde benzer bulunmuştur. Rassweiler ve ark. LRP ile ARP 'yi karşılaştırdığında LRP 'de postoperatif ağrının anlamlı şekilde daha az olduğunu bildirmiştir (10).

LRP 'de kan transfüzyonu gereksinimi ve intraoperatif kanama miktarı ARP 'ye göre daha az görülmektedir. Serilerin çoğunda 400 ml'nin altındadır (8). Kan transfüzyon gereksinimi Tooher ve ark. 'nın çalışmasında %1-5 olarak bulunmuştur, ARP 'de ise bu oran yaklaşık %10-29'dur. Bu durumun sebebi LRP 'de daha iyi bir görüşe sahip olunması ve pnömoperitoneum olarak düşünülebilir (10-15).

Üretral kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi LRP yapılan hastalarda ARP yapılan hastalara göre daha kısa olarak bulunmuştur, ancak birçok tecrübeli merkezde de son zamanlarda açık cerrahi sonrası 1-2 günlük yatış süreleri görülmektedir (8, 15).

Ploussard ve ark. yaptıkları çalışmada RRP ile LRP karşılaştırılmış ve RRP gerçekleştirilen hastalarda operasyon süresi, kan kaybı ve hastanede kalış süresi gibi parametrelerde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (16).

Fonksiyonel sonuçlar

Radikal prostektomi sonrası hastanın hayat kalitesini etkileyen en önemli komplikasyonlar, üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur. Şu kesinlik kazanmıştır ki, tecrübeli merkezlerde bu komplikasyonların oranları daha düşüktür. Nörovasküler hattın korunması ve diseksiyonu esnasında enerji kullanımından kaçınılması daha iyi fonksiyonel sonuçlar için çok önemlidir.

Üriner inkontinans görülme oranları operasyon sonrası 3-6 aylık sürede azalmaktadır. Laparoskopik yöntemde görüşün daha iyi olması diseksiyon ve suture esnasında avantaj sağ-

lamaktadır. Literatürde LRP gerçekleştirilen hastalarda kontinans oranı %72-98 arasında değişmektedir ve ARP, LRP ve RRP arasında kontinans oranları açısından fark izlenmemiştir (8, 13, 15). Rocco ve ark. tarif ettiği posterior musculo-fasyal taban rekonstrüksiyonu sonrasında erken dönem kontinans oranları daha iyi iken (%92 vs %77), 3 aylık takip sonrası rekonstrüksiyon yapılmayanlara benzer bulunmuştur (12).

Hastanın yaşı, komorbiditeleri, operasyon öncesi potans düzeyi, bilateral nörovasküler paketin korunması postoperatif erektil disfonksiyonu etkileyen faktörlerdir. LRP ile görüşteki iyileşmelerin nörovasküler paket diseksiyonu esnasında avantaj sağladığı öne sürülmektedir, ancak literatürde LRP ile potans oranları %59-88 arasında değişmektedir ve ARP, LRP ile RRP arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (8, 12, 13).

Hayat kalitesi sorgulamalarının değerlendirildiği çalışmalarda 6 aylık takip sonrası LRP ve ARP grubunda fark izlenmediği gösterilmiştir (15).

Onkolojik sonuçlar

Cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks, onkolojik sonuçları değerlendirme açısından ele alınan en önemli iki kriterdir.

Cerrahi sınır pozitifliği hastalığın evresi ile ilişkilidir ve en çok prostat apeksinde ve posterolateral alanda görülmektedir, LRP 'de cerrahin tecrübesi arttıkça oran azalmaktadır. Benzer hasta grupları ele alınarak RRP, LRP ve ARP karşılaştırıldığında, tecrübeli merkezlerde cerrahi sınır pozitifliği açısından fark izlenmemiştir (10, 14, 15). Literatürde LRP ile cerrahi sınır pozitifliği T2 evre hastalar için %5-18, T3 evre için ise %25-45 arasında değişmektedir (11).

Guillonneau ve ark. bildirdiği 1000 vakalılık LRP serisinde, median 12 ay takip sonrası biyokimyasal nüks izlenmeyen hasta oranı %90 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde Pavlovich ve ark. 'ın 528 vaka içeren serisinde 3 yıllık biyokimyasal nüks izlenmeyen hasta oranı T2 hastalar için %98, T3 hastalar için %78 ve toplam oran ise %94, 5 olarak bildirilmiştir. Birçok çalışmada ARP ve LRP biyokimyasal nüks açısından benzer bulunmuştur. (10, 11, 14)

Maliyet

Operasyon süresinin daha uzun olması ve kullanılan enstrümanlar sebebiyle LRP, ARP 'ye göre 500-1500 dolar daha maliyetlidir (8) ancak Link ve ark. vaka sayısının fazla olduğu, tecrübeli merkezlerde operasyon süresinin kısalması ve enstrümanların tekrar kullanılabilenlerden seçilmesi ile maliyetin azaltılabileceği belirtilmiştir (14). RRP ise en maliyetli yöntemdir, robot bakımı ve malzeme maliyetinin gelecekte azalması beklenilmektedir (13).

Komplikasyonlar

Rassweiler ve ark. yaptığı çalışmada LRP yapılan 438 hasta değerlendirildiğinde ilk vakalarda rektal yaralanma, idrar kaçacağı, yara yeri enfeksiyonu, emboli oranları ARP 'ye göre daha fazla bulunurken ilerleyen dönemlerde tecrübenin artmasıyla bu oranların ARP ile benzer olduğu gösterilmiştir (10).

Belli hasta grubunun değerlendirildiği prospektif randomize çok merkezli çalışma ile RRP, ARP, LRP konusunda tecrübeli cerrahlar tarafından yapılan operasyonların sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Radikal prostatektomide bahsedilen sonuçlar değerlendirildiğinde birçok yazar cerrahi tekniğin değil tecrübeli cerrah ve tercih ettiği yöntemin önem arz ettiğini vurgulamaktadır.

Laparoskopik Üreteroneosistostomi

Vezikoüreteral reflü (VUR) pediatrik yaş grubunda %2-4 oranında görülmektedir. VUR, üriner sistem enfeksiyonuna sebep olarak renal hasara yol açar. Çoğu hasta profilaktik antibiyotik tedavisi ile konservatif olarak takip edilmektedir ancak rekürren ateşli enfeksiyonu olan, renal yeni skar saptanan hastalara cerrahi girişim gerekmektedir (17). VUR tedavisinde açık üreteral reimplantasyon ile %99 başarı oranı sağlanmaktadır ancak postoperatif ağrı, uzun süreli kateterizasyon, uzamış hastanede kalış süresi sebebiyle son yıllarda endoskopik materyal enjeksiyon tedavisi ve laparoskopik üreteral reimplantasyon yöntemleri minimal invaziv yöntemler olarak ön plana çıkmaktadır (18). Ancak açık cerrahideki üreter diseksiyonu ve sütürasyo-

nundaki özeni laparoskopik olarak sağlamak ileri cerrahi teknik gerektirebilir. Birçok klinik açık cerrahinin mükemmel yakın sonuçları, laparoskopik yaklaşımdaki zorluklar ve öğrenme eğrisi sebebiyle açık reimplantasyona devam etmektedir.

Cerrahi teknik

İntravezikal yaklaşım

Hasta supin pozisyonda bacaklar yana açılmış veya dorsal litotomi pozisyonunda olacak şekilde sistoskop eşliğinde mesane izotonik ile doldurulur ve mesane kubbesinden görüş altında bir askı sütürü geçilir, ardından 5 mm'lik kamera portu görüş altında mesaneye girilir, üretral kateter takılarak, mesaneye CO2 insüfle edilir ve basınç 10-12 mmHg olacak şekilde ayarlanır. 2 adet daha 3 veya 5 mm'lik port distandü mesanenin lateral duvarlarından görüş altında girilir (Şekil 3). Üretere 4-6 Fr kateter takılır ve sütür ile üretere tespit edilir, ardından üreter diseke edilir ve mobilize edilir, 2-3 cm'lik mobilizasyon yeterlidir ve Cohen tekniği ile reimplantasyon yapılır (18). Ortalama operasyon süresi 80-160 dakika ve hastanede kalış süresi ortalama 2 gündür. Başarı oranı %91-96 arasında değişmektedir (17, 19).

Soh ve ark. yayınladığı güncel makalede transvezikoskopik olarak yapılan Politano-Leadbetter

ile Cohen yöntemini karşılaştırdığında her iki grup arasında başarı oranı (~ %95), kateterizasyon süresi ve hastanede kalış süresi arasında fark izlenmezken Politano-Leadbetter yöntemi yapılan hastalarda operasyon süresi yaklaşık 1 saat daha uzun sürmüştür (19).

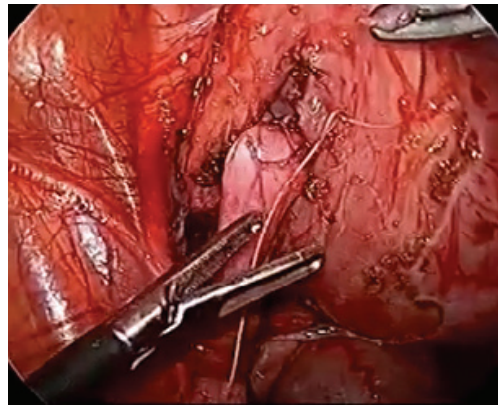
Ekstravezikal yaklaşım

Hasta supin pozisyonda bacaklar yana açılmış veya dorsal litotomi pozisyonunda olacak şekilde öncelikle sistoskopi yapılır ve 3 fr üreter kateteri yerleştirilip, üretral kateter takılır ve infraumbilikal insizyon yapılarak pnömoperitoneum oluşturulur. 5 mm'lik kamera portu girilir, sonrasında 2 adet 5 mm'lik port her iki pararektal alandan görüş altında girilir (Şekil 2). Periton, posterior mesane duvarına yakın açılarak üreter diseke edilir, ekstravezikal 4-5 cm'lik mobilizasyon yeterlidir. Kızlarda uterin vasküler yapılar, erkeklerde vas deferense dikkat edilmelidir. Üreter hiatusundan laterale doğru kinkleşme oluşturulmayacak şekilde tünel oluşturulur ve Lich Gregoir tekniği ile reimplantasyon yapılır (Resim 2) (18).

Riquelme ve ark. bu yöntem ile %94, 7, Lopez ve ark. ise %100 oranında başarı elde edildiğini bildirmiştir. Ortalama operasyon süresi 70-110 dakika, yatış süresi ise 2 gündür (17).



Şekil 3. Trokar Giriş Noktaları



Resim 2. Ekstravezikal Üreteral Reimplantasyon
Doç. Dr. M. Selçuk Silay'ın arşivinden, izniyle

Sonuçlar

Laparoskopik ekstravezikal ve intravezikal cerrahilerin erken dönem sonuçları başarılıdır. Kozmetik, erken iyileşme ve analjezik gereksinimi açısından faydalıdır ancak ileri laparoskopik teknik gerektirmektedir. İntravezikal onarım bilateral reimplantasyona imkan tanıması, daha az mesane travması ve divertikül gibi ek patolojilerin onarılabilmesi sebebiyle literatürde daha popülerdir ancak bu yöntemde çalışma sahası ekstravezikal cerrahiye göre daha dardır.

Laparoskopik Vezikovajinal Fistül Onarımı

Vezikovajinal fistül, total inkontinans ile seyreden ve kişiye ileri derecede rahatsızlık veren bir durumdur. Gelişmemiş olan ülkelerde uzamış doğum eylemi en sık sebep iken gelişmiş ülkelerde ürojenekolojik cerrahiler en sık sebeptir. Sistoskopi, vajinoskopi ve tampon testi ile tanı konulabilir (11).

Erken dönemde uzun süreli üretral kateterizasyon ve fulgurasyon ile küçük fistüller tedavi edilebilir ancak başarı oranları %10 civarındadır. Çoğu hastada cerrahi tedavi gerekmektedir. Abdominal, vajinal ve kombine yaklaşım tercih edilebilir, yaklaşım tercihinde fistülün özelliği ve cerrahin tecrübesi önemlidir ancak genel olarak geniş fistüllerde, orifislere yakın fistüllerde ve vajinal onarım sonrası nüks gelişen hastalarda abdominal yaklaşım öne çıkmaktadır. Literatürde açık cerrahi ile başarı oranı %91-98 arasındadır (20). Son yıllarda laparoskopik yaklaşım ile vezikovajinal fistül onarımının başarılı bir şekilde yapılabileceği bildirilmiştir.

Teknik

Vezikovajinal fistül onarımında temel prensipler; fistül traktının eksizyonu, sağlıklı dokuların eksizyonu, sızdırmaz gerilimsiz sütürasyon, omentum benzeri bir dokunun vajina ve mesane sütürasyonu arasına yerleştirilmesidir.

Laparoskopik cerrahi ile vezikovajinal fistül onarımında abdominal transvezikal yaklaşım tercih edilmektedir ancak ekstravezikal yaklaşım ile onarım da yapılabilmektedir.

Transvezikal yaklaşım açık cerrahiye benzer şekilde modifiye O'Conor yöntemi ile yapılır (11). Mesane fistüle yakın insize edildikten ve fistül traktı tanımlandıktan sonra trakt tamamen eksize edilir ve mesane ile vajen ayrı ayrı sütüre edilir. Eksizyon ve sütürasyon aşamasında üreteral yaralanma olmaması için dikkat edilmelidir. Omentum her iki hat arasına yerleştirilerek fikse edilir. Mesaneye sızdırmazlık kontrolü yapılır ve pelvik dren ile üretral katater takılır. Kateter operasyon sonrası yaklaşık 14 gün yerinde bırakılır.

Sonuçlar

Laparoskopik vezikovajinal fistül onarımı başarı oranı hem transvezikal hem de ekstravezikal yöntemde %80-100 arasındadır. Çalışmalar göstermiştir ki açık ve laparoskopik onarımda sonuçlar benzerdir. Onarım yöntemlerinden ziyade cerrahin tecrübesi ve tercihi önemlidir. Laparoskopik onarım ileri cerrahi teknik gerektirirken, operasyon esnasında daha iyi görüş ve diseksiyon olanağı, postoperatif daha az ağrı ve daha kısa hastanede kalış süresi sağlamaktadır (21).

Laparoskopik Divertikülektomi

Divertikül, mesane mukozasının zayıf detrusor kası bulunan alandan herniasyonu sebebiyle gerçekleşir. Konjenital veya kazanılmış olabilir. İdrar stazi ve rekürren üriner sistem enfeksiyonuna sebep olur.

Erişkinlerde çoğunlukla mesane çıkım obstrüksiyonu sebebiyle görülür. Tanıda tomografi, sistoskopi ve voiding sistoüretrogram kullanışlıdır. Üreter ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla intravenöz piyelografi çekilebilir.

Küçük, asemptomatik divertiküllerde takip yeterlidir ancak geniş, staza ve üriner sistem enfeksiyonuna sebep olan hastalarda divertikülektomi endikedir. Erişkinlerde etyolojik faktör olarak mesane çıkım obstrüksiyonunun da tedavisi yapılmalıdır.

Konjenital mesane divertikülü çocuklarda çoğunlukla reflü ve obstrüksiyona yol açtığı için divertikülektomi ve üreteral reimplantasyon yapılmalıdır.

Transperitoneal laparoskopik divertikülektomi ilk olarak 1992 yılında yapılmıştır. Günümüzde transperitoneal ve ekstraperitoneal yaklaşım ile uygulanabilmektedir.

Cerrahi esnasında diveritülün tanımlanması için üretral kateter veya sistoskop ile illuminasyon sağlanabilir. Divertikül tanımlandıktan sonra divertikül boynu insize edilir ve divertikül eksize edilir. Mesaneyi kapatmak için sütürasyon yapılır veya Endo Stitch kullanılabilir.

Çocuklarda divertikül eksizyonu sonrası eğer gerekiyorsa üreteral reimplantasyon yapılabilir. Buna benzer olarak erişkinlerde mesane çıkım obstrüksiyonu divertikülektomi öncesinde, aynı seansta veya sonrasında giderilebilir.

Sonuçlar açık operasyona benzerdir ancak laparoskopinin her işlemdede olduğu gibi kısa hastanede kalış süresi, daha az kan kaybı ancak daha uzun operasyon süresi gibi özellikleri bu operasyonlarda da görülmektedir (11).

Laparoskopik Psoas Hitch ve Mesane Flebi

Distal üreter yaralanmaları eğer imkân veriyorsa üreteroüreterostomi, üreteroneosistostomi ile onarılabilirken daha uzun segment yaralanmalarında Boari flep ve\veya Psoas Hitch yöntemi gerekmektedir.

Laparoskopik Boari Flep operasyonu ilk olarak Fugita ve ark. tarafından 2001 yılında 3 vakalık bir seri ile bildirilmiştir (22).

Trokar girişleri yapıldıktan sonra işlem yapılacak olan tarafın Toldt fasyası insize edilir ve üreter tanımlanır. Üreterin distal ucu bulunduktan sonra sağlam doku elde edilene kadar eksize edilir ve ardından spatilüze edilir. Mesane doldurulur ve diseksiyon ile Retzius boşluğuna girilir, mesane sütürasyon ile psoas kasına tespit edilir, reimplantasyon için yeterli mesafe sağlanamadıysa mesane anterior yüzden mesane kubbesine doğru yaklaşık 2-4 cm'lik flep oluşturulur. Bu aşamadan sonra üreter ucu flep apeksine üreter kateteri üzerinden anastomoz edilir ve flep sütürasyon ile kapatılır (11).

Literatürde kısıtlı hasta sayısına sahip az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar yöntemin uygulanabilirliğini bildirmektedir.

Enterosistoplasti- Mesane Augmentasyonu

Mesane kapasitesi yetersiz olan hastalarda uygulanan bu yöntem laparoskopik olarak ilk defa Docimo ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Genellikle ileosistoplasti yöntemi kullanılmaktadır. İlk olarak sistoskopi yapılarak her iki üretere kateter yerleştirilir ve üretral katetere sabitlenir. Cerrahin tercihinine göre diğer rekonstruktif operasyonlarda olduğu gibi 3 veya 5 adet port girilir ve periton insizyonu ile umbilikal ligament obliterasyonu sonrası Retzius boşluğuna girilir. 15-20 cm'lik barsak segmenti, pedikülü korunarak augmentasyon için kullanmak amacıyla alınır. Barsak devamlılığını sağlamak amacıyla diğer iki uç stapler yardımıyla birleştirilir. Mesane vertikal olarak insize edilerek ikiye ayrılır ve alınan barsak segmenti bu alana sütürasyon yapılarak yamanır. Bazı ekipler tüm aşamaları intrakorporeal olarak gerçekleştirirken bazıları barsak hazırlığını ve sütürasyonu ekstrakorporeal olarak gerçekleştirmektedir (11).

Benign Prostat Hiperplazisinde Laparoskopik Adenomektomi

Açık prostatektomi yaklaşık 130 yıldır benign prostat hiperplazisinde uygulanmaktadır. Günümüzde kılavuzlara göre iri prostatların tedavisinde (>80 gr) uygulanmaktadır. Radikal prostatektominin laparoskopik olarak uygulanmasından sonra laparoskopik olarak BPH tedavisi yapılabileceğini düşündürmüştür.

Cerrahi Teknik

Ekstraperitoneal yaklaşım ile öncelikle infraumbilikal orta hatta insizyon yapılır ve parmak diseksiyonla preperitoneal alana ulaşıldıktan sonra balon disektör yerleştirilir ve hava ile doldurularak boşluk oluşturulur. Kamera portu konulduktan sonra direkt görüşle ikişer adet 10 mm 'lik ve 5 mm 'lik trokar girilir. Mesane yaklaşık 200 cc doldurulduktan sonra mesane ile prostat ayrımı yapılabilir ve transvers sistotomi ile devam edilir. Açık prostatektomiye benzer şekilde trigon distaline transvers insizyon yapılır ve adenom sırasıyla posteri-

ordan, laterallerden ve anteriordan eksizye edilir. Koagülasyon amacıyla enerji kaynakları kullanılabılır. Mesane boynundaki pedikül kanaması V-lok veya M-knots kullanılarak durdurulabilir (23).

Sonuçlar

Baumert ve ark. yaptığı çalışmada açık prostatektomi ile laparoskopik tekniğin karşılaştırıldığı 60 hastalık seride komplikasyon oranları ve fonksiyonel sonuçlar benzer bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer olarak Porpiglia ve ark. bildirdiği prospektif randomize kontrollü çalışmada laparoskopik grubunda anlamlı olarak daha az kan kaybı görülmüş ve diğer sonuçlar açık prostatektomiye benzer bulunmuştur (23).

Kaynaklar

1. Azzouni, F. Current status of minimally invasive radical cystectomy: an outcome-based comparison. Expert review of anticancer therapy, 2013; 13: 6: 681-695.
2. Aron, M. , Colombo, J. R. , Haber, G. P. , Campbell, S. C. , Gill, I. S. Laparoscopic radical cystectomy. BJU international, 2007; 100(2), 455-476.
3. Aboumarzouk, O. M. , Drewa, T. , Olejniczak, P. , Chlosta, P. L. Laparoscopic radical cystectomy: a 5-year review of a single institute's operative data and complications and a systematic review of the literature. International braz j urol, 2012; 38(3), 330-340.
4. Aboumarzouk, O. M. , Hughes, O. , Narahari, K. , Drewa, T. , Chlosta, P. L. , Kynaston, H. Safety and feasibility of laparoscopic radical cystectomy for the treatment of bladder cancer. Journal of Endourology, 2013; 27(9), 1083-1095.
5. Fonseka, T. , Ahmed, K. , Froggi, S. , Khan, S. A. , Dasgupta, P. , Khan, M. S. Comparing robotic, laparoscopic and open cystectomy: a systematic review and meta-analysis. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, 2015; 87(1), 41-48.
6. Khan, M. S. , Gan, C. , Ahmed, K. , Ismail, A. F. , Watkins, J. , Summers, J. A. , Dasgupta, P. A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). European urology, 2016; 69(4), 613-621.
7. Gregori, A. , Galli, S. , Goumas, I. , Scieri, F. , Stener, S. , Gaboardi, F. A cost comparison of laparoscopic versus open radical cystoprostatectomy and orthotopic ileal neobladder at a single institution. Arc Ital Uro Andrologica, 2007; 79(3), 127.
8. Sandhu, G. S. , Nepple, K. G. , Tanagho, Y. S. , Andriole, G. L. Laparoscopic prostatectomy for prostate cancer: continued role in urology. Surgical oncology clinics of North America, 2013; 22(1), 125-141.
9. Tewari, A. , Sooriakumaran, P. , Bloch, D. A. , Seshadri, Kreaden, U. , Hebert, A. E. , 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. European urology, 2012; 62(1), 1-15.
10. Hakimi A. , Feder M. , Ghavamian, R. Minimally invasive approaches to prostate cancer: a review of the current literature. Urology Journal, 2009; 4(3), 130-137.
11. Wein, A. J. , Kavoussi, L. R. , Novick, A. C. , Partin, A. W. , Peters, C. A. Campbell-Walsh Urology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print, 4-Volume Set. Elsevier Health Sciences, 2011.
12. Bove, P. , Asimakopoulos, A. D. , Kim, F. J. , Vespasiani, G. Laparoscopic radical prostatectomy: a review. International braz j urol, 2009; 35(2), 125-139.
13. Pow-Sang, J. M. , Velasquez, J. , Myers, M. D. , Rodriguez, A. R. , Kang, L. C. Pure laparoscopic and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the management of prostate cancer. Cancer Control, 2007; 14(3), 250.
14. Bivalacqua, T. J. , Pierorazio, P. M. , Su, L. M. Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: optimizing the surgical approach. Surgical oncology, 2009; 18(3), 233-241.
15. Ficarra, V. , Novara, G. , Artibani, W. , Cestari, A. , Galfano, A. , Graefen, M. , Patel, V. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. European urology, 2009; 55(5), 1037-1063.
16. Ploussard, G. , de la Taille, A. , Moulin, M. , Vordos, D. , Hoznek, A. , Abbou, C. C. , Salomon, L. Comparisons of the perioperative, functional, and oncologic outcomes after robot-assisted versus pure extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. European urology, 2014; 65(3), 610-619.
17. Serkan, Dogan H. ; Tekgul, Serdar. Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux in children: review of the current literature. Archivos espanoles de urologia, 2014; 67: 8: 660-672.
18. Thakre, Atul A. ; Sreedhar, B. ; Yeung, C. K. Laparoscopy in the management of pediatric vesicoureteral reflux. Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India, 2007; 23: 4: 414.
19. Soh, S. , Kabori, Y. , Shin, T. , Suzuki, K. , Iwahata, T. , Sadaoka, Y. , Okada, H. Transvesicoscopic ureteral reimplantation: Politano-Leadbetter versus Cohen technique. International Journal of Urology, 2015; 22(4), 394-399.
20. Miklos, J. R. , Moore, R. D. , Chinthakanan, O. Laparoscopic and robotic-assisted vesicovaginal fistula repair: a systematic review of the literature. Journal of minimally invasive gynecology, 2015; 22(5), 727-736.
21. Ghosh, B. , Wats, V. , Pal, D. K. Comparative analysis of outcome between laparoscopic versus open surgical repair for vesico-vaginal fistula. Obstetrics & Gynecology Science, 2016; 59(6), 525-529.
22. Fugita, O. E. , Dinlenc, C. , Kavoussi, L. The laparoscopic Boari flap. The Journal of urology, 2001; 166(1), 51-53.
23. Ferretti, M. , Phillips, J. Prostatectomy for benign prostate disease: open, laparoscopic and robotic techniques. Can J Urol, 2015; 22(5 Suppl 1), 60-6.

Laparoskopik Cerrahi Komplikasyonlar 70

Yaşar ÖZGÖK, Murat ZOR

Son yıllardaki teknolojik ilerlemeler laparoskopik ve robotik cerrahilerin çok hızlı ilerlemesini de beraberinde getirmiştir. 1976 yılında Cortesi ve ark. tarafından; Laparoskopik prosedürler inmemiş testisin tanısı amacıyla bir tanı aracı olarak ürolojiye giriş yapmasına rağmen, günümüzde radikal sistektomi, prostatektomi ve parsiyel nefrektomi dahil rekonstrüksiyon gerektiren cerrahi girişimler için bile kullanılabilir hale gelmiştir. Tüm teknolojik gelişmelere ve yaygın uygulamalara rağmen komplikasyonlar diğer cerrahilerdeki gibi kaçınılmaz olarak karşımıza çıkmaktadır. Laparoskopik cerrahide komplikasyonlara neden olan en önemli faktörler doku derinliğinin ve dokunma hissinin olmaması, cerrahi alanın tamamına hakim olamama ve en önemlisi de açık cerrahiden farklı iki boyutlu anatomik görüntüdür. Uygulanan cerrahi işleme bağlı komplikasyonlara diğer yandan da laparoskopide kullanılan enstrümanların ve CO2 kullanımının komplikasyonları eklendiğinde aslında çok geniş bir komplikasyon çeşitliliği karşımıza çıkmaktadır. Biz ürologlar olarak bu komplikasyonları bilmeli ve dolayısıyla operasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında bu komplikasyonların ortaya çıkmaması için gerekli tedbirleri almalı; diğer taraftan da komplikasyonlar ortaya çıktığında bu sorunlarla nasıl baş edebileceğimizi çok iyi bilmeliyiz. Bu noktada tüm laparoskopistle-

rin aslında çok iyi açık cerrahi deneyimleri olması gerektiği ve gereğinde açık cerrahi ile sorunun üstesinden gelinebileceğini tekrar hatırlatmak yerinde olacaktır.

TABLO 1. Almanya merkezli dört kliniğin verilerinin toplanması ile elde edilen çok merkezli bir çalışmada gözlenen komplikasyon oranları.

Komplikasyon	Sayı	Toplam (%)
Vasküler yaralanma	40	1.7
Kanama/hematoma	40	1.7
Visseral ve sinir hasarı	26	1.1
Bağırsak hasarı	6	0.2
Üreterik hasar	7	0.3
Pankreas hasarı	4	0.2
Mesane yaralanması	3	0.1
Sinir lezyonları	7	0.3
Trokar yeri hernisi	5	0.2
Pulmoner emboli	2	0.1
Lokal amfizem	6	0.2
Lenfösel	4	0.2
Enfeksiyon/iyileşme	19	0.8
Diğer	37	1.5
Toplam	107	4.4

TABLO 2. Laparoskopik operasyonlarda görülen komplikasyonların zorluk seviyesi ile olan ilişkisi.

Sınıflandırma	Uygulanan prosedürlerin sayısı	Komplikasyon (%)	Tekrar müdahale (%)
Kolay	1025	1.0 (0.8-1.3)	0
Zor	761	3.9 (2.4-6.8)	1.1
Çok zor	435	9.2 (8.2-13.6)	2.7
Toplam	2221	3.6 (0.8-13.6)	0.8

Genel olarak baktığımızda, komplikasyonların çeşidi ve oranları; uygulanan cerrahiye, teknik ekibin deneyimine ve hatta tıbbi gereç ve donanımına göre değişiklik göstermesi dolayısıyla kesin rakamsal değerler vermek zordur. Ancak genel olarak komplikasyon oranlarının %0.8 ile %13.6 arasında değiştiği bildirilmektedir. Tablo 1'de Almanya merkezli dört kliniğin verilerinin toplanması ile elde edilen, çok merkezli bir çalışmada gözlenen komplikasyonlar özetlenmiştir. Buna göre en fazla komplikasyon damarsal yaralanma, kanama/hematom ve visseral/sinir yaralanmalarını içermektedir. Yine aynı yayında en sık komplikasyonun diseksiyon sırasında gözlemlendiği bildirilmiştir. Yapılan operasyonun zorluk seviyesine göre komplikasyon oranları da Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kitabın bu bölümde bu komplikasyonlar tanımlanacak ve bunların üstesinden gelmek için yapılması gerekenler tartışılacaktır. Genel olarak laparoskopik cerrahi komplikasyonları aşağıdaki beş başlık altında incelenebilir.

1. Hastanın ve cerrahinin tanımlanması, preoperatif hazırlık
2. Anesteziye ve hasta pozisyonuna bağlı komplikasyonlar ve fizyolojik komplikasyonlar
3. Laparoskopik giriş ve cerrahi komplikasyonları
4. Postoperatif komplikasyonlar

Bu başlıklar içerisinde yapılan spesifik cerrahi işleme bağlı komplikasyonlar (radikal prostatektomi sonrası uzamış idrar kaçağı gibi) ve postoperatif komplikasyonlar ilgili laparoskopik cerrahi işlem anlatılırken inceleneceğinden burada tartışılmayacak, daha çok laparoskopinin genel komplikasyonları üzerinde durulacaktır.

1. Hastanın ve cerrahinin tanımlanması, preoperatif hazırlık:

Doğru hastanın salona alınması, doğru tarafın ve doğru organın ameliyat edilmesi, hastanın operasyon öncesi yeterli bilgilendirilmesi ve imzalı onam belgesinin alınması cerrahi ekibin en önemli sorumluluklarıdır. Hastanın ilaç allerjileri, komorbiditeleri ve bunlara bağlı kullandığı ilaçlar, cerrahi öncesi gerekli premedikasyonlar (adrenalektomi operasyonları öncesi hazırlıklar gibi) veya antikoagulan/antiplatelet gibi kesilmesi gereken ilaçlar; cerrahi ekibin kontrol etmesi ve doğru yönetmesi gereken durumlardır. Bu temel basamaklardaki eksiklikler ve hatalar çok acı ve telafi edilemez komplikasyonlara yol açabileceğinden ilk olarak kontrol altına alınması gereken basamaklardır.

2. Anesteziye ve hasta pozisyonuna bağlı komplikasyonlar ve fizyolojik etkilere bağlı gelişen komplikasyonlar:

Laparoskopik cerrahi anestezi ekibi için de açık cerrahiden farklı yaklaşım gerektiren özel bir cerrahidir. Pnömo-peritonyum etkileri, hasta pozisyonu, ekstraparitoneal gaz insuflasyonu ve gaz embolisi gibi özel durumlar hakkında bilgili olunmalı ve uygun şekilde müdahaleler gerekli olduğunda yapılmalıdır. Anestezist gözüyle bakıldığında, rutin bir preoperatif değerlendirmeden bahsetmek mümkün değildir. Dolayısıyla laparoskopik cerrahi uygulanacak hasta için her hasta özelinde değerlendirme, anestezist tarafından yapılmalıdır. Bu durum da yukarıda bahsedildiği gibi, laparoskopinin fizyolojik etkilerinin ve komplikasyonları-

nın anesteziist açısından çok iyi bilinmesi zorunluğunu ortaya koymaktadır.

2.1. Anesteziye bağlı ortaya çıkan aritmiler:

Laparoskopik ameliyatlarda %25-50 arasında gözlenir. Bu aritmiler çoğunlukla periton içi gaz ile şişirilirken ve bu gaz boşaltılırken ortaya çıkar. Bradikardi en sık karşılaşılan aritmi tipidir. Premedikasyonda atropin kullanımı vagal kardiyak cevabı önlemede yararlı olabilir. Sinüs taşikardisi ve prematür ventriküler atımlar; karbondioksitin sistemik emilimi, venöz gaz embolileri veya hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastaların ameliyat esnasında EKG monitorizasyonu aritmileri tespit etme bakımından önemlidir. Gazın boşaltılması, hiperventilasyon ve karın içi basıncın düşürülmesi aritmileri önlemede ilk yapılması gereken tedavi yöntemleridir. İnatçı aritmiler uygun ilaçların kullanılmasıyla tedavi edilebilirler (bradikardide atropin ve ventriküler aritmide lidokain kullanılması gibi).

Anesteziye bağlı komplikasyonlardan biri de endobronşiyal entübasyondur. Bu durum pnömoperitonyum sonrası diyaframın yükselmesi sonucu endotrakeal tüpün aşağı doğru yer değiştirmesi ve karınayı geçerek ana bronşlardan birine yerleşmesi sonucu oluşur. Bu durum sadece bir akciğerin havalanmasına ve intrapulmoner bir şant oluşmasına neden olur. Pulmoner kompliyans ve O₂ satürasyonunda düşme olan durumlarda endobronşiyal entübasyondan şüphelenilmelidir. Oskültasyonda tek akciğerin havalandığının tespit edilmesi ile tanı konurken, endotrakeal tüpün uygun miktarda geri çekilmesi ile ileri komplikasyonlar önlenir.

2.2. Periton dışına gaz kaçışı (extraperitoneal insuflasyon):

Olguların yaklaşık %0.5'inde periton dışı alana gaz dolması bir komplikasyon olarak gözlenebilir. Verres iğnesinin ya da kanüllerin yanlış yerleştirilmesine (iğnenin peritonun üzerinde kalması sonucu) bağlı olabileceği gibi trokarların etrafından gazın subkutan doku ya da fasya ile periton arasına sızması sonucu da ortaya çıkabilir. Özellikle obez hastalarda bu kaçan gaz nedeniyle amfizem görülebilir. End-tidal CO₂ seviyesinde

%25 artma veya CO₂ insuflasyonundan 30 dk. sonra başlayan end-tidal CO₂ artışı durumlarında cilt altı amfizem düşünülmelidir. Cilt altı amfizemi az olan hastalarda spontan rezorbe olurken, aşırı miktardaki amfizem hastayı hiperkapni ve pnömotoraks riskine sokabilir. Gelişen hiperkarbinin üstesinden mekanik ventilasyon ile genellikle gelinilebilir. Boyuna kadar çıkan amfizem olgularında üst solunum yolu da tıkanıklık açısından değerlendirilmelidir.

Bunun yanı sıra anatomik, konjenital yollar veya kazanılmış defektlerden gazın yer değiştirmesi ile pnömomediastinyum, pömoperikardiyum veya pnömotoraks ortaya çıkabilir. Pnömotoraks genellikle sol tarafta görülür ancak bilateral olduğu vakalar da mevcuttur. Özellikle laparoskopi esnasında ya da kısa bir süre sonra ortaya çıkan solunum problemlerinde pnömotoraks akılda tutulmalıdır.

2.3. Pulmoner komplikasyonlar:

Pnömoperitonyum oluşturmak üzere kullanılan CO₂ zamanla peritondan emilerek sistemik dolaşıma karışır ve akciğerlerle birlikte vücuttaki değişik tampon sistemleri ile dengelenerek vücuttan atılır. CO₂ insuflasyonu ve artan karın içi basıncı solunum sisteminde göğüs duvarı direncinde, pulmoner kompliyans, intratorasik basınçta, peak havayolu basıncında ve end-tidal CO₂ basıncında artışla ve vital kapasite ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma ile sonuçlanır. Yine pnömoperitonyuma bağlı %0.1'e kadar varan olguda pnömomediasten ve pnömotoraks konjenital kanallar vasıtasıyla gazın hareketi sonucu gözlenebilir. Bu durum nadiren desuflasyon veya girişimsel müdahale gerektirir. Yapılan çalışmalar ekstraperitoneal ve retroperitoneal yaklaşımlarda karbondioksit emiliminin transperitoneal yaklaşıma göre daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla hiperkarbi riski ve solunumsal problemi olan hastalarda her iki yöntemi de uygulamak mümkünse ekstraperitoneal yoldan kaçınılması daha uygun olabilir. Diyaframın pnömoperitonyum ile yer değiştirmesi total ve fonksiyonel rezidüel akciğer kapasitesini azaltıp karbondioksit birikmesine ve atelettaziye neden olabilir. Yine birçok cerrahi

yaklaşımında kullanılan trendelenburg pozisyonu diyaframın yer değiştirmesini artırabilir ve tabloyu daha da kötüleştirebilir. Mekanik solunum, dakikadaki solunum sayısını artırmak ve karın içi basıncın 15 mmHg ve altında tutulması bu tür akciğer değişikliklerini ve dolayısıyla da komplikasyonlarını azaltabilir.

2.4. Gaz embolisi: Peritoneal yüzeyden kan damarlarına küçük miktarlarda CO₂'nin absorpsiyonu genelde iyi tolere edilir. Ancak laparoskopi esnasında verres iğnesi ile direk olarak damara girilmesi ya da damarların ameliyat esnasında kesilmesi suretiyle çok miktarda CO₂'nin kan dolaşımına girmesi gaz embolisine neden olabilir. Mortalitesi yüksek (literatürde mortalite oranları %28.5'e kadar çıkmaktadır) bir komplikasyon olan gaz embolisi kendisini ani ve derin hipotansiyon, oksijen satürasyonunda düşme, end-tidal CO₂ oranında artış, siyanoz, aritmi ve kardiyak arrestle gösterebilir. İnsidansı %0.001 ile %0.59 arasında değişmektedir. Böyle bir durumda hemen desuflasyon yapılmalı, hastaya sol yan baş aşağı pozisyonu verilmeli, %100 oksijen solunumu yaptırılarak santral venöz kateter yerleştirilip gaz aspirasyonu yapılmaya çalışılmalıdır. Kardiyak arrest durumunda hastaya ileri kardiyopulmoner destek başlanmalıdır. Köpeklerdeki çalışmalar CO₂ embolisi için gerekli ölümcül dozun ortalama 25 ml/kg olduğunu göstermiştir. Bu durum insana uyarlandığında 70 kg'lık bir hasta için yaklaşık 1750 ml CO₂'e tekabül etmektedir.

2.5. Kardiyovasküler komplikasyonlar: Laparoskopik cerrahi esnasında ortaya çıkan kardiyovasküler değişiklikler genelde mevcut kardiyak bir hastalığa bağlı değildir. Sıklıkla pnömoperitonyum veya hastanın pozisyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Yaygın olarak gözlenen hemodinamik değişiklikler kalp hızı, santral venöz basınç, sistemik damar direncinde artış ve venöz dönüş, kardiyak output, GFR ve idrar çıkışında azalma olarak sayılabilir. Bunun yanında hipotansiyon, hipertansiyon ve çeşitli aritmilerde gözlenebilir. Karın içi basıncı 20 mm/Hg altında olduğunda kardiyak output, nabız sayısı ve kan basıncı ge-

nelde normal sınırlarda seyreder. Karın içi basınç artışlarında kardiyak output azalacağından hipotansiyon gözlenebilir. Hastanın pozisyonuna bağlı olarak da (Trendelenburg ve ters Trendelenburg pozisyonu) kardiyak problemler gözlenebilir ancak çoğunlukla bu değişiklikler geçicidir ve destek tedavisi ile iyi tolere edilir.

İnsuflasyonun ilk başlangıcı sırasındaki peritonun hızlı gerilmesinin %14-27 hastada vazovagal reflekse ve aşırı katekolamin deşarjına neden olduğu bildirilmiş ve buna bağlı da hayatı tehdit edici boyuta ulaşılabilen taşikardi, ventiküler ekstrasistol ve bradiaritmilerin olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumun ayırıcı tanısında gaz embolisi, anaflaktik reaksiyonlar ve ilk girişe bağlı büyük damar yaralanmaları akılda tutulmalıdır. Pnömooperitonyumun kesilmesi ve geçici desuflasyon, atropin veya adrenalin gibi kısa etkili ilaçlar bu bradiaritmilerin düzeltilmesinde kullanılabilir.

2.6. Böbrek komplikasyonları: Laparoskopik insuflasyona ve pnömoperitonyuma bağlı en sık görülen renal fizyolojik değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve oligürüdür. Özellikle bu durum intraperitoneal insuflasyona bağlı karın içi basıncının arttığı hastalarda direk renovasküler mekanik bası ve azalmış renal kan akımına bağlı gelişebilmektedir. Uzun süreli laparoskopi süreleri ve hipoperfüzyona bağlı akut tübüler nekroz gelişebileceği de literatürde bildirilmiştir. Ancak, genel olarak bakıldığında bu değişiklikler postoperatif erken dönemde (ilk 2 saat) geri döner. Yeterli damar içi sıvı replasmanı ve uzamış olgularda renal perfüzyonu artırmak için düşük doz dopamin uygulanması önerilmektedir.

2.7. Serebrovasküler komplikasyonlar: Laparoskopik cerrahi sırasında serebral ödem ve iskemi gözlenebilir. Yine, yapılan hayvan çalışmalarında artmış karın basıncının intrakraniyal basıncı artırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, iskemi riski fazla olduğu için serebral vasküler hastalığı ve ventriküloperitoneal şantı olan hastalarda laparoskopik cerrahi uygulamaları sırasında dikkatli olunmalıdır.

TABLO 3. Laparoskopik cerrahilerde görülen nörolojik komplikasyonların özeti

Kategori	Komplikasyon	İnsidans	Risk faktörleri
Periferik sinir sistemi	Üst ekstremité sinir hasarı	%0.25-1.8	- Omuz desteklerinin akromiyoklavikular ekleme aşırı baskı oluşturması - Kolun 90 derece üzerinde abduksiyona getirilmesi
	Alt ekstremité sinir hasarı	%0.3-2	- Düşük vücut kitle indeksi - Uzamış litotomi pozisyonu - Bacakların uygun şekilde desteklenmemesi
	Tanımlanmamış pozisyona bağlı hasarlar	%0.4-6.6	- Uzamış operasyon süresi - Eşlik eden hasta komorbiditesi
Merkezi sinir sistemi	Serebral ödem	Belirli değil	- Aşırı Trendelenburg pozisyonu - Uzamış operasyon süresi - 16mmHg üzeri CO2 pnömoperitonyumu

2.8. Nöromusküler komplikasyonlar: Laparoskopi sırasında gözlenen nöromusküler komplikasyonlar, uygun olmayan hasta pozisyonu, cerrahi sırasındaki retraksiyonlar veya direkt hasara bağlı olarak görülebilir. Aslında önlenmesinde en önemli nokta; cerrahi sırasında ki uygun hasta pozisyonudur. Direkt cerrahi hasardan kaçınmada ise en önemli faktörün iyi anatomi bilgisi ve doğru diseksiyon olduğunu söylemek yerinde olacaktır. Literatürde bildirilen en sık komplikasyonlar pozisyon ile ilişkili periferik sinir sistemi hasarlarıdır (Tablo 3).

Beş saati aşan cerrahiler nöromusküler hasarlar için bir risk faktörüdür. Trokar alanlarındaki direkt cerrahi hasara bağlı gelişen karın ön duvarı cilt nöraljileri bu durumun istisnasıdır. Bu durum hastaların yaklaşık %3.6'sında görülebilen bir komplikasyondur ve laparoskopi sırasındaki pozisyon titizliğini ve dolgu pedlerinin önemini bir kez daha ortaya koyar. Yapılan bir çalışmada nöromusküler yaralanma oranının transperitoneal laparoskopik cerrahi sırasında %2.7, retroperitoneal laparoskopik cerrahide %3.1, pelvik laparoskopide ise %1.5 olduğu bildirilmiştir. Nöromusküler yaralanmalarda da karın duvarı nevralsisi %31, ekstremitelerde duyu kaybı %27, ekstremitelerde motor kaybı %18, rabdomiyolizis %13, omuz kontüzyonu %9 ve sırt spazmı %4 oranında gözleendiği rapor edilmiştir.

Brakial pleksus hasarı ve peroneal sinir hasarı en önemli ve en sık gözlenen pozisyonel periferik

sinir hasarlarıdır. Böbrek cerrahisi sırasında koltuk altı dolgu pedinin kullanılması koruyucu olması açısından önemlidir. Yine kolun 90 derece üzerinde abduksiyona getirilmemesi ve eksternal rotasyondan kaçınılması da brakial pleksus yaralanmalarından kaçınmak için önemlidir. Peroneal sinir yaralanmalarından kaçınmak için de bacak yan kısımları uygun şekilde dolgu pedleri ile desteklenmeli ve bacak ağırlığının bu kısma binmemesine dikkat edilmelidir. Litotomi pozisyonunda yapılan ve uzamış laparoskopik cerrahiler sonrası görülebilen nadir ancak ciddi bir komplikasyon da alt ekstremité kompartman sendromudur. Acil müdahale gerektiren bir komplikasyon olup rabdomiyolize ve böbrek yetmezliğine ve bunun yanında etkilenen bölgede kas kitlesi kaybına neden olabilir. Vasküler cerrahi ve ortopedi konsültasyonları alınmalı ve duruma göre acil fasyotomi yapılmalıdır.

Rabdomiyoliz de laparoskopik cerrahinin önemli potansiyel komplikasyonlarından olup insidansı çalışmalarda %0, 4-5 arasındadır. Uzamış aşırı litotomi pozisyonu ve flank pozisyonundaki cerrahiler sonrası gözlenebilir. Risk faktörleri olarak uzamış operasyon süresi, kilolu ve daha çok yüksek kas kitlesi olan hastalar, erkek cinsiyet ve aşırı flank pozisyonundaki uygulamalar sayılabilir. Yapılan bir çalışmada 7 rabdomiyoliz olgusunun 6'sının flank pozisyonunda böbrek pedi kullanılan hastalar olduğu bildirilmiştir. Postoperatif erken dönemde kas ağrıları ile kendini gösterir. Flank pozisyonunda

laparoskopik böbrek cerrahisi geçiren hastalarda ağrı alt gluteal bölgededir. Hastada kas ağrısı yanında kreatin kinaz yüksekliği, miyoglobüriye bağlı çay rengi idrar ve miyoglobüri'nin tübüllerde birikimine bağlı olarak böbrek yetmezliği bulguları gözlenebilir. Böbrek yetmezliğini önlemek için hasta hidrasyonuna dikkat edilmelidir. Bikarbonat infüzyonu ile idrar alkalizasyonu ve beraberinde diüretikler uygulanarak diürez sağlanır. Hasta gerekirse hemodiyaliz programına alınmalıdır.

Nöromusküler komplikasyonlar aslında sadece hastayı değil aynı zamanda ergonominin düşük olması ve ekipmanın cerrahi için rahat olmayışı nedeniyle zaman zaman cerrahı da etkilemektedir. On sekiz üroloğun nöromusküler yakınmalarını irdeleyen bir yayında, cerrahların %67'si el/bilek ağrısı, %33'ü bel/sırt ağrısı, %28'i boyun ağrısı, %17'si omuz ağrısı, ve %11'i dirsek ağrısından yakınmışlardır. Bunları önlemek için cerrah en rahat ve ergonomik pozisyonda operasyonu gerçekleştirmelidir. Ameliyat masası olabildiğince alçaltılmalı gerekli ise bir tabure kullanılarak kollar en rahat pozisyonda işlem yapılmalıdır.

3. Laparoskopik giriş ve cerrahi komplikasyonlar

Genel olarak baktığımızda, komplikasyonların çeşidi ve oranları uygulanan cerrahiye, teknik ekibin deneyimine ve hatta tıbbi gereç ve donanımına göre değişiklik gösterebileceğini daha önce belirtmiştik. Örneğin tümör dışı nedenler ile yapılan laparoskopik cerrahi girişimler ile malign ne-

denlerle yapılan cerrahilerde komplikasyon oranları farklılık göstermektedir. Ayrıca, 20 vakadan az laparoskopik cerrahi deneyimi olan kişilerde komplikasyon oranının, 100 vakadan fazla laparoskopik cerrahi deneyimi olanlara oranla daha yüksek (%8.3'e karşı %2.8) olduğu da bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise cerrahi komplikasyon oranı %22.1 olarak bildirilmiş bu komplikasyonların uygulanan laparoskopik cerrahi çeşidine göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada Clavien sınıflandırma sistemine göre ürolojik laparoskopik komplikasyonları değerlendirildiğinde Derece 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b, ve 5 komplikasyonlar sırası ile %7.53, %6.85, %0.83, %1.59, %0.6, %0.04, ve %0.07 olarak rapor edilmiştir. Clavien sınıflandırma sistemi, Clavien ve arkadaşlarının tanımladığı ve sonrasında modifiye ettikleri bir sistem olup ürolojik laparoskopik cerrahi komplikasyonları 5 derecede sınıflandırılmıştır (Tablo 4).

3.1. Trokar ve giriş ile ilişkili komplikasyonlar:

Laparoskopik işlemlerin ilk basamağını laparoskopik giriş ve trokarların yerleştirilmesi oluşturur. Giriş verres iğnesi ile kapalı veya açık yöntemle yapılabilir. Hangisi uygulanırsa uygulansın masum girişimler olmadığı bir gerçektir. Retroperitoneal giriş sırasında retroperitoneal damarlarda, transperitoneal giriş sırasında ise karın ön duvarı damarları, mezenterik damarlarda, mide, bağırsaklar, karaciğer, dalak, mesane ve pankreas gibi visseral organlarda yaralanmalar gözlenebilir. Jinekolojik operasyon geçiren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada komplikasyonların %57'sinden

TABLO 4. Clavien sınıflandırma sistemi

Derece 1	Medikal tedavi veya cerrahi müdahale gerektirmeyen ancak operasyonu veya operasyon sonrası hasta takibini etkileyen komplikasyonlar
Derece 2	Uzamış parenteral beslenme, kan transfüzyonu gibi medikal tedaviyi gerektiren komplikasyonlar
Derece 3a	Lokal anestezi ile cerrahi veya endoskopik girişimi gerektiren komplikasyonlar
Derece 3b	Genel anestezi ile cerrahi veya endoskopik girişimi gerektiren komplikasyonlar
Derece 4a	Hayati tehlike yaratmış olup, yoğun bakım gerektiren, tek organ disfonksiyonu oluşması
Derece 4b	Hayati tehlike yaratmış olup, yoğun bakım gerektiren birden çok organda disfonksiyonu oluşması
Derece 5	Cerrahiden sonraki dört haftalık süre içinde hastanın ölümü

sorumlu olduğu bildirilmiştir. Genel olarak bakıldığında verres iğnesi ve trokarların yerleştirilmesine dayalı komplikasyonlar literatürde %0.05-2.8 arasında değişmektedir. Dört yüz üç hastanın dahil edildiği bir çalışmada 3 aylık takip sonrası giriş ile ilgili komplikasyonlar ve oranları karın ön duvarında hematoma (%2), umbilikal herni (%1.5), umbilikal yara yeri enfeksiyonu (%1.2) olarak bildirilmiştir. Bu seride delici yaralanma oranı %0.2 olarak rapor edilmiş olup komplikasyonlar ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesinde sadece açık veya kapalı tekniğin kullanılmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Yaş, obezite, geçirilmiş batin cerrahisi veya laparoskopik işlem ile komplikasyon gelişimi arasında ilişkili bulunmamıştır. Giriş ile ilgili komplikasyonları önlemek için verres iğnesi girişi yapıldığında doğrulama yöntemlerini kullanmak, Hasson tekniği ile giriş yapmak veya optik trokar girişi gerçekleştirmek gibi yöntemler kullanılsa da riskin olmadığı mükemmel bir teknik yoktur. Tekniğin standartlaştırılması ve cerrahi prensiplere azami uyumun, korunmada en önemli basamakları oluşturacağını söylemek uygun olacaktır.

Verres iğnesi ile girişlerde yaralanmaların en aza indirilmesi için karın ön duvarı anatomisinin çok iyi bilinmesi yanında abdominal organların ve vasküler yapıların iz düşümlerinin ön görülmesi de çok büyük önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada tüm komplikasyonların %18'inden sorumlu olduğunun bildirilmesi kapalı girişin önemi konusunda fikir verici olacaktır. Yapılan bir çalışmada deneyimsiz cerrahların en çok korktukları basamak olduğunun bildirilmesi aslında cerrahlarında bu aşamaya bakış açısını gözler önüne sermektedir. Girişle ilişkili komplikasyonların önlenmesi yanında erken olarak tanınıp müdahale edilmesi de hayati öneme sahiptir dolayısıyla tüm basamaklarda laparoskopik cerrahi prensiplere sadakat büyük önem arz eder.

3.2. Vasküler yaralanmalar: İntraoperatif vasküler komplikasyonlar laparoskopik cerrahinin en korkulan ve ciddi komplikasyonlarından. Ürolojik serilerde insidansı %0.03-2.7 olarak bildirilmiş olup nadiren gözlemlense de karşılaşıldığında çok

ciddi morbiditelere ve hatta mortaliteye (%17'lere kadar literatürde bildirilmiştir) neden olabilmesi dolayısıyla önem arz eder. Vasküler yaralanmalar aynı zamanda acil açık cerrahiye geçişe neden olan intraoperatif komplikasyonlardan birisidir. Yapılan bir güncel çalışmada laparoskopik cerrahi sonrası komplikasyon oranı < %5 olarak bildirilmiş ve komplikasyonların %40'ının perioperatif hemorajiler olduğu ifade edilmiştir. Tüm bu vasküler komplikasyonlar laparoskopik giriş, diseksiyon veya traksiyonlar sırasında gözlenebilir.

Yukarıda ifade edildiği gibi giriş ile ilişkili vasküler komplikasyonlar nadirdir. 1993-1996 yılları arasında "USA Food and Drug Administration"a bildirilen tüm trokar ilişkili komplikasyonlar 629'dur. Bunların yaklaşık %70'ini giriş ile ilişkili vasküler komplikasyonlar oluşturmaktadır. Diğer taraftan giriş ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %81'inde nedenin, başta vena kava inferior ve aort olmak üzere vasküler yaralanmalar olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada 103, 852 laparoskopik işlemde trokar ilişkili vasküler yaralanma oranı %0.05 olarak bildirilmiş ancak bunlarda %17 gibi yüksek mortalite olduğu rapor edilmiştir. Direkt büyük damar yaralanması yanında sekonder port girişleri sırasında gelişebilen süperfisyal epigastrik, süperfisyal sirkumfleks, inferior epigastrik ve derin sirkumfleks damarların yaralanmaları da klinik olarak önemli kanamalara yol açabilir. Bu kanamalar karın ön duvarında hematoma veya peritoneal boşluğa kanama şeklinde bulgu verebilirler.

Umbilikus, abdominal giriş için en sıklıkla kullanılan referans noktasıdır. Hasta supin pozisyonda iken aortik bifurkasyon; umbilikusun 5 cm sefalad ve 3 cm kaudal pozisyonu arasında yerleşiktir. Trendelenburg pozisyonunda ise bu ara 3cm sefalad ve 3 cm kaudaldır. Bu durum aynı zamanda vücut yapısıyla da ilişkilidir. Örneğin vücut kitle indeksi arttıkça umbilikus kaudale doğru yer değiştirmektedir. Bunlara anatomik varyasyonlar da eklenince bazı yazarlar aslında umbilikusun ideal bir referans noktası olmadığını savunmaktadırlar. Ancak günümüzde hala umbilikus abdominal giriş için en sıklıkla kullanılan bölge ve referans noktasıdır. Yapılan çalışmalar açık yöntemle girişte vasküler komplikasyonların minimal olduğuna

işaret etmektedir. Ancak yine de muhtemel genel olarak gözlenen düşük komplikasyon oranları nedeniyle verres girişi klinik olarak daha çok tercih edilmektedir.

Postoperatif karın ağrısı, distansiyon, bulanıklı, taşikardi ve hemoglobinde düşme hemorajiyi düşündürmeli ve ileri değerlendirme yapılmalıdır. Yine verres girişinde aspirasyon sırasında kan gelmesi vasküler yaralanmayı akla getirmelidir. Giriş sırasında bir yaralanmadan şüphelenildiğinde, hem yaralanmanın yerini tespit etmede faydalı olabileceğinden hem de yaralanma bulunup onarılanaya kadar vasküler tampon oluşturmaya yardım edebileceğinden verres iğnesi veya trokar çıkarılmamalıdır. Yine CO2 embolizasyonunun önlenmesi için insuflasyon yapılmamalıdır.

Laparoskopik vasküler komplikasyonların önemli bir kısmını laparoskopik işlem sırasında oluşan vasküler komplikasyonlar oluşturur. Aort, vena kava ve iliak damarları içeren vasküler yaralanmalar sıklıkla açık cerrahiye geçiş ve açık onarımı gerektirir. Seçilmiş olgularda tamir laparoskopik yapılabilirken, daha büyük yaralanmalarda vasküler cerrahlar operasyona davet edilmelidir. Bazı durumlarda internal iliak arter gibi yeterli kollateral dolaşımı olan damarlar tamir yerine bağlanabilir. Laparoskopik işlem sırasında fark edilmeyen daha küçük yaralanmalar veya cerrahi alan dışındaki kanamalar ise hemen cerrahi sırasında bulgu vermeyip postoperatif dönemde kanmaya devam edebilir. Burada önemli bir nokta da pnömoperitonyumun bazı venöz kanamaları komprese etmesidir. Dolayısıyla cerrahi sonrası kanama kontrolünün karın içi basınç 5 mm/Hg'ye düşürüldükten sonra yapılması çok önemlidir.

Gözlenebilen direk vasküler yaralanmaların yanında önemli bir komplikasyonu da vasküler stapler malfonksiyonları oluşturur. Literatürde vasküler stapler malfonksiyonunun %1-1.7 oranında olduğu rapor edilmiştir. Hata gözlenen olguların yarısında staplerin daha önce konmuş olan metal kliplerin üzerinden ateşlendiği bildirilmiş olup bu durum başka çalışmalarla desteklenmiştir. Stapler'in dikkatli uygulanması bu komplikasyonun önlenmesinde belki de en önemli basamağı oluşturmaktadır.

3.3. Organ yaralanmaları: Kanama kaynaklı komplikasyonlarla beraber laparoskopik prosedürler için en ciddi komplikasyonları organ yaralanmaları oluşturmaktadır. Laparoskopik işlemler sırasında organ yaralanmaları bütün intra abdominal ve retroperitoneal organları ilgilendirilebilir. Organ yaralanmasının sıklığı literatürde %0.3 ile %1.5 arasında değişmektedir ve retroperitoneal girişimler ile karşılaştırıldığında transperitoneal cerrahilerde daha sık gözlenmektedir. Esas olarak kullanılan enstrümanlarla direkt hasara bağlı veya kullanılan elektrokoagülasyon yöntemine bağlı olarak gözlenebilir. Bipolar koagülasyon çevre dokulara daha az hasar verdiği için mümkünse tercih sebebi olmalıdır. İşlem sırasında tespit edilen yaralanmalar cerrahi ekibin deneyimine göre laparoskopik veya açık olarak onarılabilir. Cerrahi sırasında tespit edilemeyen yaralanmalarda genelde morbidite ve mortalite daha yüksektir.

3.3.1. Üriner sistem komplikasyonları: Üst veya alt üriner sistem yaralanmaları şeklinde karşımıza çıkabilen bu durum geniş serilerde <%1 az olarak bildirilmektedir. Yine de non-ürolojik serilerde %0.09 ile %14 arasında değişen değerler bildirilmiştir. Uygulanan prosedürden bağımsız olarak üriner sistem yaralanmasının eğer mevcutsa cerrahi sırasında tespit edilmesi çok önemlidir. Çünkü intraoperatif olarak endoskopik olarak tamir edilebilecek bir hasar gözden kaçması durumunda hem onarımı zorlaştırmakta hem de belirgin morbidite eklemektedir.

Üst üriner sistem komplikasyonları sıklıkla uygulanan cerrahiye ikincil olarak ve en sıklıkla laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) ve pyeloplasti sonrasında idrar ekstavazasyonu şeklinde görülür. Yapılan çalışmalar LPN sonrası idrar ekstravazasyonunu %0.5-21 arasında bildirmektedir. Laparoskopik pyeloplasti sonrasında ise bu oran %2.3-5 arasında bildirilmiştir. Sıklıkla drenajın fazla olması, karında şişkinlik, ateş gibi semptomlarla kendini belli eder. Tanıda en uygun yöntem kontrastlı geç fazları içeren BT veya intravenöz pyelografidir. Antegrad basıncın düşürülmesi için nefrostomi veya D-J stent takılması



Şekil 1. Laparoskopik histerektomi sırasında üreteri bağlanan bir olgu. Antegrad pyelografi ve retrograd sistografinin kombine edildiği görüntülemede üreter alt uçta total obstrüksiyon (beyaz ok) gözlenmektedir.

ması faydalıdır. Ürinom varlığında peruktan drenaj gerekebilir.

Üreter hasarı laparoskopik ürolojik cerrahi sırasında nadir olsa da non-ürolojik serilerde sıklığı %0.09-14 arasında değişmektedir. Üreter hasarının tamiri yaranmanın yerine (proksimal, distal veya orta üreter), hasarlanmanın tipine (koter, ligasyon, transeksiyon gibi) ve hasarlı segmentin uzunluğuna göre değişir. Örneğin proksimal veya orta üreterdeki kısa yaranmalar devitalize dokular çıkarıldıktan sonra üretero-üreterostomi ile tedavi edilebilirken, alt uç yaranmalarında (Şekil 1) sıklıkla reimplastasyon uygulanır. Gerekli olan olgularda psoas hitch, boari flep veya renal mobilizasyon üreterler için ek uzunluk elde edilmesine ve böylece gerginliği az anastomoz oluşturulmasına olanak sağlar.

Laparoskopik ürolojik cerrahide alt üriner sistem hasarı oldukça nadirdir ve genellikle komplikasyonları direkt hasardan ziyade anastomoz kaçakları oluşturur. İdrar kaçağı laparoskopik prostatektomi ve transvezikal cerrahiler sonrasında görülebilir (Şekil 2). Rutin postoperatif görüntüleme yapılmadığından gerçek sıklığı hakkında



Şekil 2. Laparoskopik radikal prostatektomi sonrası anastomoz kaçığına bağlı ürinom olgusu. Retrograd üretrografide mesane boynu anastomoz kaçığı görülmektedir.

veri vermek çok mümkün olmasa da robotik radikal prostatektomi sonrası 7nci günde sistografi çekilen bir grupta %15.2 oranında anastomoz kaçığı gözlemlendiği bildirilmiştir. Konservatif yaklaşım tedavide sıklıkla tercih edilen yöntemdir. Uzamış kateterizasyonla çoğu hastada kaçak ortadan kalkmaktadır. Bu durumlarda sistografi kateter çekilmeden önce kaçığın tamamen ortadan kalktığının gösterilmesi için gereklidir (Şekil 3). Yüksek



Şekil 3. Laparoskopik yardımcı robotik radikal prostatektomi yapılan bir olguda sistografi sonrası anastomoz kaçığının olmadığı teyit edilmektedir.

debili persistan kaçak durumlarında üretral katarere uygulanacak hafif vakum faydalı olabilir.

Mesane yaralanması ürolojik işlemlerden sonra nadir gözlenir ve sıklığı literatürde %0.7 civarındadır. Mesane ve üreterin direkt hasarı sıklıkla jinekolojik işlemler sonrasında gözlenen bir komplikasyondur. Sıklıkla pelvik malignite cerrahilerinde ve daha önce sezaryen olan hastalarda gözlenmektedir. Mesane yaralanmaları açık veya laparoskopik olarak çift katman onarılabilir.

3.3.2. Gastrointestinal yaralanmalar: Laparoskopik cerrahide barsak yaralanması veress iğnesi ile girişte, trokarların yerleştirilmesi esnasında, koter uygulamaları sırasında direkt/indirek hasar şeklinde, diseksiyona bağlı olarak gözlenebilir. Genellikle transperitoneal girişimlerde gözlenirse de retroperitoneal girişimlerde de tarif edilmiştir. Laparoskopik ürolojik cerrahi serilerde %0-0.9 oranında rapor edilmiştir. Yine bir meta-analizde gastrointestinal sistem hasarı %0.13 olarak rapor edilmiş olup en sık yaralanan organın ince bağırsak olduğu bildirilmiştir. En sık yaralanma nedeni olarak da verres girişi ve direkt trokar hasarı (%41.8) gösterilmiştir. İkinci en sık neden ise %25.6 ile elektrokoter yaralanmalarıdır.

Girişle ilgili majör bağırsak komplikasyonları nadir ancak önemli komplikasyonlardır. Özellikle veress iğnesi ile pnömo peritoneum sonrasında kör trocar girişleri sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Yapılan bir meta-analizde kapalı teknikte yapılan girişlerde %0.29 oranında mezenter yaralanması olduğu rapor edilirken bu oran açık prosedürde %0.04'dür. Verres girişi yapıldıktan ve içerik aspire edildikten sonra gelen içerikte gayta olması bağırsak yaralanmasını düşündürmelidir. Erken tespit edilen yaralanmalar primer olarak laparoskopik veya açık onarılabilir.

Diseksiyon sırasında belirlenen yaralanmalar da laparoskopik olarak tamir edilebilir. Elektrokotere bağlı yaralanmalarda durum biraz daha farklı olup onarım öncesinde rezeksiyon gerekir. Cerrahi sırasında gözden kaçan yaralanmalar postoperatif dönemde daha çok karın ağrısı, ileus, ateş ve lökositozla kendini gösterir. Düşük derece ateş ve bulantı kusma sıklıkla ileusun gözlenen manifes-

tasyonlarıdır. Arada kalınan olgularda oral opaklı BT tanıya yardımcı olabilir.

Bağırsak yaralanmaları dışında önemli bir komplikasyon da karaciğer, dalak ve pankreas yaralanmalarıdır. Operasyon sırasında tespit edilmeleri durumunda primer onarım veya konservatif yöntemlerle üstesinde gelmek çoğunlukla mümkündür. Postoperatif dönemde tespit edildiğinde genellikle epigastrik ağrı, bulantı ve kusma, lökositoz ve serum amilaz artışı gözlenir. Tedavi basamaklarını parenteral sıvı ile hidrasyon, nazogastrik tüp, parenteral beslenme, somatostatin yönetimi ve drenaj oluşturur. Bazı olgularda distal pankreatektomi gerekebilir. Literatürde pankreas yaralanması yaklaşık %0.4 oranında bildirilmiştir. Dalak yaralanmaları laparoskopik girişimlerin yaklaşık %3'ünde olur ve sıklıkla splenik fleksura diseksiyonu sonrasında ve lienorenal ligamanın diseksiyonunda gözlenir. Eğer yaralanma küçük ise sıklıkla basit bir fulgarizasyon yeterli olur daha büyük kanamalarda argon lazer kullanılabilir. Bunların yetersiz kaldığı durumlarda nadiren de olsa splenektomi yapıldığı bildirilmiştir. Karaciğer yaralanmaları ise sık değildir ve dalak yaralanmalarına benzer şekilde yaklaşılr.

3.4. Termal yaralanmalar: Elektrokoter ve lazer uygulamaları karın damarları ve visseral organlarda termal hasara neden olabilir. Sık görülen termal hasar nedenlerinden biri unipolar elektrokoter kullanılırken hasta topraklamasının iyi yapılmamasıdır. Böylece hasar diseksiyon yapılan alandan uzak bir bölgede ortaya çıkabilir. Termal hasar en sık olarak mesane, üreterler, safra kesesi, duodenum ve kolon da görülmektedir. Barsaklarda oluşan elektrokoter hatalarının maalesef çoğu başta görülemez ve geç postoperatif perforasyon semptomları ile gözlenirler. Abdominal ağrı, iştahsızlık ve ateş ortaya çıkar. Peritonit belirgindir ve acil eksplorasyon gerektirir. Kotere bağlı yaralanmalar belirlendiyse tedavi hasarlı barsak segmentin rezeksiyonu ve yeniden anastomoz şeklindedir.

3.5. Diyafram ve plevra yaralanması: Ürolojide özellikle böbrek cerrahisi sırasında toraks komp-

likasyonları ile karşılaşılmaktadır. Yapılan bir çalışmada %0.6 oranında plevral yaralanma rapor edilmiştir. Primer olarak onarım yapılabilir.

4. Postoperatif Komplikasyonlar:

4.1. Trokar yeri fıtıkları: Literatürde ilk olarak jinekolojik olgu serisinde 1968 yılında tanımlanmış olup o zamandan beri birçok olgu bildirilmiştir. Genel cerrahi serilerinde insidans %0.63'den %2.8'e kadar değişmektedir. Sıklıkla göbek altı bölgede 10 mm ve daha büyük trokarlar kullanıldığında gözlenir. Semptomları arasında kesi yerinde ağrı ve ileus sayılabilir. İnce bağırsak inkarasyonu açısından hastalar değerlendirilmelidir. Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına karşın genel kabul edilen görüş erişkinlerde 5 mm'den büyük trokar ve çocuklarda tüm trokar giriş yerlerinin operasyon sonunda kapatılması şeklindedir. Trokar yeri ile ilgili olarak literatürde çoğunluğu laparoskopik böbrek cerrahisi ile ilgili olmak üzere trokar yeri metastazları nadir olarak bildirilmektedir.

4.2. Ağrı: Laparoskopik cerrahi toplum tarafından sanıldığı gibi tamamen ağrısız bir yöntem değildir. Yaklaşık %10-15 hasta postoperatif belirgin ağrı hissederler. Diafragmanın CO2 irritasyonu sonucu postoperatif omuz ağrısı yaygın bir şikayettir. İnsizyonel ağrı ve intübasyon sonucu boğaz ağrısı da yaygındır. Ağrı genellikle 24-48 saat içerisinde geçer. Ağrının devam ettiği olgularda komplikasyonlara yönelik uyanık olmak gerekir.

4.3. Enfeksiyon: Laparoskopi ameliyatlarından sonra enfeksiyonların görülmesi bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Yara enfeksiyonları ve küçük apse oluşumları nadirdir. En yaygın enfeksiyon kateterizasyona bağlı enfeksiyonlardır. Daha derin enfeksiyonlar altta yatan primer hastalığa bağlı olarak ya da sterilizasyona dikkat edilmemesine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Enfeksiyon riskini artıran faktörler arasında ilerlemiş hasta yaşı, şişmanlık ve diyabet sayılabilir. Çok nadir olarak laparoskopi sonrası nekrotizan fasiitis geliştiği bildirilmiştir. Bu durumda cerrahi debridman ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması gerekir.

4.4. Postoperatif ileus: Ameliyat sonrası ileus genellikle nefrektomilerden sonra gözlenen bir komplikasyondur. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber kan idrar gibi maddelerin periton irritasyonu bu ileus tablosundan sorumlu olabilir. Operasyon sırasındaki kolon ve mezokolonun manipülasyonları da bu duruma katkı sağlayabilir. Retroperitoneal/ekstraperitoneal yaklaşımlarda ileus yok denecek kadar azdır.

4.5. Lenfösel ve şilöz asit: Pelvik lenfatiklerin hasarı veya obstrüksiyonu sonucu gelişen bir komplikasyondur. Çoğunlukla asemptomatik olup tesadüfen tanı konulur. Perkütan drenaj, sikloterapi veya laparoskopik marsüpiyalizasyon ile tedavi edilebilir.

Sonuç

Komplikasyon cerrahinin engellenemez bir parçasıdır. Laparoskopik cerrahiler sonrasında gelişen komplikasyonlar yeni ve güncel serilerde özellikle teknolojik gelişmelerin artmasıyla daha da nadir olarak gözlenirse de meydana geldiğinde ciddi morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Dikkatli ve cerrahi prensiplere uygun yapılan operasyonlar, yeterli deneyim ve özellikle intraoperatif dönemde komplikasyonlar açısından uyanık olmak, komplikasyonların önlenmesinde hayati öneme sahiptir. İntraoperatif olarak komplikasyonları tanımlamak ve gerekli önlemleri alıp uygun yaklaşımla tedavi etmek cerrahin önemli sorumluluklarındadır. Düzenli olarak bir arada çalışan bir laparoskopik ameliyat ekibi laparoskopik cerrahi sırasında karşılaşılabilecek sorunları minimuma indirmede ve erken tanıda önemli faktörlerden bir diğeri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Referanslar

1. Reza Ghavamian. Complications of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery. New York: Springer;2010. P. 3-103.
2. Lam A, Kaufman Y, Khong SY, Liew A, Ford S, Condo G. Dealing with complications in laparoscopy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(5):631-46.
3. Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-Khoury SI. Anesthesia for laparoscopy: a review. J Clin Anesth. 2006;18(1):67-78.

4. Boni L, Benevento A, Rovera F, Dionigi G, Di Giuseppe M, Bertoglio C, et al. Infective complications in laparoscopic surgery. *Surg Infect (Larchmt)*;7 Suppl 2:S109-11.
5. Doublet JD, Janetschek G, Joyce A, Mandressi A, Rassweiler J. EAU Guidelines On Laparoscopy 2006.
6. Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, Nguyen M, Fergany A, Desai MM, et al. Complications of laparoscopic surgery for urological cancer: a single institution analysis. *J Urol*. 2007;178(3 Pt 1):786-91.
7. Wolf JS Jr, Marcovich R, Gill IS, Sung GT, Kavoussi LR, Clayman RV, et al. Survey of neuromuscular injuries to the patient and surgeon during urologic laparoscopic surgery. *Urology*. 2000;55(6):831-6.
8. Magrina JF. Complications of laparoscopic surgery. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45(2):469-80.
9. İstanbulluoğlu MO, Kaynar M. Ürolojik Laparoskopik Cerrahide Komplikasyonlar. *Türk Urol Sem 1 (2010)*: 142-6.
10. Chiu AW, Azadzi KM, Hatzichristou DG, Siroky MB, Krane RJ, Babayan RK. Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. *J Endourol* 1994;8;99-103.
11. Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF. Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *J Trauma* 1994;36;815-8.
12. Permpongkosol S, Link RE, Su LM, Romero FR, Bagga HS, Pavlovich CP, et al. Complications of 2, 775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *J Urol* 2007;177;580-5.
13. Lasser MS, Ghavamian R. Surgical complications of laparoscopic urological surgery. *Arab J Urol*. 2012;10(1):81-8.
14. Öbek C, Yencilek F. Ürolojik Laparoskopide Komplikasyonlar ve Önlenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 3. 4 (2007): 109-116.
15. Chandler JG, Corson SL, Way LW. Three spectra of laparoscopic entry access injuries. *J Am Coll Surg* 2001;192;478-91.
16. Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD. Perioperative complication of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol* 2002;167;51-6.
17. Masuda T, Kinoshita H, Nishida S, Kawa G, Kawakita M, Matsuda T. Rectal injury during laparoscopic radical prostatectomy: detection and management. *Int J Urol*. 2010 :17;492-5.
18. Akin Y, Akin IB, Yilmaz MO, Demir M, Gulum M, CiftciH, et al. Gastrointestinal Complications of Laparoscopic Urologic Surgery in view of the Current Literature. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2015;12(2);311-323.
19. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Trocar site hernia. *Arch Surg* 2004;139;1248-56.
20. Leibovitch I, Mor Y, Golomb J, Ramon J. The diagnosis and management of postoperative chylous ascites. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1);449-57.
21. Maerz DA, Beck LN, Sim AJ, Gainsburg DM. Complications of robotic-assisted laparoscopic surgery distant from the surgical site. *Br J Anaesth*. 2017;118(4):492-503.
22. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240;205-13.
23. Ahmad G, O'Flynn H, Duffy JM, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD006583.
24. Muntener M, Schaeffer EM, Romero FR, Nielsen ME, Allaf ME, et al. Incidence of local recurrence and port site metastasis after laparoscopic radical nephroureterectomy. *Urology*2007;70;864-8.

Robotik Üroloji: Mesane

71

Nurullah HAMİDİ, Ali Fuat ATMACA

GİRİŞ

Minimal invaziv mesane cerrahisi 1995 yılında Sanchez de Badajaz ve arkadaşları (1) tarafından kadın hastada yapılan laparoskopik radikal sistektomi (LRS) operasyonu ile başlamıştır. Bu tarihten itibaren teknolojinin gelişmesi ve robotun tip alanında kullanılması ile birlikte tarihte ilk robotik radikal sistektomi (RRS) operasyonu 2003 yılında Menon ve arkadaşları tarafından yine bir kadın hastada yapılmıştır (2).

Bugün için kasa invaziv veya seçilmiş kasa invaziv olmayan mesane tümörlü hastalarda altın standart tedavi radikal sistektomidir (RS). Radikal sistektomi operasyonları çoğunlukla halen açık olarak yapılmaktadır. Her ne şekilde yapılırsa yapılsın, RS operasyonları perioperatif kısa ve uzun takip dönemlerinde oldukça yüksek morbidite oranlarına sahiptir. Açık radikal sistektomi (ARS) oldukça büyük bir insizyon yapılarak gerçekleştirildiği için özellikle kadın hastalarda önemli kozmetik sorunlara yol açmaktadır. Robotik radikal sistektomi (RRS) yapılan hastalarda daha küçük insizyon ve dolayısıyla daha az cilt/ cilt altı enfeksiyon oranlarına rastlanmaktadır. Ayrıca robotik cerrahi sonrası dönemde daha az ağrı ve daha az analjezik ihtiyacı olmaktadır.

Robotik cerrahinin bir diğer avantajı operasyonların daha iyi görüntü kalitesi altında yapılmasıdır. Üç boyutlu görüntü ve optik büyütme sayesinde açık cerrahide ulaşılabildiği kadar rahatça ulaşılabilir. Bu durum operasyon sırasında kanama miktarının azalmasının yanında istenmeyen organ veya yapıların yaralanma ihtimalini de azaltmaktadır.

Bu avantajlara rağmen robotik mesane cerrahilerinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Robotik mesane cerrahileri arasında en sık yapılan işlemin RRS olduğunu ve bu cerrahinin uygulandığı hastaların büyük çoğunluğunun yaşlı hastalar olduğunu unutmamak gerekir. Bu nedenle hasta seçiminde dikkatli olmak gerekir. Hastalar uzun süre boyunca bu operasyon için spesifik olan derin Trendelenburg pozisyonunda kalacağı için preoperatif kardiyopulmoner değerlendirme dikkat edilmesi gereken en önemli hususlardan biridir. Bunlara ek olarak RRS için mutlak kontrendikasyon olmamasına rağmen obez hastalar (Vücutkitle-indeksi >30 olan), mesane dışına yayılmış ileri evre hastalar (Evre \geq T3), yaygın lenfadenopati olan, radyasyon tedavisi, geçirilmiş vasküler, pelvik malignensi ve distal kolorektal cerrahi öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması ve bu hastaların operasyonlarının mümkün olduğunca tecrübeli cerrahler tarafından yapılması önerilmektedir (3). Robotik cerrahilerin bir diğer dezavantajı da yüksek maliyettir.

Robotik mesane cerrahileri sadece RRS ile sınırlı kalmamaktadır. Robotik mesane divertikülektomi (RMD) operasyonu ilk olarak 2007 yılında Myer ve Wagner tarafından tanımlanmıştır (4).

RMD cerrahisi derin pelvis içerisinde daha rahat ve ergonomik bir çalışma imkânı sunduğu için açık cerrahiye göre daha avantajlıdır (5). Mesane divertikülektomi operasyonunda cerrahi tekniğin seçimi divertiküllerin sayısı ve lokalizasyonuna, üretere yakınlığına ve eş zamanlı yapılacak olan operasyonlara bağlıdır. Kompleks ve çok sayıda divertikülü olan hastalarda divertikülektomi sırasında eş zamanlı üreteral re-implantasyon gerekebilir. Bu özellikteki hastaların ameliyatlarının mutlaka belirli bir vaka sayısına ve cerrahi tecrübeye ulaşmış cerrahlar tarafından yapılması gerekir.

Robotik sistektominin tamamlayıcı aşamaları olan lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyon cerrahileri de robotik olarak yapılabilmektedir. Bununla beraber nörojenik mesane tanısı olan hastalara yapılan Augmentasyon sistoplasti operasyonu da robotik olarak başarıyla yapılabilmektedir.

Kitabımızın bu bölümünde robotik mesane cerrahilerini altı ana başlık (RRS, RRS sırasında yapılan genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, üriner diversiyonlar, RMD, augmentasyon sistoplasti ve diğer robotik mesane cerrahileri) halinde derlemeyi amaçladık.

A. ROBOTİK RADİKAL SİSTEKTOMİ

Anatomik özelliklerden dolayı her iki cinsiyette yapılan RS operasyonları bazı teknik farklılıklar içermektedir. Bu nedenle kitabın bu bölümünde RRS operasyonları erkek hasta ve kadın hasta olmak üzere iki ayrı başlık halinde verilmiştir.

1. Erkek hastalarda robotik radikal sistektomi

Robotik radikal sistektomideki operasyona hazırlık aşaması ARS ile aynıdır. Biz kliniğimizde operasyon öncesi dönemde 3 günlük clear diyet uygulamaktaydık. Ancak son zamanlarda bu uygulamayı terk etmiş bulunmaktayız. Dolayısıyla hastalarımız ameliyat öncesi 6 saate kadar normal oral rejim almaktadır. Sadece operasyon öncesi gece rektal lavman uygulamaktayız.

Diversiyon yöntemi olarak ileal kondüit diversiyon yöntemi seçilen hastalarda stoma bölgesi



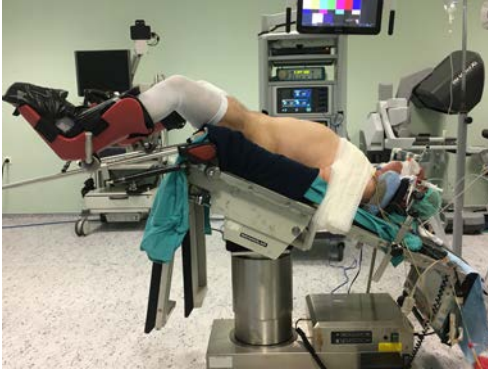
Resim 1. Robotik cerrahide kullanılan ekipmanlar

operasyon öncesi mutlaka işaretlenmeli ve bu bölgenin hastanın oturur vaziyetteyken batın katlantı bölgesine denk gelmediğinden emin olunması gerekir. Tüm hastalarda RRS operasyonu, operasyondan 30-60 dk önce alınan geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi altında yapılmalıdır.

Kliniğimizde robotik cerrahiler için Da Vinci Xi (Intuitive surgical, USA) robotu kullanılmaktadır. Cerrahi ekipman olarak Da Vinci Xi Monopolar makas, Da Vinci Xi Bipolar forceps, Da Vinci Xi Prograsp forceps, Da Vinci Xi iğne tutucu portegü ve Da Vinci Xi Tip-up forcepsler kullanılmaktadır (Resim 1). Bunlara ek olarak damar mühürleyiciler, laparoskopik grasper veya portegü, endoskopik klipsler, emilmeyen polimer ligasyon klipsler ve bunların aplikatörleri gibi laparoskopik ekipmanlardan da faydalanılmaktadır.

Cerrahi teknik

Kliniğimizde RRS tekniği olarak Karolinska grubu tarafından tarif edilen tekniği kullanılmaktadır (6). Genel anestezi altında hasta litotomi pozisyonuna alındıktan sonra hastaya 18 F üretral foley sonda yerleştirilir. Bu aşamada bağırsaklardaki distansiyonu azaltmak için hastalara mutlaka nazogastrik tüp takılmalıdır. Kollar adduksiyon pozisyonuna alınıp uygun bir şekilde ped ile desteklenir. Aynı şekilde bacaklar abduksiyonda olacak şekilde litotomi pozisyonuna alınır. Ayaklıklar hafifçe aşağı indirilir ve ayaklar pedlerle desteklenir. Uzun süre Trendelenburg pozisyonunda kalacağı için hasta-



Resim 2. Robotik radikal sistektomi operasyonunda hasta pozisyonu

nın omuzları mutlaka yastıklarla desteklenmelidir. Ön hazırlıklar tamamlandıktan sonra ameliyat masası 30° Trendelenburg pozisyonuna alınır (Resim 2).

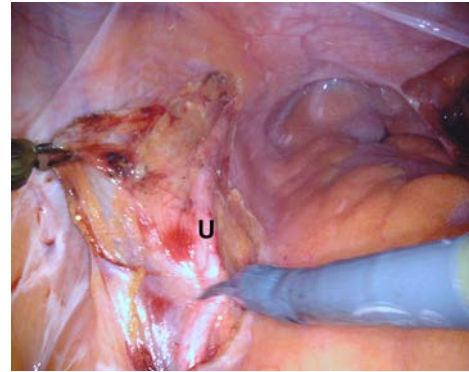
Uygun pozisyon verildikten sonra ameliyatın önemli basamaklarından biri olan port yerleştirilmesi aşamasına geçilir. Kliniğimizde başlangıçta Karolinska grubu (6) tarafından tanımlanan 6 port konfigürasyonu kullanılmakta iken son zamanlarda 5 port tekniği uygulanmaktadır. Kamera portu için umbilikusun yaklaşık 4-5 cm kadar üzerinden giriş yapılmaktadır. İlk port yerleştirilmeden önce hastanın daha önceden geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü yoksa Veress iğnesi ile giriş yapılmak-



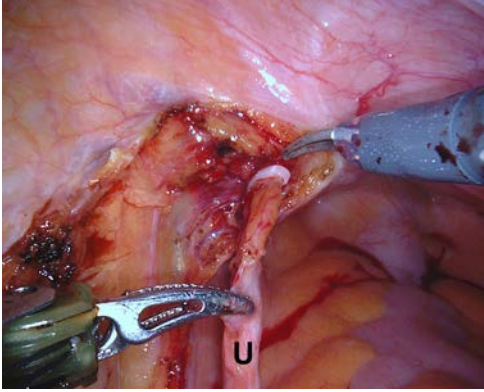
Resim 3. Kliniğimizde robotik radikal sistektomide kullanılan 5 port tekniği

ta aksi durumlarda ise açık Hasson tekniği uygulanmaktadır. Kamera portu yerleştirildikten sonra diğer trokarlar direkt görüş altında takılmaktadır. Bu aşamada intraperitoneal basıncın 15-18 mmHg arasında olması yeterlidir. Robotun kolları için umbilikusun simetrik olarak her iki tarafına rektus kasının lateralinde kalacak şekilde 2 adet 8 mm'lik trokar yerleştirilir. Üçüncü robot kolu için sol spina iliaka anterior superiorun hemen superior-medialine 15 mm'lik trokar yerleştirilir. Bu trokarın içine 8 mm'lik ek trokar yerleştirilerek robotik kol bu trokar vasıtasıyla kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu 15 mm trokar, ileal segmentin ayrılması ve anastomozu aşamasında stapler ilerletilmesi ve spesmen çıkarılması aşamalarında endobag yerleştirilmesinde kullanılır. Kliniğimizde son zamanlarda uygulanan 5 port tekniğinde tek asistan trokarı kullanılmakta ve bu trokar kamera trokarı ile sol taraftaki robotik trokar arasına yerleştirilmektedir (Resim 3). Karolinska tekniğinde ise çift asistan trokarı kullanılmakta ve bu trokarlar sağdaki robotik trokarın her iki yanına yerleştirilmektedir.

Genel anesteziye bağlı komplikasyonları azaltmak için intraperitoneal basınç portlar yerleştirildikten sonra 12 mm Hg'ye düşürülür. Bu düzeydeki pnömoperitoneum genellikle yeterli olmaktadır. İlk önce her iki üreter tanımlanır (Resim 4). Üreterler mesaneye giriş yerine kadar diseksiyon edilir (Resim 5). Ardından her iki üreter en distal uçta polimer ligasyon klipslerle klemlendikten



Resim 4. Sol üreterin diseksiyonu Açıklama. U: Üreter

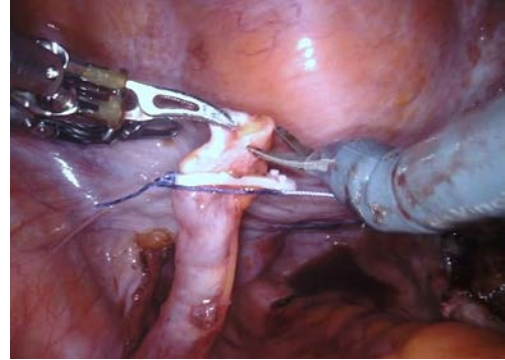


Resim 5. Sol üreterin mesane girişine kadar diseksiyonu. Açıklama. U: Üreter

sonra makas yardımıyla kesilir. Biz kliniğimizde her olguda rutin olarak distal üreter segmentini intraoperatif frozen incelemeye göndermekteyiz (Resim 6). Üreterlerin cerrahinin daha sonraki aşamalarında daha kolay tanımlanabilmesi ve Wallace anastomozu sırasında daha kolay pozisyone edilebilmesi amacıyla üreterlerin proksimal uçlarında sütürlü klips uygulanmaktadır.

Üreterleri serbestledikten sonra rektovezikal katlantının 1-2 cm süperiorundan peritoneal insizyon yapılarak seminal vezikül ve vas deferense ulaşılır. Ardından Denonvilliers fasyası açılarak diseksiyon planı prostat ile rektum arasında olacak şekilde ilerletilir. Diseksiyon için sinir koruyucu teknik yapıp yapılmamasına bakılmaksızın seminal veziküllerin uç kısmına kadar Ligasure® kullanılabilir. Eğer sinir koruyucu cerrahi yapılacaksa seminal veziküllerin uç kısmından itibaren diseksiyon dikkatli bir şekilde koter kullanmadan sadece polimer ligasyon klipsler kullanılarak yapılmalıdır. Eğer sinir korucu teknik yapılmayacaksa seminal veziküller diseke edilmeksizin daha geniş diseksiyon yapılabilir. Vaz deferensler Ligasure® yardımıyla kesilir ve lateral diseksiyona yine Ligasure® yardımıyla devam edilir.

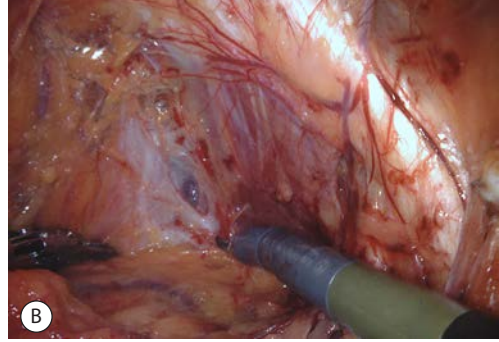
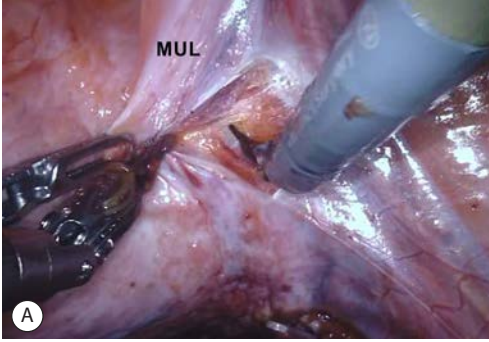
Bir sonraki aşamada her iki medial umbilikal ligamanın lateralinde olacak şekilde bilateral peritoneal insizyon yapılarak Retzius boşluğuna girilir (Resim 7). Endopelvik fasya her iki tarafta



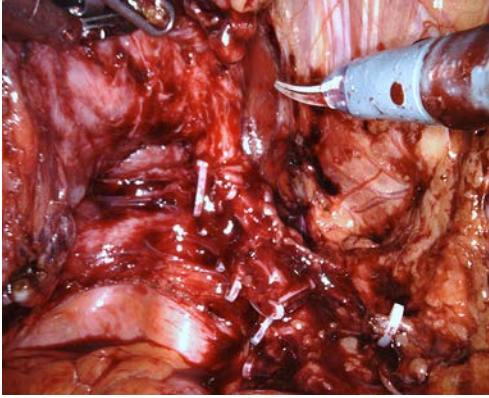
Resim 6. Sütürlü klipsle bağlanmış olan üreter ve frozen inceleme için üreter distal ucundan örnek alınması aşaması

görünene kadar keskin diseksiyona devam edilir. Bu aşamada önemli nokta; umbilikal ligamanların kesilmemesidir. Çünkü medial umbilikal ligamanların erken kesilmesi halinde mesane, operasyon süresince operasyon sahasına düşerek görüntüyü bozabilir. Bu aşamadan itibaren nörovasküler demetin ayrılması polimer ligasyon klipslerle yapılmalıdır. Kliniğimizde sinir koruyucu teknik uygularken olası nörovasküler demet hasarına sebebiyet vermemek için lateral pediküllerin tamamını polimer ligasyon klipsler ile kontrol altına almaktayız (Resim 8).

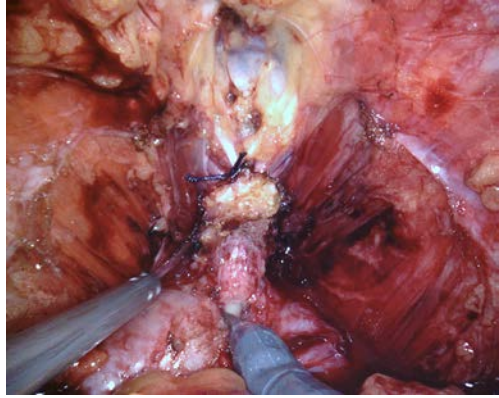
Mesane ve prostat rektum üzerinden kaldırıldıktan sonra medial umbilikal ligamanlar koter yardımıyla kesilir. Ardından retzius boşluğuna ulaşılır ve puboprostatik ligamanlar düşülür. Dorsal venöz kompleks sütürle bağlanarak kesilir (Resim 9). Üretra dikkatli bir şekilde diseke edilip anteriorndan açılır ve üretral foley sonda dışarı alınır (Resim 10). Bu aşamada kontinan diversiyon yapılacak hastalarda üretranın maksimum uzunlukta korunmasına dikkat etmek gerekir. Yine bu aşamada üretra insize edildikten sonra tümörün operasyon sahasına ekilmesini engellemek için üretral sondaya polimer ligasyon klips konulup ardından üretral sonda kesilir (Resim 11). Ardından üretra posteriorndan da kesilip tüm spesmen enblock halde 15 mm'lik trokardan yerleştirilen endobag içerisine konulur. Bu aşamada kliniğimizde tüm



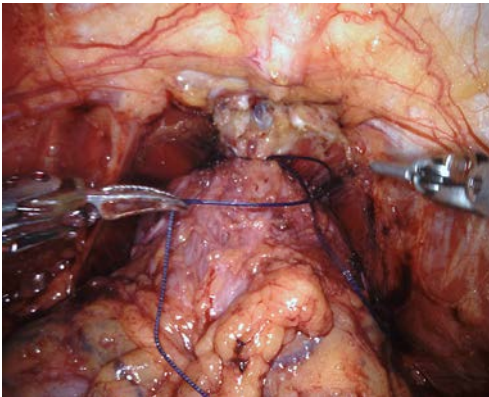
Resim 7. Medial umbilikal ligamanın lateralinde peritoneal insizyon aşaması (A) ve Medial umbilikal ligaman lateralinde endopelvik fasyaya kadar diseksiyon devam ettirilme aşaması (B). Açıklama. MUL: Medial Umbilikal Ligaman



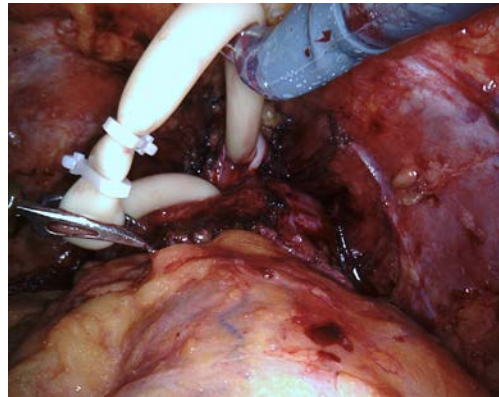
Resim 8. Sağ lateral pedikül ve sağ nörovasküler demetin diseksiyonu



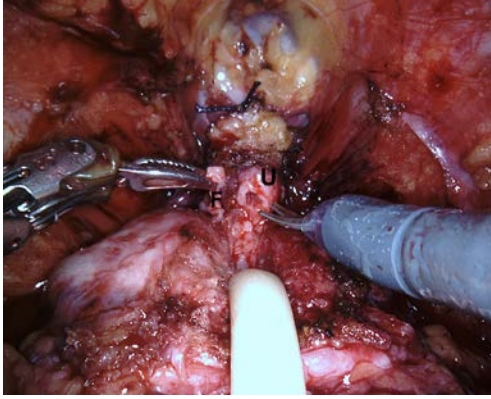
Resim 10. Üretranın anteriordan insizyonu



Resim 9. Dorsal venöz kompleksin sütürle kontrol altına alınması



Resim 11. Üretra insize edildikten sonra tümörün operasyon sahasına ekilmesini engellemek için üretral sondanın klipslenmesi



Resim 12. Üretradan frozen inceleme için örnek alınması Açıklama. F: Frozen inceleme için gönderilen üretra segmenti, U: Üretra

hastalarda rutin olarak üretradan frozen inceleme yapılmaktadır (Resim 12).

2. Kadın hastalarda robotik radikal sistektomi- Cerrahi teknik

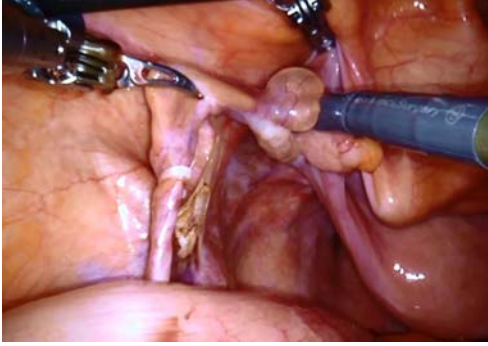
Kadın hastalarda RS yapılırken eş zamanlı olarak histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve anterior vajen duvarı rezeksiyonun da yapılması önerilmektedir (7). Ancak tümörün mesane dışında yayılmadığı lokal evreli ve seksüel olarak aktif genç yaşta kadın hastalarda jinekolojik organların korunduğu RS tekniği de uygulanabilmektedir.

Ameliyat öncesi hazırlık, hasta pozisyonu ve portların yerleşimi erkek hastalardaki gibidir. Üreterler iliak arter çaprazı seviyesinde bulunup diseke edilir. Genital organ koruyuculu RRS yaparken sakrouterine ligamana kadar overler, suspensuar over ligamanları ve sakrouterin ligamanlar korunarak diseksiyon yapılır. Üreterler mesaneye giriş yeri seviyesinde polimer ligasyon klipsler klemplenir ve kesilir. Her iki üreterin distal uçlarından frozen inceleme yapılır. Transvajinal olarak yerleştirilen uterin manipülatör veya tampon yardımıyla uterus dorsale doğru itilir. Bu aşamada mesane ve uterus arasındaki diseksiyon planlarını daha kolay ortaya çıkarmak için mesane 150 ml izotonik sıvı ile doldurulabilir.

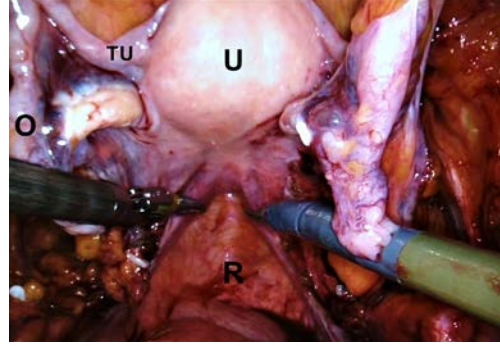
Mesane üçüncü robotik kol yardımıyla ventrale doğru çekilerek uterovezikal çıkmazda periton insizyonu yapılır. Diseksiyon mesane boynu distal seviyesinde kadar posterior mesane duvarı ve anterior vajen duvarı arasında distale doğru uzatılır. Bu aşamada mesane posterior pedikülleri her iki tarafta polimer endoklipsler ile klemplenerek ayrılır. Mesane posteriorunun diseksiyonu tamamlandıktan sonra anterior karın duvarında medial umbilikal ligamanların lateralinden periton insize edilir. Bu aşamada mesanenin cerrahi alana düşmesini engellemek için urakus kesilmeden korunur. Periton insizyonunun ardından diseksiyon her iki lateralde distale doğru uzatılarak endopelvik fasyaya ulaşılır. Daha sonra lateral mesane pedikülleri ortaya konulup Ligasure®, monopolar koter veya endoklipsler yardımıyla bağlanıp kesilir. Ardından urakus umbilikus düzeyinde monopolar koter kullanılarak kesilir ve diseksiyon retzius boşluğuna doğru uzatılır.

Retzius boşluğu diseke edilirken bu aşamada puboservikal ligamanlar korunur. Anterior vajinal duvar düzeyinde üretra lateralinde minimal diseksiyonlar yapılarak eksternal üretral sfinktere giden nörovasküler demetler korunur. Mesane boynu-üretra birleşim yeri seviyesinde posterior üretra ile anterior vajen duvarı arasındaki alan diseke edilir. Böylece mesane boynu-üretra birleşim yeri çepeçevre serbestlenmiş olur. Bu aşamadan sonra üretranın altından vasküler tape geçirilir. Bu vasküler tape robotun üçüncü kolu ile tutulup anteriora doğru gerilerek sabitlenir. Daha sonra mesane boşaltılır ve foley kateter çıkarılır. Tümör hücrelerinin cerrahi alana ve peritona ekimini engellemek için mesane boynu-üretra birleşim yeri kesilmeden önce 2/0 ipek sütür ile kapatılır veya üretra açıldıktan sonra üretral katetere polimer ligasyon klipsi konulabilir. Ardından mesane boynu-üretra birleşim yeri kesilerek çıkarılacak spesmen endobag içerisine konulur.

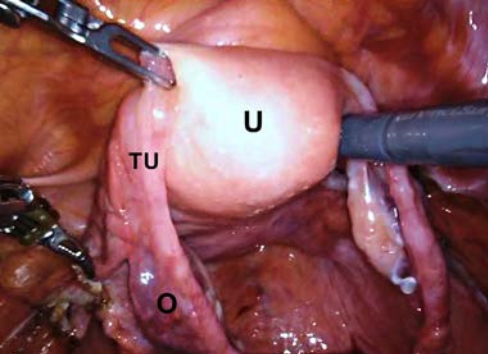
Eğer genital organlar korunmayacaksa overler, suspensuar over ligamanları ve sakrouterin ligamanların korunmasına gerek yoktur. Mesane diseksiyonuna başlamadan önce Round ligamanlar, suspensuar over ligamanları bağlanarak



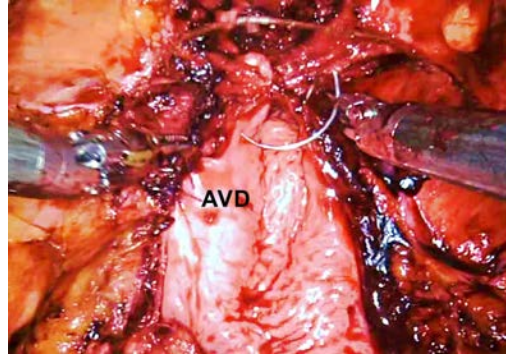
Resim 13. Overian damarların diseksiyonu ve ayrılması



Resim 15. Douglas çıkmağı. Açıklama. O: Over, TU: Tuba uterina, U: Uterus, R: Rectum



Resim 14. Kadın genital organlarının görüntüsü. Açıklama. O: Over, TU: Tuba uterina, U: Uterus



Resim 16. Anterior vajen duvarının kapatılması. Açıklama. AVD: Anterior vajinal duvar

kesilir (Resim 13 ve 14). Sonraki aşamada periton insizyonu genital organ koruyucu RRS'de olduğu gibi veziko-uterin birleşim yerinde değil de Douglas çıkmağından yapılır (Resim 15). Genital organların korunmadığı RRS'de diğer bir fark; anterior vajinal duvarın da spesmenle birlikte çıkarılmasıdır. Vajendeki açıklık spesmenin bu bölgeden çıkarılmasına imkân verdiği için spesmen çıkarmak için ayrı bir insizyona da gerek olmamaktadır. Anterior vajen duvarı hemen bu aşamada longitudinal veya transvers olarak emilebilen sütürler yardımıyla kapatılmalıdır (Resim 16).

Robotik radikal sistektomide perioperatif komplikasyonlar, operasyon sonrası onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar

Perioperatif komplikasyonlar

Beklenildiği üzere diğer tüm minimal invaziv cerrahilerdeki gibi RRS operasyonunda da ARS'ye göre daha az postoperatif ağrı (8), daha az ileus riski (8) daha az intraoperatif kan kaybı (8-13) ve daha kısa bir hospitalizasyon süresi (8, 10, 14) söz konusudur. Ancak RRS'de operasyon süresi ARS'ye göre daha uzundur (9, 12, 14-18). Fakat unutul-

TABLO 1. Açık ve robotik radikal sistektomi hastalarının perioperatif ve postoperatif sonuçlarının karşılaştırıldığı güncel çalışmalar (19)

Çalışma	Karşılaştırılan parametreler	ARS	RRS	p değeri
Nix ve ark. (8)	Operasyon süresi (Saat)	3.52	4.2	<0.0001
	Kan kaybı (ml)	575	258	<0.0001
	Hastanede kalış süresi (gün)	6	5.1	0.23
	Barsak hareketlerine kadar geçen zaman(Gün)	4.3	3.2	0.0008
	Analjezik gereksinimi (mg)	147	89	0.0044
	Komplikasyon oranı (%)	50	33	0.27
Wang ve ark. (9)	Operasyon süresi (dk)	300	390	0.03
	Kan kaybı (ml)	750	400	0.002
	Hastanede kalış süresi (gün)	8	5	0.007
	Kan trasfüzyon gereksinimi (ünite)	2	0.5	0.007
	Komplikasyon oranı (%)	24	21	0.3
Ng ve ark. (10)	Operasyon süresi (Saat)	5.9	6.2	0.29
	Kan kaybı (ml)	1172	460	<0.0001
	Hastanede kalış süresi (gün)	8	5.5	<0.0001
	Post-op 30 gün komplikasyon oranı (%)	58.7	41	0.04
	Post-op 90 gün komplikasyon oranı (%)	61	48	0.07
Atmaca ve ark. (11)	Operasyon süresi (Saat)	9.2	9.7	0.15
	Kan kaybı (ml)	1314	412	<0.0001
	Hastanede kalış süresi (Gün)	18.8	17.4	0.54
	Komplikasyon oranı (%) ¹	-	-	FY
Bochner ve ark. (12)	Operasyon süresi (dk)	329	456	<0.0001
	Kan kaybı (ml)	676	516	0.027
	Hastanede kalış süresi (gün)	8	8	0.5
	İntraoperative komplikasyon oranı (%)	5.2	5	>0.9
Parekh ve ark. (13)	Operasyon süresi (dk)	285	300	0.32
	Kan kaybı (ml)	800	400	0.003
	Kan trasfüzyon gereksinimi (ünite)	2	0	0.4
	Hastanede kalış süresi (gün)	6	6	0.28
	Clavien grade 2 ve üzeri komplikasyon oranı (%)	25	25	0.5
Gandaglia ve ark. (14)	Operasyon süresi (dk)	185	330	<0.0001
	Kan kaybı (ml)	300	300	0.4
	Hastanede kalış süresi (gün)	20	13	<0.0001
	Komplikasyon oranı (%)	44.3	60.1	0.01
Styn ve ark. (18)	Operasyon süresi (dk)	349	454	<0.0001
	Kan kaybı (ml)	475	350	0.2
	Hastanede kalış süresi (gün)	10.2	9.5	0.36
	Komplikasyon (n)	136	71	0.77

ARS, Açık radikal sistektomi; RRS, Robotik radikal sistektomi

¹Komplikasyon oranları (0-30 gün, 30-90 gün, Minör veya majör vb.) ayrıntılı olarak verildiği için tabloya alınmamıştır. Her iki grup arasında fark yoktur.

FY: Fark yok

mamalıdır ki; kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi doğrudan sistektomi ile ilgili iken, operasyon süresi ve hastanede kalış süresi ameliyat sırasında yapılan lenfadenektominin genişliği ve diversiyon yöntemine de bağlıdır (19). ARS ve RRS'nin karşı-

laştırıldığı çalışmalar Tablo 1'de ayrıntıları ile ele alınmıştır.

Komplikasyonlar açısından ARS ile RRS'yi karşılaştıran birçok çalışmada her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın saptanmadığı

belirtilmiştir (8, 9, 11-13, 17). Aksine RRS yapılan hastalardaki komplikasyon oranlarının ARS'ye göre daha az olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (10, 18, 20). Ng ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada 104 ARS hastası ile 83 RRS hastası karşılaştırılmıştır (10). Bu çalışmada komplikasyonlar, operasyon sonrası ilk 30 gün içinde ve operasyon sonrası 90 gün içinde gerçekleşen komplikasyonlar olmak üzere iki ayrı dönemde değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre ilk 30 günde ARS hastalarında komplikasyon oranları %59 iken, RRS hastalarında bu oran %41 olarak raporlanmıştır ($p=0.04$). Öte yandan major komplikasyon (Clavien sistemine göre derece 3 ve üzeri komplikasyonlar) oranlarının da ARS grubunda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (%30'a karşı %10, $p=0.007$). Ancak operasyon sonrası 90 günlük dönemde komplikasyon oranı ARS yapılan hastalarda daha yüksek olmasına karşın bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır (ARS hastalarında %62, RRS hastalarında %48, $p=0.07$). Operasyon sonrası 90 günlük dönemde major komplikasyon oranları yine ARS grubunda daha yüksektir (%31'e karşı %17, $p=0.03$). Bir başka çalışmada ise ARS ve RRS hastaları hastaneye yeniden yatış oranları açısından karşılaştırılmış ve her iki yöntem arasında hastaneye yeniden yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık (RRS grubunda %28, ARS grubunda %20, $p=0.25$) izlenmemiştir (18). Güncel bir çalışmada ARS ve RRS hastaları acil servise yeniden başvuru ve hastaneye yeniden yatış açısından karşılaştırılmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (21).

Robotik RS'nin ARS'ye göre belki de en büyük dezavantajı yüksek maliyetidir. Leow ve arkadaşlarının yayınladığı raporda RRS yapılan hastalarda operasyon başına maliyet 6041\$ iken, ARS yapılan hastalarda ise 3638\$ idi ($p<0.001$) (21). Bu çalışmayı destekler nitelikte olan başka bir çalışmada ise ARS'nin RRS'den ortalama 3797\$ daha az maliyetli olduğu belirtilmiştir (22). Robotik cerrahide kullanılan ekipmanların yüksek maliyeti dışında operasyon başına düşen fiyatı artıran en önemli faktörler hastanede kalış süresi, kan ürünlerinin transfüzyonu, oluşan komplikasyonlar, hastaların

yeniden hastaneye yatışı ve operasyonun süresidir (23). ARS ve RRS cerrahilerinin maliyetlerinin ayrı ayrı karşılaştırıldığı çalışmada oldukça ilginç sonuçlar raporlanmıştır (24). Bu çalışmanın sonuçlarına göre operasyon başına düşen toplam maliyet ARS yapılan hastalara göre RRS yapılan hastalarda %38 daha ucuz olduğu ancak sadece operasyon süresi, cerrahi ekipmanlar ve peroperatif hasta bakımı maliyetleri ele alındığında RRS'nin %16 daha yüksek maliyetli olduğu belirtilmiştir (24). Aynı çalışmada hastaneye yatış süresi, yatış süresince kullanılan ilaçlar, kan transfüzyonu, komplikasyonların yönetimi ve taburculuk sonrası tekrar hastaneye yatış maliyetleri göz önüne alındığında RRS'nin ARS'ye göre ortalama %60 daha az maliyetli olduğu belirtilmiştir (24).

Onkolojik sonuçlar

Radikal sistektominin patolojik spesmenlerinde cerrahi sınır pozitifliği (CSP) olması hastalığa özgü sağ kalımı (HÖS) olumsuz yönde etkiler. Oldukça geniş hasta sayısına sahip bir ARS serisinde (1589 hasta) CSP olan ve olmayan hastalar HÖS açısından karşılaştırıldığında; cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda 5 yıllık HÖS'in istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (%32'ye karşı %72, $p<0.001$) (25). Güncel bir RRS serisinde ise RRS yapılan 702 hastada CSP oranının %8 olduğu raporlanmıştır (26). ARS ve RRS yapılan hastaların CSP oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur (9, 10, 26). Ng ve arkadaşlarının (10) yayınladığı çalışmada ARS yapılan hastalarda CSP oranı %8.7 iken bu oranın RRS hastalarında %7.2 olduğu belirtilmiştir ($p=0.77$). Wang ve arkadaşları (9) tarafından yayınlanan ve ARS ile RRS hastalarının CSP oranları açısından karşılaştırıldığı prospektif çalışmada; ARS hastalarında CSP oranının %14 olduğu, buna karşılık RRS hastalarında bu oranın %6 olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p=0.2$) bildirilmiştir. Her iki yöntemin CSP oranlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ARS ve RRS hastalarında CSP oranının sırasıyla %13 ve %6 olduğu belirtilmiştir (27). Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak rekürens ve metastaz lokalizasyonları ayrı

TABLO 2. Açık ve robotik radikal sistektomi hastalarında cerrahi sınır pozitiflik oranlarının karşılaştırıldığı güncel çalışmalar (19)

Çalışma	ARS	RRS	p değeri
Wang ve ark. (9)	%14	%6	0.2
Ng ve ark. (10)	%8.7	%7.2	0.77
Bochner ve ark.(12)	%4.8	%3.6	0.7
Parekh ve ark. (13) (1)	%5	%5	0.5
Nguyen ve ark. (27)	%13	%6	- ¹

ARS, Açık radikal sistektomi; RRS, Robotik radikal sistektomi
¹Çalışmada p değeri verilmemiştir

ayrı karşılaştırılmıştır (27). Bu çalışmanın sonuçlarına göre ARS ve RRS uzak metastaz/ rekürrens oranları açısından benzer olmasına karşın, ekstrapelvik lenf nodu rekürrensi (RRS grubunda %23, ARS grubunda %15) ve peritoneal karsinomatozis (RRS grubunda %23, ARS grubunda %8) oranlarının RRS grubunda daha yüksek oranlarda olduğu raporlanmıştır (27). Peritoneal karsinomatozis oranlarının RRS grubunda daha yüksek olmasının sebebinin RRS sırasında operasyon sahasına tümör hücrelerinin dökülmesi olabileceğini akla getirmektedir. Biz kliniğimizde bu riski mümkün mertebe engellemek için bu bölümün "cerrahi teknik" kısmında da belirtildiği gibi anterior üretra kesilir kesilmez üretral folay sondayı polimer ligasyon klipsi ile klemplemektedir. Bu sayede foley sondanın balonunun boşalmasına fırsat vermeyerek mesane içeriği operasyon sahasına dökülmesini engellemektedir (19). Ancak yakın zamanda yayımlanan Uluslararası Robotik Sistektomi Konsorsiyumu'nun çalışmasında peritoneal karsinomatozis oranı %1 olarak bildirilmiştir (29). Sonuç olarak ARS ve RRS arasında rekürrens paternleri ve CSP oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı söylenebilir. RRS ile ARS hastalarında CSP oranlarını karşılaştıran güncel çalışmalar Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Robotik radikal sistektomi serilerinde rekürrens oranları, HÖS ve genel sağkalım (GS) oranlarının değerlendirilmesi oldukça güçtür. Çünkü bu çalışmaların çoğu oldukça yeni çalışmalardır ve bu çalışmalardaki hastaların takip süresi yeterli uzunlukta değildir. Raza ve arkadaşları (26), ortan-

ca takip süresinin 73 ay olduğu 99 RRS hastasının verilerinin incelendiği çalışmalarında; 5 yıllık rekürrensiz sağkalım (RSK), HÖS ve GS oranlarının sırasıyla %53, %68 ve %42 olduğunu bildirmişlerdir. ARS serilerinde 5 yıllık RSK oranı %68, HÖS oranı %71 ve GS oranı %71'dir (25). Bu oranlar incelendiğinde aslında RRS yapılan hastalar ile ARS yapılan hastalarda RSK ve HÖS oranlarının benzer olduğu söylenebilir. Öte yandan 18 çalışmanın sonuçlarının incelendiği bir derlemede ARS ve minimal invaziv yöntemlerle (LRS ve RRS) yapılan RS hastalarında RSK oranları değerlendirilmiştir (28). Çalışmanın sonuçlarına göre LRS serilerinde birinci ve ikinci yıl arasında RSK oranları %83-85 oranında iken, ikinci ve üçüncü yıllar arasında bu oran %60 ile %77 arasındadır. Robotik RS serilerinde ise birinci ve ikinci yıl arasında RSK oranları %86 ile %91 arasında olduğu raporlanmıştır. Geniş ARS serilerinde ise 5 ve 10 yıllık RSK oranları sırasıyla %62-68 ile %50-60 arasında değişmektedir. Bu veriler ışığında minimal invaziv tekniklerle yapılan RS ile ARS arasında RSK açısından kısa dönem takiplerde bir fark olmadığı sonucu çıkmaktadır. Daha önce de vurguladığımız gibi RRS serilerinde takip süresinin kısa olması nedeniyle uzun dönem RSK sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmaların sayısı oldukça azdır. Oldukça güncel olan bir çalışmada ARS ve RRS hastaları 5 yıllık RSK oranları açısından karşılaştırılmıştır (14). Bu çalışmanın sonuçlarına göre ARS hastalarında 5 yıllık RSK oranının %57, RRS hastalarında ise %54 olduğu ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı belirtilmiştir (p=0.3) (14).

Yakın zamanda Uluslararası Robotik Sistektomi Konsorsiyumu tarafından 1894 hastanın hastalık nüksü ve erken nüks verileri raporlanmıştır (29). Bu çok merkezli çalışmada RRS sonrası 3 ay içindeki nüksler erken nüks olarak kabul edilmiştir. Tüm hastaların %22'sinde hastalık nüksü, %16'sında uzak metastaz, %11'inde lokal rekürrens, %1'inde peritoneal karsinomatozis ve %0.4'ünde port yerinde lokal rekürrens geliştiği izlenmiştir. Erken nüks gelişim oranı ise %5 olarak raporlanmıştır. Çalışmada erken nüks gelişen hastalarda HÖS ve GS oranının daha sonraki dönemlerde nüks gelişen hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir.

Fonksiyonel sonuçlar

Açık radikal sistektomi ile RRS hastaları arasında üriner inkontinans oranlarını karşılaştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. ARS serilerinde gündüz ve gece kontinans oranları sırasıyla %87-100 ve %70-95 oranları arasında bildirilmektedir (30). Güncel RRS serilerinde ise gündüz kontinans oranları %48 ile %100 arasında değişirken gece kontinans oranları %11 ile %100 arasında değişmektedir (23). Oldukça güncel olan bir çalışmada; RRS ve ortotopik yeni mesane yapılan 28 hasta ile ARS ve ortotopik yeni mesane yapılan 79 hasta kontinans oranları açısından karşılaştırılmıştır (31). Bu çalışmada "hiç ped kullanmama" komplet kontinans kriteri olarak kabul edilmiştir. Ortanca takip süresinin 9 ay olduğu çalışmada RRS grubunda tam kontinans oranı %17 iken, ARS grubunda bu oran %19 olarak raporlanmıştır ($p=0.1$). Ayrıca 24 saat süresince kullanılan ped sayısı her iki grupta benzer iken, gündüz kuru kalma oranının RRS grubunda daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca temiz aralıklı kateterizasyon gereksinim oranları RRS grubunda %10.7 iken, ARS grubunda ise bu oran %6.3 olarak raporlanmıştır.

Satkunasivam ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların yaşam kalitesi objektif formlar aracılığıyla karşılaştırılmış; RRS ve ARS uygulanan hastalar arasında hastaların yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (31). Khan ve arkadaşlarının çalışmasında ise ARS, RRS ve LRS hayat kalitesi açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre her 3 grup arasında hayat kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (15).

B. ROBOTİK RADİKAL SİSTEKTOMİDE LENF NODU DİSEKSİYONU

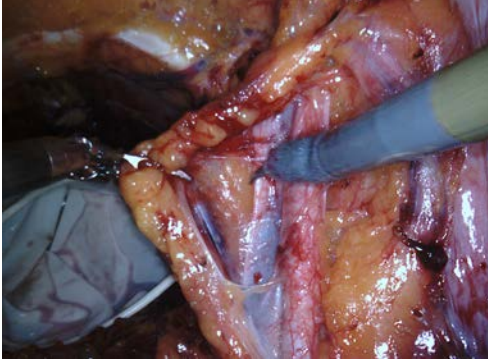
Lenf nodu diseksiyonunun önemi

Radikal sistektomi (RS) operasyonun en önemli aşamalarından biri lenf nodu diseksiyonu aşamasıdır. Pelvik lenf nodu diseksiyonu tüm tümör depozitlerinin temizlenerek daha iyi sağ kalım sonuçlarına ulaşmanın yanında daha doğru evre-

leme yapılmasına da katkı sağlamaktadır (32). Bilişildiği üzere RS yapılan hastaların yaklaşık dörtte birinde lenf nodu pozitifliği saptanmaktadır (33). Metastatik kas invaziv mesane tümörlü hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında hastaların %92'sinde bölgesel lenf nodları, %72'sinde retroperitoneal ve %35'inde abdominal lenf nodlarında metastaz olduğu gösterilmiştir (34).

Lenfadenektominin sınırları hakkında hala fikir birliği yoktur. Bugün için RS sırasında yapılan lenfadenektomi standart, extended (genişletilmiş) ve süper-extended (aşırı genişletilmiş) olarak yapılmaktadır. Standart lenfadenektomide sınırlar; kranialde üreterlerin common iliak arterleri çaprazladığı yer, medialde internal iliak arter, kaudalde Cloquet lenf nodu ve lateralde genitofemoral sinirden oluşturmaktadır (35). Standart lenfadenektomide obturator fossadaki ve eksternal iliak lenf nodları çıkarılmaktadır. Genişletilmiş lenfadenektominin sınırlarını ise lateralde genitofemoral sinir, kaudalde Cloquet lenf nodu, medialde nörovasküler demet, kranialde ise aortik bifurkasyon oluşturmaktadır (35). Genişletilmiş lenfadenektomide; standart lenfadenektomide çıkarılan lenf nodlarına ek olarak internal iliak arter, common iliak, presakral ve Marcille üçgenindeki lenf nodları da çıkarılmaktadır (35,36). Süpergenişletilmiş lenfadenektomide ise sınır kranialde inferior mezenterik artere kadar uzanmaktadır (35).

Yapılan çalışmalarda genişletilmiş ve süpergenişletilmiş lenfadenektomi yapılan hastaların benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (37, 38). Ancak standart lenfadenektomi yapılan hastaların hem genişletilmiş hem de süpergenişletilmiş lenfadenektomi yapılan hastalara göre sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (39). Lenfadenektomide ki diğer önemli faktörlerden biri çıkarılan lenf nodu sayısıdır. Çıkarılması gereken en az lenf nodu sayısı hakkında randomize kontrollü çalışma olmasa da; çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağ kalım sonuçlarının daha iyi olduğu kabul edilmektedir (40). ARS ve RRS arasında onkolojik sonuçları karşılaştırırken mutlaka çıkarılan lenf nodu sayısı da değerlendirilmelidir. Prospektif bir çalışmada, Nix ve arkadaşları (8) RRS sırasında çıkarılan lenf nodu



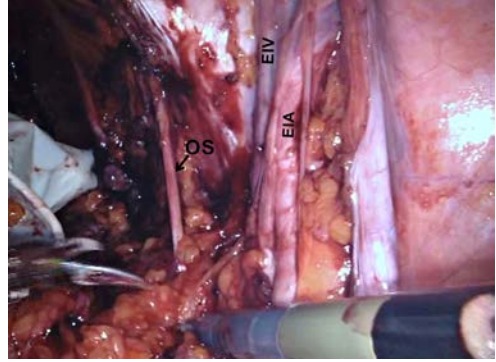
Resim 17. Eksternal iliak lenf nodlarının diseksiyonu

sayısının ARS'de çıkarıldandan az olmadığını belirtmiştir (RRS sırasında ortalama 17.8 lenf nodu çıkarılırken, ARS de ortalama 19.1 lenf nodu çıkarılır, $p=0.52$). Yuh ve arkadaşları (41) tarafından yayımlanan sistematik derlemede; RRS sırasında çıkarılan ortalama lenf nodu sayısının 19 (minimum:3, maksimum:55) olduğu, buna karşılık ARS'de bu sayının 18 olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre RRS sırasında yapılan lenfadenektominin en az ARS sırasında yapılan lenfadenektomi kadar güvenli ve başarılı olduğu söylenebilir. Bugün için lenfadenektomide önerilen kriterler; en az 10 adet lenf nodu çıkarılması (42) ve lenfadenektominin en az genişletilmiş tarzda olarak yapılmasıdır (39).

Cerrahi teknik

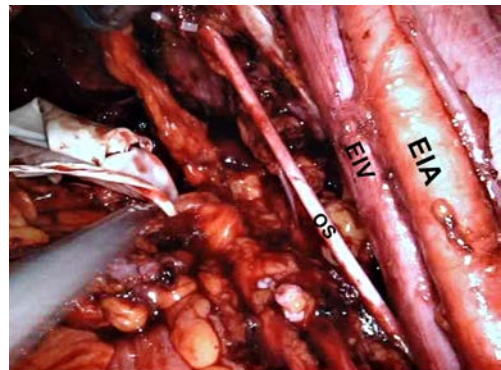
Pelvik lenfadenektomi, radikal sistektomi tamamlandıktan sonra yapılmaktadır. Bunun sebebi; mesane çıkarıldıktan sonra pelviste oluşan oldukça geniş görüş olanağıdır. Hasta hazırlığı, hasta pozisyonu ve portların yerleştirilmesi daha önceki bölümde anlatıldığı için burada anlatılmayacaktır.

Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu bir dizi sistematik diseksiyondan oluşmaktadır. Kliniğimizde genellikle lenfadenektomiye ilk olarak eksternal iliak lenf nodlarından başlamaktayız (Resim 17). Bunun için ilk olarak eksternal iliak damarlar tanımlanır. Bu damarların üzeri tamamen boşal-

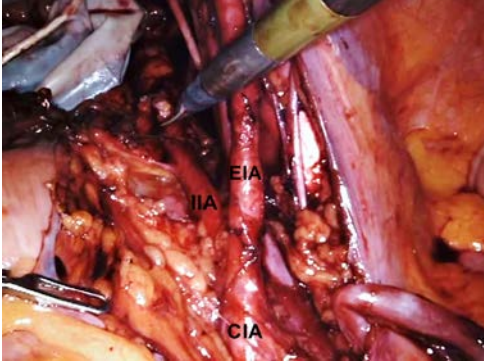


Resim 18. Eksternal iliak damarlar ve obturator lenf nodlarının diseksiyonu. Açıklama. EIA: Eksternal iliak arter, EIV: Eksternal iliak ven, OS: Obturator sinir

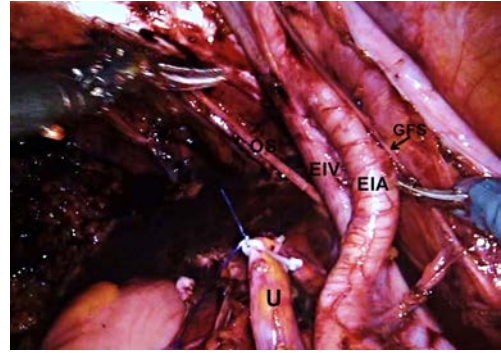
tıldıktan sonra diseksiyon kaudale doğru yani Clouquet lenf noduna doğru ilerletilir (Resim 17 ve 18). Clouquet lenf nodlarından tekrar kraniale doğru dönülür. Bu aşamada obturator sinir, olası sinir hasarını engellemek için mutlaka tanımlanmalıdır. Obturator sinir etrafındaki lenf nodları da tamamen eksize edilir (Resim 18). Obturator ve eksternal iliak lenf nodlarının diseksiyonu tamamlandıktan sonra Marcille üçgenindeki (psoas kas, eksternal iliak damarlar ve obturator sinir arasında



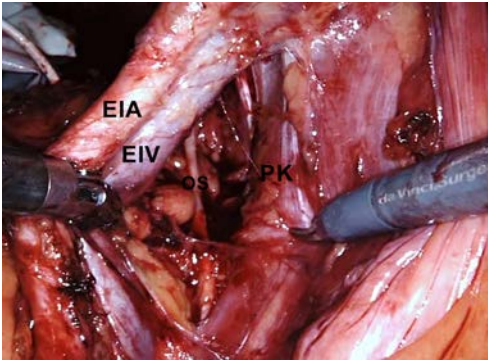
Resim 19. Lenfadenektomi sonrası eksternal iliak damarların ve obturator sinirin görüntüsü. Açıklama. EIA: Eksternal iliak arter, EIV: Eksternal iliak ven, OS: Obturator sinir



Resim 21. Aort bifurkasyonu ve her iki common iliak arterler. Açıklama. AB: Aort bifurkasyonu, CIA: Common iliak arter



Resim 23. Lenfadenektomi tamamlandıktan sonra nöro-vasküler yapıların görüntüsü. Açıklama. EIA: Eksternal iliak arter, EIV: Eksternal iliak ven, GFS: Genitofemoral sinir, OS: Obturator sinir, PK: Psoas kası, U: Üreter



Resim 22. Marcille üçgeni. Açıklama. EIA: Eksternal iliak arter, EIV: Eksternal iliak ven, OS: Obturator sinir, PK: Psoas kası

kalan alan), internal iliak, common iliak damarlar etrafındaki ve presakral alandaki lenf nodları da eksizye edilir (Resim 19, 20, 21 ve 22). Lenfadenektomi tamamlandıktan sonra da mutlaka intraabdominal basıncın düşürülerek yüksek basınç altında iken gözlenemeyen kanamaların kontrolü yapılmalıdır (Resim 23).

Lenf nodu sırasında dikkat edilecek noktalar

Radikal sistektomide geniş lenfadenektomi yapıldığı için bu hastalarda lenfosel veya lenfatik

ödem gelişim oranları yüksektir. Biz kliniğimizde bu riski azaltmak için diseksiyon sırasında koter ve endoklipsler kullanmaktayız. Lenfatik yapıları klipsler yerleştirilirken vasküler yapıların hasarlanmamasına dikkat edilmelidir. Presakral lenf nodları diseke edilirken bu alanda yerleşen damar yapılarının oldukça küçük ve frajil olduğu unutulmamalıdır. Bu bölgede gerçekleşen vasküler yapıların istenmeyen hasarlanması kontrolü güç kanamalara sebep olabilir. Bunu engellemek için bu bölgede diseksiyon oldukça dikkatli yapılmalı ve karşımıza çıkabilecek küçük vasküler yapılar bipolar koter ve klipsler yardımıyla kontrol altına alınmalıdır. Diseksiyon sırasında arterlerin altına gizlenmiş ve kollabe olmuş ve bu nedenle çevre dokulardan ayrılması oldukça güç olan iliak ve hipogastrik venlere de zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Bunlar koyu renkte oldukları için çoğu zaman çevrede bulunan konnektif doku ile karışır. Ayrıca kollabe venlerin oldukça çabuk yırtılabilme özelliğine sahip olduğu unutulmamalıdır.

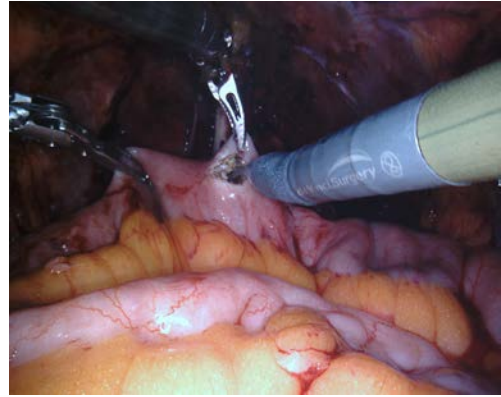
C. ÜRİNER DİVERSİYONLAR

Radikal sistektominin üçüncü ve son aşaması üriner diversiyondur ve lenfadenektomi tamamlandıktan sonra yapılır. Bugün için literatürde ta-

nımlanmış en sık uygulanan diversiyon yöntemleri; abdominal diversiyon (üretrokutaneostomi, ileal veya kolonik konduit vb.), üretral diversiyon (ortotopik yeni mesane) ve rektosigmoid diversiyonlardır. Üriner diversiyon tipine karar verirken; hastanın yaşı ve komorbidite durumu, hastalığın evresi, görüntüleme yöntemlerinde lenf nodu varlığı, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, beklenen sağ kalım süresi, nörolojik veya psikiyatrik hastalıkların mevcudiyeti, mesane boyunda veya üretrada tümör olması gibi özellikler dikkate alınmalıdır (43). Bu özelliklere ek olarak hastalara diversiyon yöntemleri ve bu yöntemlerin olası uzun dönem komplikasyonları hakkında bilgi vererek diversiyon yöntemi seçiminde hastaların tercihini de dikkate almak gerekmektedir. Biz kliniğimizde hastalarımıza genellikle inkontinan diversiyon yöntemi olarak intrakorporeal ileal konduit ve kontinan diversiyon yöntemi olarak intrakorporeal studer diversiyon yöntemlerini uygulamaktayız.

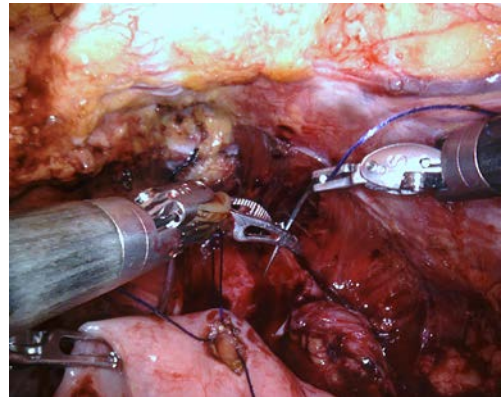
1. İntrakorporeal ortotopik yeni mesane oluşturulması: Studer tekniği

Radikal sistektomi ve lenfadenektomi tamamlandıktan sonra üretroileal anastomoz için ileumun yaklaştırılmasında zorluk söz konusu olduğunda masanın pozisyonu 30° Trendelenburg pozisyonundan 10-15° pozisyonuna getirilir. Eğer anastomoz rahatlıkla yapılabilirse pozisyon değişikliğine başvurmadan operasyon 30° Trendelenburg pozisyonunda tamamlanabilir. İhtiyaç halinde hem 0° hem 30° optik kameralar hazırda bulunmalıdır. Yeni mesanenin oluşturulacağı ileum segmentinin uzunluğunu ölçmek için hazırlanan 20 cm uzunluğundaki vasküler tape asistan portundan periton boşluğuna doğru ilerletilir. İleoçekal bileşke tanımlandıktan sonra vasküler tape yardımı ile ileoçekal bileşkenin 20 cm proksimali ölçülür. Bu ileum kısmı vitamin B12 emiliminin en yoğun olduğu bağırsak kısmıdır. Uzun dönem metabolik komplikasyonları azaltmak için bu kısım anastomozda kullanılmamalıdır. Bu kısımdan itibaren 10-15 cm daha ilerlenerek (ileoçekal valv-

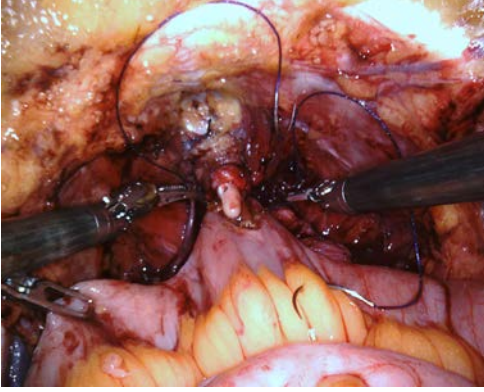


Resim 24. Üretra ve ileal segment arasındaki anastomoz için ileum segmentinde açıklık oluşturma

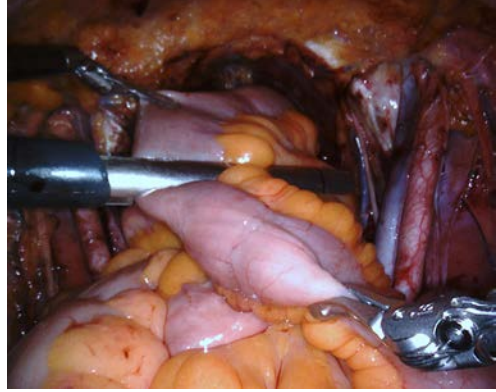
den 30-35 cm mesafe) ileumun antimezenterik kenarına yaklaşık 1 cm'lik insizyon yapılır (Resim 24). Burası üretroileal anastomoz kısmına karşılık gelecek olan yerdir. Ardından çift iğneli 2/0 veya 3/0 emilebilir çentikli suture (örneğin 3/0 çift iğneli Stratafix™ Spiral PGA-PCL, ETHICON) kullanılarak üretra ve ileal segment anastomozu yapılır (Resim 25, 26 ve 27). Bu anastomozda gerginlik olması halinde bazı manevralar uygulanabilir. Bunun için üretradan ileal segmente doğru ilerletilen bir foley sondanın balonu şişirilip hafif traksiyona alınabilir veya ileum segmentin mezenterine transvers yüzeysel insizyonlar yapılabilir. İleum üretraya dikildikten sonra U şeklini alacaktır. Batın sol ta-



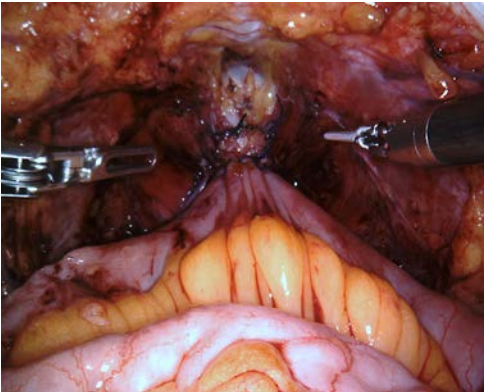
Resim 25. Van Velthoven tekniği ile üretra-ileal segment anastomozunun yapılması



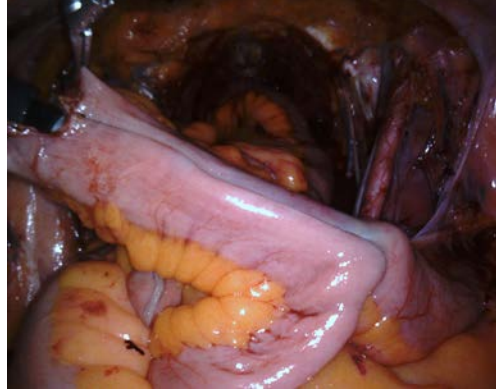
Resim 26. Van Velthoven tekniği ile üretra-ileal segment anastomozunun yapılması



Resim 28. Studer diversiyon için kullanılacak olan ileal segmentin stapler ile ayrılması

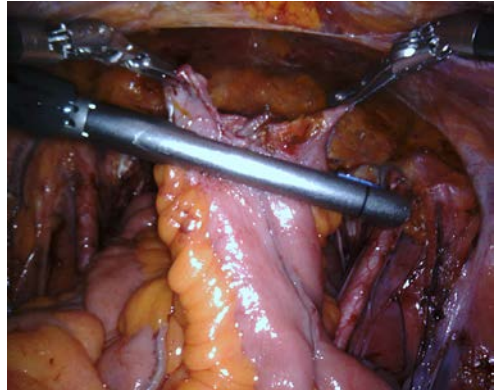


Resim 27. Üretra ve ileal segment anastomozunun tamamlandıktan sonraki görüntüsü



Resim 29. Proksimal ve distal ileum segmentlerinin yan-yanaya anastomozu

rafındaki 15 mm'lik trokardan 60 mm'lik laparoskopik stapler karın boşluğuna ilerletilir. Bu stapler üreto-ileal anastomozun 40 cm proksimali ve 10-15 cm lik distaline konularak 50-55 cm'lik ileal segment elde edilir (Resim 28). İleumun devamlılığını sağlamak üzere ileal segment ayrıldıktan sonra geriye kalan proksimal ve distal uçlar birlikte tutulur. Her iki ileum uçlarında bulunan Stapler hatlarının antimezenterik uçları makas yardımıyla kesilir ve 60 mm'lik laparoskopik barsak stapleri kullanılarak yan yana anastomoz edilir (Resim 29). Kalan açıklık ikinci bir stapler yardımıyla kapatılarak ileumun devamlılığı sağlanır (Resim 30).



Resim 30. İleum anastomozunun tamamlanması

İleal segment detübularizasyonu için üretra anastomozunun sağ tarafında kalan 10-15 cm'lik bağırsak segmentinin antimezenterik sınırı makas yardımıyla boylu boyunca kesilir (Resim 31). Üretra anastomozunun sol tarafında kalan 40 cm'lik segmentin ise proksimal 10 cm'i studer poşun bacası (afferent loop) olmak üzere tubularize bırakılıp geri kalan kısım detübularize edilir. Yeni oluşturulacak olan mesanenin önce posterior duvarı kapatılır (Resim 32). Ardından anterior duvar asimetrik olarak kapatılır (Resim 33).

Kliniğimizde üreteroileal anastomoz için Wallace tekniğini kullanmaktayız (44). Sol üreter sigmo-

id mezenterinin posteriorundan sağ tarafa alınır (Resim 34). Ardından her iki üreterin 2 cm'lik distal kısmı ortak üreter kanalını oluşturmak üzere insize edilip spatüle edilir (Resim 35). Spatülasyon sonrası her iki üreterin medial kenarları 4/0 monocryl sütür kullanılarak yan yana sütüre edilir (Resim 36 ve 37). Ardından afferent proksimal segmentin ucundaki stappler hattı makas yardımıyla eksize edilir (Resim 38). Suprapubik bölgeden iki adet single J stent abdominal boşluğa ilerletilir. Her iki single J stent oluşturulacak olan yeni mesanenin afferent loop kısmından geçirilir (Resim 39). Bu single J stentler sol ve sağ üreter lümenlerine renal pelvise ulaşacak



Resim 31. Alınan ileal segment detübularizasyonu için antimezenterik sınırdan makas yardımıyla boylu boyunca kesilmesi



Resim 33. Studer diversiyonda anterior duvarın rekonstrüksiyonu



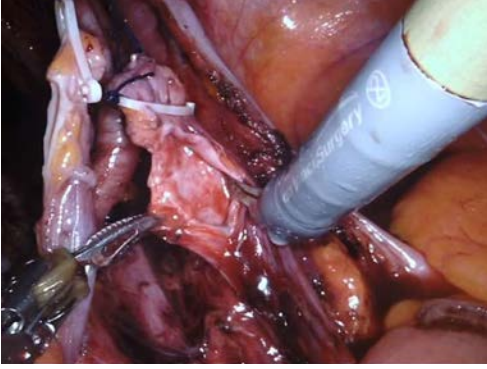
Resim 32. Studer diversiyonda posterior duvarın rekonstrüksiyonu



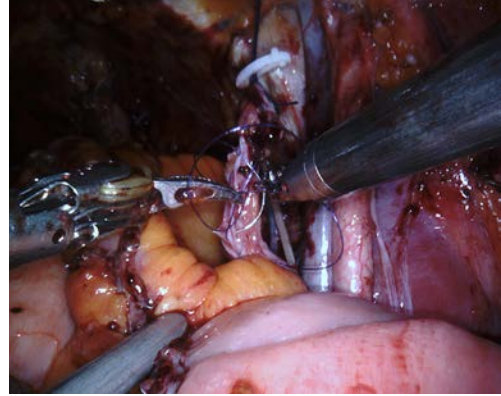
Resim 34. Sol üreterin sigmoid kolonun altından karşı tarafa alınması

şekilde gönderilir (Resim 40). Ortak üreterik kanal ileal segmentin afferent açıklığına Wallace tekniğine uygun olarak anastomoz edilir (Resim 41 ve 42). Hem yeni mesanenin oluşturulması esnasında hem de üreteroileal anastomoz için emilebilir çen-

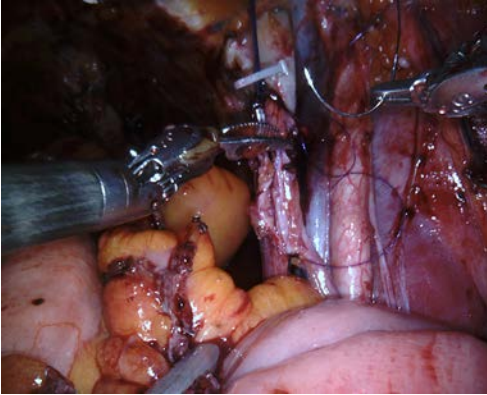
tikli sütürler (Sırasıyla 2/0 Stratafix™ Spiral PGA-PCL ve 3/0 çift iğneli Stratafix™ Spiral PGA-PCL, ETHI-CON) kullanılmaktadır. Yapılan yeni mesanenin ekstravazyon açısından kontrolü izotonik sıvı verilerek test edilir.



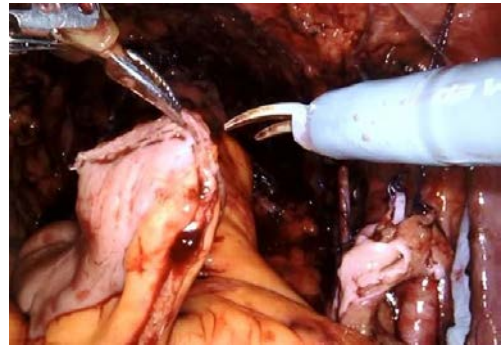
Resim 35. Wallace anastomoz için her iki üreterin 2 cm'lik distal kısmı ortak üreter kanalını oluşturmak üzere insize edilmesi



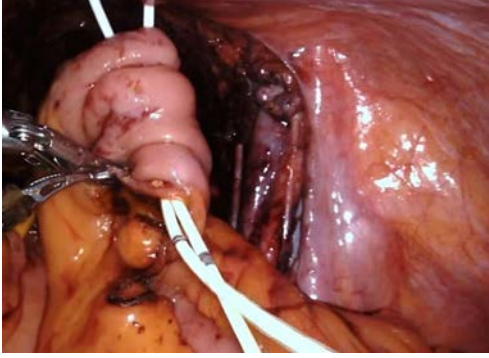
Resim 37. Wallace sırasında insize edilen her iki üreterin medial kenarları ortak kanal oluşturmak üzere birbirine suture edilmesi



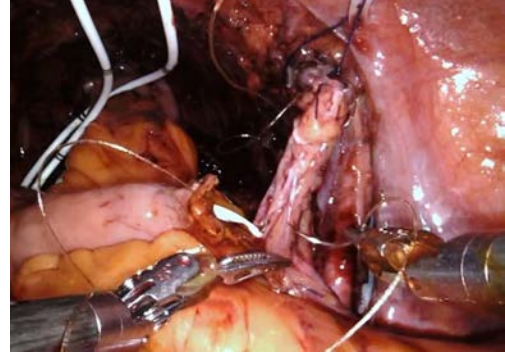
Resim 36. Wallace sırasında insize edilen her iki üreterin medial kenarları ortak kanal oluşturmak üzere birbirine suture edilmesi



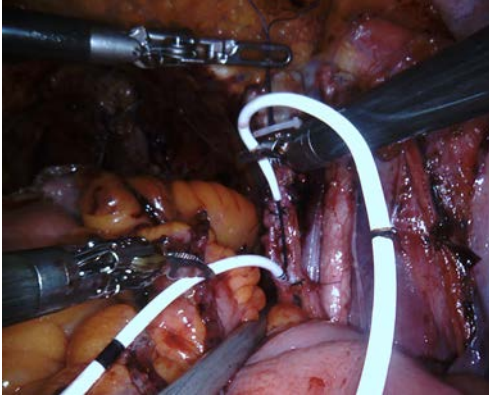
Resim 38. İleal segmentin afferent tarafındaki stapler hatlarının kesilmesi



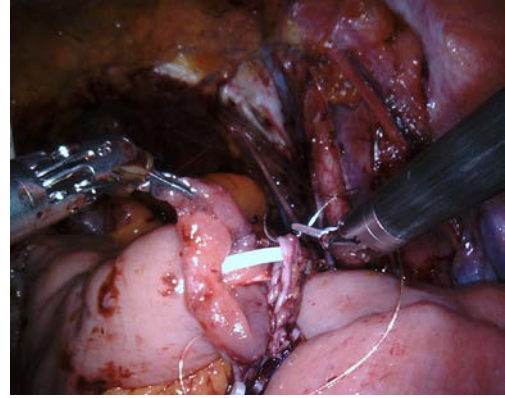
Resim 39. Single j stentlerin abdomen içine alınması



Resim 41. Her iki üreterin lateral duvarlarının birbirine anastomozu



Resim 40. Single j stentlerin üretere ilerletilmesi

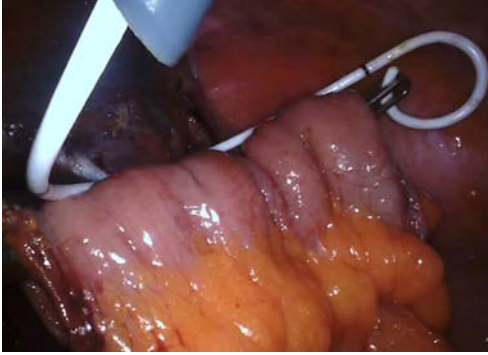


Resim 42. Wallace anastomozunun tamamlandıktan sonraki görüntü

2. İntrakorporeal ileal konduit oluşturulması

İleoçekal valvden itibaren 20 cm'lik ileum bölümü korunarak 15-20 cm uzunluğunda bir segment 60 mm'lik barsak stapleri yardımıyla ileumdan ayrılır. İleumun devamlılığını sağlamak üzere ileal segment ayrıldıktan sonra geriye kalan proksimal ve distal uçlar birlikte tutulur. Her iki ileum uçlarında bulunan Stapler hatlarının antimezenterik uçları makas yardımıyla kesilir ve 60 mm'lik laparoskopik barsak stapleri kullanılarak yan yana anastomoz edilir. Kalan açıklık ikinci bir stapler yardımıyla

la kapatılarak ileumun devamlılığı sağlanır. Sol üreter sigmoid kolon posteriorundan sağ tarafa geçirilir. Üreterlerin distal uçlarının 2 cm'lik kısmı insize edilip spatüle edilir. Yukarıda tarif edildiği gibi üreterler posteriordan emilebilir sütürle (örneğin 4/0 monocryl sütür) birleştirilerek tek boşluk haline getirilir. Operasyondan önce karın duvarına işaretlenmiş stoma bölgesine tercihe göre 5-10 mm trokar yerleştirilerek bu trokar vasıtasıyla iki adet single J stent stoma ağzından ileal loopa doğru, oradan da üreterlerin içine doğru ilerletilir (Resim 43). Ardından Wallace tarzında üreteroileal anastomoz emilebilir çentikli sütürle (3/0 çift iğ-



Resim 43. Single J stentlerin ileal loopa doğru ilerletilmesi



Resim 44. Oluşturulan ileal loop stoma yapılacak bölgeye doğru dışarı alınması

neli Stratafix™ Spiral PGA-PCL, ETHICON) yapılıdır. Oluşturulan ileal loop son yerleştirilen trokar bölgesinden grasper yardımıyla tutularak dışarı çıkarılır (Resim 44).

3. Üriner diversiyonlar sırasında dikkat edilecek noktalar

Oluşturulan yeni mesanenin su sızdırmaz oluşu postoperatif komplikasyon riskini azaltmaktadır. Bu nedenle oluşturulan yeni mesanenin mutlaka ekstravazasyon açısından kontrolü yapılmalı ve gerekirse ekstra sütürler atılmalıdır. Yine üretero-ileal anastomoz bölgesinin retroperitonealizasyonu tecrübelerimize göre anastomoz gerginliğini ve anastomozun intestinal yapıların hareketine bağlı olası yer değişikliğini önlemektedir. Üriner diversiyonda üreteroileal anastomoz güvenliği için bir çok ekol Double J stent kullanmaktadır. Biz single J stenti tercih etmekteyiz. Bu stentler vasıtasıyla yeni mesanenin belli bir dönem kuru kalması üriner ekstravazasyon riskini azaltmaktadır. Stentler ortalama 14 gün sonra alınmakta üretral foley kateter ise postoperatif 3. haftada sistografi kontrolü ile çekilmektedir.

D. ROBOTİK MESANE DİVERTİKÜLEKTOMİ

Mesane divertikülleri konjenital olabildiği gibi hayatın sonraki dönemlerinde benign prostat hi-

perplazisi, üretra darlığı gibi infravezikal obstrüksiyona sebep olan nedenlerden dolayı mesane içi basıncın arttığı durumlarda da izlenebilir. Alttan yatan neden ne olursa olsun mesane divertikülleri tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına, üriner sistem taş hastalığına ve mesane tümörlerine sebep olabilir. Geçmişte mesane divertikülleri açık cerrahi ile onarılırken günümüzde gelişen teknoloji ile beraber artık minimal invaziv yöntemlerle de yapılabilmektedir.

1. Cerrahi teknik

Robotik cerrahiye başlamadan önce mesane divertikülünün lokalizasyonu ve üreterler ile ilişkisi hakkında fikir sahibi olmak için hastalar mutlaka sistoskopi ile değerlendirilmelidir. Divertikül sistoskopi sırasında görüldükten sonra divertikül içine özel olarak üretilen Councilll tip katater yerleştirilip balonu şişirilir veya cerrahi sırasında sistoskopi yapılarak sistoskopa divertikül içine girilip hem sistoskop ışığı rehber olarak kullanılabilir hem de sistoskopi sırasında verilen sıvı ile divertikül doldurulup sınırları tayin edilebilir. Bu manevra robotik cerrahi sırasında mesane dışından divertikülün daha iyi ayırt edilmesi açısından önemlidir (45). Sistoskop çıkarıldıktan sonra üreteraya foley katater yerleştirilmelidir.

Divertikül üzerindeki periton insize edilir. Kompleks, büyük veya çok sayıda divertikül olan olgularda robotik kollara yeterli hareket alanı sağ-

lamak için mesaneyi ileri derecede serbestlemek gerekebilir. Bu tip olgularda periton insizyonu her iki oblitere umbilikal ligamanın medialini de içerek şekilde yapılabilir. Divertikül, sistoskopi sırasında divertikül içerisine konulan katater yardımıyla veya yukarıda bahsedilen sistoskopi tekniği ile tanımlanır ve divertikül çevresi divertikülün mesane ile birleşim yeri saptanana kadar keskin diseksiyonlarla serbestlenir. Bu aşamada divertikülün ureter ile komşuluğu açısından dikkatli olunmalıdır. Ardından mesane açılır ve divertikül eksize edilir. Mesane açılmadan da divertikülün eksizyonu stapler yardımıyla yapılabilir. Ancak bu işlemin mesane taşına sebep olabileceği akılda tutulmalıdır (46). Divertikül eksizyonu sonrası mesane duvarı emilebilen sütürler yardımıyla iki kat halinde kapatılır. Foley sonda yardımıyla mesaneye 60-100 ml sıvı verilerek ekstrevasyon kontrolü yapılır. Cerrahin tercihine göre portların birinden dren yerleştirilebilir.

Dren operasyon sonrası ikinci günde alınır. Yaklaşık postoperatif yedinci günde üretral foley katater sistografi yapılarak ekstrevasyon olmadığından emin olunduktan sonra çekilmelidir.

2. Operasyon sonrası sonuçlar ve perioperatif komplikasyonlar

Robotik mesane divertikülektomi operasyonu perioperatif sonuçları ve hastanede yatış süresinin yaklaşık 2-3 gün olması açısından mükemmel sonuçlara sahiptir (47). Minimal invaziv mesane divertikülektomi sırasında komplikasyon saptanma oranları açık cerrahi ile benzer oranlardadır. Bu komplikasyonlardan en sık görülenleri ureter hasarı, enfeksiyon, idrar ekstrevasyonu, fistül gelişimi, yara yeri enfeksiyonu ve bağırsak yaralanmasıdır.

Minimal invaziv mesane divertikülektomi sırasında eş zamanlı olarak transüretral rezeksiyon, lazer vaporizasyonu, holmium lazer enükleasyonu gibi prostat cerrahileri de güvenle yapılabilmektedir. Prostat cerrahisinin divertikülektomiden hemen önce veya hemen sonra yapılmasında fark yoktur (48). Bu hastalarda dikkat edilecek husus; eğer prostat cerrahisi divertikülektomi onarımından sonra yapılmışsa mesanenin kapatıldığı sütür

alanından idrar ekstrevasyonu engellemek için işlem sonrası mutlaka suprapubik katater takılmasıdır (49).

Sonuç olarak, kozmetik sonuçları daha iyi, kanama miktarı daha az ve komplikasyon oranları açık cerrahi ile aynıdır. Buna ek olarak robotik mesane divertikülektomi operasyonu, benign prostat hiperplazisi için yapılan cerrahilerin de eş zamanlı yapılmasına olanak sağladığı için güvenle yapılabilir.

E. ROBOTİK AUGMENTASYON SİSTOPLASTİ

Augmentasyon sistoplasti operasyonu çoğunlukla birinci (antikolinerjik tedavi) ve ikinci basamak (temiz aralıklı kateterizasyon) tedavilerinden fayda görmeyen yüksek basınçlı düşük kapasiteli mesanesi olan nörojen mesaneli hastalara yapılmaktadır. Augmentasyon sistoplasti operasyonu ilk kez 2009 yılında Gundeti ve arkadaşları (50) tarafından robotik olarak tamamen intrakorporeal olarak gerçekleştirilmiştir.

Cerrahi öncesi bağırsak hazırlığı cerrahin tercihinine bağlıdır. Cerrahi öncesi sistoskopi yapılması mesanenin kapasitesi ve ureterlerin konumu hakkında fikir verse de bu uygulama rutin değildir. Hastaya RRS operasyonundan daha hafif derecede (yaklaşık 20-25°) Trendelenburg pozisyonu verilir. Üretral kateter steril olarak takılır.

Pnömoperitoneumdan sonra yapılacak ilk işlem mesane, ileum ve apendiksin konumunu, boyutunu ve birbirlerine olan uzaklığı değerlendirmektir. İloçekal bileşkeden 15 cm daha proximalden başlayacak şekilde 20-35 cm'lik ileal segment laparoskopik barsak stapleri kullanılarak ayrılır ve barsak devamlılığı yine laparoskopik stapler yardımıyla yapılan side to side anastomoz ile sağlanır. Augmentasyonda kullanılacak ileum segmentin ayrılmasından önce yeterli mezenter uzunluğunun olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir.

Detübülizasyon yapılırken ileum segmentinin antimezenterik kısmının 1/3-2/3 bileşke yerinden insizyon yapılır. Geniş bırakılan (ileum segmentinin antimezenterik kısmının 2/3'lük kesimi) taraf mesanenin duvarlarına doğru anastomoz

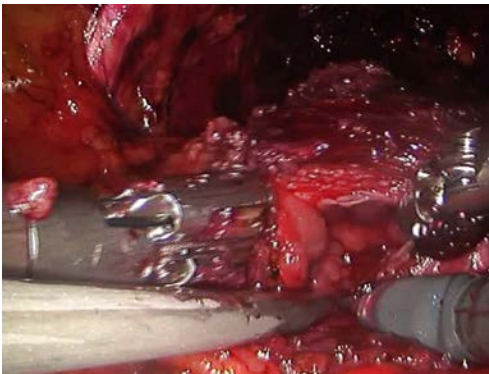
edilecek şekilde bırakılır. İnsizyondan sonra ileum segmenti U şekline getirilir. U şekline getirildikten sonra yakın olan ileum segmenti duvarları (ileum segmentinin antimezenterik kısmının 1/3'lük kısmı) emilebilen, tercihen yine çentikli sütür kullanılarak karşılıklı sütürlenir ve detübülarizasyon işlemi tamamlanır.

Anastomoza başlamadan önce her iki üretere double J stent takılabilir. Bu double J stentler augmentasyon öncesinde sistoskopi yapılan hastalara sistoskopi eşliğinde de takılabilir. İleum segmenti detübülarize edildikten sonra mesane steril izotonik sıvı yardımıyla doldurularak mesane insizyonu işlemine hazırlanır. Mesane orta hatta anterior duvarından posterior duvara doğru (trigona doğru) insizyon yapılır. Bu işlemden önce mesane kubbesinin orta hattından lateralde kalacak şekilde her iki tarafında askı sütürleri konulması insizyon işlemi sırasında mesane duvarlarının traksiyona yardımcı olabilir. Detübülarize ileum segmentinin her iki lateral kenarı mesane duvarlarına emilebilen çentikli sütürler veya cerrahin tercihine göre monoflaman emilebilen sütürler kullanılarak anastomoz yapılır. Yine cerrahin tercihine göre anastomoz tamamlandıktan sonra hastanın yeni oluşturulan augmente mesanesine sistostomi amaçlı foley sonda perkütan yöntemle takılabilir. Sistostomi ve foley kataterin takılmasının sebebi; mesanenin mümkün mertebe kuru kalması ve dolayısıyla anastomoz hattının daha sağlıklı iyileşmesine yardımcı olmaktadır.

Son olarak üretral katater veya sistostomiden mesaneye verilen izotonik sıvı ile anastomoz hattından ekstrasizyasyon olup olmadığı kontrol edilir.

F. ROBOTİK OLARAK YAPILABİLEN DİĞER MESANE CERRAHİLERİ

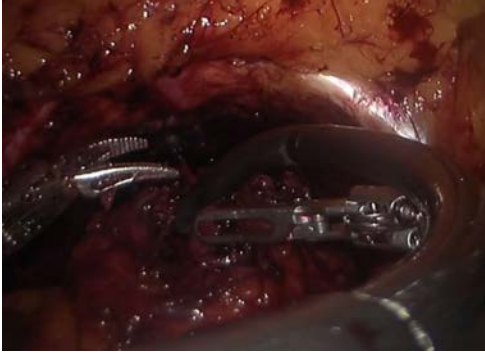
Anlatılan cerrahi yöntemler haricinde robotik sistolitotomi (51, 52), mesane boynu kontraktür cerrahisi (53) ve uraküs kist eksizyonu (54) gibi cerrahiler de yapılabilmektedir. Bu çalışmaların hepsi olgu sunumu şeklinde olup vaka serisi bulunmamaktadır. Kliniğimizde prostat kanserine ek olarak mesane taşı da olan hastalarda robotik radikal prostatektomi operasyonu yapılırken eş zamanlı olarak mesane taşlarını da almaktayız. Bu cerrahide veziko-prostatik bileşke insizyonu aşamasına kadar tüm cerrahi aşamalar robotik radikal prostatektomi ile aynıdır. Mesane taşının boyutunun uygun olduğu vakalarda veziko-prostatik bileşke insizyonu sonrası mesanede oluşan açıklığın kenarları direkt olarak forceps ve Da Vinci Xi Prograsp forceps yardımıyla tutulur (Resim 45). Bu aşamada asistan portundan ilerletilen laparoskopik grasper veya aspiratör de oldukça faydalı olacaktır. Mesane taşı direkt görüş altında Da Vinci Xi Prograsp forceps ile tutularak çıkarılır (Resim 46). Bu aşamada mesane içinin tam olarak görüntülenemediği olgularda portların birinden ilerletilen fleksible sistoskop ile mesane içine girilip rezidü



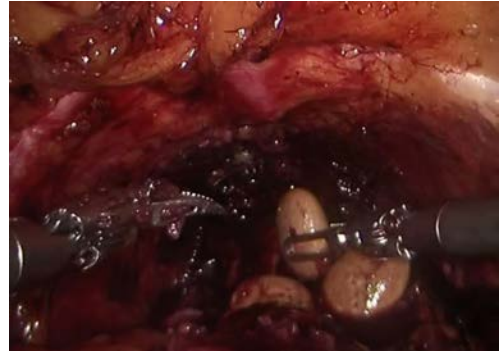
Resim 45. Açılan veziko-prostatik bileşke içerisinde mesane taşının aranması



Resim 46. Mesane taşının çıkarılması



Resim 47. Rezidü mesane taşlarının flexible sistoskop ile kontrolü



Resim 48. Çıkarılan mesane taşları

taş olup olmadığı kontrol edilebilir (Resim 47). Rezidü taş varlığını değerlendirmek için diğer bir yöntemde, laparoskopik aspiratör kullanarak mesanenin izotonik sıvı ile irrigasyonudur. Taş boyutunun uygun olmadığı olgularda ise vezikoprostatik bileşke insizyonundan ayrı olarak mesane ön duvarına 2-3 cm boyutunda ayrı bir insizyon yapmak gerekebilir. Yeteri kadar insize edildikten sonra mesanedeki tüm taşlar Da Vinci Xi Prograsp forceps yardımıyla toplanmaktadır (Resim 48).

Kaynaklar

1. SanchezdeBadajoz E, Gallego Perales JL, Reche Rosado A, Gutierrezde la Cruz JM, Jimenez Garrido A. Laparoscopic cystectomy and ileal conduit: case report. *J Endourol.* 1995; 9(1): 59-62.
2. Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, Abol-Ein H, et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion in female patients: technique with preservation of the uterus and vagina. *J Am Coll Surg.* 2004; 198(3): 386-393.
3. Chan KF, Guru K, Wiklund P, Catto J, Yuh B, Novara G, et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion: Technical recommendations from the Pasadena consensus panel. *Eur Urol.* 2015; 67(3): 423-431.
4. Myer EG, Wagner JR. Robotic assisted laparoscopic bladder diverticulectomy. *J Urol.* 2007; 178(6): 2406-2410.
5. Richstone L and Scherr DS. Robotic and Laparoscopic Bladder Surgery: Robotic radical cystectomy. *Campbell-Walsh Urology* (11th Edition). 2016. p:2269.
6. Hosseini A, Adding C, Nilsson A, Jonsson MN, Wiklund NP. Robotic cystectomy: surgical technique. *BJU Int.* 2011; 108(6): 962-968.
7. Richstone L and Scherr DS. Robotic and Laparoscopic Bladder Surgery: Female Robotic cystectomy. *Campbell-Walsh Urology* (11th Edition). 2016. p:2274.
8. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: Perioperative and pathological results. *Eur Urol.* 2010; 57(2):196-201.
9. Wang GJ, Barocas DA, Raman DJ, Scherr DS. Robotic vs. open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. *BJU Int.* 2008; 101(1): 89-93.
10. Ng CK, Kauffman EC, Lee MM, Otto BJ, Portnoff A, Ehrlich JR, et al. A comparison of postoperative complications in open versus robotic radical cystectomy. *Eur Urol.* 2010; 57(2): 274-281.
11. Atmaca AF, Canda AE, Gok B, Akbulut Z, Altinova S, Balbay MD. Open versus robotic radical cystectomy with intracorporeal Studer diversion. *JLS.* 2015; 19(1):e2014.00193.
12. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2015; 67(6): 1042-1050.
13. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol.* 2013; 189(2): 474-479.
14. Gandaglia G, Karl A, Novara G, de Groot R, Buchner A, D'Hondt F, et al. Perioperative and oncologic outcomes of robot-assisted vs. open radical cystectomy in bladder cancer patients: A comparison of two high-volume referral centers. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(11): 1736-1743.

15. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol.* 2016; 69(4): 613-621.
16. Novara G, Catto JW, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol.* 2015; 67(3): 376-401.
17. Son SK, Lee NR, Kang SH, Lee SH. Safety and Effectiveness of Robot-Assisted Versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017 Mar 28. doi: 10.1089/lap.2016.0437. [Epub ahead of print]
18. Styn NR, Montgomery JS, Wood DP, Hafez KS, Lee CT, Tallman C, et al. Matched comparison of robotic-assisted and open radical cystectomy. *Urology.* 2012; 79(6): 1303-1308.
19. Atmaca AF. Robotik radikal sistektomi: Erkeklerde robotik radikal sistektomi. *Robotik üroloji güncelleme* (Editör: Ali Fuat Atmaca). 2017. p: 97.
20. Borza T, Jacobs BL, Montgomery JS, Weizer AZ, Morgan TM, Khaled S, et al. No Differences in Population-Based Readmissions After Open and Robotic-Assisted Cystectomy: Implications for Post-Discharge Care. *Urology.* 2017; 104: 77-83.
21. Leow JJ, Reese SW, Jiang W, Lipsitz SR, Bellmunt J, Trinh QD, et al. Propensity-matched comparison of morbidity and costs of open and robot-assisted radical cystectomies: a contemporary population-based analysis in the United States. *Eur Urol.* 2014; 66(3): 569-576.
22. Yu HY, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Nguyen PL, Choueiri TK, et al. Comparative analysis of outcomes and costs following open radical cystectomy versus robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: results from the US Nationwide Inpatient Sample. *Eur Urol.* 2012; 61(6): 1239-1244.
23. Patel R, Szymaniak J, Radadia K, Faiena I, Lasser M et al. Controversies in robotics: open versus robotic radical cystectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13(5): 421-427.
24. Martin AD, Nunez RN, Castle EP. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: a complete cost analysis. *Urology.* 2011; 77(3): 621-625.
25. Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M, et al. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol.* 2007; 178(6): 2308-2312.
26. Raza SJ, Wilson T, Peabody JO, Wiklund P, Scherr DS, Al-Daghmin A, et al. Long-term oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol.* 2015; 68(4): 721-8.
27. Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu X, O'Malley P, Inoyatov IM, Ayangbesan A, et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2015; 68(3): 399-405.
28. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, Parra RO. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol.* 2010; 183(3): 862-869.
29. Hussein AA, Saar M, May PR, Wijburg CJ, Richstone L, Wagner A, et al. Early Oncologic Failure after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol.* 2017; 197(6): 1427-1436.
30. Steven K, Poulsen AL. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. *J Urol.* 2000; 164(2): 288-295.
31. Satkunasivam R, Santomauro M, Chopra S, Plotner E, Cai J, Miranda G, et al. Robotic intracorporeal orthotopic neobladder: urodynamic outcomes, urinary function, and health-related quality of life. *Eur Urol.* 2016; 69(2): 247-253.
32. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 55(4): 826-835.
33. Stein JP. Indications for early cystectomy. *Urology.* 2003; 62(4): 591-595.
34. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int.* 1999; 62(2): 69-75.
35. Navai N and Dinney C. *Transurethral and Open Surgery for Bladder Cancer: Pelvic Lymphadenectomy.* Campbell-Walsh Urology (11th Edition). 2016. p:2246.
36. Zlotta AR. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol.* 2012; 61(2): 243-244.
37. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol.* 2011; 186(4): 1261-1268.
38. Simone G, Enein HA, Ferriero M, Papalia R, Mosbah A, Abdel-latif M, et al. Extended versus superextended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol.* 2012; 187(4 Supplement): e708.

39. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014; 66(6):1065-1077.
40. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*. 2006; 107(10): 2368-2374.
41. Yuh B, Wilson T, Bochner B, Chan K, Palou J, Stenzl A, et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*. 2015; 67(3): 402-422.
42. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebret T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014; 65(4): 778-792.
43. Dahl DM. Use of intestinal segments in Urinary Diversion: Urinary Diversion. *Campbell-Walsh Urology* (11th Edition). 2016. p:2304.
44. Wallace DM. Ureteric diversion using a conduit: a simplified technique. *Br J Urol*. 1966; 38: 522-527.
45. Khonsari S, Lee DI, Basillote JB, McDougall EM, Clayman RV. Intraoperative catheter management during laparoscopic excision of a giant bladder diverticulum. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2004; 14(1): 47-50.
46. Kerbl K, Chandhoke P, McDougall E, Figenschau RS, Stone AM, Clayman RV. Laparoscopic stapled bladder closure: laboratory and clinical experience. *J Urol*. 1993; 149(6): 1437-1439.
47. Eyraud R, Laydner H, Autorino R, Panumatrassamee K, Haber GP, Stein RJ. Robot-assisted laparoscopic bladder diverticulectomy. *Curr Urol Rep*. 2013; 14(1): 46-51.
48. Richstone L and Scherr DS. *Robotic and Laparoscopic Bladder Surgery: Bladder diverticulectomy*. *Campbell-Walsh Urology* (11th Edition). 2016. p:2256.
49. Magera JS, Childs MA, Frank I. Robot-assisted laparoscopic transverse diverticulectomy and simple prostatectomy. *J Robotic Surg*. 2008; 2: 205-208.
50. Gundeti MS, Acharya SS, Zagaja GP. The University of Chicago technique of complete intracorporeal pediatric robotic-assisted laparoscopic augmentation ileocystoplasty and Mitrofanoff appendicovesicostomy. *J Robot Surg*. 2009; 3(2): 89-93.
51. Singh I, Hudson JE, Hemal AK. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy for a giant prostate with retrieval of vesical stones. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42(3): 615-619.
52. Tan GY, Sooriakumaran P, Peters DL, Srivastava A, Tewari A. Cystolithotomy during robotic radical prostatectomy: Single-stage procedure for concomitant bladder stones. *Indian J Urol*. 2012; 28(1): 99-101.
53. Musch M, Hohenhorst JL, Vogel A, Loewen H, Krege S, Kroepfl D. Robot-assisted laparoscopic Y-V plasty in 12 patients with refractory bladder neck contracture. *J Robot Surg*. 2017 Apr 27. doi: 10.1007/s11701-017-0708-y. [Epub ahead of print]
54. Ahmed H, Howe AS, Dyer LL, Fine RG, Gitlin JS, Schluskel RN. Robot-assisted Laparoscopic Urachal Excision in Children. *Urology*. 2017 Apr 18. pii: S0090-4295(17)30369-2. doi: 10.1016/j.urology.2017.03.044. [Epub ahead of print]

Robotik Üroloji: Böbrek

72

Uğur BOYLU, Cem BAŞATAÇ, Eyüp GÜMÜŞ

Giriş

Dijital görüntüleme sistemleri ve cerrahi enstrümanlardaki teknolojik ilerlemeler sayesinde böbrek hastalıklarının tedavisinde minimal invazif yaklaşımların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İlk laparoskopik böbrek ameliyatının yapıldığı 90'lı yıllardan beri birçok böbrek hastalığı laparoskopik olarak tedavi edilebilmektedir. Ancak uzun öğrenme süreleri laparoskopik böbrek cerrahisinin gelişimindeki zorlaştıran önemli etkenlerden biri olmuştur. Özellikle parsiyel nefrektomi (PN) ve piyeloplasti gibi rekonstrüksiyon gereken cerrahilerin intrakorporeal sütür tecrübesi gerektirmesi bu yöntemlerin yaygınlaşmasını yavaşlatmıştır.

Robotik cerrahi sistemlerde ise laparoskopide karşılaşılan bu dezavantajların azaltılması amaçlanmıştır. Konvansiyonel laparoskopik sistemler cerraha iki boyutlu görüntü imkânı sağlarken, robotik sistemler sürekli bir üç boyutlu görüntü ve derinlik hissi vermektedir. Bununla birlikte cerraha göre robotik kolların hareketlerinin üçe bir ila beşe bir oranında ölçeklenebilmesi ve tremor filtresyonu özellikle PN gibi rekonstrüksiyon gerektiren ameliyatlarda cerraha avantaj kazandırmaktadır. Bu bölümde böbrek hastalıklarında robotik cerrahinin uygulama alanları incelenmiştir.

Renal anatomi

Böbrekler spinal kolonun iki tarafında yerleşmiş retroperitoneal organlardır. Gerato fasyası denilen perirenal fasya tarafından gevşekçe sarılmıştır. Gerato fasyası böbreğin etrafında önemli bir anatomik bariyer oluşturmaktadır. Böbrek maligniteleri erken dönemde Gerota fasyasının oluşturduğu fasyal kapsül içinde kaldığından emniyetle ve tümüyle çıkarılabilir. Renal hilum böbreğin medial kenarında bulunur. Toplayıcı sistemler ve renal damarlar böbreği hilumdan terk ederler. Renal vasküler pedikül, renal hilumdan böbreğe giren bir adet arter ve venden oluşmaktadır. Böbrek arterleri ve venleri 2. lomber vertebra korpusu düzeyinde ve süperior mezenterik arterin altından aort ve vena kava inferiordan (VCI) dallanır. Renal ven, renal arterin önünde yer alır.

Sağ böbrek arteri sola göre daha uzundur ve VCI'nin arkasından geçerek renal pediküle ulaşır. Ana renal arter 4 ya da daha fazla (sıklıkla 5) segmental artere ayrılır. İlk segmental arter posterior daldır. Venöz sistemde ise, postglomerüler kapillerler sonunda interlobular venlere drene olurlar. İnterlobulr venler sırasıyla arkuat, interlober, lobar ve segmental venler olarak devam ederler. Sağ renal ven sola göre 3-4 cm kısadır. VCI'ye sağ yandan doğrudan girer. Sol renal ven aortun önünden ge-

çerç VCİ'nin sol yan tarafına ulaşır. Aortun lateralinde sol renal vene, yukarıdan sol adrenal ven, arkadan lumbal ven ve aşağıdan gonadal ven dökülür.

Karaciğer nedeniyle sağ böbrek sola göre 1-2 cm daha aşağı pozisyonudadır. Sol böbrek üst kutbu tipik olarak 12. torakal vertebra düzeyinde, alt kutbu ise 3. lumbal vertebranın alt kenarı düzeyindedir. Böbreğin arkasında psoas major ve quadratus lumborum kasları uzanır. Arka ve yukarıda her iki böbreğin üst polü diyafram ile komşudur. Plevra da her iki böbreğin üst polüne yakın olup genellikle ön tarafta 11. kot, arka tarafta ise 12. kota kadar uzanır. Duedonum, sağ böbreğin alt polünü örten peritona fiksedir. Sağ böbrek anteromedial yüzeyi ile sağ adrenal bez ile komşudur. Karaciğer sağ böbreğin ön üçte ikilik kısmını örter. Kalan kısmının üzerinde ise kolonun hepatik fleksurası vardır. Solda böbrek hilusu ve üst pol, pankreas kuyruğu ve dalak damarlarıyla komşudur. Sol böbreğin iç tarafı ayrıca sol adrenal gland ile temas halindedir. Sol böbrek alt kutbu genellikle ekstraperitoneal pozisyonadaki splenik fleksura tarafından çaprazlanır.

Robotik böbrek cerrahisi

Genel değerlendirme

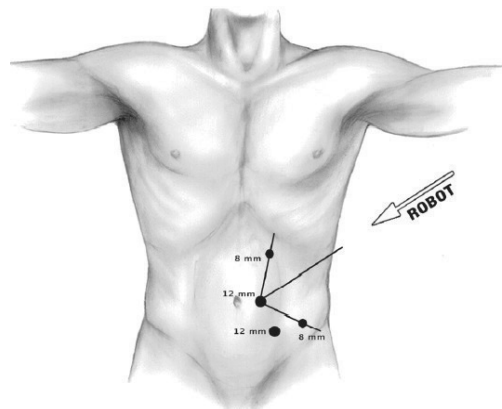
Dijital görüntüleme sistemlerindeki ve laparoskopik el aletlerindeki teknolojik gelişmeler ile beraber böbrek hastalıklarının tedavisinde de laparoskopik cerrahinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Her ne kadar açık cerrahiyle karşılaştırıldığında daha az insizyonel morbidite ve post operatif ağrı ile kısa hospitalizasyon laparoskopik yöntemlerin avantajları olarak bildirilse de yüksek intrakorporeal sütür tecrübesi gerektirmesi ve uzun operasyon süresi bu yöntemin dezavantajları olarak görülmektedir. Robotik cerrahi sistemlerde ise LPN'de karşılaşılan bu dezavantajların azaltılması amaçlanmıştır. (1) Büyütmeli üç boyutlu görüntü ile el göz hedef aksının korunması, tremor filtrasyonu ve robotik kolların hareketinin konsol cerrahinin tercihine göre ölçeklenebilmesi robotik cerrahinin en önemli avantajlarıdır. (2) Ayrıca robotik sistemler, artikülasyon becerisine

sahip olduğundan, konvansiyonel laparoskopiye kıyasla ulaşılması zor lokasyonlarda cerraha avantaj sağlamaktadır. (3) Bu sayede PN'de robotik sistemlerin kullanımı özellikle gelişmiş ülkelerde hızla artmakta ve seçilmiş T2 (>7 cm) renal kitlelerde dahi başarı ile uygulanmaktadır.

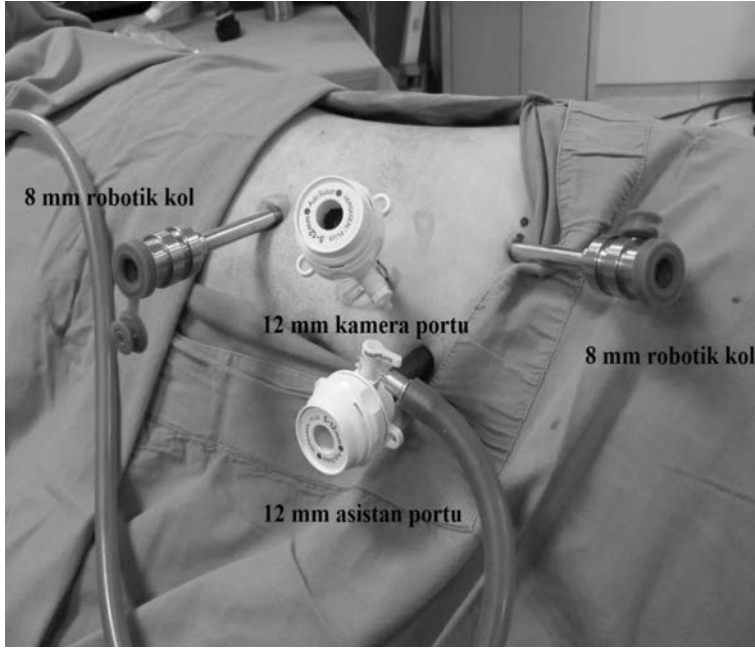
Laparoskopik ameliyatlarda olduğu gibi, robotik böbrek cerrahisi yapılan hastaların da açık cerrahi ile karşılaştırıldıklarında, ameliyat sonrası narkotik analjezik gereksinimlerinin daha az, hastanede kalış sürelerinin ise daha kısa olduğu ve daha iyi kozmetik sonuçlar ile daha kısa sürede normal yaşantılarına dönebildikleri bildirilmiştir. (4-5)

Cerrahi Yöntem

Hastalara cerrahi işlem öncesi ameliyat masasında genel anesteziyi takiben nazogastrik tüp takılır. Hastaya modifiye flank pozisyonu verilir. Umblikusun masanın kırılma noktasına denk gelmesine özen gösterilir. Hasta 45 derece arkaya doğru yan yatırılır ve masa bir miktar fleksiyona getirilir. Hastanın arkasına (gluteus ve skapula hizalarına) 2 adet destek konulur ve bu düzeylerden masaya tespit edilir. Kollara pozisyon verilirken, ani çarpmaları önlemek için, robot kollarının hareket alanında olmamasına özen gösterilmelidir. Pnömo-



Şekil 1. Sol robotik renal cerrahi için port yerleşimi (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği arşivinden)



Şekil 2. Robotik renal cerrahi için port yerleşimi (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği arşivinden)

peritonyum Veress iğnesi ile sağlanır. Tüm işlem süresince batin içi basıncın 12-15 mmHg düzeyinde tutulmasına özen gösterilir. 8 mm'lik kamera portu umblikusun 2 cm lateraline, 8 mm'lik robotik port spina iliaca anterior süperiorun 4 cm medialine ve kranialine yerleştirilir. Diğer 8 mm'lik robotik port midklavikular hattın arcus kostayı kestiği noktaya yerleştirilmek üzere toplam 3 adet robotik port hastanın baş açısına 45 derece olmak üzere yerleştirilir. 12 mm'lik asistan portu kamera portu ve robotik port arasına yerleştirilir (Şekil 1). Trokarlar yerleştirildikten sonra robotunun 'docking' işlemi gerçekleştirilir (Şekil 2). Gerek standard LP'de gerekse RP'de, rekonstrüksiyona daha geniş alanda izin verdiği için, transperitoneal yaklaşım tercih sebebidir. Transperitoneal girişim için robot kolları hastanın arkasından öne doğru gelecek şekilde trokarlara bağlanır. İşlem sırasında cerrah genelde sağ elde monopolar makas (veya hook disektör), sol elde ise bipolar disektör (fenestrated veya Maryland) kullanır. Rekonstrüksiyon

sırasında 2 elde de iğne tutucu olması düğümle- rin daha dengeli oturmasına yardım edebilir. Trokar yerleştirme aşamasında 30-up optik kolaylık sağlarken, cerrahın tercihine göre, işlem sırasında 0 derece optik kullanılır.

Robotik parsiyel nefrektomi (RPN)

Bütün operasyonlar transperitoneal yaklaşımla 4 ya da 5 adet trokar kullanılarak gerçekleştirilir. Prograsp forceps ile yeterli retraksiyonun sağlanmasının ardından monopolar makas ile kolon, Told hattından insize edilerek mobilize edilir. Burada dikkat edilecek husus termal yaralanmayı önlemek için diseksiyonun bağırsaktan en az 2 cm mesafede yapılmasıdır. Kolorenal ligamanın serbestleştirilmesi renal hilumun tanımlanmasındaki en önemli adımlardan birisidir. Bu diseksiyon robotik kolların bir tanesi ile Gerato fasyasının dışından böbreğin retraksiyonunu takiben genellikle monopolar makas ile yapılır. Böbrek alt polünün

elestasyonunu takiben üreter kraniyal diseksiyon ile kolaylıkla bulunur ve alt pol ile beraber asılır. Bu aşamada üreterin vasküler yapılarına zarar vermemek için skelotonizasyondan kaçınılmazdır. Renal hilum diseksiyonundaki en önemli nokta yeterli retraksiyonun sağlanmasıdır. İlk olarak renal venin anteromedial yüzü görülür. Bu aşamada diseksiyona bipolar Maryland forceps ile devam etmek termal yaralanma riskini azaltmaktadır. Takiben renal arter, renal venin posteriorunda, arteryel pulsasyon takip edilerek bulunur. Bu aşamada renal arteryel sistemin ameliyat öncesi MR ya da BT arteriyografi ile değerlendirmesi, renal arter sayısı ve lokasyonunun belirlenmesi açısından önemlidir. Robotik sistemlerde dokunma duyusu olmadığı için damarsal yapıların gerginliğine görsel olarak dikkat etmek gerekmektedir. Renal arter diseksiyonunda, iki bulldog klempin yerleştirilebilmesi için, yeterli uzunlukta arter segmentinin diseke edilmesi önemlidir. Bununla birlikte bulldog klempin güvenli bir şekilde kapanabilmesi için arterin posterolateral yüzeyinin yeteri kadar serbestlenmesi gerekmektedir. Her ne kadar cerrahattan cerraha uygulama değişse de renal ven genellikle açık bırakılmaktadır. Robotik PN'de intraoperatif ultrason kullanılması kitlenin lokalizasyonuna yardımcı olduğu gibi derinliği hakkında da çok değerli fikirler verebilmektedir. Bunun yanında tümörün toplayıcı sisteme olan yakınlığı ile cerrahi sınırların belirlenmesinde de kolaylık sağlar. Monopolar makas yardımıyla renal kapsüle yapılan dairesel insizyonla cerrahi sınırlar belirlenir. Her ne kadar onkolojik prensipler açısından 1 mm'lik negatif cerrahi sınır yeterli ise de bu dairesel insizyon kitlenin sınırına 1 cm uzaktan yapılmalıdır. Robotik PN esnasında bulldog klempler genellikle hasta başı asistan tarafından kullanılan 10 mm'lik porttan yerleştirilir. Renal artere iki adet klemp yerleştirilmesine rağmen renal ven cerrahın tecrübesine göre açık bırakılabilir. Renal kitle daha önceden belirlenmiş dairesel sınırlar korunarak soğuk makas ile rezeke edilir. Bu aşamada asistan aspiratör ile rezeksiyon sınırlarının daha iyi görünmesine yardımcı olduğu gibi oluşturduğu karşı traksiyon ile diseksiyonu kolaylaştırır. Bu aşamada dikkat edilmesi gereken nokta soğuk ma-

kasın konkav ucunun sağlam parankim yönünde olacak şekilde rezeksiyon yapılmasıdır. Rezeksiyonun tamamlanmasının ardından kitle spesimen torbasının içine alınır. Robotik PN'de renorafı için kullanılacak olan sütür materyalleri hiler kontrol öncesinde karın ön duvarına yerleştirilir. Bu sayede robotik enstrümanların giriş çıkışı minimize edilerek, sıvık iskemi süresi azaltılmış olur. Tümörün rezeksiyonunun tamamlanmasının ardından, toplayıcı sistem 2-0 poliglukolik asit sütür materyali ile devamlı şekilde kapatılır. Renorafinin bu başlangıç aşaması ile segmental renal arteryal dallardan oluşabilecek kanamalar kontrol edilmiş olur. Bu sayede ameliyat sonrası psödoanevrizma gelişme ihtimali de minimize edilir. Renal kapsül onarımında genellikle 7-10 cm uzunluğunda çift iğneli 0 poliglukolik asit sütür kullanılır. Bu aşamada genellikle sütürlerin sonuna bir polimer klip yerleştirilir. Bu sayede sütürlerin gevşemesi önlenerek devamlı bir gerginlik sağlanmış olur. Bunun yanında yerleştirilen klipsler sayesinde renal parankimin sütür tarafından yırtılma ihtimali ve bu sebeple oluşabilecek kanamadan kaçınılmış olur. Sütürlerin gerginliği hemolok klipslerin renal parankim üzerinde oluşturduğu oyuğa göre ayarlanır. Yeterli hemostazın sağlanmasının ardından bulldog klempler böbrek alt polü retrakte edilerek bulldog klemp alıcı ile alınır. Bu aşamada dikkat edilmesi gereken trokar geçişi sırasında klempelerin batına düşürülmemesidir. Klempelerin alınmasını takiben rezeksiyon yatağı hemostaz kontrolü açısından dikkatle gözlenir. Opsiyonel olarak rezeksiyon yatağına hemostatik kanama durdurucular (Floreal, Baxter, Inc. , Irvine, CA, USA) uygulanabilir. Operasyon lojuna Jackson-Pratt dren konulmasının ardından böbrek retroperitonealize edilir. Spesimen torbası dışarı alınarak operasyon sonlandırılır.

Robotik piyeloplasti

Piyeloplasti operasyonlarının bütün tipleri robotik olarak yapılabilmektedir. Ancak Anderson-Hynes piyeloplasti en çok uygulanan tekniktir. Özellikle çaprazlayan damar varlığında ve/veya geniş bir renal pelvis olduğunda tercih edilmektedir. Sağ

veya sol UPBD olan hastalarda ilk önce Toldt çizgisi insizyonu yapılır ve gerota fasyası bulunur. Kolon mediale doğru mobilize edilir ve üreter bulunarak üreteropelvik bileşkeye (UPB) kadar diseke edilir. Üreter ve renal pelvis üzerine 4-0 poliglaktin tespit ve oryantasyon sütürleri konur ve sonra dikkatli bir şekilde renal pelvis diseke edilip serbestlenir. UPBD'nin transeksiyonunun ardından üreter lateralinden spatüle edilir ve renal pelvisteki fazla doku eksize edilir. Eğer çaprazlayan damar varsa damar anastomoz hattının altında kalacak şekilde transpoze edilir. Anastomoz işleminde ilk olarak posterior duvar 4-0 poliglaktin ile dikilir. Anterior anastomoz tamamlanmadan önce antegrad veya retrograd double-j stent takılır. Daha sonra yine 4-0 17 mm RB 1 iğneli poliglaktin sütür ile anterior anastomoz tamamlanır. Loja bir adet Jackson-Pratt dren konularak operasyon sonlandırılır.

EN SIK UYGULANAN ROBOTİK BÖBREK CERRAHİLERİNİN SONUÇLARI

Robotik Parsiyel nefrektomi

Günümüzde ultrason ve bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle böbrek tümörleri erken evrede ve rastlantısal olarak saptanmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre T1a tümörlerde standart tedavi yaklaşımı parsiyel nefrektomidir. (6) Parsiyel nefrektomi açık, laparoskopik ya da robotik yapılabilir. Son 20 yılda teknolojik gelişmeler minimal invazif cerrahi tekniklerin popülaritesini arttırmıştır. Literatürde laparoskopik parsiyel nefrektominin onkolojik sonuçları açık parsiyel nefrektomi ile benzerdir. Teknik olarak uygulanması zor olan bu yöntem günümüzde büyük merkezlerde ve tecrübeli cerrahlar tarafından yapılabilmektedir.

Robotik enstrümanların 7 yönde hareket edebilme ve 540 derece dönebilmesi parsiyel nefrektomide segmental arterlerin diseksiyonunu kolaylaştırır. RPN ameliyatlarında sıcak is kemi süresini kısa tutmak amacıyla mümkün olan en kısa sürede böbreğin tümürlü kısmın eksizyonu

ve dikilmesi amaçlanmaktadır. Bu ameliyatta tecrübeli hasta yanı sıra asistanına ihtiyaç vardır. Rogers ve ark. çalışmalarında RPN'nin hiler yerleşimli böbrek tümörlerinde de uygulanabilir olduğunu, robotun özellikle hiler tümörlerin rezeksiyonunda ve rekonstrüksiyonunda kolaylık sağladığını bildirmişlerdir. (7) Benway ve arkadaşlarının 129 hastalık çok merkezli RPN serisinde ise ortalama operasyon süresi 189 dakika, tahmini kan kaybı 155 mililitre ve hastanede kalış süresi ise 2, 4 gün olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada RPN'nin geleneksel laparoskopik yöntemle göre benzer onkolojik sonuçlar ile etkin bir minimal invazif tedavi yöntemi olduğu kanaatine varılmıştır. (8)

Robotik PN sonrası en istenmeyecek durumlardan birisi lokal rekürrens riskidir. Bununla birlikte onkolojik kontrolün en önemli belirleyicisi ameliyat sonrası final spesimendeki cerrahi sınırların durumudur. Geniş RPN serilerine bakıldığında cerrahi sınır pozitifliklerinin 1, 2-5, 7% aralığında olduğu görülmektedir. (8-10) Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda cerrahi sınır pozitifliğinin azaltılmasının önemi vurgulanmıştır. Bu amaçla tümörün ve cerrahi sınırın optimal görüntülenmesi, gerekli olgularda laparoskopik ultrason kullanılması ve tümör yatağının transeksiyonunda soğuk makas kullanılması önerilmektedir. (11)

Robotik piyeloplasti

Üreteropelvik bileşke darlıklarının (UPBD) tedavisinde açık cerrahi girişimlerin yüksek başarı oranlarına rağmen mevcut insizyonel morbiditesi araştırmacıları minimal invazif teknikler geliştirmeye yönlendirmiştir. Bu minimal invazif tekniklerin başarı oranları, iyileşme süreleri ve morbiditesi açık cerrahi girişimlerle karşılaştırılmıştır. UPBD tedavisinde robotik piyeloplasti, 1999 yılında Sung ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve etkin ve güvenilir bir minimal invazif yöntem olarak kabul edilmiştir. (12-15) 2006 yılında Patel ve arkadaşlarının yayınladıkları serilerinde 50 hastaya robotik piyeloplasti uygulandı. Ortalama operasyon süresi 122 dakika, ortalama kan kaybı ise 40 ml olarak belirtildi. Ortalama hastanede kalış süresi 1, 1 gündü. Hastaların ortalama 11, 7 aylık takip-

lerinde herhangi bir obstrüksiyon bulgusuna rastlanmadı. (16)

2008 yılında Yanke ve arkadaşlarının yayınladıkları serilerinde 29 hastaya robotik pyeloplasti uygulandı. Ortalama operasyon süresi 196 dakika, ortalama kan kaybı 39 ml olarak belirtildi. Ortalama hastanede kalış süresi 2, 2 gündü. Hastaların ortalama 11 aylık takiplerinde herhangi bir obstrüksiyon bulgusuna rastlanmadı. (17).

Robotik ve laparoskopik piyeloplasti yöntemlerinin komplikasyon oranlarının analiz edildiği bir metaanalizde, komplikasyon oranlarının 4 çalışmada benzer, 3 çalışmada ise hafifçe LP yapılan hastalarda fazla olduğu görülmüştür. Post operatif anastomoz kaçacağı açısından ise RP ve LP arasında fark olmadığı bildirilmiştir. (18) Buna ilaveten Lucas ve arkadaşları da 2012 yılında laparoskopik ve robotik piyeloplasti ortak çalışma grubu tarafından yapılan çok merkezli karşılaştırmalı analizin sonuçlarını bildirdiler. Bu meta-analize göre RP yapılan 485 hasta ve LP yapılan 274 hasta arasında intraoperatif (%1, 9 vs %2, 2; p=0, 67) ve postoperatif komplikasyonlar (%5, 4 vs %8; p=0, 25) ile anastomoz kaçacağı (%1, 9 vs %3, 3; p=0, 303), ≥ 7 gün dren kalış süresi (%11, 2 vs %9, 3; p=0, 55) ve stent ile ilgili komplikasyonlar (%1, 7 vs %3, 7; p=0, 096) açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirildi. (19)

Sonuç olarak, açık Anderson-Hynes dismembered piyeloplastisi UPBD'nin tarihsel altın standart tedavisi olmasına rağmen, robotik piyeloplasti benzer başarı oranları ve operatif sonuçları ile etkin ve güvenilir bir minimal invazif tedavi alternatifidir. UPBD'nin hangi yöntem ile tedavi edileceğine karar verirken hastanın tercihi, cerrahın tecrübesi ve mevcut ekipman göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Robotik Radikal nefroüretrektomi

Robotik Radikal nefroüretrektomi (RRNÜ) ve mesane güdük rezeksiyonu üst üriner sistem tümörlerinin tedavisinde açık cerrahinin minimal invazif bir alternatifidir. Her ne kadar yöntemin etkinliğinin ve güvenilirliğini gösteren birçok çalışma yapılmışsa da uzun dönem onkolojik so-

nuçların gösterildiği çalışma sayısı yetersizdir. Tek merkezden yapılan bir çalışmada RRNÜ yapılan 65 hastanın 2 ve 5 yıllık %93 ve %70 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada rekürrensiz sağ kalım oranları, sırasıyla, %65 ve %57 olarak verilmiştir. (20) Buna ilaveten Mullen ve ark. 'larının sistematik analizinde laparoskopik tekniklerin perioperatif sonuçlar açısından açık cerrahiye üstün olduğu bildirilmiştir. Uzun vadeli onkolojik sonuçların ise benzer olduğu vurgulanmıştır. Bu analizde RRNÜ ile ilgili bilimsel verilerin yetersiz olduğu ancak robotik cerrahi sistemlerdeki teknolojik gelişmeler ile yöntemin ilerleyen yıllarda altın standart olabileceği vurgulanmıştır. (21)

Robotik Böbrek Transplantasyonu

Özellikle son on yıldaki teknolojik gelişmeler ile böbrek transplantlarında da minimal invazif tekniklerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Robotik böbrek nakli ile ilgili ilk çalışmalarda yöntemin uygulanabilirliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda robotik cerrahinin graft ve hasta sağ kalım açısından diğer yöntemlerden aşağı olmadığı gösterilmiştir. Ameliyat sonrası ağrı, yara yeri enfeksiyonu ve insizyonel herni gibi komplikasyonların daha az olması, bu yöntemin özellikle obez hastalarda en önemli avantajları olarak görülmektedir. (22) Açık ve laparoskopik yöntemlere etkinliğinin tam olarak gösterilmesi için uzun dönem sonuçları olan çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Png KS, Sundaram CP. Current status of robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. Indian J Surg Oncol. 2012; 3:91-95.
2. Boylu U, Başataç C, Yıldırım U, Önel FF, Gümüş E. Robot yardımcı parsiyel nefrektomi olgularının cerrahi, fonksiyonel ve onkolojik sonuçları. Göztepe Tıp Dergisi 2014; 29:154-60.
3. Gümüş E, Boylu U, Başataç C. Ürolojide robotik cerrahi uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2011; 4:1-6.
4. Guillonneau B, Jayet C et al Robot assisted laparoscopic nephrectomy. J Urol 2001; 166:200-01.
5. Hemal AK, Manon M. Robotics in urology. Curr Opin Urol 2004; 14:89-93

6. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, Kuczyk MA, et al. Guidelines on renal cell carcinoma, 2013 update. European Association of Urology Web site. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
7. Rogers CG, Metwalli A, Blatt AM, Bratslavsky G, Menon M, Linehan WM et al. Robotic partial nephrectomy for renal hilar tumors: a multi-institutional analysis. *J Urol* 2008; 180:2353-56.
8. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, Dulabon LM, Patel MN, Lipkin M, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol*. 2009; 182:866-72
9. Long JA, Yakoubi R, Lee B, Guillotreau J, Autorino R, Laydner H, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for complex tumors: comparison of perioperative outcomes. *Eur Urol*. 2012; 61:1257-62.
10. Scoll BJ, Uzzo RG, Chen DY, Boorjian SA, Kutikov A, Manley BJ, et al. Robot-assisted partial nephrectomy: a large single-institutional experience. *Urology*. 2010; 75:1328-34.
11. Lam JS, Bergman J, Breda A, Schulam PG. Importance of surgical margins in the management of renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Urol*. 2008; 5:308-17.
12. Sung GT, Gill IS, Hsu TH. Robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty: A pilot study. *Urology* 1999; 53:1099-03.
13. Clayman RV. Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty performed using the da Vinci robotic system. *J Urol* 2003; 170: 691-2.
14. Erdeljan P, Caumartin Y, Warren J, Nquan C, Nott L, Luke PP et al. Robot-assisted pyeloplasty: follow-up first Canadian experience with comparison of outcomes between experienced and trainee surgeons. *J Endourol* 2010; 24(9): 1447-50.
15. Gupta NP, Nayyar R, Hemal AK, Mukherjee S, Kumar R, Dogra PN. Outcome analysis of robotic pyeloplasty: a large single centre experience. *BJU Int* 2010; 105(7): 980-83.
16. Patel V. Robot-assisted laparoscopic dismembered pyeloplasty. *Urology* 2005; 66 45-49.
17. Yanke BV. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty: technical considerations and outcomes. *J Endourol* 2008; 22:1291-96.
18. Braga LH, Pace K, DeMaria J, Lorenzo AJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Robotic-Assisted versus Conventional Pyeloplasty for Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction: Effect on Operative Time, Length of Hospital Stay, Postoperative Complications, and Success Rate. *Eur Urol* 2009; 56:848-58.
19. Lucas SM, Sundaram CP, Wolf JS, Leveillee RY, Bird VG, Aziz M, et al. Factors That Impact the Outcome of Minimally Invasive Pyeloplasty: Results of the Multi-Institutional Laparoscopic and Robotic Pyeloplasty Collaborative Group. *J Urol* 2012; 187: 522-27
20. Aboumohamed AA, Krane LS, Hemal AK. Oncologic Outcomes Following Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterectomy with Bladder Cuff Excision for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*. 2015; 194:1561-66.
21. Mullen E, Ahmed K, Challacombe B. Systematic review of open versus laparoscopic versus robot-assisted nephroureterectomy. *Rev Urol*. 2017; 19:32-43.
22. Sankaran V, Sinha S. Robotic Kidney Transplantation- an Update. *Curr Urol Rep*. 2017; 18:45-50.

Robotik Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi

73

Ali İhsan TAŞÇI

Özet

Robot yardımcı laparoskopik prostatektomi lokalize prostat kanserinin tedavisinde kullanımı artmaktadır. Robotik cerrahi sistemlerin üç boyutlu büyütülmüş görüntüleme sağlaması, disseksiyon ve sütür koymada işlemi kolaylaştırması ile avantaj sağlamaktadır.

Ameliyat tekniğinin aşamaları 1) vesiküla seminalislerin Douglas poşu yoluyla disseksiyonu 2) Retzius alanının disseksiyonu; 3) endopelvik fasyanın disseksiyonu ve dorsal ven kompleksinin bağlanması; 4) mesane boynunun disseksiyonu ve kesilmesi; 5) disseke edilmiş veziküla seminalislerin mesane boynunun posteriyorundan öne alınması; 6) prostatın arka ve yan duvarlarının intra veya ektrafasyal disseksiyonu; 7) prostat pediküllerinin kliplenmesi ve kesilmesi; 8) uretranın kesilmesi; 9) mesane boynu ile uretranın anastomozundan oluşmaktadır.

Bizim uyguladığımız fasya koruyucu intrafasyal sinir koruyucu robot yardımcı radikal prostatektomi ve anatomik vezioko-uretral anastomoz tekniği, mesane boynunun, endopelvik fasyanın ve puboprostatik ligamanların korunması, sinir koruyucu intrafasyal yaklaşım, dorsal ven kompleksine selektif sürür koyma ile anterior ve posterior rekonstrüksiyondan oluşmaktadır.

Giriş

Laparoskopik radikal prostatektomide, laparoskopinin bazı sınırlılıklarını gidermek amacıyla robotik cihazlardan yararlanılmaktadır.

Robotik cerrahi, laparoskopideki iki boyutlu görüntü yerine üç boyutlu görüntü ile kameranın sabit pozisyonda ve istenen açıda sabitlenebilmesi, kullanılan el aletlerinin el ve bileğin hareketlerini taklit edebilmesi, el titremelerinin alet ucunda filtre edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle cazibe oluşturmuştur. Daha iyi görüş ve daha iyi manipulasyon daha iyi ameliyat yapılabilmesini mümkün kılmaktadır. Prostat kanserinde kanser cerrahisi prensipleriyle organın çıkartılması yanında ereksiyon ve idrar kontinans fonksiyonlarının korunması gerekliliği radikal prostatektomi ameliyatlarını daha hassas hale getirmektedir. Bu nedenle robotik cerrahinin en başarılı olduğu ameliyat radikal prostatektomidir.

Robotik radikal prostatektomide cihaza bağlılık, aşırı trendelenburg pozisyonunun gerekliliği, klasik laparoskopideki gibi portlar ve ameliyat sahasını değiştirmede esneklik ve rahatlığın olmaması, dokunma duyusunun olmaması, yüksek maliyet gibi bazı dezavantajlar söz konusudur.

Hasta hazırlığı

Tüm tıbbi müdahalelerde olduğu gibi laparoskopik cerrahi müdahalelerde hasta hazırlığı, komplikasyonları önleme ve cerrahi müdahalenin başarısı için şarttır. Hastanın tedavisinde, mevcut hastalık yanında, hastanın genel sağlık durumu, beden yapısı ve geçirilmiş hastalıklar yeniden gözden geçirilmelidir. Tercih edilen yöntem hastaya uygun olmalıdır.

Hastanın yapılacaklar hakkında bilgilendirilmesi, beklenen ve beklenmeyen sonuçlar ile riskler anlaşılır bir tarzda açıklanmalı ve hastanın onayı alınmalıdır.

Radikal prostatektomide birincil amacın kanserin tedavisi olduğu, bunun yanında ereksiyonun ve kontinansın korunmasının amaç olduğu bilgisi yanında ameliyatın zorunluluk halinde açık ameliyata dönüşme riskinin olduğu hastaya anlatılmalıdır.

Robotik prostatektomi yapılacak hastaların barsak temizliği, ameliyatta barsak distansiyonunu azaltmak, ameliyattan sonra erken dönemde defekasyon sıkıntısı yaşamaması için gereklidir. Bu amaçla ameliyat sabahı lavman yeterli olur.

Profilaktik antibiyotik uygulaması hastanın özelliklerine göre belirlenmelidir. Genellikle 2. kuşak sefalosporinlerle tercih edilmektedir.

Derin ven trombozu radikal prostatektomi yapılacak hastalarda önemli bir risktir. Bu amaçla düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması yanında, ameliyatta kompressif bacak çorapları ve erken mobilizasyon korunma için şarttır.

Ameliyat pozisyonu

Ameliyat pozisyonu, robotik cerrahinin en önemli kısımlarından biridir. Cerrahi alana robot kollarının rahat ulaşması ve çalışması, robot kollarının birbirine ve çevredeki cisimlere çarpmaması, ameliyatın gerçekleştirilmesi ve komplikasyonların önlenmesi için önemlidir.

Hem ekstraparitoneal hem de intraperitoneal radikal prostatektomi için ameliyat masası trendelenburg pozisyonunda olmalıdır. Bu pozisyon pelvisteki basakların ameliyat sahasından uzaklaşması için şarttır. Transperitoneal yaklaşımda en

az 30 derece trendelenburg pozisyonu gerekmektedir. Bazı cerrahlar bu açıyı 45 dereceye kadar çıkarmaktadır. Ekstraparitoneal yöntemlerde trendelenburg pozisyonunun bu kadar fazla olmasına gerek yoktur. Trendelenburg pozisyonunda hastanın kaymaması için her iki omuz, masanın destek parçaları ile desteklenmelidir. Omuzlarda basıya bağlı zedelenmeye karşın hasta omuzu ile masa desteği arasına özel jel paketleri yerleştirilmelidir.

Ameliyat masası kalça seviyesinde kırılarak pelvis belirginleştirilmeli ve bacaklar 45 derece abduksiyona getirilmelidir. Eğer masanın bacak parçaları kırılıbiliyorsa diz seviyesinde hafif fleksiyon oluşturulmalıdır. Yine bası lezyonlarına karşın diz ardına, topuklara da jel paketleri yerleştirilmelidir.

Portların yerleştirilmesi

Robotik cerrahide portların yerleştirilme yerleri, uygulanacak yöntemle göre bazı farklılıklar göstermektedir. Kamera portu ilk yerleştirilmesi gereken porttur. Transperitoneal yaklaşımda göbeğin yaklaşık 1 cm yukarisından giriş yapılır. Giriş, batin operasyonu geçirmemiş kişilerde direkt Veress iğnesi ile yapılabilir veya Hasson tekniği ile direkt görüş ile periton kavitesine girilerek 12 mm port yerleştirilir. Ekstraparitoneal yaklaşımda giriş göbek altından olacaktır ve ekstraparitoneal mesafe parmak ve balonla dilate edildikten sonra 12 mm kamera portu yerleştirilir. Diğer portlar, 30 derece teleskop up pozisyonundayken direkt görüş altında yerleştirilmelidir.

Robotik transperitoneal radikal prostatektomide 5 port tekniği kullanılacaksa, 1 numaralı port göbek portunun 8 cm sağ lateraline, 2 numaralı port ise 10 cm sol lateraline, 3 numaralı port 1 numaralı portun 5 cm lateraline yerleştirilir. Asistan portu ise kamera portu ile 2 numaralı portun arasında olmalıdır. Port yerlerinin aralıkları ve simfisis pubisten uzaklıkları, hastanın beden yapısına göre farklılıklar gösterebilir. Önemli olan kolların birbirine çarpmaması, portların pelvis duvarına baskı oluşturmaması ve çalışma aletlerinin prostat bölgesine rahatlıkla ulaşabilmesidir. Bu amaçla portlar, her vakaya göre hesaplanarak ve işaretlemeler yapılarak yerleştirilmelidir (Resim-1 ve 2).



Resim 1. Beş port tekniğinde portların görünümü

Transperitoneal 6 port yönteminde 1 numaralı port göbek portunun 10 cm sağ lateraline, 2 numaralı port ise 8 cm sol lateraline, 3 numaralı port 2 numaralı portun 5 cm lateraline yerleştirilir. 1. asistan portu solda, kamera ile 2. portun arasında ve yukarısında, 2. asistan portu ise sağda, kamera portu ile 1. portun arasında ve yukarısındadır.

Ekstraperitoneal Yaklaşımda kavite, intraperitoneal yaklaşım yöntemine göre daha küçüktür. Kamera portunun 10 cm sağına 1. port, 8 cm soluna 2. port, 2. portunun lateraline 3. port yerleştirilir. Sağda 1. kol portu ile kamera portu arasında 1. asistan portu, 1. kolun lateraline de 2. asistan portu yerleştirilir. Port yerlerinde, cerrahın tercihi ve hastanın pelvis yapısına göre değişiklikler yapılabilir.

Cerrahi teknikler

A. Transperitoneal Yaklaşım

Robotik radikal prostatektomide en sık transperitoneal yol kullanılmaktadır. Portlar periton boşluğuna yerleştirildikten sonra, mesane urakus ve lateral bağlantılarından disseke edilerek retzius mesafesi ortaya konulur. Daha sonra prostat çevresindeki yağ dokularından arındırılarak hazırlanır. Endopelvik fasya açılıp prostat disseke edilir. Dorsal ven kompleksi sütürlerle bağlanır. Mesane boynu korunarak kesilir. Mesane boyununun posterior duvarı kesildikten sonra arka planda vezikula seminalisler disseke edilir. Vezikula seminalislerin disseksiyonu, douglas aralığından da ilk aşamada yapılabilir. Daha sonra lateral pediküller ve mesa-

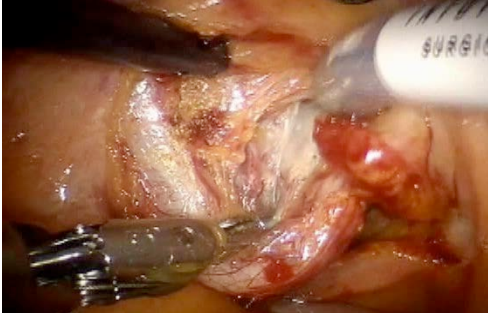


Resim 2. Beş port tekniğinde robot kollarının görünümü.

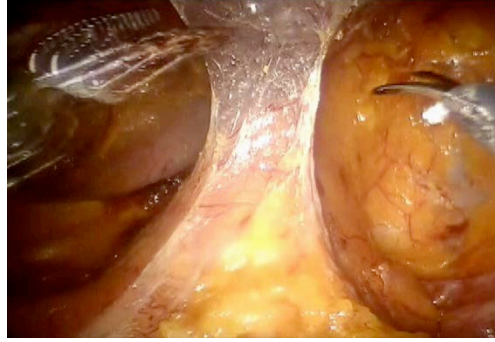
ne boynu kesilerek prostatektomi tamamlanır.

Erken posterior disseksiyon: Seminal veziküllerin disseksiyonu ve prostat ile rektum arasındaki cerrahi planın oluşturulması:

Bu aşamada 0 derece lens kullanılır. Barsaklar yukarı doğru çekilerek rektum ön duvarı ile douglas aralığı görünür hale getirilir. Rektum ile vezikula seminalis ve prostat arasındaki en dip noktanın yaklaşık 1cm yukarısından periton transvers olarak insize edilir. Orta hatta kalmaya dikkat edilmelidir. İnsizyon yüksekte kalır ve orta hattan uzaklaşır, laterallere uzanırsa, üreterlerle karşılaşma ihtimali mevcuttur. Periton insizyonundan sonra künt disseksiyonlarla duktus deferenslerin ampulla kısımları ve vezikula seminalisler bulunur. Duktus deferensleri, görünümleri ve orta hatta birleşme eğilimleri nedeni ile tanımak zor değildir. (Resim-3) Duktus deferensler kesilip onların kılavuzluğunda vezikula seminalisler disseke edilir. Duktus deferensin arteri bipolar koter ile vezikula seminalislerin damarları hem-O-lok klipler ile kapatılarak kesilmelidir. Vezikula seminalislerin uç ve yan kısımlarında, sinirlere yakın komşuluklar nedeni ile koterizasyondan kaçınılmalıdır. Duktus deferensler ve vezikula seminalislerin disseksiyonundan sonra prostat ile rektum arasındaki plan direkt görüş altındadır. Aradaki Denonviller fasyası kesilip rektum önündeki yağlı dokular görünür hale getirilebilir. Denonviller fasyasının posteriorunda, prostatın apeksine doğru ilerle-



Resim 3. Douglas mesafesinden vezikula seminalis diseksiyonu



Resim 4. Ekstraperitoneal alanın oluşturulması

nebilir. Bu plan ekstrasfasyal diseksiyon yoludur. Denonvillier fasyası, tek bir faysa olmayıp lamellar tarzda faysal yapılardan oluşur. Bu fasya tabakaları arasında ilerlenirse interfasyal, bu fasyanın önünde ilerlenirse intrafasyal planda diseksiyon alanı oluşturulabilir. Ancak buradaki faysal anatomi her zaman aynı değildir ve kişiler arasında önemli farklılıklar gösterir. Posterior diseksiyon esnasında Denonvillier fasyası ve giriş planı netleştirildikten sonra bu bölgedeki işlemler bırakılmaktadır. Çünkü çok dar sahada, derin bölgede teknik zorlaşmaktadır.

Vezikula seminalislerin erken diseksiyonu daha sonraki aşamalarda kolaylık sağlamaktadır. Ancak bu bölgede yapışıklıkların olması, barsakların distandü oluşu ve obezite bazen zorluk yaratabilir. Bu durumda erken vezikula seminalis diseksiyonundan vazgeçilmelidir. Bazı cerrahlar da bu yaklaşımı tercih etmez, mesane boynunun diseksiyonundan sonra vezikula seminalis ve duktus deferens diseksiyonunu tercih ederler.

Ekstraperitoneal alanın oluşturulması:

Bu aşama 0 derece lens ile yapılabilir. Bazıları 30 derece lensi de tercih edebilmektedir. Mesane apeksinin üzerinde, medial umbilikal ligamentler arasında transvers insizyon yapılır. Bu insizyon, laterallerde medial umbilikal ligamentleri, tam ortada median umbilikal ligamenti kapsamalıdır. (Resim-4) İnsizyon medial umbilikal ligamentle-

rin (içerisinde oblitere umbilikal arterler bulunur) lateralinde duktus deferens seviyesine kadar devam ettirilir. Yağlı, gözeleli doku planında kalarak mesane, ön ve yan batin duvarından ayrılır. Daha sonra prostatın üzeri ve yanlarındaki yağ dokuları, mesane bileşkesine kadar temizlenir. Endopelvik fasya ve obturator fossa açığa çıkarılır.

Prostat apeksi ve prostatın ortaya çıkarılması

Prostat, 3. robot kolu ile karşı tarafa itilerek endopelvik fasya ve pubo-prostatik ligamanlar belirgin hale getirilir. Endopelvik fasya, prostatın lateralinden insize edilir. Prostat, levator ani kasından ayrılır. Endopelvik fasya, apeks seviyesinde pubo-prostatik ligamanlara kadar, kranialde prostat basisine kadar açılmalıdır. Diseksiyon, koter kullanmaksızın prostat posteriolaterallerine kadar devam ettirilmelidir. Bu diseksiyon sonunda prostat apeksi tam olarak ortaya konulmalıdır. Pubo-prostatik ligamanların tam veya kısmen kesilmesi, apeksin daha iyi ortaya konulabilmesi ve dorsal ven dikişinin daha iyi oturması için faydalıdır. Ancak pubo-prostatik ligamanları sağlam bırakmayı tercih edenler de mevcuttur.

Dorsal venin bağlanması

Dorsal ven, üretranın üzerinden geçirilecek bir suture ile bağlanmalıdır. Bu amaçla çeşitli teknikler kullanılabilir. 1-0 poliglaktin veya vikril,

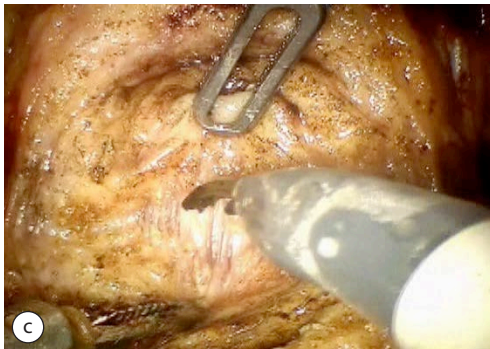
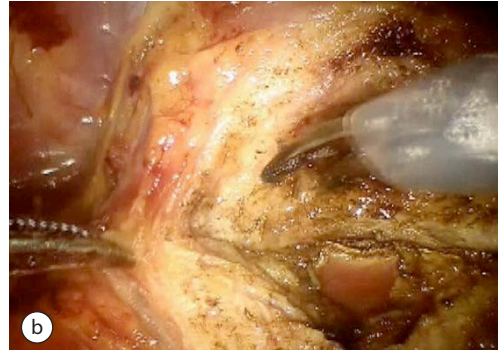
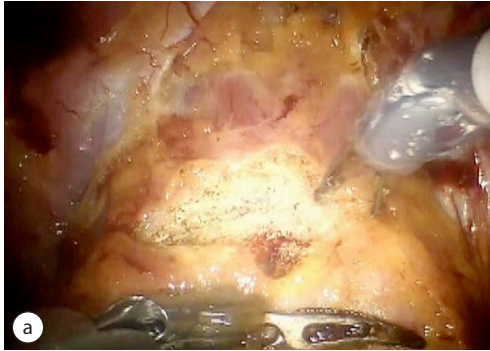
CT-1, 36mm iğne ve 15cm ip uzunluğu ile kullanılabilir. İğne, üretrayı zedelemeksizin prostat apeksinin 1-2 mm distalinden sağdan sola doğru geçirilir. Kayan düğüm yöntemi ile dorsal ven bağlanır. Düğümün gerginliği göz ile takip edilmelidir. Bu dikiş genellikle yeterlidir. Ancak apeksin kesilmesi sırasında kayma ihtimaline karşı aynı iğne veya ikinci bir iğne ile düğüm kuvvetlendirilebilir. Dorsal sütürün iyi konması, apeksin kesilmesi sırasında kanamaların önlenmesi açısından önemlidir.

Dorsal venin bağlanması sırasında nörovasküler demetin ve eksternal sfinkterin proksimal kısmının zedelenmemesine dikkat edilmelidir. Bunun için dikiş öncesi disseksiyon iyi olmalı, iğne, görerek ve uygun seviyeden geçirilmelidir.

Pubo-prostatik ligamanlar kesilmemişse, dorsal ven dikişinin oturması zordur ve apeks disseksiyonu sırasında kayma ihtimali vardır. Bu durumlarda dorsal ven sütürü, pubo-prostatik ligamanların altından geçirilerek bağlanabilir.

Mesane boyunun disseksiyonu ve kesilmesi

Mesane ile prostatın birbirinden ayrılması, radikal prostatektominin önemli aşamalarından biridir. Bu aşamada hem mesane perfore edilmemeli hem de prostat bütünlüğü bozulmamalıdır. Prostat-mesane birleşme bölgesinin belirlenmesi için prostat ve mesanenin alt bölgesindeki yağ dokuları temizlenmelidir. Mesane boşaltılır, foley sondanın balonu indirilir. 3. robot kolu ile mesane apeksi hafif traksiyona alınır, disseksiyon bölgesi daha iyi ortaya konabilir. Mesane boynu kesilirken 30 derece optik kullanılır. Ancak küçük prostatlarda 0 derece optik ile de bu aşamaya devam edilebilir. Mesane boynu tam orta hattan aşama aşama kesilerek prostattan ayrılmalıdır. Kesme işlemi mümkün olduğunca orta hatta kalmalı ve laterallere uzatılmamalıdır. Kesme işleminde mesane detrusör liflerinin görülmesi ve görüntü takip edilerek devam edilmesi gerekir. Orta hatta mesane boynu



Resim 5. (a, b, c) Mesane boynu disseksiyonu.

açılıp foley sonda görüldüğünde, sonda deliklerinden 3. kol ile tutularak pubis kemiğine doğru traksiyona alınabilir. Bu aşamada mesane boyununun posterior kısmı, orta lob olup olmadığı, trigon ve orifislerle ilişkisi kontrol edilir. Yanlarda mesane-prostat ilişkisi kontrol edilir ve mesane boynu lateralleri kesilir. Daha sonra prostat posterio-basal kısmı ile detrusorun en dıştaki liflerinin birleşme hattı ortaya konulur. Bu bileşke, longitudinal detrusor liflerinin görülmesi ile tanınır. Bu lifler kesildiğinde prostat ile mesane ilişkisi kalmaz. Daha derin alanda duktus deferenslerin ampulla kısımlar, vezikula seminalisler ve Denonvillier fasyası bulunur. Daha önceden posterior disseksiyon yapılmışsa, posterior detrusor liflerinin kesilmesi ile duktus deferensler ve vezikula seminalislere ulaşılır. Bu iki yapı ön tarafa alınıp traksiyon oluşturulursa, arkada denonvillier fasyası ve rektum bölgesi, yanlarda ise prostat basalindeki pediküller, posteriolateraldeki damar-sinir yapıları ve faysalar ortaya konulmuş olur. Daha önceden douglastan disseksiyon yapıp duktus deferensler ve vezikula seminalisler ortaya konulmamışsa, bu yapıların disseksiyonu gerekecektir. Bu amaçla posteriora duktus deferensler bulunup traksiyona alındıktan sonra disseksiyon ilerletilir (Resim-5 a, b, c).

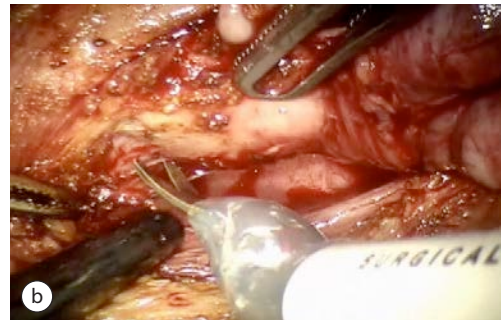
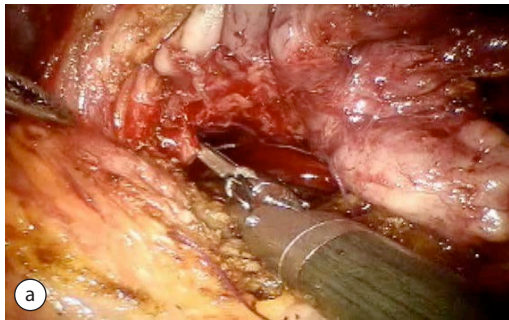
Lateral pediküllerin kontrolü ve nörovasküler demetin disseksiyonu

Vezikula seminalisler, 3. robot kolu ile anterior-laterale hafif traksiyone edildiğinde lateral pediküller ortaya konulmuş olur. Nörovasküler

demetin prostattan ayrılabilmesi için, arkada denonvillier fasyasının ön veya arka yüzeyinde klivaj oluşturulup apekse ve laterale doğru ilerlenmelidir. Denonvillier fasyasının önündeki klivaj intrafasyal disseksiyon planını, arkasındaki klivaj ekstrasfasyal disseksiyon planını oluşturur. Laterallere doğru ilerlenerek nöro-vasküler demet prostattan ayrılabilir. Bu disseksiyon, sinir korunmayacaksa denonvillierin arka yüzeyinden ilerlenerek yapılabilir. Denonvillierin arka yüzeyinde rektum ön duvarı ve çevresindeki yağ dokuları görülür. Denonvillier fasyasının ön yüzeyinden disseksiyon yapılırsa, yağ dokusu görülmemelidir. Sinirleri korumak için posteriora bu disseksiyon planında olunmalıdır.

Prostat laterallerinde yine intrafasyal veya interfasyal tekniğe göre disseksiyon planı oluşturulur. Ancak prostatın fasya anatomisi hakkında çok şey yazılıp-çizilmesine rağmen fasyal yapılar çok değişkenlik gösterir ve net planlar oluşturulamaz. Pratikte prostat üzerindeki tüm faysalar ayrılırsa intrafasyal plana geçilmiş olunur ki bu planda prostat üzerinde hiçbir fasyal yapı olmamalıdır.

Laterallardan endopelvik ve prostatik fasyaların disseksiyonu, arkadan denonvillier fasyasının laterale doğru disseksiyonu neticesinde, prostat pedikülü ortaya konulmuş olur. Pedikül hem-Olok kliplerle kapatıldıktan sonra kesilir. Yanlardaki yapışıklıklar kesilerek apekse doğru ilerlenir. Lateral disseksiyon doğru planda yapılırsa kanama olmaksızın ilerlenilir. Daha önce de belirtildiği gibi bu disseksiyonlarda koter kullanılmamalıdır. (Resim 6-a ve b)



Resim 6. (a, b) Lateral pediküllerin disseksiyonu

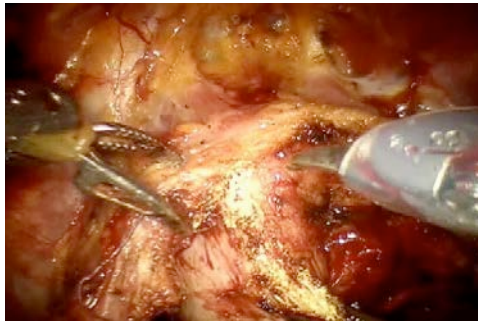
Sinirlerin daha iyi korunabilmesi amacıyla bazı teknik manipulasyonlar yapılmıştır. Endopelvik fasyayı hiç açmadan sinirlerin korunmaya çalışılması veya fasyaları prostatın ön yüzeyinden itibaren disseke edilerek sinirlerin korunmaya çalışılması bunlardan bazılarıdır. Prensip prostat dokusunu leze etmeksizin prostata en yakın planda çalışılması en iyi sinir korumayı sağlayacaktır. Ancak, ameliyatta birinci önceliğin kanser tedavisi olduğunu unutmamak gerekir.

Dorsal ven kompleksi ve uretranın kesilmesi:

0 derece lens ile görüntü oluşturulduktan sonra daha önceden bağlanmış olan venöz kompleks, düğümün 2 mm kadar proksimalinden kesilir. Kesme işlemi sırasında prostat hafifçe traksiyonda tutulursa, kesilecek klivaj daha kolay ortaya konabilir. Venöz yapılar kesildikten sonra apekte sadece üretra ve çevresindeki dokular kalmış olur. Bu aşamada da sinir ve sfinkterlerin hasarı söz konusu olabilir. Bu nedenle dikkatle yapılmalıdır. Üretra ve arkasındaki retroüretal adeleler disseke edildikten sonra kesilir.

Üretrovezikal anastomoz:

Mesane boynu, disseksiyonlardan sonra düzgün ve uygun genişlikte ise doğrudan üretraya anastomoz yapılabilir. Mesane boynu geniş ise separe sütürler ile daraltılarak anastomozu uygun hale getirilebilir.



Resim 7. Fasya koruyucu yöntemde anterior disseksiyon

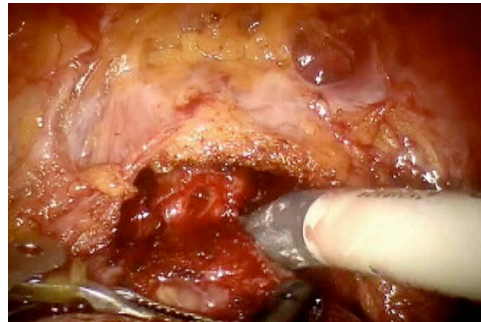
Anastomoz; birbirine bağlanmış, tercihen iki farklı renkte, her biri 15 cm uzunluğunda, 3/0 monocril sütürlerle yapılabilir. Bu tip monoflaman ipliklerle anastomoz hatlarının kaydırılarak birbirine yaklaştırılması kolaydır. Anastomozda v-lock denen özel sütürler işlemi kolaylaştırmaktadır.

Üretrovezikal anastomozdan önce mesane posteriorunda, Denonvillier fasyasının kalıntıları ile uretranın posteriorundaki dokular birbirine yaklaştırılabilir (Rocco sütürü). Bu yaklaştırma ile anastomozun gerginliğinin azalması sağlanmaktadır. Ayrıca kontinansa katkısı olduğu düşünülmektedir. Aynı bir yaklaştırma yerine sütür, anastomozun posterior hattında, mesane posteriorundaki dokular, mesane boynu, üretra duvarı ve üretra posteriorundaki dokulardan geçirilirse aynı amaca ulaşmak mümkün olmaktadır.

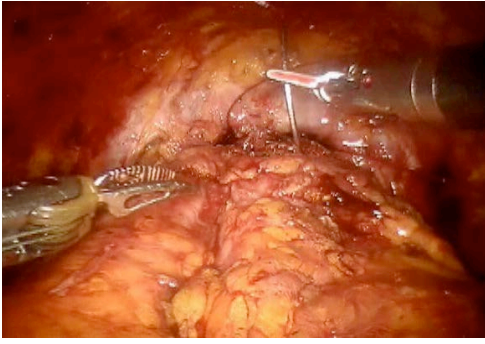
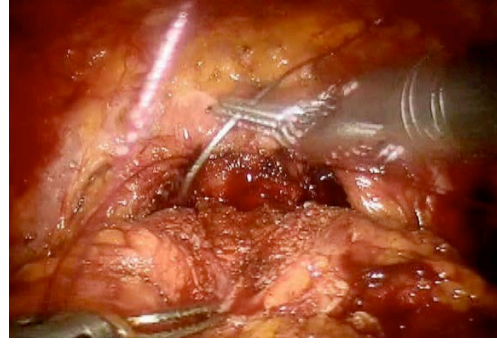
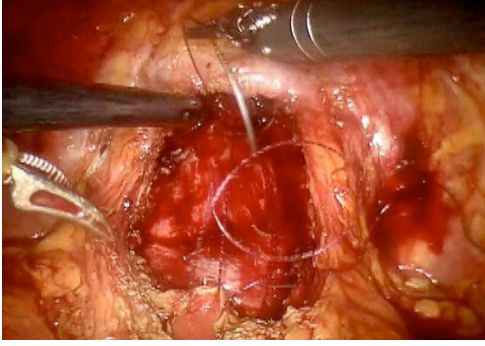
Anastomoz tamamlandıktan sonra mesaneye serum fizyolojik ile doldurulup, kaçak olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Fasya Koruyucu Yaklaşım

Fasya koruyucu robotik radikal prostatektomi ve anatomik vezikouretal anastomoz yönteminde, klasik yöntemde olduğu gibi batına girilmekte, douglas boşluğundan periton açılarak vezikula seminalisler ve ductus deferens disseke edilip bağlantılarından ayrılmakta daha sonra retzius boşluğu disseke edilip mesane ve prostatın ön yüzü ortaya konulmaktadır. Bu yöntemde endopelvik fasyaya, klasik endopelvik fasya insizyonu



Resim 8. Resim-7: Fasya koruyucu yöntemde apikal disseksiyon



Resim 9. (a, b, c) Uretrovesikal anastomoz.

ve derin dorsal ven bağlanması yapılmamaktadır. Mesane boynu prostat bileşkesi, mesane boynu korunarak disseke edilip kesilir, intrafasyal planda prostat pedikülü disseke edilip bağlanır, aynı planda prostatın anterior disseksiyonuna devam edilerek apekse ulaşılır ve uretra kesilerek prostatektomi tamamlanır. (Resim-7 ve 8) Dorsal venler selektif olarak sütüre edilir. Uretra ile mesane boynu anastomozu, arkada detrusor longitudinal lifleri, mesane boynu, uretra, rektouretral isadalelerinden geçen sürekli sütürlerle gerçekleştirilir. Sütür, yan ve önlerde, detrusor lifleri, mesane boynu ile uretra arasında devam ettirilerek anastomoz tamamlanır. Sızdırmazlık testinden sonra, mesanenin ilk kesildiği hattaki detrusor adaleleri ile endopelvik fasyanın kenarları sütüre edilerek, anastomoz orjinale en yakın tarzda tamamlanmış olur (1). (Resim-9 a,b,c)

Fasya koruyucu yöntemde endopelvik fasyanın prostatın ön yüzündeki kısmı hariç korunabilmektedir. Endopelvik fasya bozulmadığından,

üretal sfinkter kompleksi bozulmamaktadır. Bu durum erken kontinansın kazanılmasında avantaj sağlamaktadır. Uretroovezikal anastomoz sadece mesane boynu-uretra yerine ilaveten çevre adalelerle birlikte yapılması, orijinal anatomiye en yakın benzerlikte anastomoz sağlar. Yine bu durum erken kontinans sağlamakta avantaj sağlayabilir.

Endopelvik fasyanın korunması, intrafasyal disseksiyon planı ile sinir lifleri daha iyi korunabilir. Derin dorsal venin blok şeklinde ameliyatın başlangıcında sütüre edilmesi, sinirlerin travmasına neden olabilecek bir durumdur. Dorsal venin disseksiyondan sonra selektif olarak sütüre edilmesi, sinir korumada başarıyı artırır.

B. Ekstraperitoneal Yaklaşım

Laparoskopik ekstraperitoneal radikal prostatektomide olduğu gibi Retzius ve mesane çevresinde ekstraperitoneal boşluk oluşturarak, robotik

ekstraperitoneal radikal prostatektomi gerçekleştirilebilir. Ekstraperitoneal yöntem, peritonun açılmaması, periton içi organlara ait komplikasyonlardan kaçınma ve daha hızlı iyileşme gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca bu yöntemde aşırı trandelenburg gerekmemesi, trandelenburg pozisyonuna bağlı gelişebilecek riskleri azaltmaktadır. Bu avantajların yanında ekstraperitoneal alanın hazırlanmasının daha uzun zaman alması ve dar alanda çalışma gibi zorlukları mevcuttur.

Bu yöntem için göbek altından transvers bir insizyon rektus kasının arkasında, rektus kasi arka kılıfının önünden, retziusa doğru disseksiyon yapılarak bir alan oluşturulur. Daha sonra oluşturulan bu alandan retziusa şişirme balonu yerleştirilip şişirilerek alan genişletilir. Kamera ile alan görüntüledikten sonra diğer portlar direkt görüş altında yerleştirilir. Operasyonun diğer aşamaları transperitoneal yöntemde olduğu gibidir.

Lenf disseksiyonu

Radikal prostatektomide lenf disseksiyonunun yapılıp yapılmaması vakanın özelliklerine göre önceden belirlenmektedir. Geneldeki uygulama, düşük risk grubundaki hastalarda (gleason skor 3+3, PSA 10 ng/ml altındaki hastalarda) lenf disseksiyonu önerilmemektedir. Orta ve yüksek risk grublarında obturator fossalardaki lenf düğümleri örnekleme amacıyla çıkarılması, veya genişletilmiş lenf disseksiyonu yapılabilmektedir.

Robotik cerrahi ile lenf disseksiyonu etkin ve emniyetli bir şekilde yapılabilmektedir. Lenf disseksiyonu ameliyatın başlangıcında yapılabileceği gibi prostat çıkarıldıktan sonra da yapılabilir. Lenf disseksiyonu prostat çıkartıldıktan sonra yapılırsa daha kolay olmaktadır.

Robotik radikal prostatektominin komplikasyonları

a. Hasta pozisyonu ile ilgili komplikasyonlar

Robotik radikal prostatektomide ameliyat masası aşırı trendelenburg pozisyonuna getirilmektedir. Uzun süre aynı pozisyonda kalan hastada, bir de

batın içi basıncının yüksek olması bazı riskleri beraberinde getirmektedir. Özellikle, kafa içi basıncının artması, ödem, göz içi komplikasyonlardan korkulmaktadır. Anestezi ekibinin hastaya çok iyi değerlendirmesi ve izlemesi gerekmektedir. Yine trendelenburg pozisyonu ve batın içi basıncının yüksek oluşu ile ilgili akciğer ve kalp-damar sistemi üzerine yük artmaktadır. Akciğer ve kalp fonksiyonlarında sıkıntı olan hastalarda bu yöntem dikkatli kullanılmalıdır. Hem kafa içi, hem göz, hem de kalp-akciğer komplikasyonları ile ilgili riskleri arttıran karın içi basıncının miktarı olduğundan, her aşamada basınç çalışılabilecek en alt seviyelerde tutulmalıdır. 10-12 mm Hg basınç çalışma için genelde yeterli olmakta bazı aşamalarda 14-15 mm Hg gerekli olabilmektedir. Kanamanın kontrolü, görüntü elde etmek için basıncın artırılması gerektiğinde, anesteziist uyarılmalı ve işlemden sonra basıncın tekrar düşürülmesi unutulmamalıdır. Konsoldaki cerrahın basıncı sürekli takibi zordur. Ekiptekilerden biri basıncı sürekli kontrol altında tutmalıdır.

Aşırı trendelenburg pozisyonundayken hastanın beden ağırlığı omuzlara veya hastayı sabitleyen bantlara yansımaktadır. Omuzlar ve bantların bası yerleri jel yastıkları ile iyi korunmamışsa basıya bağlı sinir hasarları görülebilir.

b. Robot kolları ve enstrumanlar ile ilgili komplikasyonlar

Kolların hastaya ne kadar bası yaptığını bilemediğimizden robot kolları çalışma alanı içerisinde hastayla temas etmemelidir.

Robot portunun hareket noktası sabittir ve bu nokta portun ucundaki kalın çizgi ile belirlenmiştir. Port bu noktada hareket etmektedir. Bu nedenle portun hareket noktası batın duvarının ortasında olmalıdır. Şişman hastalarda ve hareket noktasının kaydığı durumlarda, kolun her hareketi batın duvarına travma oluşturur. Bu travmalar sonucu batın duvarında ekimoz ve duvar içine kanamalar söz konusu olabilir.

Robot enstrumanları batın içindeyken damarlara ve batın içi organlara baskı oluşturabilirler. Özellikle pelvisin derin ve yanlarında çalışırken, çalışılan tarafın enstrumanı, eksternal iliak arter ve/

veya, kommon iliaklara ve üreterlere bası oluşturur. Basının derecesi fazla ise zedelenmelerden korkulmalıdır.

Robot entrumanlarının dokunma hissi olmayışı bir sorundur. Bu hissin olmayışı ciddi yaralanmalar ile sonuçlanabilir. Özellikle görüntü alanında olmayan bir enstrumanın görüntüye getirilmesi için kontrolsüz hareketlerle her türlü organın yırtılma ve delinme tehlikesi vardır. Bunun için önce görüntü elde edilmeli sonra kol hareket ettirilmelidir. Robot entrumanı ile bir doku çekilirken görüntüye göre ne kadar kuvvet uyguladığımız hakkında bir kanaat oluşur. Gerçekte ne kadar çektiğimizi bilmeyiz. Zayıf dokular bu çekme işlemleri ile kolaylıkla kopabilir. Bundan kaçınmak için sürekli neyi ne kadar çektiğimiz, nereye ne kadar baskı uyguladığımızı hesaplamamız gerekir. Hassas yerlerde kolun hareketi 1:3 ayarına getirilmelidir.

Robot arızası ihtimali akılda tutulmalıdır. Robotun bozulması durumunda laparoskopi veya açık cerrahi yöneme geçilme olasılığı mevcuttur (2).

c. Çevre organ yaralanmaları

Robotik radikal prostatektomi sırasında, enstrumanların kontrol dışı hareketleri ve kaza sonucu organ yaralanmaları bir yana bırakılırsa, ameliyat sırasında rektum, mesane ve iliak damarların yaralanmaları söz konusudur. Bir yaralanma durumunda mesane, rektum primer olarak kapatılabilir. Görüntüyü bozmayacak hafif damar kanamaları da başarı ile tamir edilebilir. Büyük kanamalarda ve görüntü elde edilemeyen kanamalarda derhal açık ameliyata geçilmelidir.

d. Kanama

Ameliyat sırasındaki kanamalarla baş etmek mümkündür. Ancak basıncın etkisi ile görülmeyen kanamalar, daha sonra kanamalara sebep olabilir. Dorsal ven kompleksi, lateral pediküller ve port yerleri kanamaların en sık kanamanın olduğu yerlerdir. Bu nedenle ameliyat sonunda basıncı düşürülmeli, hatta bir müddet sıfırlanmalı, beklenmeli ve daha sonra kanama kontrolü tek-

rarlanmalıdır. Portlar yerinden çıkarıldıktan sonra da port yerlerinden kanamanın olup olmadığına bakılmalıdır.

Robotik radikal prostatektominin en can sıkıcı komplikasyonu batın duvarı kanamalarıdır. Ameliyat sırasında batın duvarındaki gerilme ve çekilmeler neticesinde damarların elastikiyet sınırları aşılabilmekte ve batın duvarındaki damarlarda yaralanmalar oluşabilmektedir. Ameliyat sırasında bu kanamaların fark edilmesi mümkün değildir. Ameliyattan sonra batın duvarı içine sızan kanamalar litrelerce olabilmektedir(3). Drenin çalışmaması ve batın içinde kanamanın olmaması ile diğer kanamalardan ayırt edilebilen batın duvarı kanamaları konservatif önlemlerle veya embolizasyonla tedavi edilebilmektedir.

Robotik prostatektomi sonuçları

a. Operatif sonuçlar

Robotik radikal prostatektomilerde öğrenme eğrilerinin başlangıcı hariç tutulduğunda, ameliyat süresi, kan kaybı, hastanede kalış süresi, sonda kalma süresi açık ve laparoskopik prostatektomilere göre üstündür (4,5,6).

Robotik radikal prostatektomide ortalama ameliyat süresi serilerde 141 ile 540 dakika arasında olduğu bildirilmektedir. Bu süre cerrahın deneyimi arttıkça kısalmaktadır (7,8).

Açık radikal prostatektomiye kıyasla robotik cerrahide kan kaybı önemli derecede azdır. Hem intraabdominal basıncın tamponat etkisi hem de iyi bir görüş altında etkili kullanılabilen çalışma kolları kan kanyabının az olmasını sağlamaktadır. Robotik radikal prostatektomilerde ortalama kan kaybı 75 ile 664 ml aralığında bildirilmekte ve % 0.5 hastada transfüzyon gerekmektedir(7,8). Tablo-1 de robotik radiakl prostatektomilerden sonra operatif sonuçlar gösterilmiştir.

Robotik radikal prostatektomide batın içine kanama olmaksızın batın duvarı içine kanama vakaları görülebilmektedir. Bakırköy eğitim ve araştırma hastanesinin ilk 317 vakalık serisinde 5 vakada (%1.6) konservatif tedavilerle düzelen ciddi batın duvarı kanaması gözlenmiştir (3).

TABLO 1. Robotik radikal prostatektomide operatif sonuçlar

Seriler	Hasta sayısı	Ortalama ameliyat süresi (dakika)	Ortalama yatış süresi (gün)	Ortalama sonda süresi (gün)	Ortalama kan kaybı (ml)	Transfüzyon gereksinimi (%)
Badani 9 (2007)	2766	154	1.14	10	142	1.5
Tewari 4 (2003)	200	160	1.2	7	153	0
Patel 10 (2005)	200	141	1.1	7.2	75	0
İhsan Tasci A11	334	213.8	-	9, 1	116.1	0
Tasci A112	1499	181.9	2.9	7.6	225	-

b. Fonksiyonel sonuçlar

Radikal prostatektomide kanserin tedavisinden sonra kontinansın ve ereksiyonun korunması temel amaçlardandır.

Kontinans durumunu belirten çalışmalarda, kontinansın tanımındaki ve araştırmasındaki farklılıklar (direk görüşme, sorgu formları, telefon görüşmesi vs.) ve standardın olmaması (ped kullanma, kaçırma miktarı vs.) sonuçların oldukça farklı bildirilmesine sebep olmakta ve bu sonuçların değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

Patel ve arkadaşlarının çalışmasında kontinans oranlarının 1, 3, 6, 9, ve 12. aylarda sırasıyla % 47, % 78, % 89, % 92 ve % 98 olduğu bildirilmektedir (10).

Menon ve arkadaşları 2000 den fazla faysa koruyucu radikal robotik prostatektomiden 12 ay sonra kontinansın % 95.2 olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmada kontinans ped kullanmama ya da sadece emniyet için ped kullanma olarak tanımlanmıştır(13).

Badani ve arkadaşlarının çalışmasında kontinansı günde 1 veya daha az ped kullanma olarak belirlediklerinde 12. ayda % 93 hastanın kontinans olduğu bildirilmektedir (9).

Ahlerig ve arkadaşları, 140 hastanın analizinde, 3. ayda hastaların % 76 sının kontinans olduğu belirtilmiştir (14).

Ereksiyon konusunda Menon ve arkadaşlarının serisinde Sexual Health Inventory sorgulama formu (SHIM) hastalara preoperatif ve postoperatif 12. ayda uygulanmıştır. Normal erektil fonksiyonun sorgu formundaki 21puandan fazla skor

ile tanımlandığında preoperatif normal erektil fonksiyonu olan hastaların ameliyattan 12 ay sonra %70 inde normal ereksiyonların olduğunu bu hastalarında %50 sinin ereksiyon arttırıcı ilaçları kullandıklarını belirtmektedir (15).

Shah ve arkadaşları, minimum 3 aylık takipte hastalarının % 87.7 sinde normal ereksiyonların olduğunu öne sürmektedir (16).

Badani 2766 hastalık serisinde potensi koit yapabilmeye olarak belirlediklerinde 12. ayda % 79.2 hastasının potent olduğunu belirtmektedir (9).

Düşük risk grubu prostat kanserli olan hastalarda yapılan faysa koruyucu intrafasyal sinir koruyucu radikal prostatektomi serisinde kontinans oranları 1,3,6,ve 12. aylarda sırasıyla %74.2,%76.9,%80.6, ve %95.6, respectively. Aynı periyotlarda ameliyat öncesi erektil disfonksiyonu olmayan hastalarda potens oranları sırasıyla %29.4, %38.2, %54.1, ve %75 bildirilmiştir(1).

Türkiyede çok merkezli yapılan çalışmada, 1499 robotik radikal prostatektomi hastasında kontinans oranı %88.7, potens oranı %58.2 olarak bildirilmiştir (12).

c. Onkolojik sonuçlar

Robotik prostatektomide, dokunma hissinin olmaması nedeniyle cerrahi sınır pozitifliğinin daha fazla olabileceğinden korkulmuştur. Erken çalışmalarda %2 den % 59 a varan geniş yelpazede cerrahi sınır pozitiflikleri bildirilmiştir (17).

Önceleri laparoskopik ve robotik prostatektomilerde cerrahi sınır pozitifliğinin fazla olacağı

kaygısının yayınlanan çalışmalarda doğru olmadığı belirtilmektedir (18,19,20,21).

Patel ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi sınır pozitifliği T2, T3a, T3b ve T4 tümörlerde sırasıyla % 5.7, % 29, % 20, ve % 33 olduğu ve bu cerrahi sınır pozitifliklerinin % 23' ü apekte, %14.5' i mesane boynunda, % 36.7' si posterolateralde ve % 26'sı multifokal olduğu bildirilmektedir (10).

Badani ve arkadaşlarının robotik radikal prostatektomi yapılmış 2766 hastalık çalışmasında cerrahi sınır pozitifliği %12, 22.ayda PSA rekürrensının %7.3, kanserle ilişkili ölümün 71 aylık takipte %0.0007, adjuvan tedavi gerekme oranının %2.5 olduğu belirtilmektedir (9).

Guilonneau ve arkadaşlarının 1000 vakalık laparoskopik radikal prostatektomi çalışmasında ise cerrahi sınır pozitifliği pT2 tümörlerde % 15.5, pT3 tümörlerde % 31.1, 36. ayda PSA rekürrensının % 9.5 olduğu bildirilmektedir (22).

Türkiyede çok merkezli yapılan çalışmada, 1499 robotik radikal prostatektomi hastasınada cerrahi sınır pozitifliği %14.1 tespit edilmiş, bu oran T2 hastalarda %6.1, T3 hastalarda 37.1, T4 hastalarda %100 olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada biyokimyasal rekürrens %2.9 olduğu bildirilmiştir (12).

d. Robotik radikal prostatektomi sonuçlarının diğer yöntemlerle karşılaştırılması

Robotik prostatektomilerde onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar hem açık hem de laparoskopik yöntemlere göre daha iyidir (4,5,23,24,25).

Cerrahi sınır pozitifliği, PSA rekürrenleri prostatektomi yöntemlerinde benzerdir. Ancak potens ve kontinans oranları robotik cerrahilerle daha iyidir (4,13,23).

Bu bilgilere rağmen, direkt olarak yöntemlerin karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmalar azdır. Çünkü bu tip çalışmaları yapmak zordur.

Tooher ve arkadaşları laparoskopik ve açık radikal prostatektomilerin karşılaştırıldığı 21 çalışmayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 2301 laparoskopik ve 1757 açık radikal prostatektomi değerlendirilmiştir. Buna göre laparoskopik olanlarda ameliyat süreleri daha uzun fakat hastanede kalış ve sonda süreleri daha kısa bulunmuştur. Yazarlar her iki yöntemin de cerrahi sınır pozitifliği ve rekürrenssiz sürveleri benzerdir. Ancak genellikle kontinans ve potens gibi fonksiyonel sonuçların benzer olduğu belirlenmesine rağmen bu sonuçların makalelerde bildirilme kriterleri standard değildir (26).

Rozet ve arkadaşları 133 laparoskopik ve 133 robotik prostatektomi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bunlara göre farklılıklar azdır. Ameliyat süreleri, kan kaybı, yatış süreleri, sonda kalış süreleri, cerrahi sınır pozitiflikleri benzer bulunmuştur (27).

Smith ve arkadaşları, prospektif bir çalışmada 176 robotik prostatektomi ile 103 açık retropubik prostatektomiyi karşılaştırmışlardır. Bu yazarlara göre, robotik prostatektomide kan kaybı az olmakla beraber transfüzyon oranları benzerdir (28). Tablo-2'de ve 3'de laparoskopik radikal prostatektomi serilerinde operatif, onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar gösterilmiştir.

TABLO 2. Laparoskopik radikal prostatektomi serilerinde operatif sonuçlar

Seriler	Hasta sayısı	Ortalama operasyon süresi(dakika)	Ortalama hastanede kalış süresi (gün)	Ortalama sonda süresi (gün)	Ortalama kan kaybı (ml)	Transfüzyon gereksinimi (%)
Türk29(2001)	125	240	8	12	185	2
Hoznek 30 (2001)	134	240	6.1	4.8	-	3
Guilonneau31 (2002)	550	200	-	4.2	380	5.3
Anastasiadis32 (2003)	230	271	-	5.8	-	2.6
Rassweiller19 (2003)	438	253	11.5	7	950	9.6

TABLO 3. Laparoskopik radikal prostatektomi serilerinde onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar

Seriler	Hasta sayısı	Cerrahi sınır pozitifliği (%)	Potens kriteri	Potens korunan hasta oranı (%)	Kontinans kriteri (ped kullanımı)	Kontinan hasta oranı (12.ay) (%)
Rassweiler 33 (2006)	5824	10.6%(pT2) 32.7%(pT3a) 56.2%(pT3b)	Cinsel ilişki	12. ayda % 52	yok	% 84.9
Guillonau 22 (2003)	1000	15.5% (pT2) 31.1% (pT3)	Cinsel ilişki	12. ayda % 66	yok	% 82.3
Rozet 34 (2005)	600	14.6% (pT2) 26.2% (pT3)	Cinsel ilişki	6. ayda % 64	yok	% 84

Kaynaklar

- Tasci AI, Simsek A, Torer BD, Sokmen D, Sahin S, Tugcu V. Fascia-sparing intrafascial nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy and anatomic vesicourethral anastomosis: point of technique. *Arch Esp Urol*. 2014 Nov;67(9):731-9.
- Tugcu V, Mutlu B, Canda AE, Sonmezay E, Tasci AI. Robotic malfunction during live robotic urologic surgery: live surprise in a robotic surgery congress. *Arch Ital Urol Androl*. 2012 Dec;84(4):211-3.
- Tasci AI, Simsek A, Tugcu V, Bitkin A, Sonmezay E, Torer BD. Abdominal wall haemorrhage after robotic-assisted radical prostatectomy: is it a complication of robotic surgery? *Actas Urol Esp*. 2013;37(10):634-9.
- Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003;92:205-10.
- Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, Skarecky DW, Clayman RV. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology* 2003;61:699-702.
- Bentas W, Wolfram M, Jones J, Brautigam R, Kramer W, Binder J. Robotic technology and the translation of open radical prostatectomy to laparoscopy: the early Frankfurt experience with robotic radical prostatectomy and one year follow-up. *Eur Urol* 2003;44:175-8.
- Menon M, Tewari A, Peabody JO, Shrivastava A, Kaul S, Bhadari A, et al. Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1,100 cases. *Urol Clin North Am* 2004;31:701-17.
- Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int* 2007;99:1109-12.
- Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007;110:1951-8.
- Patel VR, Tully AS, Holmes R, Lindsay J. Robotic radical prostatectomy in the community setting-the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol* 2005;174:269-72.
- Ihsan-Tasci A, Simsek A, Dogukan-Torer MB, Sokmen D, Sahin S, Bitkin A, Tugcu V. Oncologic results, functional outcomes, and complication rates of transperitoneal robotic assisted radical prostatectomy: single centre's experience. *Actas Urol Esp*. 2015;39(2):70-7.
- Tasci AI, Tufek I, Gumus E, Canda AE, Tugcu V, Atug F, Boylu U, Akbulut Z, Sahin S, Simsek A, Kural AR. Oncologic results, functional outcomes, and complication rates of robotic-assisted radical prostatectomy: multicenter experience in Turkey including 1,499 patients. *World J Urol*. 2015;33(8):1095-102.
- Menon M, Tewari A. Robotic radical prostatectomy and the Vattikuti Urology Institute technique: an interim analysis of results and technical points. *Urology* 2003;61(Suppl):15-20.
- Ahlering TE, Eichel L, Edwards RA, Lee DI, Skarecky DW. Robotic radical prostatectomy: a technique to reduce pT2 positive margins. *Urology* 2004;64:1224-8.
- Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, et al. Vattikuti Institute Prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007;57:648-58.

16. Shah KK, Thaly R, Patel V. Early retrograde release of the neurovascular bundle during robotic radical prostatectomy. *J Urol* 2007;177:117.
17. Sim HG, Yip SK, Lau WK, Tan JK, Cheng CW. Early experience with robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Asian J Surg* 2004;27:321-5.
18. Bhayani SB, Pavlovich CP, Hsu TS, Sullivan W, Su LM. Prospective comparison of short-term convalescence: laparoscopic radical prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003;61:612-6.
19. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169:1689-93.
20. Katz R, Salomon L, Hoznek A, de la Taille A, Antiphon P, Aboou CC. Positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy: the impact of apical dissection, bladder neck remodeling and nerve preservation. *J Urol* 2003;169:2049-52.
21. Weizer AZ, Silverstein AD, Young MD, Vieweg J, Paulson DF, Dahm P. Prospective evaluation of pain medication requirements and recovery after radical perineal prostatectomy. *Urology* 2003;62:693-7.
22. Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003;169:1261-6.
23. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, Sarle R, Hemal A, Vallecien G. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol* 2002;168:945-9.
24. Menon M, Tewari A, Baize B, Gullionneau B, Vallencien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002;60:864-8.
25. Tewari A, Peabody J, Sarle R, Balakrishnan G, Hemal A. Technique of da Vinci robot-assisted anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2002;60:569-72.
26. Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006;175:2011-7.
27. Rozet F, Jaffe J, Braud G, Harmon J, Cathelineau X, Barret E, et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J Urol* 2007;178:478-82.
28. Smith JA Jr. Radical prostatectomy-which patients benefit most from surgery?. *J Urol* 2006;176:437.
29. Türk I, Deger S, Winkelmann B, Schönberger B, Loeening SA. Laparoscopic radical prostatectomy. Technical aspects and experience with 125 cases. *Eur Urol* 2001;40:46-52.
30. Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, Antiphon P, Saini F, Cicco A, Chopin D, et al. Laparoscopic radical prostatectomy. The Créteil experience. *Eur Urol* 2001;40:38-45.
31. Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, Baumert H, Vallencien G. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;43:123-33.
32. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology* 2003;62:292-7.
33. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbe J, Hofmoeckel G, et al. Laparoscopic radical prostatectomy-the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006;49:113-9.
34. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancian G. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005;174:908-11.

Robotik Üroloji- Komplikasyonlar

74

Eymen GAZEL, Lütfi TUNÇ

Giriş

Komplikasyon, istenmeyen fakat her cerrahi işlemin doğasında olan bir durumdur. Cerrahin amacı, komplikasyon oranını en aza indirerek kabul edilebilir sınırlar içinde tutmaya çalışmak olmalıdır. Cerrahi komplikasyonlar, majör-minör komplikasyonlar; oluşum mekanizmasına göre komplikasyonlar; Clavien derecelendirmesine göre komplikasyonlar gibi farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bunlar arasında en çok kabul gören, Clavien derecelendirme sistemidir. Oldukça basit, objektif ve tekrarlanabilir olan bu sistem ilk olarak 1992 de tanımlanmış ardından 2004 yılında modifiye edilmiştir. Bu sistemde komplikasyonlar;

Derece 1: Operasyonu veya operasyon sonrası hasta takibini etkileyen ancak medikal tedavi veya cerrahi müdahale gerektirmeyen,

Derece 2: Medikal tedavi (antiemetik, analjezik, diüretik ilaçlar harici) ile uzamış parenteral beslenme, kan transfüzyonu gibi tedaviyi gerektiren,

Derece 3a: Lokal anestezi ile cerrahi veya endoskopik girişimi gerektiren,

Derece 3b: Genel anestezi ile cerrahi veya endoskopik girişimi gerektiren,

Derece 4a: Hayati tehlike yaratmış olup, yoğun bakım gerektiren, tek organ disfonksiyon oluşan,

Derece 4b: Hayati tehlike yaratmış olup, yoğun bakım gerektiren, birden çok organda disfonksiyon oluşan,

Derece 5: Cerrahiden sonraki 4 haftalık sürede hastanın ölümüyle sonuçlanan, şeklinde sınıflandırılmıştır.

The Intuitive firmasının üretmiş olduğu Da Vinci robotu Amerika Birleşik Devletleri, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından kabul edilmiş tek cerrahi robottur. Bu robot yardımıyla yapılan robotik cerrahi, günümüzde minimal invaziv bir yöntem olarak kabul görmüş ve sağladığı avantajlar sayesinde kullanım oranı giderek artmıştır. Bu yöntemle son 14 yılda sadece Amerika Birleşik Devletlerinde 1.75 milyon cerrahi işlem yapılmıştır. Robotik yöntem jinekoloji, kardiyovasküler cerrahi, genel cerrahi ve kulak burun boğaz alanlarında kullanılmaktadır. Bununla beraber en yaygın kullanıldığı alanlardan birisi de Üroloji olmuştur.

Robotik sistemin gelişmiş 3 boyutlu optik sistemi, el aletlerinin yüksek hareket kabiliyeti, etkin hemostaz sağlayan enstrümanlarının olması komplikasyon ihtimalini minimize etmektedir. Buna rağmen diğer cerrahi yöntemlerde olduğu gibi robotik cerrahi işlemlerde de bazı komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır.



Resim 1. Trendelenburg pozisyonu. (Kaynak : Robotik Prostatektomi ameliyatı, Lütfi Tunç, 2017)

Robotik cerrahide komplikasyonlar; Hasta pozisyonu, pnömoperitoneum ve anesteziye bağlı komplikasyonlar, abdominal giriş ve trokar yerleşimine bağlı komplikasyonlar, yapılan ameliyata spesifik komplikasyonlar, robot fonksiyonunda bozukluk (malfonksiyon) ile ilişkili komplikasyonlar şeklinde sınıflandırılabilir. Bu başlıkları detaylandırılacak olursak;

1. Hasta pozisyonu, pnömoperitoneum ve anesteziye bağlı komplikasyonlar

Ürolojide robotik cerrahi işlemler sırasında hastaya verilen pozisyon büyük önem taşımaktadır. Hastaya, uygulanacak cerrahi prosedüre göre cerrahi alanın en iyi görüntülenebileceği ve robot kollarının efektif çalışabileceği farklı pozisyonlar verilmesi gerekmektedir. Hastanın güvenliği açısından cerrahi süresince bu pozisyonda sabit kalması çok önemlidir. Bu sebeple hasta ameliyat masasına çeşitli aparatlar yardımıyla sabitlenir ve basınç noktaları silikon petler ile desteklenir.

1.1. Nöromusküler komplikasyonlar

Cerrahi işlemlerde pozisyona bağlı bazı nöromusküler komplikasyonlara rastlanmaktadır. Bu komplikasyonlar çok farklı kliniklerle kendini gösterebilmektedir. *İskemik optik nöropati, rabdomiyoliz, kompartman sendromu, abdominal duvar nö-*

raljisi, brakial pleksus lezyonu, duyu ve motor gücü kaybı bazı pozisyonel nöromusküler komplikasyonlardır. Nöromusküler komplikasyonlar, postoperatif dönemde hastanın parestezi, hipoestezi, hiperestezi, parezi, pleji ya da miyalji açısından sorgulanmasıyla ortaya koyulabilir. Bu komplikasyonların oranı cerrahi tipine, cerrahi süresine, anesteziye ve hastaya bağlı bazı diğer faktörlere göre değişiklik göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda robotik yöntemle yapılan tüm ürolojik cerrahi işlemlerde pozisyonel nöromusküler komplikasyon görülme sıklığı %6.6 olarak bildirilmiştir. Robotik retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ameliyatı ise tüm işlemler içinde en çok (%40) nöromusküler komplikasyon görülen işlem olmuştur. Robotik prostatektomi ameliyatında ise pozisyona bağlı nöromusküler komplikasyon oranının %1.3 ila %5.1 arasında olduğu belirtilmektedir. Gezgin ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada robotik prostatektomi ameliyatından sonra en sık görülen (%2.4) ağrı tipinin sırt ağrısı olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada nöromusküler komplikasyon olarak en sık (%19.7) ayaklarda his kaybı görüldüğü belirtilmiştir. Bu komplikasyon oranlarının operasyon zamanına, hastaların American Society of Anesthesiologist (ASA) skorlarına ve vücut kitle indeksi (VKİ)' ne göre değiştiği bildirilmiştir.

1.1.1. Flank Pozisyonuna bağlı komplikasyonlar

Robotik adrenal, böbrek ve üreter cerrahisi için tercih edilen flank pozisyonunda gluteal ve paraspinal kas grubunda gerilmeye bağlı kas ağrısı, uyuşukluk ve his kaybı en sık görülen nöromusküler komplikasyonlardır. Rabdomiyolizis, robot yardımcı laparoskopik cerrahinin önemli nöromusküler komplikasyonlarından biridir. İnsidansı %0.4 ila %5 arasındadır. Ameliyat sırasında kasların maruz kaldığı travma sonrası hücre yapısının bozulup kana karışması sonucu gelişir. Ameliyat sonrası hastada kas ağrısı, kreatin kinaz yüksekliği görülür ayrıca miyoglobulinin böbrek tübüllerinde birikmesiyle böbrek yetmezliği bulguları gözlenir. Bu komplikasyonlar flank pozisyonundaki fleksiyon



Resim 2. a, b, c, d: Robotik ameliyat öncesi hastanın masaya sabitlenmesi ve nöromusküler komplikasyonları azaltmaya yönelik uygulamalar. (Kaynak : Robotik Prostatektomi ameliyatı, Lütfi Tunç, 2017)

derecesi, hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) ve operasyon süresi ile ilişkili bulunmuştur.

1.1.2. Trendelenburg Pozisyonuna bağlı komplikasyonlar

Ürolojik robotik cerrahi prosedürler arasında en sık kullanılan pozisyon Trendelenburg pozisyonudur. Bu pozisyonda hastanın bacakları fleksiyon ve abduksiyon ile birbirinden ayrılır (litotomi), vücutu 25 ila 45 derece baş aşağı konuma getirilir. Kafası 15 ila 20 derece kaldırılır. Kolları vücuduna paralel olacak şekilde addüksiyona getirilir (RE-SİM1). Hasta bacaklarından, göğüs kısmından ve omuz desteği ile üst kısımdan masaya sabitlenir. Hastanın kafası, dirsekleri, bilekleri, topukları ve omuzları gibi basınç noktaları koruyucu silikon

pedler ile desteklenir. Gözleri, el ve kolları kapatılır. Bu sayede hem hastanın masadan kayması önlenmiş hem de nöromusküler komplikasyon riskleri minimize edilmiş olur (Resim 2). Bu pozisyonda yerçekimi etkisiyle abdominal yapıların cerrahi alandan uzaklaşması sağlanır. Bu sayede cerrahi alan daha net ve kolay görüntülenir. Bununla beraber bu pozisyon hastada bazı fizyolojik değişikliklere de sebep olur.

1.2. Pnömooperitoneum ve anesteziye bağlı komplikasyonlar

Pnömooperitoneum, genel anestezi ve trendelenburg pozisyonunun kombinasyonu hastalarda hemodinamik değişikliklere ve bazı komplikasyonlara sebep olmaktadır. Pnömooperitoneum



Resim 3. Minör damar yaralanması sonucu oluşan ekimoz (Kaynak: Rene J. Sotelo, Alexander Haese, Victor Machuca. Safer Surgery by Learning from Complications: A Focus on Robotic Prostate Surgery. European urology 69 (2016) 334–344.)

sebebiyle oluşan *subkütan amfizem* bu komplikasyonlardan biridir. Ortalama insidansı %0.3 ila %3.9 olarak bildirilmiştir. Hastanın yaşlı olması, operasyon süresinin 200 dk'dan daha uzun olması ve altı porttan daha fazla port kullanılmış olması bu komplikasyon için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Zararsız ve geçici bir komplikasyon olarak kabul edilse de hayatı tehdit edici pnömotoraks ve pnömoperikardium'a sebep olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Venöz gaz embolisi, pnömoperitoneum sebebiyle oluşan ve hayatı tehdit edebilen bir başka komplikasyondur. Nadir görülen bir komplikasyon olup en sık derin dorsal venin kesilmesi aşamasında gerçekleştiği bildirilmiştir.

Fasiyal, faringeal ve laringeal ödem, pnömoperitoneum sebebiyle hastanın kranial venöz çıkışının azalması ve anestezi sırasında verilen sıvıların Trendelenburg pozisyonunun etkisiyle baş-boyun kısmında göllenmesi sebebiyle oluşan bir komplikasyondur. Eğer cerrahi işlem bitiminde fasiyal ve konjunktival ödem fark edildiyse, laringeal ödem de gelişmiş olabileceği anesteziist tarafından akılda tutulmalı ve ekstübasyon aşamasında tedbir alınmalıdır.

Aynı şekilde trendelenburg pozisyonuna bağlı olarak kafa içi ve göz içi basınçlarında artış gözlenir. Bu durum bazı oküler komplikasyonlara sebep olmaktadır. *İskemik optik nöropati*, nadir görü-

rülen bu komplikasyonlardan biridir. Uzun cerrahi süresi, intravenöz fazla sıvı verilmesi ve masif kanama bu komplikasyona sebep olabilmektedir. Kafa içi basıncın artması sebebiyle optik sinirin beslenmesindeki bozulmanın bu komplikasyona sebep olduğu düşünülmektedir.

2. Abdominal giriş ve trokar yerleşimine bağlı komplikasyonlar

Robotik ameliyatlar, aslında laparoskopik el aletleri yerine robotik kolların kullanıldığı ameliyatlardır. Bu sebeple robotik ameliyatlar için, robot yardımlı laparoskopik cerrahi tanımının kullanımı daha doğrudur. Cerrahi alana ulaşmak için gerekli olan pnömoperitoneumun oluşturulması ve trokar yerleştirilme işlemi laparoskopik ameliyatlara aynı prensiplere dayanır. Haliyle robotik ameliyatların bu konudaki komplikasyonları, laparoskopik diğer ameliyatlara benzer şekil ve oranlarda görülmektedir.

Abdominal giriş ve trokar yerleşimine bağlı komplikasyonlar; batın içi majör damar ve organ yaralanması, batın ön duvarında minör damar yaralanması ve port yerinde fıtık gelişmesi şeklinde sınıflandırılabilir.

Tüm laparoskopik cerrahilerde olduğu gibi robotik cerrahilerde de ilk önce pnömoperitoneum oluşturularak kamera ve diğer portları yerleştirebilmek için abdominal giriş yapılır. Şuana kadar tanımlanan 13 farklı giriş yöntemi bulunmakla beraber en sık kullanılan giriş yöntemleri; Veres giriş, optik trokar ile görecelik giriş ve mini laparotomi ile yapılan Hasson giriş tekniğidir. Cerrahlar daha sıklıkla (%61.5) Veres giriş yöntemini tercih etmektedir. Yapılan geniş serili çalışmalarda bu yöntemlerin hiç birisinin abdominal giriş ile ilişkili komplikasyonlar açısından birbirine üstünlüğü bulunamamıştır. Daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü, aşırı vücut kitle endeksi (çok düşük ya da yüksek) olan hastalarda giriş zorlayıcı olmaktadır. Bu hasta grubunda bıçaksız trokarlarla veres giriş yönteminin tercih edilmesinin organ ve damar yaralanma riskini minimize edeceği rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada robotik parsiyel nefrektomi yapılan 95 hasta ele alınmış, bu hastalardan 41(%43)ü daha önce abdominal cerrahi geçirdiği



Resim 4. Port yeri hernisinin batin içinden görünüşü (Kaynak: Rene J. Sotelo, Alexander Haese, Victor Machuca. Safer Surgery by Learning from Complications: A Focus on Robotic Prostate Surgery. European urology 69 (2016) 334–344.)

bildirilmiştir. Veres giriş ile yapılan ameliyatlarda toplamda sadece bir hastada (%1.05) girişe bağlı komplikasyon (mezenterik hematom) izlendiği rapor edilmiştir.

Genel olarak batin içine giriş sırasında batin içi damar ve organ yaralanması oranı %0.05 ile %2.8 arasında bildirilmiştir. Bu oran düşük gibi görülmekle beraber gerçekleşmesi durumunda sonuçları çok ciddi olabilmekte ve mortalite oranları %13 düzeyine ulaşabilmektedir. Yapılan çalışmada batin içi organ ve damar yaralanma oranları şu şekilde verilmiştir; ince bağırsak %25, iliak arter %19, kolon %12, iliak veya başka bir retroperitoneal ven %9, mezenterik damarlardan köken alan damarlar %7, aort %6, inferior vena kava %4, abdominal duvar damarları %4, mesane %3, karaciğer %2 ve diğerleri <%2.

2.1. Vasküler komplikasyonlar

Sadece damar yaralanması nadir görülmekle beraber insidansı %0.03 ila %0.2 arasında değişmektedir. Damar yaralanmalarının büyük kısmı veres iğnesi ve ilk trokar yerleşimi ile ilişkilidir.

2.1.1. Minör damar yaralanması

Girişe bağlı damar yaralanmaları genellikle minör damarlarda görülmektedir. Bunlar genellikle epi-

gastrik ve mezenterik damarlardır. Batin içindeki minör damarların yaralanması sebebiyle oluşan kanamalar genellikle pnömoperitoneumla oluşan basınçla azalır ya da tamamen durur. Bu sebeple tespit edilmesi bazen zor olabilmektedir. Minör damar olmasına rağmen bu tip yaralanmalar da transfüzyon, açık cerrahiye dönme ve reoperasyon nedeni olabilmektedir. Bu sebeple yaralanma şüphesi durumunda basınç düşürülerek kanama odağı tespit edilmeli ve gerekirse klip ya da koagülasyon ile kontrol altına alınmalıdır. Karın duvarında bulunan epigastrik damarlar da minör damar grubundadır ve sıklıkla lateral trokarların yerleştirilmesi sırasında yaralanmaktadır. Bunun sonucunda oluşan kanamalar ameliyat süresince trokarın basısı ile genellikle spontan olarak durur. Yine de ameliyat bitiminde tüm trokarlar direkt görüş altında çıkarılmalı ve olası bir epigastrik damar kanaması akılda tutulmalıdır. Kontrol altına alınmamış bu tip yaralanmalar sonucunda post operatif yaygın ekimozlar görülebilir. Bu durum hayati tehlike oluşturmasa da hastaların iyileşme döneminin uzamasına ve hastane yatış süresinin artmasına sebep olabilir (RESİM3). Lateral trokar girişleri sırasında kameranın ışığı, translüminasyonla o bölgede damar olup olmadığını anlamak için kullanılabilir. Bu sayede karın ön duvarındaki minör damar yaralanmaları azaltılabilir.

2.1.2. Majör damar yaralanması

İlk giriş sırasında majör damarlardan en sık aort ve common iliak yaralanmaktadır. Major damar yaralanmaları çok sıklıkla görülmemekle beraber hayati tehlike oluşturabileceğinden bu hususta çok dikkatli olunmalıdır. Damar yaralanmalarını azaltmak için giriş sırasında hastanın pozisyonuna dikkat etmek gereklidir. Özellikle Trendelenburg pozisyonunda aort ve aortik bifurkasyon, umbilika yaklaşacağından giriş sırasında bu pozisyonundan kaçınılmalıdır. Şayet damar yaralanması tespit edilmiş ise bu komplikasyon duruma göre yönetilmelidir. Küçük, büyümeyen lezyonlarda robot trokarlara bağlanmadan laparoskopik el aletleri yardımıyla klip kullanılarak kanamaya müdahale edilebilir. Şayet hematoma büyüdüyse izleniyorsa hızlıca robot bağlantısı yapılmalı ve yaralanan



Resim 5. Rektoüriner fistül (Kaynak: Rene J. Sotelo, Alexander Haese, Victor Machuca. Safer Surgery by Learning from Complications: A Focus on Robotic Prostate Surgery. European urology 69 (2016) 334–344.)

damar ortaya çıkarılarak onarılmaya çalışılmalıdır. Robot yardımıyla onarımı mümkün görünmeyen yaralanmalarda ise zaman kaybetmeden laparotomi yapılmalıdır. Veres iğne ya da ilk torakar giriş dışında, robotik cerrahilerde görülebilecek bir diğer komplikasyon da robotik kolların batin içine yerleştirilmesi sırasında gelişen komplikasyonlardır. Literatürde robotik makas yerleştirilmesi sırasında meydana gelen aort yaralanması rapor edilmiştir. Bu sebeple hem konsol cerrahinin hem de hasta başında asistansı sağlayan cerrahın koordineli bir şekilde robotik kolları batin içine yerleştirilmesi gereklidir. Robotik kolun uzanacağı düzlem kamera ile takip edilmeli önünde yaralanabilecek bir yapı görülmesi durumunda giriş açısı değiştirilmelidir.

2.2. Gastrointestinal sistem yaralanması

Giriş sırasında bağırsak yaralanması nadir görülen komplikasyonlardandır. İnsidansı %0.09 civarın-

dadır. İnce bağırsaklar en sık etkilenen kısımdır. Tüm bağırsak yaralanmalarının %41.8'i bu kısımda gerçekleşir. Bu tip yaralanmalar genelde ameliyat sırasında fark edilemeyebilir. Bu durum post operatif dönemde morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olur. Bu nedenle farkedildiği anda tedavi edilmelidir. Veres girişi sırasında iğneden gelen intestinal içerik bağırsak yaralanmasına işaret eder, böyle bir durumda iğne olduğu yerde bırakılmalı farklı bir noktadan giriş yapılarak yaralanan yer tespit edilmelidir. Deneyimli ellerde yaralanan kısım çift katlı primer kapatılarak onarılabilir gibi bölgesel rezeksiyon ve yeniden anastomoz da gerekebilir. Yaralanmanın lokalizasyonu ve derecesi onarım şeklinin belirlenmesinde rol oynar. Bu sebeple giriş sırasında bağırsak yaralanması durumunda genel cerrahi konsültasyonu istemek en akılcı yol olarak görünmektedir.

2.3. Üriner sistem yaralanması

Giriş sırasında mesane yaralanması da nadir görülen komplikasyonlardandır. Genellikle distandü mesane varlığında ve midline girişlerde görülür. Literatürde laparoskopik onararak ya da post operatif takip edilerek yönetilen mesane yaralanmaları rapor edilmiştir. Veres iğnesi ile oluşan yaralanmalarda primer onarıma gerek yoktur. Aynı şekilde 3-5 mm lik trokar yaralanmalarında da üretral kataterle mesanenin 7 günlük dekompresyonu iyileşme için yeterlidir. Daha geniş ve düzensiz yaralanmalarda ise primer onarım gerekecektir. Sonrasında üretral katater 7-10 gün tutulmalıdır. Giriş sırasında mesane yaralanmalarını azaltmak için ameliyata başlamadan önce katater yardımıyla mesane boşaltılmalıdır.

2.4. Port yeri herni oluşumu

Ameliyat sonrası port yerinde gelişen herniler, abdominal giriş ve trokar yerleşimine bağlı komplikasyonlar başlığı altında incelenmesi gereken durumlardandır. Açık cerrahilerle kıyaslandığında laparoskopik cerrahilerde port yeri hernisi oldukça az görülmektedir. Robotik cerrahiler sonrası port yeri hernileri ile ilgili veriler sınırlı olmakla beraber literatürde insidansı %0.4-0.7 arasında de-

ğışmektedir. İleri yaş, kullanılan trokarın boyut ve şekli, uzun cerrahi süresi, yüksek vücut kitle indeksi port yeri herni oluşumu ile ilgili parametreler olarak bulunmuştur. En sık umblikusdaki 12 mm lik port yerinde görüldüğü bildirilmiştir. Bundan sonra ise daha sıklıkla sağ lateral portlarda görüldüğü belirtilmiştir. Bağırsak hareketlerinde azalma, karın ağrısı ve port yerinde şişlik herni bulgularındandır. Kesin tanısı bilgisayarlı tomografide port yerine doğru uzanan mezenterik yapıların görülmesiyle koyulur. Laparoskopik ya da açık olarak tedavi edilebilir (RESİM4). 5mm lik trokarların kullanıldığı erişkinlerde fasya kapatılmasına gerek bulunmamaktadır fakat çocuklarda bunlar da kapatılmalıdır. Bıçaklı trokarlarda fasyadaki defekt trokar boyutuyla aynıdır. Bıçaksız trokarlarda ise fasya defekti, trokar çapının yarısı kadardır. Mesela 12mm 'lik bıçaksız trokar kullanıldıysa fasyadaki defekt yaklaşık 6 mm'dir. Bu sebeple bıçaksız 12 mm 'lik trokarların kullanıldığı vakalarda fasya kapatılmayabileceğini öneren yazılar bulunmaktadır. Bu bilgiye rağmen 12mm bıçaksız trokar yerinden fıtık görüldüğünü belirten raporlar da mevcuttur. Bu konudaki genel görüş, 5 mm ve daha büyük trokar kullanılan vakalarda fasyanın kapatılmasının daha güvenli olduğu yönündedir.

3. Yapılan ameliyata spesifik komplikasyonlar

Aslında robotik ya da diğer yöntemlerle yapılan ameliyata spesifik komplikasyonların sınıflandırılıp birbirleriyle kıyaslanması oldukça zordur. Çünkü literatürde ameliyat komplikasyonları çok farklı şekillerde tanımlanıp gruplandırılmaktadır. Donat ve ark. üroloji literatüründeki komplikasyon sonuçlarını rapor eden yazıları analiz etmişler ve bu bağlamdaki 109 makale içinde komplikasyonları sınıflayan 39 makale bulmuşlardır. Bu makalelerden sadece 7 (%19)'sinde komplikasyonları derecelendirirken sayısal dereceleme sistemi kullanılmış, 29 (%81) çalışmada ise "majör ve minör komplikasyon" tanımı kullanılmıştır. Fakat bu çalışmalarda da majör komplikasyonlar 26 farklı şekilde tanımlanmıştır. Sonuç olarak yazarlar, genel kabul görmüş tanımlamaların ve derecelendirme

sistemlerinin eksikliği sebebiyle ameliyata spesifik komplikasyonların sınıflandırılıp kıyaslanmasının zor olduğu fikrinde birleşmişlerdir.

Robot ile üroloji alanında radikal prostatektomi, radikal sistektomi, radikal nefrektomi, parsiyel nefrektomi, piyeloplasti, sakrokolpopeksi ve retroperitonel lenf nodu diseksiyonu ameliyatları yapılmaktadır. En çok kullanıldığı cerrahi prosedür ise radikal prostatektomi ameliyatıdır.

3.1. Robotik radikal prostatektomi komplikasyonları

Konvansiyonel yöntemlerle yapılan Radikal prostatektomi ameliyatlarına göre robot yardımcı radikal prostatektomi (RARP) ameliyatlarının genel olarak daha az komplikasyon oranına sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Literatürde retropubik radikal prostatektomi(RRP), Laparoskopik radikal prostatektomi(LRP) ve Robot yardımcı laparoskopik prostatektomi (RALP) yöntemlerinin komplikasyonlarını karşılaştıran bazı yazılar mevcuttur. Hu ve ark. 358 LRP ve 322 RALP hastasının intraopeatif ve erken postoperatif komplikasyonlarını karşılaştırmışlar ve bu oranları sırasıyla %27.7 ve %14.6 olarak rapor etmişlerdir. Benzer bir çalışma geçtiğimiz sene Lancet dergisinde yayınlanmış ve bu yazıda RALP da komplikasyon görülme oranı %4, RRP de ise %9 olduğu belirtilmiştir (p=0.052). Buna karşılık Ficarra ve ark. yaptıkları kümülatif karşılaştırmalı çalışmada LRP komplikasyon oranını RALP komplikasyon oranından fazla bulmuş fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığına dikkat çekilmiştir.

Benzer şekilde Krambec ve ark. RRP ve RALP komplikasyon oranlarının birbirine yakın olduğunu bildirmişlerdir. 78 farklı çalışmanın metaanaliziyle hazırlanan bir çalışmada ise genel olarak RALP'ın komplikasyon oranlarının RRP'den daha az olduğu bildirilmiştir. Bu ameliyatları komplikasyon şekillerine göre kıyaslayan bir çalışmada mortalite, her üç yöntem için de birbirine yakın (0.1%RRP, 0.04%LRP ve 0.04%RALP) gelmiştir. Damar, mesane ve bağırsak(rektum hariç) yaralanmaları her üç yöntemde de %1'in altında izlenmiştir. Sinir yaralanması LRP de RALP den anlamlı

fazla izlenmiştir (%2 ve 0.4%; p = 0.0006), üreter yaralanması RRP de anlamlı derecede fazla(%1.5) bulunmuştur. Bu oran RALP (0.1%; p = 0.012) ve LRP (0.2%; p = 0.02) den anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Rektum yaralanması ise en çok LRP (%1)'de görülmüştür. RRP (0.5%; p = 0.0002) ve RALP (0.3%; p = 0.0002) ise anlamlı derecede daha az rektal yaralanma oranlarına sahip bulunmuştur.

RALP komplikasyonlarını ele alan en geniş serili çalışmada 2500 vakanın komplikasyonları Clavien sistemine göre derecelendirilerek rapor edilmiştir. Bu çalışmada takip süresi ortalama 25 ay, ameliyat süresi 90 dk., kan kaybı 100 ml. olarak belirtilmiştir. Toplam 127 hastada 140 komplikasyonla (%5.08) karşılaşıldığı belirtilmiştir. Hiç bir vaka da açık cerrahiye dönmeye gerek kalmadığı, sadece 2 vakada (%0.08) robotik malfonksiyona bağlı olarak laparoskopiyeye dönüldüğü belirtilmiştir. Genel olarak komplikasyonlar intraoperatif: rektal yaralanma; Perioperatif (hastanın yatıldığı dönemde): Kan transfüzyonu, miyokart infarktüsü, pulmoner emboli, ileus, derin ven trombozu, yara yerinin açılması, trokar yerinden bağırsak herniasyonu, bağırsak obstrüksiyonu, kanamaya bağlı reoperasyon, kolesistit; Postoperatif (taburculuk sonrası): Anastomoz kaçağı, üriner retansiyon, yara yeri enfeksiyonu, insizyonel herni, mesane boynu kontraksiyonu, lenfosel, epididimit, meatal darlık, üriner sistem enfeksiyonu, anastomoz hattına hemoklip erozyonu şeklinde tanımlanmıştır. Clavien sistemine göre değerlendirildiğinde ise hiç grade 4b ve 5 komplikasyonla karşılaşılması, bütün komplikasyonların %80. 8'inin grade 1 ve 2 olduğu belirtilmiştir. İntraoperatif olarak 2 hastada (%0.08) rektum yaralanması gerçekleştiği ve intraoperatif onarıldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada en çok karşılaşılan grade 1 komplikasyonlar, anastomoz kaçağı (%1.4), üriner retansiyon (%0.52) ve lenfosel (%0.36) şeklindedir. Grade 2 komplikasyonlardan ise en çok görülenin, %0.72 insidans oranıyla ileus olduğu bildirilmiştir. Grade 3a komplikasyonlar ise birer hastada (%0.04) enfekte lenfosel, lokal anesteziyle tedavi ihtiyacı doğan meatal darlık ve anastomoz hattına hemoklip erozyonu görülmesi şeklinde bildirilmiştir. Grade 3b komplikasyonlar 3'er hastada (%0.12) in-

sizyonel herni ve mesane boynu darlığı; 2 hastada (%0.08) müdahale gerektiren retroperitoneal kanama; birer hastada (%0.04) yara açılması, trokar yeri herniasyonu, bağırsak obstrüksiyonu, akut kolesistit görülmesi şeklinde bildirilmiştir. Toplam 10 hastada ise grade 4a komplikasyon görülmüş olduğu, 5 (%0.4)'ünde myokart enfarktüsü diğer 5'inde ise pulmoner emboli ile karşılaşıldığı belirtilmiştir.

3.1.1 Rektum yaralanması

Rektum yaralanması, robotik prostatektomi ameliyatlarında en sık görülen gastrointesitnal sistem yaralanmasıdır. İnsidansı %0.2 ila %0.8 arasında değişmektedir Bu oranlar RRP de yaklaşık %1.5 iken LRP de ise %2.4' dür. Rektum yaralanmasında en önemli nokta bu komplikasyonun erken tespit edilmesi ve tamir edilmesidir. Çünkü operasyon sırasında gözden kaçan rektum yaralanmaları septik peritonit ve ölüm gibi çok ciddi sonuçlara sebep olabilir. Bu sebeple baloncuk testiyle rektum kontrolü muhakkak yapılmalıdır. Bu testte prostat çıkarıldıktan sonra pelvis, irrigasyon mayisi ile doldurulur. 22-French katater rektuma yerleştirilir ve 60 cc hava verilir. Pelvisde biriken mayi içinde hava baloncucu görülmesi rektum yaralanmasına işaret eder. Böyle bir durumda rektum çift kat tekniğiyle onarılmalıdır. Bu hastalarda anaerop etkinliği de olan antibiyotikler en az 7 gün kullanılmalı, katater normalden daha uzun süre tutulmalı ve katater çekimi öncesi anastomozun sağlam olduğundan emin olunmalıdır. Eğer rektumdaki defekt küçük ve gözden kaçıp onarılmamışsa, bu durum rektoüretal fistül oluşumuna sebep olabilir. Rektum yaralanmasının sekeli pelvik abseler (%0.1) ve rektoüriner fistüllerdir (%0.03 – 1) (RESİM 5). Hem açık hem de robotik yöntemle radyoterapi sonrası salvage prostatektomiler, rektum yaralanması için risklidir. Bu tarz ameliyatlarda elektrokoterden kaçınıp künt diseksiyonla ilerlemek rektum yaralanma riskini azaltacaktır.

3.1.2. Anastomoz kaçağı

Anastomoz kaçağı, robotik prostatektomi ameliyatlarından sonra görülebilen postoperatif bir

komplikasyondur. İnsidansı yaklaşık olarak %1'dir. Hastanın direninden gelen mayinin miktarının artması ve bu mayinin biyokimyasal tahlilinde kreatin seviyesinin serumdan yüksek olması ile tespit edilir. İdrar mahiyetindeki drenajın anastomozdan mı yoksa olası bir üreter yaralanmasından mı geldiğinin ortaya koyulması da önemlidir. Çünkü RARP sırasında üreter yaralanması %0.1-0.3 sıklıkla görülebilir ve bunun çok büyük kısmı da ancak postoperatif farkedilir. Anastomoz kaçacağı sistografi ya da BT ürografi ile kesin olarak ortaya koyulabilir. Böyle bir durumda katater uzun süreli tutulmalı fakat kontrollerinde defekt devam ediyorsa yeniden anastomoz için hasta reopere edilmelidir. Robotik prostatektomi sonrası üretral katater çekiminden önce rutin olarak sistografi ile anastomoz kaçığı kontrolü önerilmez. Kataterin kaç gün sonra çekileceği hususunda tam bir fikir birliği oluşmamakla beraber genel görüş kataterin postoperatif 7. günde çekilmesi yönündedir. Daha erken (3 gün) çekilen kataterler sonrası üriner retansiyon oranının arttığı, daha geç (14 gün) çekilen kataterler sonrası da mesane boynu darlığı izlendiği bildirilmiştir.

Mesane boynu darlığı bu ameliyata spesifik komplikasyonlardandır. Görülme sıklığı %0.7 ile 1.4 arasındadır. Ameliyattan sonra ortalama 5. ayda karşılaşırlar ve akut üriner retansiyon kliniği ile kendini gösterir. Hastalar genellikle son dönemde idrar akış hızlarında azalma ve çatallanma oluştuğunu belirtirler. Endoskopik yöntemlerle kesin tanısı koyulup tedavi edilebilir.

3.1.3. Lenfösel

Lenfösel insidansı %50'lere kadar ulaşmakta olup çok büyük kısmı asemptomatiktir. Özellikle lenf nodu diseksiyonu yapılan vakalardan sonra sıklıkla görülür. Pelvik bölgede lenf sıvısı birikimi nadiren de olsa semptomatik olabilir. Pelvik bölgede ağrı, abdominal distansiyon, tek taraflı alt ekstremitede ödemi karşılaşılabilen bazı semptomlardır. Lenföselin %90 dan fazlası kendiliğinden regrese olurken, bir kısmı da Ultrasonografi eşliğinde perkütan drenajla tedavi edilir.

3.2. Robotik sistektomi komplikasyonları

Radikal sistoprostatektomi (RSP) ameliyatı oldukça yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip bir prosedürdür. Genel komplikasyon oranı %28 ile 64 arasında değişmektedir. Robot yardımlı radikal sistektomi (RARC) ile ilgili ilk sonuçlar, 2003 yılında Menon ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda da RSP'nin %68 olan perioperatif komplikasyon oranının, RARC ile %28'lere gerilediği rapor edilmiştir. RARC sonuçlarını açıklayan yeterince fazla çalışma yoktur. 15 farklı çalışmanın sonuçlarının ele alındığı bir metaanalizde, 294 RARC vakası komplikasyonları açısından ele alınmış ve toplam 51 komplikasyon (%19.7) bildirilmiştir. En çok gastrointestinal sistemle ilişkili komplikasyonlarla karşılaşıldığı belirtilmiştir. Toplam 10 hastada (%19.6) ileus, 3 hastada (%5.8) ince bağırsak obstrüksiyonu, 2 hastada (%3.9) ise rektum yaralanması görülmüştür. Üriner sistemle ilgili komplikasyonlardan, 3 hastada (%5.8) üriner kaçak, 2 hastada (%3.9) anastomoz darlığı izlenmiştir. 1 hastada (%1.9) ise ameliyata bağlı olarak ölüm gerçekleşmiştir. RARC ve RSP'nin komplikasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada RARC'da 90 günlük süreçte görülen genel komplikasyonların RSP'de görülenlerden daha az olduğu tespit edilmiştir. Komplikasyon şekilleri ele alındığında RARC da yara yeri açılması, abse, sepsis, pnömoni ve solunum yetmezliği görülme oranının RSP'den anlamlı derecede az olduğu tespit edilmiştir. Üreter anastomoz darlığı ise RARC vakalarında daha fazla bulunmuştur.

3.3. Robotik nefrektomi komplikasyonları

Renal tümörlerin büyük kısmının günümüzde standart tedavisi laparoskopik nefrektomidir (LRN). Bu yöntemin etkinliği ve güvenilirliği geniş serili çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Robotik radikal nefrektomi (RRN) yöntemi, üst üriner sistem cerrahisinde aktif olarak kullanılmaya başlansa da robotik nefrektomi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. En geniş serili çalışmalardan birinde

42 hastanın sonuçları ele alınmış ve komplikasyon olarak sadece 1 hastada yara yeri açılması görüldüğü bildirilmiştir. Komplikasyon oranı %2.3 olarak rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise komplikasyon oranlarının LRN' den daha yüksek olduğu belirtilmesine rağmen genel görüş iki yöntemin de komplikasyon oranlarının birbirine yakın ve kabul edilebilir sınırlarda olduğudur.

3.4. Robotik parsiyel nefrektomi komplikasyonları

Robotik parsiyel nefrektomi (RPN) komplikasyonları, konvansiyonel laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) ile genel olarak karşılaştırılabilir ve benzer bulunmuştur. Fakat bu sonuçlar genellikle tümör boyutunun küçük olduğu seçilmiş olgularla hazırlanan yazılardan elde edilmiştir. Tümör boyutunun 4 cm'den büyük olduğu vakalarda komplikasyon oranının %26.7' lere kadar yükseldiği belirtilmiştir. RPN komplikasyonlarını ele alan en geniş serili çalışmada 400 vaka ele alınmıştır. 11 hastada (%2.7) intraoperatif komplikasyon izlendiği, en sık olarak vasküler yaralanmayla (%1. 2) karşılaşıldığı bildirilmiştir. 7 vakanın (%1.7) planlandığı gibi tamamlanamadığı bildirilmiştir. 4 vaka LPN' ye, 2 vaka açık parsiyel nefrektomiye, 1 vaka ise robotik total nefrektomiye dönmüştür. 61 vakada (%15.3) postoperatif komplikasyon yaşandığı belirtilmiştir. Bu komplikasyonların sadece %3. 2 si grade3 ve üzeri şeklinde olduğu, ayrıca hiç multiple organ yetmezliği(grade4b) ve ölüm (grade5) komplikasyon yaşanmadığı belirtilmiştir.

3.5. Robotik pyeloplasti komplikasyonları

Robotik yöntem, rekonstrüktif böbrek cerrahisinde de aktif olarak kullanılmaktadır. Üreteropelvik darlıkların cerrahi tedavisinde en çok tercih edilen yöntem laparoskopik pyeloplasti (LPP) ameliyatıdır. Robotun ürolojide artan kullanımıyla artık robot yardımcı laparoskopik pyeloplasti (RLPP) ameliyatı da gündeme sıklıkla gelmeye başlamıştır. Her iki yöntemin komplikasyon oranlarının düşük

ve birbirine yakın olduğunu belirten yazılar mevcuttur. Bu konuda yapılan en geniş çaplı metaanalizde iki yöntemin sonuç ve komplikasyonları karşılaştırılmıştır. Buna göre RLPP' nin ameliyat süresini 10 dk. azalttığı ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte komplikasyonlar açısından iki yöntemin farklarının olmadığı belirtilmiştir.

3.6. Robotik sakrokolpopeksi komplikasyonları

Robotik sakrokolpopeksi, pelvik organ prolapsusunun cerrahi tedavisinde laparoskopik yöntemin en büyük alternatifi olarak görülmektedir. Robotik yöntemin şuan en büyük dezavantajı ameliyat süresinin laparoskopik yöntemle göre yaklaşık 60 dk. uzun bulunmasıdır. Bununla beraber intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar arasında yöntemler arasında fark bulunmamaktadır. Bu cerrahiler sonrası en sık görülen komplikasyon idrar yolu enfeksiyonu olarak belirtilmiştir. Laparoskopik yöntemde bunun oranı %9 iken, robotik sakrokolpopeksi de %14. 2 olarak belirtilmiştir.

4. Robot malfonksiyonuna bağlı komplikasyonlar

Ameliyathanelerde yeni teknolojilerin kullanımı beraberinde mekanik ve teknik aksaklık riskini de doğurur. MAUDE (Üretici ve Kullanıcı Tesisi Aygıt Deneyimi) verilerinden hazırlanan bir raporda robotik cerrahinin 2000-2013 yılları arasındaki 13 yıllık sonuçları ele alınmıştır. Bu raporda tüm branşlarda robotun kullanıldığı ameliyatlara bağlı meydana gelen istenmeyen olaylar kayıt altına alınmıştır. Bu olaylar ; yaralanma, ölüm, cihaz malfonksiyonu ve diğer şeklinde çok genel olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre yapılan tüm robotik cerrahi prosedürlerde toplam 10. 624 istenmeyen olay rapor edilmiştir. Bunların branşlara göre dağılımı ise jinekoloji (%30.1), üroloji (%14.7), kalp damar cerrahisi(%3.7) ve diğerleri (%51.5) şeklindedir. Raporlara göre bu olayların çoğunlukla jinekoloji ve ürolojide görülme sebebi, robotik cerrahinin daha sıklıkla bu branşlarda kullanılmasıdır. Bu istenmeyen olay olarak rapor edilen 10.624

olayın %75.9'unun (8.061 vaka) cihaz malfonksiyonu olduğu belirtilmiştir.

Günümüzde robotun sağladığı sayısız avantajlar ortaya koyulmuştur. Buna rağmen böyle yüksek teknoloji sahibi bir cihazın dahi bazı eksiklikleri ve beklenmedik hataları olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu hata şayet teknisyen tarafından hemen çözülebilen nitelikte minör bir hata ise buna *düzeltilbilir malfonksiyon* tanımı yapılabilir. Şayet ameliyatın niteliğinin değişmesine (açık ya da laparoskopiye dönüş) ya da ameliyatın ertelenmesine sebep olan bir hata oluştuysa buna *kritik malfonksiyon* denir. Üroloji literatüründe robotik cerrahi prosedürler arasında kritik malfonksiyon oranı %0.4 ila 2.6 olarak bildirilmektedir. Bu konuyu ele alan ve en geniş seriyeye sahip olan çalışmada 8240 RALP vakasında sadece 34 vakada (%0.4) kritik malfonksiyon görüldüğü rapor edilmiştir. Bu malfonksiyonların büyük kısmı robotik kollar (%34) ve optik sistem (%34) ile ilişkili olarak belirtilmiştir. Chen ve ark. yaptıkları çalışmalarında 400 robotik üroloji vakasında genel malfonksiyon oranını %3.5, kritik malfonksiyon oranını ise %1 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada da en çok robotik kollar ve bağlantı noktaları ile ilişkili malfonksiyon yaşandığı belirtilmiştir. Vakaları ilk 100 ve sonrakiler şeklinde sınıflandırdıklarında ise toplam 14 malfonksiyonun 11'inin (%78.5) ilk 100 vaka içinde yaşandığına dikkat çekmişlerdir. Buna göre robotik cerrahi deneyim arttıkça özellikle robotun bağlanması sırasında yaşanabilecek kollar ile ilişkili malfonksiyon oranlarında azalma sağlanabileceği düşünülmektedir.

Her cerrahide olduğu gibi robotik cerrahilerde de hasta güvenliği ön plandadır. Bu sebeple hasta anestezi almadan önce robotik sistemin çalıştırılıp kontrol edilmesi oldukça önemlidir. Bu sayede olası bir hata önceden tespit edilebilip, düzeltililebilecektir. Şayet düzeltililemezse bile hastaya yeni bir ameliyat randevusu verilerek, mağduriyeti en aza indirilmiş olacaktır.

Referanslar:

1. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications :A new proposal with evalu-

- ation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240: 205-13.
2. "The da Vinci Surgical System, " Intuitive Surgical Inc. ;http://www. intuitivesurgical. com/products/davinci_surgical_system/.
3. "Annual Report 2013, " Intuitive Surgical;http://phx.corporateir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MjIzOTk3fENoaWxkSUQ9LTF8VHlwZT0z&t=1).
4. Axel S. Merseburger A. , Thomas R. W. Herrmann, Shahrokh F. Shariat. EAU Guidelines on Robotic and Single-site Surgery in Urology, EUROPEAN UROLOGY (2013); 277 – 29).
5. Wen T, Deibert CM, Siringo FS, Spencer BA (2014) Positioning- related complications of minimally invasive radical prostatectomies. J Endourol 28:660–667
6. Mills JT, Burriss MB, Warburton DJ, Conaway MR, Schenkman NS, Krupski TL. Positioning injuries associated with robotic assisted urological surgery. J Urol 2013 190:580–584.
7. Gezgin E. , Ozkaptan O. , Yalcin S. , Akin Y. , Rasweiler J. ' Gozen A. S. Postoperative pain and neuromuscular complications associated with patient positioning after robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective non-placebo and non-randomized study. Int Urol Nephrol. 2015; 47:1635–1641).
8. R. Ghavamian. Complications of laparoscopic and robotic urological surgery. Springer science, USA; 2010. p:35-39
9. Glassman DT, Merriam WG, Trabulsi EJ, Byrne D, Gommella L. Rhabdomyolysis after laparoscopic nephrectomy. JLS 2007;11:432-7.
10. Kalmar Af, foubert Jf, Hendrickx JfA, Mottrie A, Absalom A, Mortier EP et al. In uence of steep Trendelenburg position and CO₂ pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. Br J Anaesth 2010;104:433-9.
11. Casati A, Sprea co E, Putzu M, fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. Minerva Anesthesiol 2006;72:605-25.
12. Lee JR, Lee PB, Do SH, Jeon YT, Lee JM, Hwang JY et al. Affect of gynaecological laparoscopic surgery on cerebral oxygenation. J Int Med Res 2006;34:1-6.
13. Lestar M, Gunnarsson L, Lagerstrand L, Wiklund P, Odeberg-Werner S. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45° Trendelenburg position. Anesth Analg 2011;113:1069-75.
14. Lee DW, Kim MJ, Lee YK, Lee HN. Does intraabdominal pressure affect development of subcutaneous emphysema at gynecologic laparoscopy?. J Min Inv Gyn 2011;18:761-5

15. Murdock CM, Wol AJ, Van Geem T. Risk factors for hypercarbia, subcutaneous emphysema, pneumothorax and pneumomediastinum during laparoscopy. *Obstet Gynecol* 2000;95:704-9
16. Siu W, Seifman BD, Wolf JS Jr. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces after laparoscopic pyeloplasty. *J Urol* 2003;170:1936-7.
17. Harris JA, Gallo CD, Brummett DM, Mullins MD, figuer- oa-Ortiz RE. Extra-abdominal pneumodissection after laparoscopic antire ux surgery. *Am Surg* 2001;67:885-9.
18. Joris JL. Anesthesia for laparoscopic surgery. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010. p. 2185-202.
19. Hong JY, Kim JY, Choi YD, Rha KH, Yoon SJ, Kil HK. Incidence of venous gas embolism during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy is lower than that during radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth* 2010;105:777-81.
20. Danic MJ, Chow M, Gayload A, Bhandari A, Menon M, Brown M. Anesthesia consideration for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a review of 1500 cases. *J Rob- botic Surg* 2007;1:119-23.
21. Bianchi G, Martorana E, Ghaith A. Laparoscopic access overview: Is there a safest entry method? *Actas Urol Esp*. 2016 JulAug;40(6):38692.
22. Ahmad G, O'Flynn H, Duffy JM, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD006583.
23. Nezhat FR, Silfen SL, Evans D, Nezhat C. Comparison of direct insertion of disposable and standard reusable laparoscopic trocars and previous pneumoperitoneum with Veress needle. *Obstet Gynecol*. 1991;78(1):148-150.
24. Venkataesh R, Sundaram CP, Figenshau RS, Yan Y, Andriole GL, Clayman RV, et al. Prospective randomized comparison of traditional cutting and dilating disposable trocars for laparoscopic Access. *J Urol*. 2002;167(4):4.
25. Petros FG, Patel MN, Kheterpal E, Siddiqui S, Ross J, Bhandari A, et al. Robotic partial nephrectomy in the setting of prior abdominal surgery. *BJU Int*. 2011;108(3):413-419.
26. Chandler JG, Corson SL, and Way LW. Three spectra of laparoscopic entry access injuries. *J Am Coll Surg* 2001 192: 478.
27. Mac Cordick C, Lecuru F, Rizk E, Robin F, Boucaya V, Taurelle R. Morbidity in laparoscopic gynecological surgery: results of a prospective single-center study. *Surg Endosc* 1999;13:57-61
28. Bhoynul S, Vierra MA, Nezhat CR, Krummel TM, Way LW. Trocar injuries in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg* 2001;192:677-83.
29. Benjamin Gibson, M. D. , and Ronney Abaza, M. D. Robotic Repair of Access-Related Aortic Injuries: Unexpected Complication of Robot-Assisted Prostatectomy. *JOURNAL OF ENDOUROLOGY* Volume 25, Number 2, February 2011.
30. Leibl BJ, Schmedt CG, Schwarz J, Kraft K, Bittner R. Laparoscopic surgery complications associated with trocar tip design: review of literature and own results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1999;9: 135-40.
31. D. I. Kang, S. H. Woo, D. H. Lee, I. Y. Kim. Incidence of port-site hernias a er robot-assisted radical prostatectomy with the fascial closure of only the midline 12-mm port site. *Journal of Endourology*, vol. 26, no. 7, pp. 848-851, 2012.
32. Venkatesh R, Landman J. Laparoscopic complications: Gastrointestinal. Chapter 81. In: Gill IS, editors. *Text- book of laparoscopic urology*. USA; 2006. p. 911-922.
33. Joshi SS, Sundaram CP. Small bowel injury during laparoendoscopic single-site surgery for simple nephrectomy. *JSLs*. 2013;17(1):167-169.
34. Donat SM. Standarts for surgical complications reporting in urologic oncology:time for change, *Urology* 2007;69:221-5.
35. Axel S. Merseburger A. , Thomas R. W. Herrmann, Shahrokh F. Shariat EAU Guidelines on Robotic and Single-site Surgery in Urology, *EUROPEAN UROLOGY* 2 0 1 3: 2 7 7 - 2 9.
36. Ghazi A, Scosyrev E, Patel H, Messing EM, Joseph JV Complications associated with extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy using the standardized Martin classification. *Urology* (2013) 81:324-331
37. Hu JC, Nelson RA, Wilson TG, et al. Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175:541-6.
38. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016 Sep 10;388(10049):1057-1066. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X
39. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55: 1037-63.
40. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2008;103: 448-53.
41. Tang K, Jiang K, Chen H, Chen Z, Xu H, Ye Z. Robotic vs. Retropubic radical prostatectomy in prostate

- cancer: A systematic review and an meta-analysis update. *Oncotarget*. 2017 May 9;8(19):32237-32257. doi:10.18632/oncotarget.13332.
42. 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 retro- pubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62: 1–15.
 43. Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B, et al. Early complication rates in a single-surgeon series of 2500 robotic-assisted radical prostatectomies: report applying a standardized grading system. *Eur Urol* 2010;57:945–52.
 44. Kheterpal E, Bhandari A, Siddiqui S, Pokala N, Peabody J, Menon M. Management of rectal injury during robotic radical prostatectomy. *Urology* 2011;77:976–9.
 45. 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 retro- pubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62: 1–15.
 46. Rajiv Yadav, Somendra Bansal, Narmada P. Gupta. Selective indication for check cystogram before catheter removal following robot assisted radical prostatectomy. *Indian J Urol*. 2016 Apr-Jun; 32(2): 120–123. doi: 10.4103/0970-1591.174776.
 47. Rene J. Sotelo, Alexander Haese, Victor Machuca. Safer Surgery by Learning from Complications: A Focus on Robotic Prostate Surgery. *European urology* 69 (2016) 334–344. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.060>.
 48. Orvieto MA, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Rocco B, Patel VR. Incidence of lymphoceles after robot-assisted pelvic lymph node dissection. *BJU Int* 2011;108:1185–90. [75] Raheem OA, Bazzi WM, Parsons JK, Kane CJ. Management of pelvic lymphoceles following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urol Ann* 2012;4:111–4.
 49. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Nervesparing robotassisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int*. 2003;92:232236.
 50. Nunez R, Andrews PE, Martin AD, et al. Comparison of Open and Robot Assisted Radical Cystectomy. *J Urol*. 2009;181:A1008
 51. Son SK, Lee NR, Kang SH, Lee SH. Safety and Effectiveness of Robot-Assisted Versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Mar 28. doi: 10.1089/lap.2016.0437
 52. Rogers C, Laungani R, Krane LS, et al. Robotic nephrectomy for the treatment of benign and malignant disease. *BJU Int* 2008;102: 1660–5.
 53. Patel MN, Krane LS, Bhandari A, et al. Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm. *Eur Urol* 2010;57:310–6.
 54. Kaouk JH, Khalifeh A, Hillyer S, et al. Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: step-by-step contemporary technique and surgical outcomes at a single high-volume institution. *Eur Urol* 2012;62:553–61.
 55. Braga LHP, Pace K, DeMaria J, Lorenzo AJ. Systematic review and meta-analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. *Eur Urol* 2009; 56:848–58.
 56. Paraiso MF, Jelovsek JE, Frick A, et al. Laparoscopic compared with robotic sacrocolpopexy for vaginal prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;118:1005–13.
 57. Alemzadeh H, Raman J, Leveson N, Kalbarczyk Z, Iyer RK. Adverse Events in Robotic Surgery: A Retrospective Study of 14 Years of FDA Data. *PLoS One*. 2016 Apr 20;11(4):e0151470. doi:10.1371/journal.pone.0151470.
 58. Chen CC, Ou YC, Yang CK, et al. Malfunction of the da Vinci robotic system in urology. *Int J Urol* 2012;19:736–40

KISIM 8

PEDİATRİK ÜROLOJİ

Enurezis

75

Yılmaz AKSOY

Enurezis dünya üzerinde milyonlarca çocuğu ilgilendiren, özgüven ve yaşam kalitesinde önemli olumsuz etkilere sahip bir durumdur.

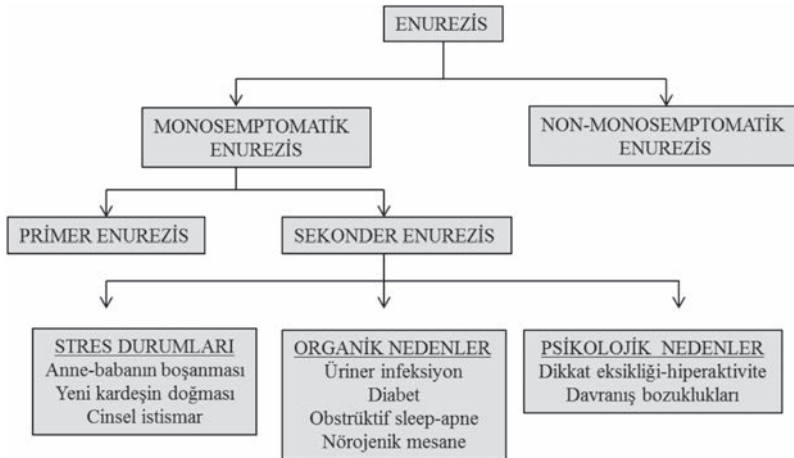
Tanım, terminoloji ve sınıflama

Enurezis terimi nokturnal enurezis ile sinonim olarak kullanılmaktadır. Enurezis, bir nörolojik bozukluk olmaksızın 5 yaşından büyük çocukların uyku sırasında istem dışı idrar kaçırmaları olarak tanımlanır. Diurnal enurezis tanımı günümüzde artık kullanılmamaktadır. Gündüz ve gece ıslak olan çocuklar daytime üriner inkontinans olarak kabul edilir ve enurezis veya non-monosemptomatik enurezis olarak adlandırılır.¹

Enurezis iki kategoride incelenir:

1. Monosemptomatik enurezis (MSE)
2. Non-monosemptomatik enurezis (NMSE) (Şekil 1).¹

MSE, herhangi bir alt üriner sistem semptomu (AÜSS) ve mesane disfonksiyonu öyküsü olmayan çocuklardaki enurezisi tanımlamak için kullanılır. Gece boyu kuru kalmayı hiçbir zaman yeterli derecede başaramamış çocuklar **primer MSE** olarak adlandırılır ve enuretik çocukların yaklaşık %80'ini oluştururlar.² En az 6 ay kuru bir dönem yaşadiktan sonra altını ıslatan çocuklardaki enurezise ise **sekonder enurezis** denir.³ Sekonder enureziste sıklıkla altta yatan başka bir neden vardır. Ebe-



Şekil 1. Enurezisin sınıflandırılması

veynlerin boşanması, yeni kardeşin doğması veya cinsel istismar gibi travmatik bir olayı takiben oluşabileceği gibi üriner infeksiyon, diyabet, obstrüktif sleep-apne ve nörojenik mesane gibi organik bir nedenden dolayı da oluşabilir. Yine dikkat eksikliği-hiperaktivite veya davranış bozuklukları gibi psikolojik sebepler de sekonder enurezis nedeni olabilir. Bütün bu bilgilere rağmen sekonder MSE'nin gerçek sebebi hala bilinmemektedir. Primer ve sekonder MSE'li çocukların klinik görünüşleri oldukça benzerdir ve bu durum genel bir patogenezi olabileceğini düşündürmektedir.

Gündüzleri herhangi AÜSS ile birlikte olan enurezis **non-monosemptomatik enurezis** olarak tanımlanır. Bu hastalarda gündüz inkontinansı, sık idrara çıkma, genital veya alt üriner sistem ağrısı ile tutma manevralarını içeren semptomlardan biri veya bir kaçısı vardır. Bu semptomların ortaya konulmasında dikkatli bir hastalık öyküsü alınmasının önemi büyüktür. Bu öyküde ya depolama ile ilgili urge, aşırı aktif mesane bulguları veya boşaltma ile ilgili işemede tereddüt, idrar yaparken zorlanma, yavaş akım, kesik kesik işeme gibi disfonksiyonel işeme bulguları öğrenilebilir. NMSE'li çocuklara yaklaşım hemen hemen AÜSS olan çocuklarla aynıdır. Bu hastalarda hastalık öyküsü, fizik muayene, uygun laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılarak tanıya gidilir. Ayrıca konstipasyon varlığı mutlaka sorgulanmalı ve varsa tedavi edilmelidir. Etkin şekilde barsak problemlerinin tedavi edilmesi, gündüz inkontinansında spontan remisyona neden olur. ⁴ İlk olarak altta yatan AÜSS tedavi edilmelidir, çünkü aşırı aktif mesanenin veya disfonksiyonel işemenin etkin tedavisi enurezisin iyileşmesine neden olur. Şayet komorbid davranış bozukluğu varsa, hasta uygun bir çocuk psikiyatri uzmanına yönlendirilmelidir. Enurezis bahsedilen bu tedavilere rağmen hala sürüyorsa MSE için standart tedavi başlanmalıdır.

Epidemiyoloji ve doğal gidiş

Enurezisin prevalansı yaşla, alt üriner sistem ve sinir sisteminin matürasyon düzeyine göre değişir. Birleşik Devletlerde 11.000 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada enürezis prevalansı erkek çocuklarda 7 yaşında %9,9 yaşında %7 iken, kızlar-

da sırasıyla %6 ve %3 olarak bulunmuştur. ⁵ Genel olarak batıda 5 yaşındaki çocukların yaklaşık %15'i çeşitli derecelerde geceleri yatak ıslatmaktadır ve yıllık spontan rezolüsyon oranı ortalama %15 bulunmuştur. ⁶ 15 yaşındaki gençlerin sadece %1 ile %2'si hala yatak ıslatmaktadır. ¹ Bu yaşa kadar süren enurezislerde spontan düzelme ihtimali çok düşüktür. ⁷

Enurezis erkek çocuklarda kızlardan iki kat daha fazla görülür. Adölesanlarda ise prevalansı dengeye ulaşır. Dikkat eksikliği-hiperaktivite, karşılama bozukluğu, davranış bozukluğu, anksiyete ve depresyon gibi komorbiditesi olan çocuklarda enurezis yaygın bir durumdur. Enurezisli çocukların yaklaşık %20 ile %30'unda Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) psikiyatrik hastalık kriterlerini karşılayan klinik davranış bozuklukları vardır. ⁸

Genetik

Enurezis, güçlü genetik alt yapısı olan kompleks ve multifaktoriyel patofizyolojiye sahip bir hastalıktır. Ebeveynlerden birinde uzun süreli enurezis öyküsü varsa çocukların %43'ü, ikisinde de varsa %77'si etkilenir. ⁹ Ebeveynlerin hiçbirinde enurezis öyküsü yoksa, çocukların sadece %15'inde enurezis görülebilir. Monozigot ikizlerde enurezisin birinde olması durumunda diğerinde olma ihtimali %68 iken, dizigotiklerde bu oran %36 bulunmuştur. ¹⁰ **Kromozom 12, 13 ve 22 üzerinde enurezisle bağlantılı markırlar rapor edilmiştir. Otozomal dominant geçiş ve yüksek penetrans olduğu gösterilmiştir. Ancak major gen bölgesi hala net olarak ortaya konulamamıştır.** ^{11, 12}

Patofizyoloji

Enurezisin genel olarak mesane kontrolünün gelişimindeki matürasyonel gecikmeden kaynaklandığı düşünülmektedir. ^{13, 14} Günümüzde basit olarak beyin, böbrekler ve mesane ile ilgili patolojilerle enurezisin patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır. Beyinle ilgili olarak uykudan uyanmayı etkileyen bozukluklar, ¹⁴ böbrekler ile ilgili olarak nokturnal poliüri olması, ¹⁵ mesane ile ilgili olarak da gece azalmış mesane kapasitesi ¹⁶ suçlanmak-



Şekil 2. Enurezis patofizyolojisi

tadır. Bu bozukluklardan bir veya daha fazlasının bir arada olması enurezisle sonuçlanabilir. Son yıllarda böbrekler, beyin ve mesanede sirkadiyen bir saat olduğu ve enureziste işemenin kronobiyojisi üzerinde çalışmaların olduğu belirtilmektedir. Enurezis patofizyolojisi Şekil 2'de özetlenmiştir. ¹

Mesane aşırı aktivitesi ve azalmış nokturnal mesane kapasitesi

Yeung ve ark. ¹⁷ primer MSE'li çocukların bir grubunda idrar miktarından bağımsız olarak nokturnal mesane aşırı aktivitesi olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada nokturnal poliürisi olmayan, desmopressin veya enuretik alarmlardan oluşan standart tedaviye yanıt vermeyen enurezisli hastaların hemen hemen yarısında normal gündüz mesane fonksiyonunları mevcut olmasına rağmen, uyku esnasında ciddi detrusör aşırı aktivitesi olduğunu ve enurezisle sonuçlandığını göstermişlerdir. Ürodinamik çalışmalar uyku esnasında nokturnal enurezis, pelvik taban aktivitesi ve enuretik epizodlar sırasındaki mesane kontraksiyonlarını gösterebilmektedir. Detrusör kontraksiyonları ile birlikte pelvik taban aktivitesi arttığında sıklıkla hasta kuru kalabilmekte ve işeme için uyanabilmektedir. Aksine pelvik taban aktivitesi artmadığında detrusör kontraksiyonları sıklıkla enurezisle sonuçlanmaktadır. ^{17,18} Bu çocukların hemen hemen hiçbirisinde nokturnal poliüri bulunamamıştır. Uyku esnasında ürodinamik çalışmalar yapıldı-

ğında, MSE'si olan ve olmayan çocuklar arasındaki fark sadece, enuretik epizodlar ile birlikte oluşan mesane kontraksiyonlarındaki artıştır. ¹⁸

Nokturnal poliüri

Nokturnal enureziste gece artmış idrar üretiminin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Enurezis olmayan çocuk ve adolesanlarda idrar üretiminin günlük değişimine bakıldığında geceleri gündüz üretilen idrar miktarının yarısı kadar idrar üretildiği gösterilmiştir. ¹⁹ Bu durumun posterior hipofizden salınıp serbest su ekskresyonunu regüle eden antidiüretik hormon (ADH)'daki nokturnal sirkadiyen pikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Nokturnal poliüriye neden olabileceği düşünülen diğer faktörler ise şunlardır.

- 1) Yatmadan önce aşırı sıvı tüketilmesi,
- 2) ADH'ya yetersiz yanıt,
- 3) Yüksek nokturnal idrar osmolaritesi ile akşamları artmış solid yüklenmesi,
- 4) Angiotenzin II ve natriüretik peptid salınımı ile ilgili anormal renal sodyum değişiklikleri,
- 5) Glomerüler filtrasyon oranlarındaki anormal sirkadiyen ritim,
- 6) Anormal sodyum ve kalsiyum ekskresyonu,
- 7) Obstrüktif sleep-apnenin neden olduğu hipoventilasyon. ¹

Bu mekanizmalara bağlı olarak geceleri artan idrar miktarı, fonksiyonel mesane kapasitesini aşarak enurezis ataklarına neden olabilir.

Uyarılma bozuklukları ve Uyku

Nokturnal poliüri ve/veya detrusör aşırı aktivitesinden bağımsız olarak enuretik çocukların niçin yatağı ıslatmadan önce uyanarak tuvalete gide-medikleri açıklanamamıştır. Hem mesane distansiyonu hem de detrusör kontraksiyonları güçlü birer uyarıcı olmalarına rağmen, enuretik çocuklar uykudan uyanamazlar. Enuretiklerin ebeveynleri sürekli olarak çocuklarının derin uyuduklarını belirtirler. Hatta tedavi amacıyla bu çocuklara enuretik alarm verildiğinde tüm aile bireyleri uyanmasına rağmen, çocuk uyanmakta güçlük çeker.

¹ İnceleme yapılan bir anket çalışmasında 1413 çocuğa ulaşılmış ve enuretiklerde yüksek uyarılma eşiği ve uykudan uyandıklarında konfüzyon halinin yaygın olduğu bulunmuştur.²⁰ Başka bir laboratuvar çalışmasında da benzer şekilde enuretik ve normal çocuklar karşılaştırıldığında, uyarılma sağlıklı çocuklarda %40 oranında başarılı bulunmasına rağmen, enuretiklerde %9'da kalmıştır.²¹

MSE'li 37 çocukla aynı yaş grubundaki sağlıklı 40 çocukta yapılan bir çalışmada, beyin sapı uyarılma potansiyelleri karşılaştırmış ve MSE'li çocuklarda uyarılmanın iki piki arasındaki latent sürenin artmış olduğu ortaya konulmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak enuretik çocuklarda beyin sapında matürasyonel bir yetersizlik olduğu ileri sürülmüştür.²² Bazı çalışmalarda enuretik olan ve olmayan çocukların uyku paternlerinin benzer olduğu bulunmasına rağmen, enuretik atakların gece boyunca random oluşabildiği, ancak primer olarak hızlı göz hareketleri olmayan yani non-REM uykusunda olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada desmopressine yanıt veren enurezisli çocuklarda işeme gecenin erken veya geç döneminde gerçekleştiği, bununla birlikte yanıt vermeyenlerde gece boyunca herhangi bir zamanda olabildiği rapor edilmiştir.²³

Enuretiklerde uyku sırasında serebral korteksin aşırı aktif mesaneden kaynaklanan fazla miktarda afferent uyarı alması uyarılma eşiğini yükselterek korteksi duyarsızlaştırır. Bu duyarsızlaşmanın bilinçli uyanma eşiğinde paradoksal bir yükselmeye neden olduğu düşünülmektedir. Aşırı aktif mesanesi olan enuretiklerde, kortikal uyarılma derin uykudan yüzeysel uykuya geçişi sağlayabilmesine rağmen, tam uyanmayı başaramaz.

Enurezisli hastaya yaklaşım

MSE'de temel değerlendirme:

- 1) Öykü (işeme günlüğü ve genetik geçişi ortaya koymak için aile öyküsü),
- 2) Fizik muayene,
- 3) Ürinalizasyonu içermelidir.

İşeme günlüğü; çocuğun içtiği sıvı çeşidi ve miktarı, işeme sıklığı, fonksiyonel mesane kapasitesi, dışkılama alışkanlığı, sıkışma ve idrar kaçırma ataklarını gösterdiğinden hekime önemli bilgiler sağlayabilir.²³ Değerlendirmede temel amaç; altta yatan barsak mesane disfonksiyonu (BMD), posterior üretral valv, spinal disrafizm ve diabetes mellitus gibi hastalıkların dışlanması ve enurezisin gerçekten monosemptomatik olduğunun doğrulanmasıdır. Hastada BMD varsa, MSE tedavisinden önce bu durumun tedavi edilmesi gerekir.

MSE doğrulandıktan sonra, sıklık ve volüm gibi parametreler MSE'yi primer ve sekonder diye ayırmada yardımcı olabilir. MSE'nin primer ve sekonder olarak ayrılması temel olarak tanı amaçlıdır, çünkü tedavileri genellikle aynıdır. Klinik öyküde noktüri mutlaka sorgulanmalıdır ve varlığı çocuğun uykudan çok zor uyanmadığını gösterebilir. Sosyal öykü de çok önemlidir, çünkü psikolojik ve somatik komorbid durumlar daha önce kuru olup daha sonra enuretik olan çocuklarda yani sekonder MSE'de daha yaygındır. Yine ebeveynlerin ve yakın akrabaların enurezis yönüyle sorgulanması genetik geçiş ile ilgili bilgi verebilir.¹

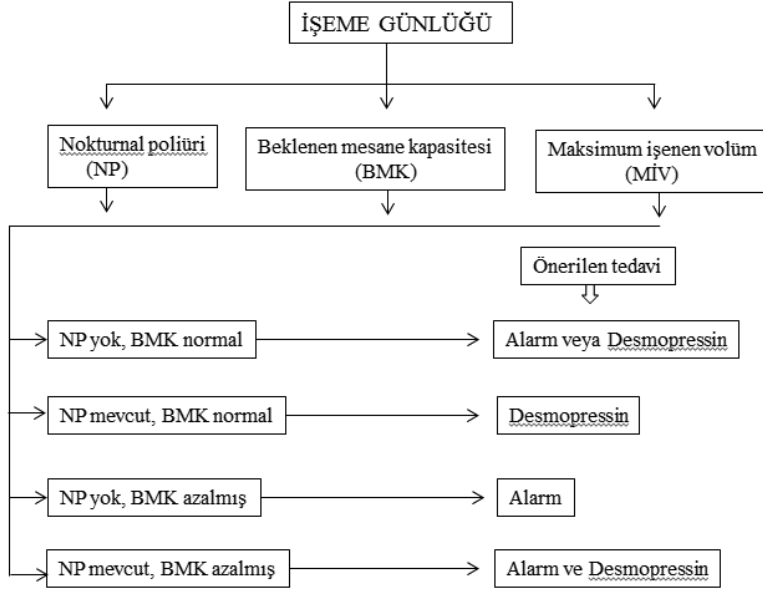
MSE doğrulandıktan sonra, sıklık ve volüm gibi parametreler MSE'yi primer ve sekonder diye ayırmada yardımcı olabilir. MSE'nin primer ve sekonder olarak ayrılması temel olarak tanı amaçlıdır, çünkü tedavileri genellikle aynıdır. Klinik öyküde noktüri mutlaka sorgulanmalıdır ve varlığı çocuğun uykudan çok zor uyanmadığını gösterebilir. Sosyal öykü de çok önemlidir, çünkü psikolojik ve somatik komorbid durumlar daha önce kuru olup daha sonra enuretik olan çocuklarda yani sekonder MSE'de daha yaygındır. Yine ebeveynlerin ve yakın akrabaların enurezis yönüyle sorgulanması genetik geçiş ile ilgili bilgi verebilir.¹

İşeme günlüğü bilgilerinden elde edilen verilere göre MSE'nin dört subtipi tanımlanmıştır.^{24,25} Şekil 3'te bu subgruplar ve tedavi önerileri verilmiştir.

Fizik muayenede genital bölgede meada darlığı, hipospadiak meada darlık, introitusta eritem, labial füzyon varlığı, iç çamaşırda nem veya ıslaklık, aşağı lomber bölgede spinal disrafizmi düşündürülen sakral dimple (çukur), gluteal yarığın düşük yerleşimi veya asimetrisi, kıllanma ve renk değişikliğine bakılmalıdır. Sakral refleksi arkının muayenesi, nörojenik mesane varlığından şüphelenilirse alt ekstremitelerin duyu, refleksi ve motor fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir.

¹ Laboratuvar testi olarak yapılan üreanalizde glukozüri, proteinüri, hematüri, püüri ve/veya bakteriüri varlığı değerlendirilmelidir.¹

MSE'de radyolojik görüntüleme veya ürodinamik incelemeye gerek yoktur. Ancak, öykü ve fizik muayene non-MSE düşündürüyorsa, alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklardaki üroflovetri ve pelvik ultrasonografi de içeren tanı protokolleri ile hastanın değerlendirilmesi gerekir.¹



Nokturnal poliüri: Yaşa uygun beklenen mesane kapasitesinin %130'undan daha fazla geceleri idrar üretimi olarak tanımlanır. Beklenen mesane kapasitesi: $30 \times [\text{yaş (yıl)} + 1]$ olarak hesaplanır.

Şekil 3. İşeme günlüğü bilgilerinden faydalanarak monosemptomatik enureziste belirlenen alt gruplar ve tedavi önerileri

Enurezisin tedavisi

Enurezisin konvansiyonel tedavisinde;

- 1) Davranış modifikasyonu
- 2) Enurezis alarm
- 3) Farmakolojik tedavi
 - a. Desmopressin
 - b. Antikolinergikler
 - c. Antidepresanlar (İmipramin gibi) kullanılmaktadır.

Enurezis her yıl ortalama %15 spontan düzelen bir hastalık olduğundan dolayı sadece hastalığın doğal gidişinin gözlenmesi ve takip edilmesi tedavi seçeneklerinden birisi olabilir. Ayda birden az olmayan enurezislerde hastanın öz güveninde azalma olduğu bilinmektedir. Tedavinin çeşidi ve başarısından bağımsız olarak sadece tedaviye başlanması bile kişinin kendine güvenini kazanmasına neden olmuştur. Emosyonel destek ve motivasyon için hastaların sık aralıklarla takibi,

enurezisli çocuklarda tedavinin etkin bir komponentidir.²⁶ Tedaviye başlama zamanı ebeveynlerden ziyade çocuğun motivasyonu ve ilgi derecesine göre belirlenmelidir. Enurezis, çocukların yaz kampı, gece arkadaşında kalma gibi sosyalleşme döneminde daha önemli hale gelir. Çocuğun tedavi sorumluluğunu alabilecek yeterlilikte olup olmadığının tespit edilmesi önemlidir. Ebeveynlerin çocuktan daha ilgili olması durumunda veya çocuğun tedavi programının sorumluluğunu yerine getiremediği ya da ilgisiz olduğu durumlarda tedavi geciktirilmelidir. Çocuğun tedaviye katılımını sağlamak için mutlaka motive edilmelidir. Buna rağmen tedavide başarılı sonuçlara ulaşmak aylar alabilir. Altını ıslatan çocuklara genel tavsiyelerde bulunulması her zaman yapılabilmesine rağmen, aktif tedaviye 6 yaşından önce başlanmamalıdır. Ancak aktif tedaviye başlamadaki tek ölçüt de yaş olmamalıdır.

Davranışsal tedavi

Davranışsal tedavi ile ilgili iyi planlanmış rando-mize çalışmalar olmamasına rağmen, klinik deneyimler bu yaklaşımın yararlı olduğunu savunmaktadır. Klinik deneyimler çocukla iyi bir iletişim kurulması ve uzun süreli motivasyonunun sağlanması ile tedavi başarısının olumlu yönde artabileceği gösterilmiştir.¹

Davranışsal tedavinin temel amacı, iyi bir mesane ve barsak alışkanlığının kazandırılmasıdır. Davranışsal tedavide sıvı alımı, beslenme, işeme ve defekasyonla ilgili öneriler Tablo 1'de gösterilmiştir.^{26,27}

Ebeveynler ve çocuk normal mesane fonksiyonları ve enurezinin patofizyolojisi hakkında onların anlayacağı şekilde yeterince bilgilendirilmelidirler. Çocukları enurezinin kendi hataları olmadığına inandırmak gerekir. Ayrıca ebeveynlere bu hastalığın kalıtsal zemini hatırlatılmalı ve asla altını ıslattığı için çocuk cezalandırılmamalıdır. Çünkü bu durum tedaviye sıklıkla zarar verir.²⁷ Hastanın aylık takibi ve randevuları arasında kişiselleştirilmiş gerçekçi tedavi hedeflerinin belirlenmesi çocuğun motivas-

yonunu artırır. Yine kuru ve ıslak olduğu geceleri bir takvimde resmeden çocuklarda motivasyon artışı ve kuruluk sağlanabilmektedir.

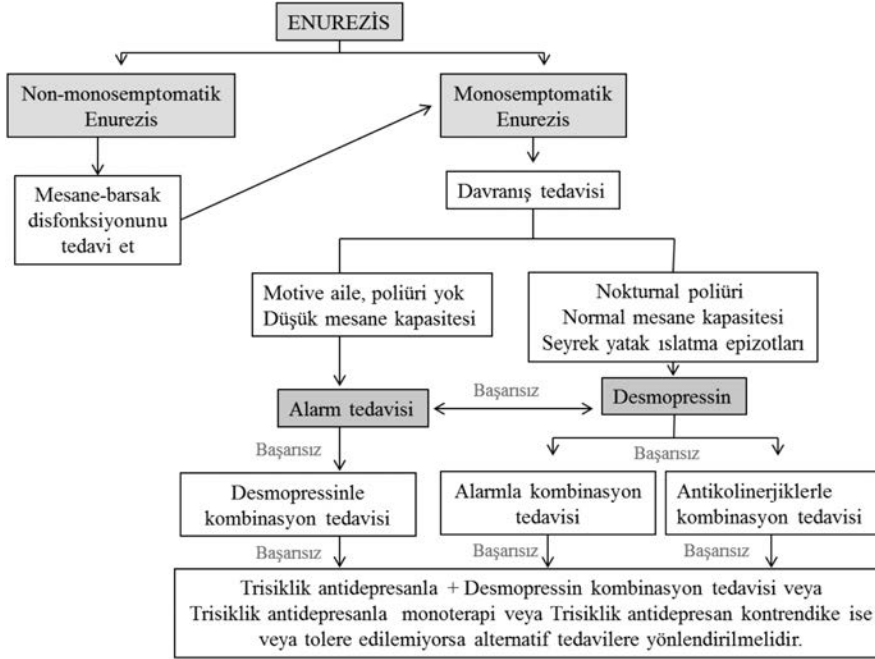
Primer MSE için aktif tedaviye başlandığında seviye 1 kanıtlar enurezis alarm kullanımını, desmopressini, antikolinergikleri ve trisiklik antidepressanları (imipramin) ya tek başına ya da kombinasyon olarak önermektedir.¹ Genellikle davranışsal tedaviye ilave olarak MSE'nin çağdaş ilk basamak tedavisi enurezis alarm ve desmopressindir. Enuretik bir çocuktaki tedavi algoritması Şekil 4'te verilmiştir.¹

Enurezis alarm

Alarm tedavisi MSE tedavisinde en etkin uzun dönem sonuçlarına sahip bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir.^{28,29} Bu tedavi, motive ailelerin çocuklarında, poliürisi olmayan çocuklarda ve yoğun alt ıslatması olmayan çocuklarda tercih edilmektedir. 1930'lardan beri kullanılan enurezis alarmının enureziste nasıl etkili olduğu ile ilgili çeşitli açıklamalar yapılmıştır. Önerilen mekanizmalar şunlardır:

TABLO 1. Enuretikli çocuklarda davranışsal tedavi önerileri

- Çocuğa rahatça idrarını yapabilmesi için çıkartılması kolay uygun alt çamaşırı ve pantolon giydirilmelidir.
- Çocuğa idrarını tutmaması gerektiği açıklanmalı ve ikna edilmelidir.
- İki saate bir işemeye cesaretlendirilmeli, okulda birkaç kez tuvalete gitmesi önerilmeli, sıkışma ve inkontinans olmadan işemesi öğütlenmelidir. Ayrıca yatmaya gitmeden önce mutlaka idrarını boşaltmalıdır.
- Öğretmeni ile konuşularak hem onu işemesi için uyarması hem de tuvalete gitmesine kolaylık sağlaması istenmelidir.
- Çocuğun sabah ve erken öğleden sonraki saatlerde serbestçe sıvı alımı sağlanmalı, total olarak en azından (**30 mL/kg x vücut ağırlığı**) olacak şekilde sıvı alımı desteklenmelidir.
- Eğer çocuk sosyal aktivite ve spor faaliyetlerine katılmıyorsa akşam yemeğinden sonra sıvı ve solüt alımı minimize edilmelidir.
- Düzenli barsak alışkanlığı kazanması bakımından özellikle kahvaltıdan sonra gastrokolik refleksin inhibe olmaması için ve okuldan ayrılmadan önce defekasyon yapması önerilmelidir.
- Çocuk pelvik taban kaslarını tam olarak gevşetecek pozisyonda tuvalete oturmalı, klozette dik pozisyonda, çocuk kapağı kullanılarak ve gerekirse ayaklarının altına bir tabure konularak askıda kalmayacak şekilde rahat oturmalı ve rahat şekilde barsaklarını boşaltması sağlanmalıdır.
- Çocuğun diyeti gaitasını yumuşatacak şekilde düzenlenmeli, bol sebze ve kabuğuyla meyve gibi posalı yiyecekler tercih edilmelidir.
- Çocuk fiziksel aktivite yapmaya yönlendirilmeli, uzun süre televizyon, bilgisayar ve cep telefonu ile meşgul olup oturmalıdır.



Şekil 4. Enureziste tedavi algoritması.

- 1) Uyku sırasında mesanenin boşalmasını inhibe etmek,
- 2) Gece mesane volümünü artırmak,
- 3) İşeme isteği geldiğinde uyarı yoluyla işeme için hastanın uyanmasını sağlamak.

Enurezis alarm ile ilginç şekilde hastalar işemek için kalkmaya gerek duymadan ve gece boyunca gerçek bir uyku uyuyarak kuru kalmaktadırlar. Bu yanıt desmopressinden daha kademeli ve kalıcıdır. Aktif tedavi sırasında çocukların yaklaşık 2/3'ü kuru kalmakta ve tedavi tamamlandıktan sonra hemen hemen yarısı kuru kalmaya devam etmektedir.²⁹ Enurezis alarm iç çamaşırına veya çarşafın altına yerleştirilen ve ıslaklığa duyarlı bir sensörle, uyandırmak için zil veya vibrasyon oluşturan bir uyarıcıyı içeren küçük bir cihazdan ibarettir. Aile çocuğa alarmı şarj etmeyi öğretmelidir. Alarm çalınca çocuk kalkıp kalan idrarını tuvalete boşaltmalı, çamaşırlarını değiştirip alarmı yeniden kurarak yatmalıdır. Bazı çocuklar alarm çalmasına rağmen uyanamadıklarından, aileleri bu çocukları tedavi başlangıcında takip edip uyandırmalıdır.

Tedavi edilen çocuklarda başarı sıklıkla ilk ayda başlar ve sürekli kuruluk için 3-6 ay tedavinin sürdürülmesi gerekir. Çocuk birkaç ay kuru kaldıktan sonra tedavi sonlandırılmalıdır. Şayet bir ay içerisinde tedaviye yanıt alınamazsa tedavinin sonlandırılması mantıklı bir yaklaşımdır.²⁶

Farmakolojik tedavi

Bu amaçla 3 grup ilaç kullanılmaktadır.

- 1) Desmopressin
- 2) Antikolinerjikler
- 3) Trisiklik ajanlar

Desmopressin

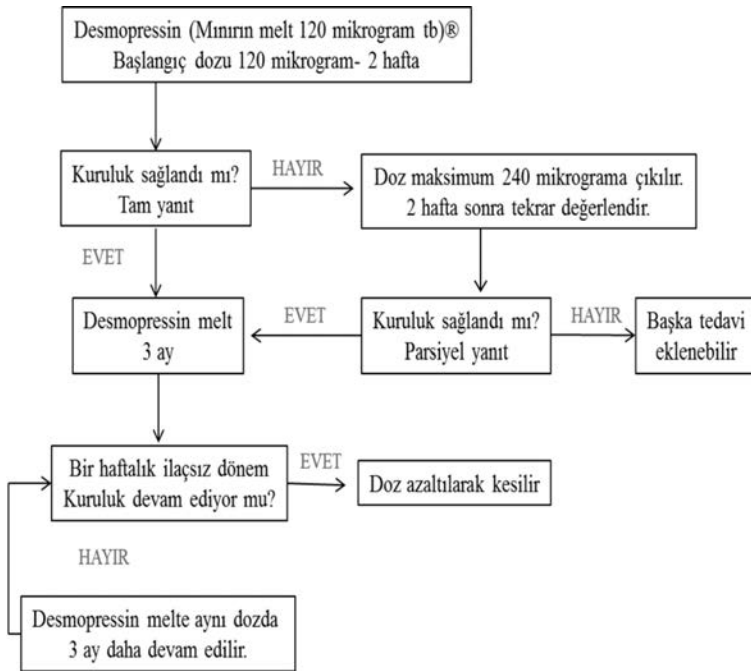
Desmopressin [1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP)] kollektör tüplerden su reabsorpsiyonunu artırarak idrar üretimini azaltan, posterior hipofizden salınan anti-diüretik hormonun sentetik analogudur. Santral diabetes insipidus tedavisinde, von Willebrand hastalığı gibi kanama

bozukluklarında ve primer enurezis nokturna tedavisinde kullanılan bir ajandır. ²⁵ Enurezis tedavisinde yaklaşık 40 yıldan beri kullanılmaktadır. İlacın kullanımı kolay olup etkisini hemen göstermektedir. Oral alındığında serumdaki yarılanma süresi 2-3 saat kadardır ve farmakodinamik etki süresi yaklaşık olarak ilköğretime giden bir çocuğun ortalama uyku zamanı kadardır. Ülkemizde sublingual kullanıma uygun 120 mikrogram melt tabletleri mevcuttur. Bilinen en önemli yan etkisi ilaç alındıktan sonra aşırı sıvı alınması durumunda oluşacak olan hiponatremik su intoksikasyonudur. Bu risk daha çok sprey formunda mevcut olduğu için, bu formda kullanılması önerilmemektedir. Ateş, kusma, ishal, aşırı egzersiz ve sıvı tüketimini artıran diğer aktiviteler sıvı ve elektrolit imbalansına neden olabileceğinden desmopressin tedavisine ara verilmelidir. ^{24, 25}

Genellikle başlangıç dozu oral formda yatmaya gitmeden 1 saat önce alınmak kaydıyla 0. 2 mg olup doz maksimum 0. 6 mg'a kadar titre edilebilir. Sublingual formunda ise yatmadan 30-60 dakika önce dilaltına 120 mikrogram tablet konur ve

doz 360 mikrograma kadar titre edilebilir. Sıvı alımı desmopressin tedavisinden en az 1 saat öncesinde azaltılmalıdır ve takip eden 8 saatte optimal konsantrasyon kapasitesi ve optimal tedavi yanıtı oluşur. Ayrıca yatmadan önce çocuğun mutlaka tuvalete gitmesi önerilir. ²⁵

Desmopressinin en etkili olduğu hasta grubu, International Children's Continence Society (ICCS) tarafından tanımlanmış olan nokturnal idrar üretiminin yaşa uygun beklenen mesane kapasitesinin %130'undan fazla olması durumu olan nokturnal poliürisi olan çocuklardır. Heterojen hasta popülasyonlarında kullanılmış olmasına rağmen, desmopressinin ortalama tam kuruluk sağlama oranları %30, gece altını ıslatma ataklarında önemli azalma oranı ise %40 olarak bildirilmektedir. ³⁰ Tedavinin sonlandırılması sonrasında relaps oranı %60-%70 kadar yüksektir. 3448 çocuğu içeren 47 randomize çalışmanın Cochrane veri tabanı derlemesinde, desmopressinin yatak ıslatmayı azalttığı bulunmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında desmopressinin hafta başına 1. 3 daha az ıslak gece sağladığı gösterilmiştir. ³¹



Şekil 5. Enureziste desmopressinin kullanım şeması.

Desmopressinin klinik kullanımı ile ilgili doz titrasyonlu kullanım şeması Türk Enurezis Kılavuzu'nda aşağıdaki şekilde önerilmektedir (Şekil 5).³²

Antikolinergikler

Oksibutin veya tolterodin gibi antikolinergiklerin MSE'nin birincil tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir.³³ Randomize ve kontrollü olmayan çalışmalarda NMSE olgularında antikolinergik tedavinin etkili olduğu bulunmuş olmasına rağmen, bu olguların azalmış mesane kapasitesine sahip hastalar olduğu için tedaviye yanıt verdiği düşünülmektedir.^{34,35} Yapılan ürodinamik çalışmalarda özellikle nokturnal poliüri olmayan enuretiklerde nokturnal detrüsrör aşırı aktivitesinin enurezis patogeneğinde rol oynadığı düşünüldüğünden, bu olgularda antikolinergik ajanlar cazip farmakoterapi seçeneğidirler.³⁴ Desmopressin tedavisine dirençli olan çocukların tedavisinde antikolinergiklerle kombine tedavinin rolü aşıkardır. Özellikle gece mesane kapasitesi azalmış ve/veya detrüsrör aşırı aktivitesi olan enuretik çocuklara gece yatmadan bir saat kadar önce oxybutinin 5 mg tablet veya şurup ya da 2 mg tolterodine tabletin oral olarak verilmesi önerilmektedir.²⁶ Austin ve ark.³⁶ tarafından yapılan ilk randomize plasebo kontrollü çalışmada maksimal doz desmopressin tedavisine yanıt alınamayan 34 MSE'li hastada desmopressin tedavisine ilave olarak randomizasyonla uzun etki süreli tolterodin ve plasebo verildiğinde 1 aylık takip sonunda desmopressin-antikolinergik kolunda plasebo kombinasyonuna göre ıslak gece sıklığında %66 oranında azalma olduğu ortaya konulmuştur. Antikolinergik ilaç kullanan hastalar, işeme sonrası rezidüel idrar ve konstipasyon yönüyle yakın takip edilmelidirler. Antikolinergiklerin diğer komplikasyonları; ağız kuruluğu, bulanık görme, yüzde kızarma, sıcak intoleransı ve ruh halinde değişikliklerdir.²⁶

Trisiklik antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların (TCA) uygunun REM periyodunu azalttığı, ADH sekresyonunu uyardığı ve zayıf antikolinergik özellikleri yoluyla detrüsrör

kasını gevşettiği gösterilmiştir. Bu ilaçların antienuretik özellikleri, böbrek ve mesane üzerine olan etkilerinin az olması nedeniyle teoriktir. Daha olası etkisi beyin sapına spesifik olarak da locus coeruleus yaptığı noradrenerjik uyardır.³⁷ Diğer tedavilere dirençli enuretiklerde, yaşı büyük olan çocuklar ve düşük mesane kapasitesi olanlarda TCA tedavisi daha başarılı olmasına rağmen, konstipasyon ve gündüz inkontinansı olanlarda tedavi başarısı daha düşüktür.³⁷ İmipramine, amitriptyline ve desipramine gibi TCA'lar tedaviye dirençli MSE tedavisinde üçüncül tedavi seçeneği olarak önerilmektedirler.³⁰ Düzey 1 deliller plasebo ile karşılaştırıldığında TCA'ların ıslak gece sayısını azaltmada ve kür olarak kabul edilen ardışık 14 kuru gece sağlaması bakımından daha etkili olduklarını göstermiştir, ancak tedavi sonlandırıldığında etkinlikleri de bitmektedir. Diğer TCA'lar da etkili olmakla birlikte, enurezis tedavisinde en sık imipramin kullanılmaktadır. İmipraminin 10 mg, 25 mg ve 50 mg'lık tabletleri mevcut olup yatmadan 1 saat önce alınmaları önerilmektedir. Yatmadan 1 saat kadar önce 1-2.5 mg/kg dozda alınabilir. Kabaca başlangıç dozu 10 mg ile 25 mg olup 1 haftada yanıt alınmazsa doz artırılabilir. Önerilen doz 5-8 yaş aralığında 25 mg/gün iken daha büyük çocuklarda 50 mg'dır. Doz 6-12 yaş çocuklarda 50 mg/günü aşmamalıdır, 12 yaşından büyüklerde doz 75 mg'a kadar yükseltilebilir.³⁸ İmipramin yanıtı 1 ay sonra değerlendirilmeli, 3 ay kullanımda hala etkisizse ilaç kesilmelidir.

TCA'ların yan etkileri relatif olarak fazla değildir. Tedavi gören çocukların yaklaşık %5'inde sinirlilik, kişilik değişiklikleri ve uyku bozuklukları gibi nörolojik semptomlar görülmektedir. En ciddi yan etkisi kardiyak iletim bozukluğu ve özellikle yüksek dozlarda miyokard depresyonu ve ölümdür.³⁹ Tedavi öncesi elektrokardiyogram yaptırılıp ritim bozukluğu olmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca hepatotoksik etkisi de vardır.²⁵

Tedavi Başarısızlığı

Semptomlarda %50'den fazla iyileşme olmaması tedaviye direnç olarak tanımlanır. Tedavi başarısızlığının olası nedenleri şunlardır:

TABLO 2. Monosemptomatik enurezisin tanı ve tedavisi ile ilgili olarak yapılan önerilerin kanıt ve öneri düzeyleri

Enurezisle ilgili öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri düzeyi
5 yaşından küçük çocuklarda yüksek spontan kür şansından dolayı tedavi gereksizdir.	2	A
İşeme günlüğü veya semptom sorgulaması gündüz semptomlarını dışlamak için gereklidir.	2	A
Ürinaliz, üriner enfeksiyon varlığını veya diabetes insipidusu dışlamak için yapılmalıdır.	2	A
Destekleyici önlemler tek başına uygulandığında başarıları sınırlıdır, ancak diğer tedavi modaliteleri ile birlikte uygulanmalıdır.	1	A
Farmakolojik tedavi ve alarm tedavisi iki önemli tedavi yöntemidir. Alarm tedavisi özellikle uyarılma bozukluğu olan hastalarda düşük relaps oranları ile en başarılı tedavi yöntemidir.	1	A
Gece diürezinin tedavisi için Desmopressin kullanımı etkin bir seçenektir. Yanıt oranı yaklaşık %70 olmasına rağmen, relaps oranı yüksektir.	1	A
Desmopressinin doz azaltılarak kesilmesi relaps oranlarını iyileştirir.	1	A
Tedaviden önce mutlaka ebeveynler ile görüşülmeli, problem hakkında bilgi verilmeli, her bir tedavi modalitesinin avantaj ve dezavantajları anlatılmalı ve ortak bir karar alınmalıdır.	1	A

1. Aşırı aktif mesane
2. Altta yatan diabetes mellitus, diabetes insipidus gibi hastalıklar
3. Gizli kalmış konstipasyon varlığı
4. Sleep-apne hastalığı
5. Alarmin doğru kullanılmaması
6. Sosyal ve emosyonel faktörler

Böyle durumlarda ilave değerlendirmeler,

1. Mesane günlüğünün tekrar edilmesi,
2. Daha önce yapılmamışsa ultrasonografi yaptırılması,
3. Rektal muayene/konstipasyon için abdominal X-ray film çektirilmelidir.
4. Altta yatan bir etiyoloji bulunamazsa kombinasyon tedavileri uygulanmalıdır.²⁵

2016 European Society for Paediatric Urology (ESPU) kılavuzunda monosemptomatik enurezisin tanı ve tedavisi ile ilgili olarak yapılan önerilerin kanıt ve öneri düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.⁴⁰

Kaynaklar

1. Austin PF and Vricella GJ. Functional disorders of the lower urinary tract in children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). Campbell's Urology. Eleventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 3297-3316.
2. Friman PC, Warzak WJ. Nocturnal enuresis: a prevalent, persistent, yet curable parasomnia. *Pediatrician* 1990;17:38-45.
3. von Gontard A, Nevéus T. Management of disorders of bladder and bowel control in childhood. London: MacKeith Press; 2006. p. xi, 355.
4. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997;100:228-32.
5. Byrd RS, Weitzman M, Lanphear NE, et al. Bedwetting in US children: epidemiology and related behavior problems. *Pediatrics* 1996;98:414-9.
6. Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate: study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child* 1974;49: 259-63.
7. Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, et al. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36: 354-62.

8. von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, et al. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol* 2011;185:1432–6.
9. Bakwin H. The genetics of enuresis. In: Kolvin RM, Meadows SR, editors. *Bladder control and enuresis*. London: Medical Books. 1973. p. 73.
10. Bakwin H. Enuresis in twins. *Am J Dis Child* 1971;121:222–5.
11. Eiberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. *Eur Urol* 1998;33:34–6.
12. Eiberg K, Berendt I, Nohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nat Genet* 1995;10:354–6.
13. Light L. Children with enuresis: most cases of primary nocturnal enuresis are caused by isolated developmental immaturity. *BMJ* 1998;316:777–8.
14. Watanabe H, Azuma Y. A proposal for a classification system of enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry. *Sleep* 1989;12:257–64.
15. Vande Walle J, Vande Walle C, Van Sintjan P, De Guchteneere A, Raes A, Donckerwolcke R, Van Laecke E, Mael R, Dehoorne J, Van Hoyweghen E, Hoebeke P. Nocturnal polyuria is related to 24-hour diuresis and osmotic excretion in an enuresis population referred to a tertiary center. *J Urol* 2007;178:2630–4.
16. Yeung CK, Sreedhar B, Leung VT, Metreweli C. Ultrasound bladder measurements in patients with primary nocturnal enuresis: a urodynamic and treatment outcome correlation. *J Urol* 2004;171:2589–94.
17. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory nocturnal monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999;162:1049–54.
18. Nørgaard JP, Hansen JH, Wildschjøtz G, Sørensen S, Rittig S, Djurhuus JC. Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 1989;141(5):1156–9.
19. Rittig S, Kamperis K, Siggaard C, Hagstroem S, Djurhuus JC. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society definitions. *J Urol* 2010;183:1561–7.
20. Nevés T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Läckgren G, Olsson U, Stenberg A. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatr*. 1999;88: 748–52.
21. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr*. 1997 Apr;86(4):381–4.
22. Freitag CM, Röhling D, Seifen S, Pukrop R, von Gontard A. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:278–84.
23. Nevés T, Stenberg A, Läckgren G, Tuvemo T, Hetta J. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics*. 1999;103:1193–7.
24. Donoghue MB, Latimer ME, Pillsbury HL, Hertzog JH. Hyponatremic seizure in a child using desmopressin for nocturnal enuresis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:290–2.
25. Sinha R, Raut S. Management of nocturnal enuresis - myths and facts. *World J Nephrol*. 2016;5:328–38.
26. Robson WL. Clinical practice: evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med* 2009;360:1429–36.
27. Longstaffe S, Moffatt MEK, Whalen JC. Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000;105:935–40.
28. van Londen A, van Londen-Barentsen MW, van Son MJ, Mulder GA. Arousal training for children suffering from nocturnal enuresis: a 2 1/2 year follow-up. *Behav Res Ther*. 1993;31:613–5.
29. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002911.
30. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L; International Children's Continence Society. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2010;183:441–7.
31. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002112.
32. Türk Pediatri Kurumu. Türk Enuresis Kılavuzu. 2010; p. 15.
33. Persson-Jünemann C, Seemann O, Köhrmann KU, Jünemann KP, Alken P. Comparison of urodynamic findings and response to oxybutynin in nocturnal enuresis. *Eur Urol*. 1993;24:92–6.
34. Nevés T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol* 2001;166:2459–62.
35. Caione P, Arena F, Biraghi M, Cigna RM, Chendi D, Chiozza ML, et al. Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol*. 1997;31:459–63.
36. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Copen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for non-responders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122:1027–32.

37. Gepertz S, Nevéus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *J Urol* 2004;171:2607–10.
38. Glazener CM, Evans JH. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002117.
39. Swanson JR, Jones GR, Krasselt W, Denmark LN, Ratti F. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci.* 1997;42(2):335-9.
40. Tekgül S, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, Stein R, Erdem E, Nambiar AK, Silay MS, Undre S. Monosymptomatic enuresis. *Paediatric Urology Guideline*, 2016.

Çocuklarda Miksiyon Bozuklukları 76

Tarkan SOYGÜR, Perviz HACİYEV

İdrar kaçırma şikayeti, çocuk ürolojisi polikliniklerine başvuran hastaların çok önemli bir kısmında mevcuttur. Yedi yaşına kadar gelmiş kızların %6'sında, erkeklerin de %3.8'de gündüz idrar kaçırma problemi ile karşılaşılır. İdrar kaçırma inkontinans olarak adlandırılır. Burada belirli (küçük) bir miktar idrar kaçması söz konusudur. Normal miksiyon gerçekleşmemektedir. Anatomik (ekstrofi-epispadias, ektopik üreter, üretral valv vb.) ve nörojenik (myelodisplazi vb.) nedenler ekarte edildikten sonra, inkontinans genellikle mesane depolama ve/veya boşaltım fonksiyonlarındaki bir bozukluğa bağlıdır. İdrar kaçırma gece ya da gündüz meydana gelebilir. Bu grup hastalıklar genel olarak "fonksiyonel işeme bozuklukları" olarak adlandırılır. İnkontinans olmadan da, işeme ile ilgili şikayetler (sıkışma, sık ya da seyrek işeme, bekletme vb.) fonksiyonel işeme bozukluğunu düşündürmelidir. Fonksiyonel işeme bozukluklarının asıl önemi sıklıkla Üriner Sistem Enfeksiyonu (ÜSE) ve Veziko-Üreteral Reflü (VUR) ile birlikte görülmesidir.

Fonksiyonel işeme bozukluklarının varlığında normal alt üriner sistem dinamikleri bozulmakta ve buna sekonder ÜSE insidansı artmaktadır. Benzer şekilde tedaviye cevap vermeyen bakteriyel persistanslarda ya da rekürren ÜSE gelişiminde de altta yatan işeme bozuklukları önemli bir yer tutmaktadır. VUR ile işeme bozukluğu arasında da bir birtelikelik vardır. Olguların %15-50 kadarında VUR

ve işeme bozukluğunun birlikte görüldüğü bildirilmektedir. İşeme bozukluğu çok yüksek depolama ve boşaltım basınçlarına yol açmadıkça sıklıkla reflüye yol açan esas sebep değildir. Bununla birlikte, marjinal yeterlilikteki üreter orifislerinde reflü gelişimini kolaylaştırmakta, daha da önemlisi reflünün spontan düzelme şansını belirgin olarak azaltmaktadır. İşeme bozukluğunun tedavisi reflünün spontan düzelmesini hızlandırmaktadır. VUR varlığında, işeme bozukluğu ÜSE sıklığını da arttırdığı için, bu çocuklar daha sık pyelonefrit geçirmektedirler. Ayrıca, işeme bozukluğuna sıklıkla fekal boşaltım (eliminasyon) problemleri de eşlik etmektedir (burada neden-sonuç ilişkisi tartışmalıdır).

İşeme bozukluğu ile birlikte, kronik konstipasyon varlığında, gastrointestinal floradaki potansiyel bakteri sayısı artmakta bu da enfeksiyonları kolaylaştırıcı bir faktör olarak rol oynamaktadır. Bu bilgilerden de anlaşılacağı üzere fonksiyonel işeme bozuklukları sadece can sıkıcı olarak algılanabilecek gündüz altını ıslatma nedeni olmaktan çok, renal fonksiyon kaybına dahi yol açabilecek ciddi bir klinik tablodur.

Uluslararası Çocuk Kontinans Topluluğu (ICCS), semptom ve ürodinamik testlere dayanan mesane fonksiyon bozukluğu ile ilgili terminolojiyi standardize etmiştir. ICCS sınıflandırmasının amacı, aynı koşullar için farklı tanımların yaygın şekilde kullanılmasını önlemektir.

ICCS sınıflaması çocuklarda idrar kaçırılmalarını iki ana kategoriye ayırmaktadır:

- Enürezis veya gece idrar kaçırma - Enürezisli çocukların %80'inde monosemptomatik gece idrar kaçırması görülmektedir.
- Gündüz kaçırma ve işeme bozuklukları - Beş yaşından büyük çocuklar olup ve sabit veya aralıklı üriner semptomları içeren çeşitli koşulları kapsar.

Aşağıdaki koşullar ve mesane işlevinin altında yatan nörojenik ve nörojenik olmayan anormallikler, gündüz işeme bozukluğu durumlarına neden olur;

- Aşırı aktif mesane - Dolum sırasında anormal detrusor (mesane) kasılmaları.
- İşemenin ertelenmesi ve düşük aktif mesane - İşemenin ertelenmesini alışkanlık haline getirmeyi öğrenen çocuklarda idrarın boşaltılması daha düşük işeme sıklığı ile sonuçlanır. Bu durum zamanla bazı çocuklarda zayıf veya tamamen kontraksiyonu kaybolmuş detrusoru olan yetersiz bir mesane ile sonuçlanabilir.
- İşeme Disfonksiyonu - Bozuk işeme, dirençli dış üriner sfinktere karşı işeme sırasında detrusor kontraksiyonları olarak tanımlanır. Bu durum, bilinen bir nörolojik lezyonu olan, detrüör üretral sfinkter disinerjisi olarak ya da bilinen nörolojik bir lezyona sahip olmayan ve çoğunlukla non-nörojenik disfonksiyonel işeme olarak adlandırılır.
- Diğer koşullar - Gündüz üriner inkontinansa neden olan diğer çeşitli bozukluklar;

gülme (giggle) inkontinans, vajinal işeme ve primer mesane boynu disfonksiyonudur.

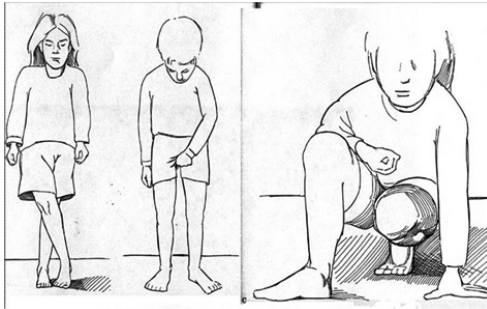
İşeme bozukluğuna neden olan koşullar nörojen olmayan ve nörojenik sebepli işeme bozukluğu alt başlıkları altında ele alındı.

Nörojenik Olmayan İşeme Bozuklukları

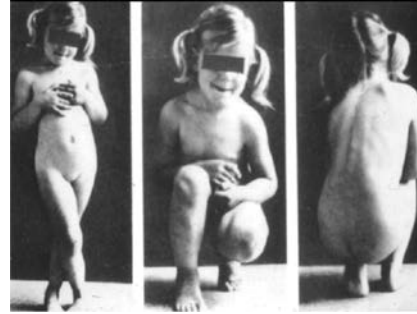
Fonksiyonel İşeme Bozuklukları: Bu grup genel olarak mesane depolama ve boşaltım bozuklukları olarak ikiye ayrılarak değerlendirilir. Ancak pratikte çoğu zaman boşaltım bozuklukları depolama bozuklukları ile iç içe geçmiş durumdadır.

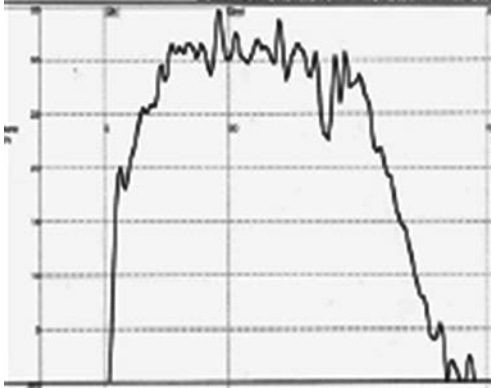
Sıkışma sendromu ve sıkışma inkontinansı:

Depolama bozuklukları içerisinde bulunmaktadır. Gün içerisinde sık ve ani olarak ortaya çıkan işeme ihtiyacı ile karakterizedir. Çocuk bu sırada idrar kaçırmayı engellemek için bir takım idrar tutma manevralarına (çömelleme, bacakları çaprazlama, perineye bası, penisi sıkma vb.) başvurur (Resim-1. a-b). Buna 'Vincent Curtsy' bulgusu denir. Bu şekilde, idrar kaçırmayı pelvik taban kaslarını kasarak engellemeye çalışır. Eğer bu engellemeler yeterli olmazsa idrar kaçırma meydana gelir ki bu sıkışma inkontinansı olarak adlandırılır. Tipik olarak şikayetler, dikkatin azaldığı öğleden sonra akşam üzeri saatlerinde artar. Ürodinamik olarak artmış mesane aktivitesi ile karakterizedir. İşeme normal paternde olup, çoğunlukla rezidü yoktur. Ancak idrar akım hızı değerlendirmelerinde bazen hemen pik yapan kule şeklinde idrar akım eğ-



Resim 1. İdrar tutma manevraları.





Resim 2. Sıkışma sendromunda hızla pik yapan idrar akım eğrisi

rilerine de rastlanabilir (Resim-2). Skopi altındaki incelemelerde artmış mesane aktivitesi sırasında sıklıkla mesane boynu da açılmakta, idrar hızla proksimal üretraya geçmekte, ancak pelvik taban kasları kullanılarak idrar kaçırma engellenmektedir (Resim-3). İşte bu sırada idrar dış sfinkter hizasından mesane içine geri dönmekte, üretral floradaki bakteriler adeta mesane içine sağılmaktadır (milk-back fenomeni). Ayrıca, ani artan mesane çıkım direnci mesane boynu ve üretral mukozada iskemiye yol açmaktadır. Bu durum ÜSE gelişimini son derece kolaylaştıran bir patofizyolojidir. Artmış pelvik taban kas aktivitesi daha önce de belirtildiği gibi defakasyonun geciktirilmesine ve konstipasyona yol açar. Konstipasyona bağlı zaman zaman oluşan gaita kaçakları nedeni ile, iç çamaşırlarda kirlenmelere (fecal soiling) rastlanabilir.

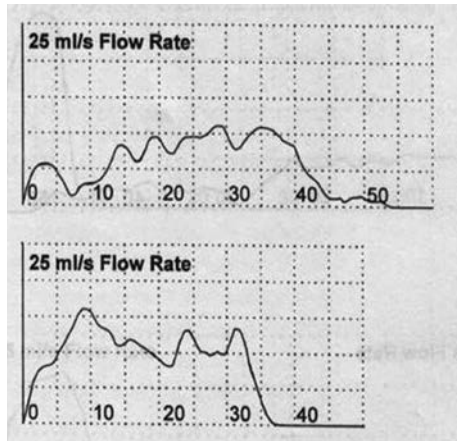
Disfonksiyonel İşeme Sendromu: Bu sendromda işeme sırasındaki detrüsör kontraksiyonlarına artmış pelvik taban kas (sfinkter) aktivitesi ile yanıt verilir. Yani detrüsör ve sfinkter arasında bir uyumsuzluk söz konusudur. Sıkışma sendromundan en önemli farkı artık normal işeme şeklinin bozulmuş olmasıdır. Bu durumun niçin geliştiği net değildir. Sıkışma sendromlu hastalar, sürekli kendilerini sıkarak istemsiz kontraksiyonları engellemeye çalıştıkları için bu tablo içine ilerleyebilirler. Ancak bu



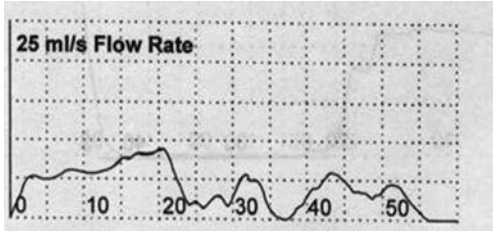
Resim 3. Miksiyon sistoüetro grafide artmış pelvik taban kas aktivitesine bağlı genişlemiş posterio üretra ve sağ VUR

tek başına disfonksiyonel işeme bozukluğunun etiolojisini açıklamaya yetmemektedir. Bu sendrom dahilinde detrüsörde yavaş-yavaş bir dekompanzasyon ortaya çıkabilmekte ve işeme kesikli hale gelmektedir. Bu seyirde sendrom bir takım alt başlıklar ile incelenir;

Stakkato (kesikli) İşeme: Detrüsör kontraksiyonu yeterlidir ancak tekrarlayan pelvik taban kas (sfinkter) kontraksiyonlarına bağlı miksiyon kesikli olarak yapılır. Miksiyon eğrisi uzamıştır, ancak devamlılık gösterir, akım hiçbir zaman sıfıra düşmez (Resim-4). Rezidü kalabilir, ancak şart değildir.



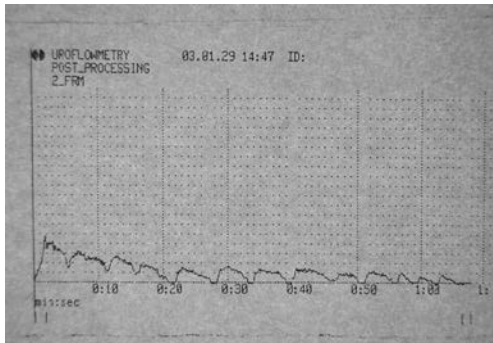
Resim 4. Stakkato (kesikli) işeme.



Resim 5. Fraksiyone işeme.

Fraksiyone (bölünmüş) İşeme: Burada detrüsrör kontraksiyonlarında azalma söz konusudur. Sürekli artmış çıkım direncine karşı kasılan detrüsrörde dekompanzasyon başlamıştır. Tek bir defada miksiyonun bitirilmesi mümkün olmaz. Akım eğrisi sıfıra kadar düşer, daha sonra ikinci bir detrüsrör kontraksiyonu ile akım devam eder (Resim-5). Belirgin rezidü vardır.

Tembel Mesane Sendromu (Azalmış detrüsrör aktivitesi): Çoğunlukla yukarıdaki tablonun devamı şeklinde görülür. Çok seyrek işeme vardır. Detrüsrör kas gücünü yitirir. Miksiyon abdominal kas kontraksiyonu yardımı ile yapılır (Resim-6). Devamlı dolu olan mesanede, gerime bağlı afferent ileti ve idrar hissi azalır. Dolup taşma şeklinde idrar kaçırma vardır. Rezidüel idrar kuraldır. Sürekli rezidüel idrar nedeni ile ÜSE riski çok yüksektir. Bir çalışmada tembel mesane sendromlu kızların %58'inde ÜSE geliştiği saptanmıştır.



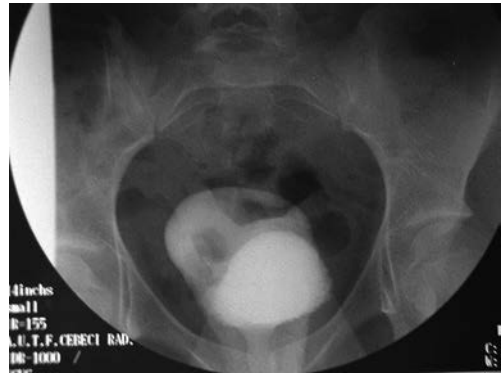
Resim 6. Azalmış detrüsrör kontraksiyon gücü nedeniyle abdominal paterndeki fraksiyone akım örneği.

Hinmann Sendromu (Nörojenik olmayan nörojenik mesane): Düşük kapasiteli ve komplianslı, yüksek basınçlı, aşırı aktif mesane ve belirgin detrüsrör-sfinkter uyumsuzluğu vardır. Disfonksiyonel işeme bozukluğunun en son noktası kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, fraksiyone işeme şekli ortaya çıktıktan sonra bazı çocukların detrüsrörlerinin tamamen dekompanze olarak tembel mesane sendromu geliştirdiklerini, bazı olgularda ise detrüsrörün sürekli artmış sfinkter aktivitesine karşı hipertrofiye uğrayarak Hinmann sendromuna ilerlediğini belirtirler. Ancak bu sendroma yol açan, henüz ortaya konulamayan, bir nörolojik defisit de etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Daha sıklıkla görülen yukarıdaki sendromların dışında, daha nadir izlenen özellikli durumlarda da vardır.

Vajinal İşeme: Özellikle şişman, bacakları kapalı olarak işeyen kızlarda görülür. İdrar önce vajene dolar, sonra çocuk ayağa kalkınca iç çamaşır lar ıslanır (Resim-7). Bu çocukların alafanga tuvalete ata biner gibi ters oturmalarının sağlanması bile çoğu olguda sorunu çözmeye yeter. Muayenede labial adezyon olmadığı ekarte edilmelidir.

Gülme (Giggle) İnkontinans: Neredeyse tamamen kızlarda görülen bu durumda gülme sırasında mesane aniden ve tamamen boşalır. Nedeni



Resim 7. Miksiyon sistoüretrografide vajinal işeme.

Tarih:	Uyanma Zamanım:	Yattığım Zaman:		
Zaman	İçecekler (tip ve miktar)	İdrar miktarı (ml)	Ani idrar yapma isteği hissettiniz mi?	İdrar kaçırma?
Örnek	<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			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
07:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
08:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
09:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
10:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
11:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
12:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
13:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
14:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
15:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
16:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
17:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
18:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
19:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
20:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
21:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
22:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
23:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
00:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
01:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
02:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
03:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
04:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır
05:00			Evet <input type="radio"/> Hayır	Evet <input type="radio"/> Hayır

Resim 8. İşeme günlüğü.

tam belli değildir. Sıkışma sendromu komponentleri eşlik edebilir. Bu durumda antikolinerjik tedaviden fayda görülebilir. Saf formunda ise aralarda hiç semptom yoktur. Bu olgularda zaman içerisinde spontan düzelme beklenir. Fonksiyonel olarak katapleksiye eşlik eden bir diğer formunda metilfenidat gibi nörostimülanlar ile başarılı sonuçlar bildiren kontrolsüz çalışmalar mevcuttur.

Mesane – Bağırsak Disfonksiyonu: Anorektal ve alt idrar yolu fonksiyonları birbirleriyle ilişkilidir. Ça-

lışmalar kabızlığın, mesane disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuş ve mesane disfonksiyonu olan çocukların yüzde %30 ila 88 arasında değişen sıklıkta eşlik eden kabızlık rapor edilmiştir. Anormal bağırsak ve mesane fonksiyonu arasındaki bu ilişki, aynı zamanda disfonksiyonel eliminasyon sendromu (DES) olarak da adlandırılan bağırsak mesane disfonksiyonu (BBD) olarak terminolojiye girmiştir.



Resim 9. Fimozis.

Genel Değerlendirme

Bu çocuklar değerlendirilirken iyi bir öykü, özellikle işeme öyküsü ve fizik muayene çok önemlidir. İşeme öyküsü ile birlikte mutlaka, defekasyon alışkan-



Resim 11. Labial füzyon.

lıkları, konstipasyon veya obstipasyon ve iç çamaşırlara gaita bulaşıp bulaşmadığı sorgulanmalıdır. Mesane için iritan olan gıda alımı (kafeinli içecekler, kola, çikolata, limon, portakal suyu vb) sorgulanmalıdır. İdrar bekletme alışkanlığı olup olmadığı üzerinde özellikle durulmalıdır. Fizik muayenede, rutin muayene sonrası dış genitaler kontrol edilmelidir. Erkeklerde, meatal stenoz, fimozis (Resim-9), epispadias (Resim-10), kızlarda labial füzyon (Resim-11), kız hastada epispadias (Resim-12) olup olmadığı kontrol edilmelidir. İdrar kaçırmaya bağlı özellikle kızlarda perine hiperemik ve hassas olabilir. Bu sırada anal tonus ve refleksin kontrolü, sakral aksın bütünlüğü hakkında fikir verebilir. Sırt



Resim 10. Erkek hasta epispadias.



Resim 12. Kız hastada epispadias.



a

Resim 13. (a-b) Sırtta kıl yumağı.



b

muayenesinde, lumbo-sakral bölgede kıllanmada artma (Resim-13a-b), pigmente nevus varlığı (Resim-14), lipom (Resim-15), dermal sinüs (Resim-16) ya da gluteal yarıklarda asimetri, altta yatan okkült bir nörolojik patolojiyi düşündürebilir. Alt ekstremitelerin simetrisi, pozisyonu ayrıca değerlendirilmeli (Resim-17). Şüpheli olgularda lumbo-sakral grafi ile spina bifida (Resim-18) veya komplet (Resim-19) ya da inkomplet sakral agenezi olup olmadığı araştırılabilir.

İdrar Tetkiki: Muayene sonrası idrar tetkik ve kültürü ile enfeksiyon varlığı kontrol edilmelidir. Spot idrarda bakılan kalsiyum-kreatinin oranı izole dizürisi olan olgularda altta yatan hiperkalsiüriyi açığa çıkarabilir.

İşeme Günlüğü: Mümkünse 2 ya da 3 günlük bir işeme günlüğü (Resim-8) tutulmalıdır. Bu çizelge çocuğun aldığı sıvı miktarını, bunun gün içindeki dağılımını, tuvalete gitme sıklığını ve idrar kaçırma saatlerini ve miktarını daha objektif olarak ortaya koymayı sağlayacaktır.

Üroflovetri: Tüm işeme bozukluğu olan çocuklar (tercih edilen çocuğun 4 yaşının üzerinde olmasıdır) idrar akım hızı ve rezidüel idrar ölçümleri ile incelenmelidir. Bu şekilde boşaltım eğrisinden işeme bozukluğunun tipi ve rezidü kalıp kalmadığı anlaşılabilir. Mümkünse bu inceleme 2 ya da 3 kez tekrarlanmalıdır. Erişkinlerin tersine, çocuklarda maksimum veya ortalama akım hızlarına değil de idrar akım eğrisinin şeklindeki (paternindeki) de-



Resim 14. Gluteal bölgede pigmentasyon.



Resim 15. Lipom



Resim 16. Dermal sinüs.



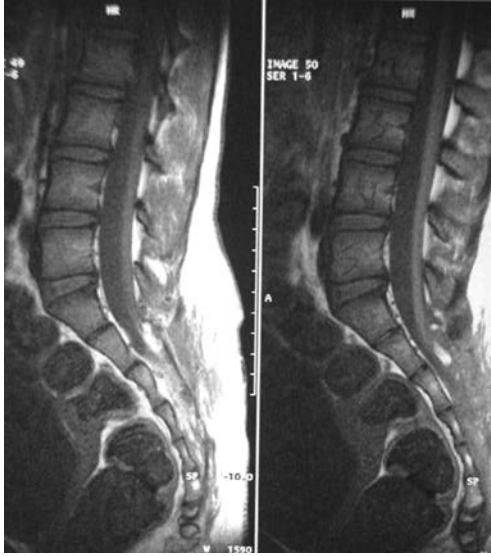
Resim 18. Spina bifida okkulta.



Resim 17. Pes Ekino Varus.



Resim 19. Sakral agenezi.



Resim 20. MR'da gergin medulla spinalis.

ğişikliklere bakmak tanı koymayı kolaylaştırabilir. Sıkışma sendromunda aniden pik yapan kule şeklinde (Resim-2) bir eğri saptanabilirken, disfonksiyonel işeyen çocuklarda kesikli işeme ya da fraksiyone işeme paternleri izlenebilir (Resim-4, 5).

Görüntüleme: Başlangıçta yapılacak olan bir üriner sistem ultrasonu, üst üriner sistem dilatasyonu varlığı, mesane duvar kalınlığı, hatta konstipe çocuklarda rektum çapı hakkında bilgi verecektir. Üst üriner sistemi normal olan çocuklarda daha rahat bir yaklaşım mümkün olurken, dilatasyon söz konusu ise daha ileri basamaklara geçmek gerekli olacaktır. Şüpheli sırt muayenesi olan çocuklar, nörolojik kusur saptananlar veya direkt grafide kompleks spina bifida ya da sakral agenezi saptanan olgularda medulla spinalisi değerlendirilmek amacı ile lumbo-sakral MR istenmelidir. Böylelikle, altta yatan bir gergin kord sendromu (Resim-20), intradural lipom ya da kalın filum terminaline gibi patolojiler açığa çıkartılabilir.

Ürodinami: Nörojenik olmayan işeme disfonksiyonu şikayetleri ile başvuran çocuklarda rutin video-ürodinamik inceleme yapılması gerekliliği sıkça tartışılan konulardan bir tanesidir. Buradaki

en önemli sorun, videoürodinamik incelemelerin çocuklar için oldukça invaziv olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmalar, bu olgularda detaylı işeme öyküsü, idrar akım hızı ölçümleri ve ultrason ile elde edilen sonuçların, ürodinami sonuçları ile korale olduğu ve bu olgular için ürodinamik incelemelerin tanı ve tedavide ek bir fayda sağlamadığı şeklindedir. Ancak, nörojenik işeme disfonksiyonu şüphesi varsa, konservatif tedaviye yanıt alınmıyor ise, üst üriner sistem hasarlanması söz konusu ise, herhangi invaziv bir girişim (intravezikal botulinum-A toksini enjeksiyonu vb) planlanıyor ise ya da akademik amaçlı çalışmalarda objektif veri elde edebilmek amacı ile kullanılacak ise video ürodinamik incelemelerin yeri tartışmalıdır.

Genel Tedavi Prensipleri

Standart Üroterapi: Mesane ve bağırsak fonksiyon bozukluğunun kombinasyonu durumunda önce bağırsak disfonksiyonunun başarıyla tedavi edilmesinden sonra alt idrar yolu semptomları kaybolabileceğinden öncelikle bağırsak disfonksiyonunun tedavi edilmesi önerilir. Standart üroterapi işeme disfonksiyonu için cerrahi dışı, farmakolojik olmayan tedavi olarak tanımlanmaktadır. Aşağıdaki bileşenleri içerir:

- İşeme alışkanlığının düzenlenmesi; eğer bekletme alışkanlığı varsa bu mutlaka kırılmaya çalışılmalıdır. Enfeksiyon, hiperkalsiüri ya da mesane için iritan gıda varlığında oluşan dizüri nedeni ile çocuk idrar bekletiyorsa bunlar tedavi edilmelidir. Zamanlı idrar yapma (2 saat'te bir kere) alışkanlığının kazandırılması çok önemlidir. Eğer rezidü varsa zamanlı idrar yapmaya ikili idrar yapma alışkanlığı da eklenmelidir. Çocuk tuvalette, bacaklarını açarak, kendini sıkmadan oturmalı ve ayakları yere ya da bir basamağa deşebilir.
- Sıvı alımı, kabızlık önleme vb. ile ilgili yaşam tarzı öneriler verilmesi.
- Semptom ve işeme alışkanlıklarının mesane günlükleri veya sıklık hacmi çizelgeleri kullanılarak kaydedilmesi.
- Semptomların ebeveyn tarafından düzenli olarak izlenerek destek ve teşvik edilmesi.

Üroterapi tedavileri için tedavi bileşenlerinden bağımsız olarak %80'e varan başarı oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte, üroterapi programlarının çoğundaki çalışmalar, retrospektif ve kontrol dışı olduğundan, kanıt seviyesi düşüktür. Yakınlarda yayınlanan çok merkezli kontrollü bir çalışmada, oksibutin ve pelvik taban eğitiminin standart tedaviyle karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar vermediği bildirilmiştir.

Spesifik yaklaşımlar: Üroterapinin yanı sıra fizyoterapi (örneğin pelvik taban egzersizleri), biofeedback, alarm terapisi ve nörostimülasyon da dahil olmak üzere bazı özel tedavi önerileri de vardır. Bu tedavi yöntemleri ile iyi sonuçlar bildirilmesine rağmen, yalnızca birkaç RKÇ yayınlandığından, kanıt seviyesi düşük kalmaktadır. Nörojen nedenli olmayan aşırı aktif mesane üzerine yapılan iki RKÇ'da pelvik taban egzersizi ile transkutanöz interferansiyel elektrik stimülasyonu ve animasyonlu biofeedback tedavilerinin etkili olduğu gösterilmiştir.

Bio-feedback: Burada amaç kişiye spesifik fizyolojik bir süreç ile ilgili anında bilgi verilmesidir. Tanımdan da anlaşılacağı üzere "bio-feedback" için uygun hastaların yeterli kognitif fonksiyona erişmiş yaşta olması gerekir. Bu amaçla idrar akım hızı, sfinkter EMG'si ya da detrüör basıncı kullanılabilir. En pratik yöntemlerden birisi çocuğa işerken pelvik taban kaslarını nasıl gevşetmesi gerektiğini öğretebilmek için eş zamanlı idrar akım eğrisinin (ya da sesini) kullanılmasıdır. Benzer şekilde pelvik taban kaslarını kullanmayı öğretmek için Kegel egzersizleri de tercih edilebilir. Bu amaçla interaktif bilgisayar oyunları da kullanılmaktadır.

Farmakolojik tedavi: Disfonksiyonel işemeyi tetikleyen olayın sıkışma sendromu olduğu düşünülüyorsa tedaviye antikolinergikler eklenebilir. Bu tedavi ile artmış mesane aktivitesi normale dönmektedir. Antikolinergik tedavide kullanılan ajanlar ve uygulama yöntemleri nörojenik işeme disfonksiyonu başlığı altında detaylı anlatılmıştır. Önemli bir nokta antikolinergik tedavinin yan etkileridir. Kabızlık, sıcak basması, ağız kuruluğu ve bir

takım psişik bozukluklar ortaya çıkabilir. Özellikle, kabızlık üriner enfeksiyon riskini de arttıracığı için dikkatli olunması gerekir. Ayrıca antikolinergik tedavi alan hastalarda düzenli aralar ile rezidüel idrar miktarları da kontrol edilmelidir.

Diğer tedavi yaklaşımları:

- Mesane çıkım direncini azaltmak amacı ile alfa-reseptör bloker'leri (örn; 0.5-1 mg/gün doksazosin) de önerilmekte ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir.
- Botulinum toksini enjeksiyonu ile ilgili umut verici sonuçlar bildirilmektedir ancak sadece ruhsat dışı (off-label) kullanılabilir.
- Sakral sinir stimülasyonu gibi diğer yeni tedavi yöntemleri yalnızca vaka serilerinde bildirilmiştir ve bunların yararlılığına dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

Bu yeni tedavi yöntemleri ancak standart tedaviye dirençli olgularda önerilebilir. Rekürren enfeksiyon varlığında ya da reflü birlikteliğinde mutlaka profilaktik antibiyotik tedaviye eklenmelidir.

Nörojenik Nedenli İşeme Bozuklukları

Bu grup altında işeme disfonksiyonuna en sık yol açan patoloji nöral tüp defektleridir (spina bifida). Ancak, komplet ya da parsiyel sakral agenezi, ürogenital sinus ya da kloakal anomaliler, veya kaudal regresyon sendromları ile seyreden lumbo-sakral patolojiler, travmalar, medulla spinalise bası yapan tümörler, serebral palsi gibi bir takım nörolojik hastalıklar da nörojenik işeme disfonksiyonuna yol açabilir. Nöral tüp defektleri aynı zamanda Meckel's sendromu, Trizomi 13 ve 18 ve kloakal ekstrofil hastalarda da birlikte görülebilir.

Spina bifida prevalansı değişik bölgelerde bazı farklılıklar göstermekle birlikte yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1 dir. Spina bifida, konjenital olarak kolumna vertebralisin kemik komponentlerinin posterior orta hatta birleşmemesinden kaynaklanır.

Spina bifida genel olarak 2 grup altında incelenir: Açık spina bifida (aperta) ve kapalı spina bifida (cystica).



Resim 21. Meningomyelosele.

- **Açık spina bifida:** Bu grup içerisinde en sık karşılaşılan patoloji, myelomeningosele (*myelodisplazi*) olup, tüm nöral dokular, kemik yapıların ve cildin tam kapanmaması nedeni ile, dışarıya açıktır ve bu son derece ciddi bir klinik tablo oluşturur (Resim-21).
- **Kapalı spina bifida:** Bu grup içerisinde meningosele ve okült spina bifidalı hastalar bulunmaktadır. Meningosele, medulla spinalisi çevreleyen zarların, nöral elemanlar içermeden, açık olan kemik defektten posteriora herniasyonu anlamına gelir.

Okült spina bifida ise basit ve kompleks olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Bu grupta nöral elemanlarda ya da meninklerde herniasyon söz konusu değildir. Basit olanlarda sadece tek bir vertebral seviye olaya iştirak eder (Resim-22). Genel popülasyonun %20'sinde saptanan bu durum bir nörolojik defisite yol açmaz. Bu hastalarda sırtta bir leke, nevüs ya da benzeri belirleyici de yoktur. Kompleks spina bifida okültta ise daha önemli bir durumdur. Prevalansı yaklaşık %1'ler civarındadır. Birden çok vertebra seviyesinde simetrik ya da asimetrik şekilde tutulum söz konusu olabilir. Meningeal yapılar bir dermal sinüse, nevüse ya da lipom içine protrüze olabilir. Bu grup içindeki önemli bir patoloji de gergin medulla spinalis dir. Herhangi bir nedenle (lipomeningosele, kalın filum terminale) konus medullarisin kranial yönde migrasyonu engellenmiştir.

Sakral agenezi özellikle diabetik anne bebeklerinde karşılaşılabilen (1/100), komplet ya da



Resim 22. Tek seviyede okült spina bifida.

parsiyel olabilen bir patolojidir (Resim-19). Birçok izole sakral agenezili olguda semptomların sadece mesane ya da barsak kontrolüne ait olabileceği unutulmamalıdır.

Prenatal Yaklaşım ve Korunma

Konjenital spinal disrafizimin kesin nedeni belli olmamakla birlikte, hamilelik döneminde alınan alkol ya da çinko gibi bir takım teratojenlerin ya da geçirilen yüksek ateşli hastalıkların etiolojide rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu konuda kabul gören konulardan bir tanesi hamile kalma olasılığı olan kadınların konsepsiyon öncesi 3. aydan itibaren günde 0.4 mg folik asit kullanmalarının %60'ın üzerinde spina bifida oluşumunu azaltacağıdır.

Daha önce spina bifidalı çocuğu olan bir annenin 2. çocuğunda spina bifida görülme olasılığı %4 iken, eğer ilk 2 çocukta spina bifida söz konusu ise bu oran %12'ye çıkmaktadır.

Hamilelik sırasında spina bifida taraması amniosentez sırasında bakılan alfa-fetoprotein seviyeleri ya da ultrason ile yapılmaktadır. Yirmi-dördüncü hafta öncesi bakılan alfa-fetoprotein seviyesinin normalin 3 katından daha yüksek olduğu olgularda %70 oranında nöral tüp defekti saptanmaktadır. Ancak, alfa-fetoprotein ölçümlerinin özellikle spesifitesinin düşük olması bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır. Ultrason tek başına bu tip olguların %65'ini yakalayabilmektedir. Ultrason ile alfa-fetoprotein ölçümlerinin kombinasyonu ile %80 sensitivite ve %99 spesifite ile nöral tüp defekti tanısı konulabilmektedir.

Nöral tüp defekti tanısı olan olgulara in-utero cerrahi girişim uygulanıp, kalıcı nörojenik tablo gelişmeden sorunun çözülmesi fikri oldukça heyecan verici olmakla birlikte, sonuçlar çok yüz güldürücü olmamıştır.

Myelomeningoselin onarımı için fetal cerrahinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendiren 2003-2010 yılları arasında ABD'de seçkin üç merkezde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada(MOMS); prenatal (18-25 gebelik haftalarında) ile standart postnatal cerrahi yaklaşım randomize edilmiş. Prenatal ve postnatal cerrahi grupları ölüm oranları, ilk 12 ayda şant ihtiyacı, 30. aydaki motor ve mental gelişim gibi sonuçlar yönünden karşılaştırılmıştır. Sonuçlar fetal cerrahi uygulanan grupta anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Bununla birlikte erken membran rüptürü, oligohidramniyos ve erken doğum riskleri prenatal cerrahi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmaya katılan 115 çocuğun 30 aylık takibinde, prenatal cerrahinin temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacında anlamlı olmayan bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca fetal müdahalenin mesane ve barsak fonksiyonu, cinsel fonksiyon ve bilişsel gelişim gibi diğer önemli sonuçlara uzun dönem etkisini değerlendirmek için hastaların takibi devam etmektedir. Fetüse olan yararları ile fetal ve maternal riskleri karşılaştırıldığında MOMS çalışması, açık fetal cerrahiye yeni standart tedavi haline getirmiştir

Bu çocukların doğumları söz konusu olduğunda, nöral travmayı azaltmak açısından tercih

edilen yöntem sezaryen olmakla birlikte, bunun normal vajinal doğumdan daha avantajlı olup olmadığı da bilinmemektedir.

Erken Postnatal Yaklaşım

Spina bifidalı hastalarda çocuk ürologlarının temel görevi üst üriner istemin korunmasını sağlamaktır. Bununla birlikte, idrar kontinansının sağlanması ve defekasyonla ilgili sorunların çözülmesi hem hayat kalitesini artıracak hem de özellikle ÜSE'ni azaltarak, üst üriner sistemin korunmasına yardımcı olacaktır.

Spina bifidalı çocuklar değerlendirilirken akılda tutulması gereken önemli noktalardan bir tanesi bu çocuklardaki yüksek lateks alerjisi insidansıdır. Bu hipersensitivite reaksiyonun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, lateks içeren ürünler ile hiç karşılaşmamış çocuklarda görülmemektedir. Her ne kadar lateks spesifik IgE varlığında aşırı duyarlılıktan şüphe artsa da, bu çocukların muayeneleri ve cerrahi dahil tüm girişimsel işlemler sırasında lateks içeren ürünlerden tamamen kaçınmak, ölüme dahi yol açabilecek bu ciddi komplikasyondan kaçınmanın tek yoludur.

Teorik olarak bu hastalara ürolojik yaklaşımın sırt defekti kapatılmadan önce yapılması gerektiği bilindiği halde bu pratikte mümkün olmamaktadır. Normal tuvalet kontrolü yaşına gelindiğinde spina bifidalı çocukların ancak %5 kadarının spontan olarak işeyebildiği bilinmektedir. Bu nedenle tüm bu çocuklar baştan nörojenik mesaneli olarak kabul edilmeli, sırt defekti kapatıldıktan sonra, çocuk stabil olur olmaz, en kısa zamanda ilk değerlendirim yapılmalıdır.

Nörolojik defisitinin mesane fonksiyonları üzerindeki etkisinin çoğunlukla defektin seviyesi ve diğer nörolojik muayene bulguları ile korale olmadığı akılda tutulmalıdır. Ayrıca ilk spinal cerrahi sonrası, 4-12 hafta sürebilen bir spinal şok dönemi ve buna bağlı arefleks mesane ve idrar retansiyonu söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle bazıları ilk ürodinamik değerlendirmeyi spinal cerrahi sonrası 2. ayda önermektedir.

İlk incelemede, idrar tetkiki ve kültürü, serum kreatinin seviyesi, ultrason ve videoürodinami



Resim 23. Miksiyon sistoüretrografide çam açığı şeklinde uzamış nörojenik mesane görünümü ve sol VUR.

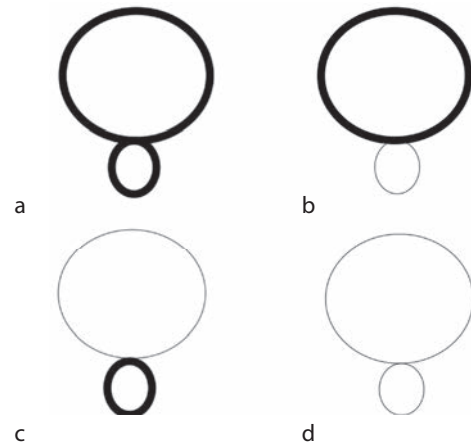
yapılmalıdır. Spinal cerrahi sonrası retansiyonda olan hastalara temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) başlanması faydalı olacaktır. Bu hastaların bir kısmı daha sonra spontan işeyebilmektedir. Ancak daha sonra değinileceği gibi yüksek riskli hastalarda erken dönemde başlanan TAK, üst üriner sistemin korunmasına, kuru kalmaya ve ailenin erkenden bu yönetime adapte olabilmesine oldukça yardımcı olmaktadır. Ayrıca, erkek infantlarda TAK sırasında üretraya girişi kolaylaştırması açısından erken sirkumsizyon faydalı olabilir. Bu hastaların ilk ultrason incelemelerinde, %7-30 kadarında, üst üriner sistem dilatasyonu saptanmaktadır. Ancak bu dilatasyonun bir kısmı spinal cerrahi sonrası gelişen üriner retansiyona bağlı olup, daha sonra azalmaktadır. Benzer şekilde, ilk değerlendirmede %20 oranında VUR saptanabilmektedir (Resim-23). Dilatasyonu ve özellikle reflüsü olan çocuklarda antibiyotik profilaksisi başlanması pyelonefrit ataklarının önlenmesi açısından önemlidir.

Myelodisplazili çocukların alt üriner sistemleri çok basit anlamda 4 alt gruba ayrılabilir:

- I. Hipokomplian, yüksek basınçlı mesane ve artmış çıkım direnci (sabit artmış çıkım direnci ya da dissinerji) (Resim-24a)
- II. Hipokomplian, yüksek basınçlı mesane ve azalmış çıkım direnci (sfinkterik yetmezlik) (Resim-24b)
- III. Kompliansı yüksek, düşük basınçlı mesane ve artmış çıkım direnci (sabit artmış çıkım direnci) (Resim-24c)
- IV. Kompliansı yüksek, düşük basınçlı mesane ve azalmış çıkım direnci (sfinkterik yetmezlik) (Resim-24d)

Myelodisplazili çocukların yenidoğan dönemindeki ilk değerlendiriminden sonraki takiplerinde tanı anındaki alt üriner sistem disfonksiyonu göz önüne alınarak oluşturulan 2 yaklaşım mevcuttur:

Bunlardan birincisinde hastalar alt üriner sistem disfonksiyonu açısından düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılır ve yüksek riskli hastalarda, hemen TAK ve antikolinergik tedavi başlanır. Tedaviye başlamak için üst üriner sistemde sekonder bir bozukluğun başlaması beklenmez. Burada yüksek risk grubu ile kastedilen mesane; kompliansı düşük, yüksek depolama basıncına sahip ve özellikle artmış çıkım direnci bulunan (detrüsör-sfinkter dissinerjisi ya da fiks rezistans) olan has-



Resim 24.

talardır. McGuire ve arkadaşlarının gösterdiği gibi dolum sırasında net detrüör basınçları 40 cm-su basıncının üzerinde olan ya da detrüör kaçırma basınçları 40 cm-su basıncının üzerinde olan hastaların üst üriner sistemleri belirgin risk altına girmektedir. Yüksek riskli gruba giren hastalarda 3 yaşına kadar hiç bir tedavi uygulanmadığı takdirde %50'den daha fazla bir oranda ateşli ÜSE, hidronefroz ya da reflü gelişme riski söz konusudur. Boston grubunun yaptığı benzer bir çalışmada ise, sadece gözlem ile izlenen yüksek riskli hasta grubunun %80'inde üst üriner sistem hasarı meydana gelmiştir. Kaçırma basınçları düşük olan hastalarda üst üriner sistem çoğunlukla idrar inkontinansı pahasına korunmaktadır.

Diğer taraftan myelodisplazili hastaların sadece radyolojik incelemeler ile takip edilmesini ve ancak ateşli üriner enfeksiyon, hidronefroz ya da reflü geliştiği takdirde gerekli girişimlerin yapılmasını öngören bir ikinci yaklaşım da söz konusudur. San Diego'dan Kaplan ve ekibinin öne sürdüğü bu yakın takip protokolünde üst üriner sistem hasarı başlar başlamaz hastalara müdahale edilmekte ve böylelikle üst üriner sistem hasarı riskinin %1-5'lere düştüğü belirtilmektedir. Böylelikle hastaların büyük kısmının TAK uygulamak ve antikolinerjik tedavi kullanmak zorunda kalmadığı ileri sürülmektedir. Ancak son çalışmalar, yüksek riskli hasta grubunda çok erken başlanan TAK uygulamalarının ve antikolinerjik tedavinin sadece üst üriner sistemi korumakla kalmayıp, mesane fonksiyonlarını da koruduğunu ve augmentasyon sistoplastisi gerekliliğini de %41'den %7'lere indirdiğini göstermektedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı'nda benzer şekilde erken TAK ve antikolinerjik tedavi uygulayarak takip ettiğimiz yüksek riskli hasta grubunda da augmentasyon sistoplastisi gerekliliği %57.1'den %16.6 ya düşmüştür.

Bu hastaların takibinde halen pek çok merkezde ürodinamik değerlendirilme ve buna göre takip ve tedavi yaklaşımı esas alınmaktadır. Ancak mutlaka akılda bulundurulması gereken bir kaç nokta söz konusudur; Özellikle yenidoğan ve infantil dönemde yapılan ürodinamik çalışmalara ait normal değerler çok net değildir ve bu yaş grubunda myelodisplazili hastaların ürodinamik özelliklerini

ortaya koyan çok az sayıda çalışma mevcuttur. McGuire ve ekibinin artık klasikleşen çalışmasında 7 yıllık takip sonucunda myelodisplazili hastaların çoğunda detrüör arefleksisi gelişmekte, komplians belirgin azalmakta ve sfinkterik denervasyon nedeni ile sabit, ancak artmış bir çıkım direnci ortaya çıkmaktadır.

Takip

Spina bifidalı hastalar üriner ultrasonografileri ve ürolojik değerlendirmeler ile periyodik olarak takip edilmelidir. Bu değerlendirmeler idrar yolları fonksiyonlarında ve anatomide değişiklikleri izler ve tedavi kararlarına yol gösterir. Üriner sistem değişiklikleri, aşağıdaki sebeplerden dolayı meydana gelebilir:

- Mesane fonksiyonu, yaşamın ilk birkaç ayında geçirilen ilk omurga cerrahisi sonrası değişebilir.
- Nörojenik bir mesanenin kapasitesi, normal mesanelerde olduğu gibi, çocuk büyüdükçe büyüyemez. Örnek olarak 75 cc hacimli bir bebek mesanesi bebek için yeterli olabilir, ancak beş yaşındaki çocuklarda bu kapasitenin iki katına ihtiyaç duyulabilir.
- Takipde unutulmaması gereken bir diğer nokta bu çocukların nöro-ürolojik özelliklerinin, özellikle ilk 12 ay içerisinde olmak üzere, hızla değişebileceğidir. Sillen ve ekibinin post-natal 1, 4 ve 10. ayda yaptığı ürodinamik çalışmalarıda olguların %40'ında özellikle kompliansda azalma şeklinde bir değişikliğin gözlemlendiği belirtilmektedir. Bu değişiklikler genellikle çocuğun boyunun uzaması sırasında, medulla spinalisin (geçirilen cerrahiden kaynaklanan yapışiklikler nedeni ile) gerilmesine bağlı olarak ortaya çıkmakta ve benzer şekilde boy uzamasının hızlı olduğu puberte döneminde de görülebilmektedir. Bazen ürodinamik değişiklikler gergin spinal kordun ilk bulguları olabilmekte ve Tarcan ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi, erken müdahale ile gerginlik düzeltildiği takdirde olguların %25 kadarında alt üriner sistem fonksiyonları normale dönmektedir.

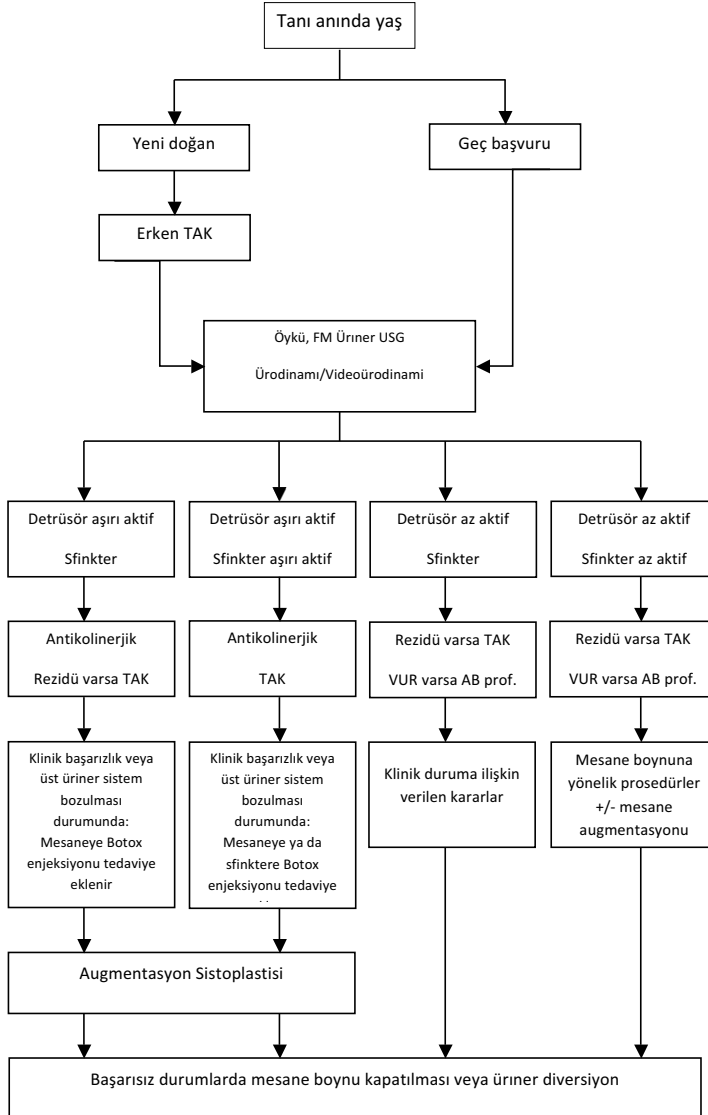
- Çocuk büyüdükçe TAK sıklığı, kateter boyutu ve uygulanan ilaç dozunda değişiklik gerekebilir.

Tedavi

İlk tanı anında düşük kaçırma basıncına sahip, yani yüksek riskli gruba girmeyen infantlar, TAK uygulanmadan takip edilebilirler. Bu hastalarda

6 ayda bir üriner ultrason ve yıllık ürodinamik takipler yapılmalıdır. Ultrasonda üriner sistem dilatasyonu saptanması, ateşli ÜSE ya da ürodinamide yüksek depolama ya da kaçırma basınçları saptandığında veya belirgin rezidüel idrar varlığında antikolinerjik tedavi ve/veya TAK başlanmalıdır. Nörojenik mesaneli miyelodisplazili çocuklara ürolojik yaklaşım algoritması Tablo 1 de verilmiştir.

TABLO 1. Nörojenik mesaneli miyelodisplazili çocuklara ürolojik yaklaşım algoritması



Yüksek riskli hasta grubunda en erken dönemde TAK ve antikolinergik tedavi başlanmalıdır. TAK sıklığı genellikle 3 saatte bir olarak ayarlanır. Ancak TAK ile boşaltılan idrar miktarının hastanın güvenli, yani düşük basınçla depolayabildiği idrar miktarından fazla olmaması gerekir. Başlanan tedavinin etkisini görmek amacı ile 6-8 hafta sonra kontrol ürodinamisi yapılmalı, beklenen yanıt alınmış ise 6. ayda ultrason ve yıllık ürodinamik takipler yapılmalıdır. Başlangıç video-ürodinamik değerlendirilmesinde reflü saptanan olgularda mutlaka antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. TAK nedeni ile bu hastaların %60-80'ninde bakteriüri saptanmaktadır. Bu bakteriüri asemptomatik olduğu sürece ya da kültürde E. coli dışında, Proteus, Pseudomonas, veya Klebsiella gibi farklı bir bakteri üremedikçe tedavi edilmemelidir.

Antikolinergik tedaviye rağmen mesane içi basınçları düşmeyen, antikolinergik alamayan ya da TAK uygulaması gereken, ancak ailenin TAK uygulayamadığı yenidoğan ya da infant hasta grubunda vezikostomi geçici bir çözüm sunması açısından iyi bir alternatif olabilir.

Oral Farmakoterapi: Günümüzde oksibutin, tolterodin, trospiyum ve propiverin en sık kullanılan ilaçlardır. Antikolinergik tedavide en çok araştırılan ve tercid ilk alternatif 0.1-0.15 mg/kg, günde 3 doz şeklinde verilen oksibutin hidroklorid dir. Yan etkisi nedeni ile bu ilacı alamayan hasta grubunda benzer etkiye ama daha düşük yan etkiye sahip tolterodin tartrate 0.1 mg/kg, gün dozu ile verilebilir. Tolterodin henüz çocuklarda kullanımı için FDA onayı olmamasına rağmen bu ilacın çocuklarda güvenli yan etki profili ile etkinliğini belirten çalışmalar mevcuttur. Ayrıca hem oksibutin'in hem de tolterodin'in yavaş salınımlı uzun etkili formları erişkin hastalar için kullanıma girmiştir. Özellikle yavaş salınımlı oksibutin, farmakokinetiği nedeni ile, günde 3 kez alınması gereken ve bu nedenle ailelerde uyum güçlüğüne yol açan standart oksibutin ile aynı etkiye, ancak çok daha yüksek tolerabiliteye sahiptir. Bu, nörojenik olmayan işeme disfonksiyonlu 25 çocuk hastada retrospektif olarak yapılmış olan bir çalışma ile de gösterilmiştir.

Düşük kompliance yüksek basınçlı mesanelerde, compliance arttırmak ve basıncı düşürmek amacı ile daha birçok oral ilaç olup çoğu henüz, özellikle çocuk hasta grubunda, çalışma aşamasındadır. Özellikle trospium hidroklorid erişkin aşırı aktif mesanesinde randomize çalışmalar ile desteklenmiş ve uluslararası kontinans cemiyeti tarafından önerilen bir ilaçtır. İspanya'dan yapılan bir çalışmada, nörojenik olmayan işeme disfonksiyonlu çocuk hasta grubunda 2 eşit dozda (10-25 mg/gün) verilen oral trospium'un düşük yan etki profili ile etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

Nörojenik mesanesi olan çocuklarda boşalımı kolaylaştırmak için α -adrenerjik blokajın kullanımı araştırıldığı birkaç çalışma iyi sonuçlar bildirmesine rağmen randomize kontrollü ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Aşırı aktif mesane tedavisi için geliştirilmiş selektif beta-3 reseptör agonisti Mirabegron FDA tarafından erişkin kullanımı için 2012 de onaylanmıştır. Sempatik sinir yolu üzerinden çalışır ve mesanede düz kas gevşemesine neden olan beta-3 reseptörlerini uyarır. Beta-3 agonistinin kullanımı, mesane için spesifiktir, çünkü beta adrenerjik reseptör alt tiplerinin %97'si beta-3 alt tipidir.

Pediyatrik popülasyonda mirabegron kullanımı hakkında çok az veri var. Blais ve ark. , yeni yayınladıkları prospektif çalışmada, refrakter aşırı aktif mesanesi olan 58 çocuğa 11, 5 ay boyunca mirabegron tedavisi uygulanmış. Sekiz hastada hafif veya orta derecedeki yan etkilerin görülmesiyle birlikte, mesane kapasitesinde ve kontinansda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bildirmişlerdir. Mirabegron, refrakter aşırı aktif mesaneli veya antikolinergikleri tolere edemeyen çocuklarda kullanımı bir seçenek olarak düşünülebilir.

İntravezikal Tedavi: Oral antikolinergik tedaviyi hiçbir şekilde tolere edemeyen çocuklarda intravezikal tedavi denenebilir. Bu şekilde 5mg'lık oksibutin tableti 30 ml izotonik solüsyon ile sulandırılıp sonda ile mesaneye verilebilir. Bu uygulama günde 3 kez tekrar edilir. İntravezikal oksibutin'in hızla absorbe edildiği ve oral uygulamadan daha yüksek serum seviyeleri elde edildiği gösterilmiştir. Bu uygulama ile yan etki-

lerden sorumlu tutulan ve oral alım sonrası karaciğerde ortaya çıkan N-desetil oksibutinin ortaya çıkmadığı için ilaç hastalar tarafından çok daha iyi tolere edilmektedir. İntravezikal uygulama sırasında elektrik akımı uygulanarak ilacın intravezikal alımı arttırılabilmektedir (electromotive drug administration:EMDA).

Her ne kadar spina bifida hasta grubunda uygulamaları ile ilgili pek literatür olmasa da vaniloid reseptör agonistleri olan kapsaisin ve özellikle resiniferotoksin mesanede myelinize olmayan C liflerini desensitize ederek etki ederler. Bu ilaçlar, gelecek için umut veren bir tedavi alternatifi olabilir.

Botulinum toksini enjeksiyonu: İntravezikal olarak uygulanan diğer bir tedavi yöntemi, Botulinum-A toksini enjeksiyonlarıdır. Botulinum-A toksini sinir kas kavşağında asetil kolin salınımını selektif olarak engelleyerek etki göstermektedir. Önceleri detrüsr-sfinkter dissinerjili erişkin hastalarda dış sfinktere uygulanmış ve başarılı, ancak kalıcı olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Sonraki yıllarda bu tedavinin myelodisplazili çocuk hasta grubunda da uygulanabileceği gösterilmiştir. Yüksek basınçlı mesaneleri olan 17 myelodisplazili çocukta mesane içinde 30-40 noktaya, yaklaşık 300 ünite botulinum-A toksini enjekte edilmiş ve 2-4 hafta sonraki kontrol ürodinamilerinde kompliansda ve maksimal mesane kapasitesinde belirgin anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Bu tedavi ile ilgili belirgin yan etki bildirilmemiştir. İntravezikal Botulinum-A toksini tedavisinin en önemli sorunu etkinin geçici olması ve tekrar uygulama gerekliliğidir. Ancak özellikle ciddi alt üriner sistem disfonksiyonu ve yüksek basınçlı mesaneleri olan, oral ya da intravezikal farmakoterapiye yanıt vermeyen hasta grubunda yaş nedeni ile augmentasyon sistoplastisi için beklemek gerekiyorsa zaman kazanmak amacı ile uygulanabilecek bir tedavidir. Benzer şekilde çok yüksek riskli mesaneleri olan yenidoğan ve infant hasta grubunda oral alım yeterli değilse ya da aile uyumu oral tedavi için tam değilse intravezikal Botulinum-A toksini uygulaması zaman kazandıracak, faydalı bir tedavi alternatifi gibi durmaktadır.

En sık kullanılan botulinum toksini dozu 10 Ü / kg'dır ve azami doz 200 Ü'dür. Hiçbir doz çalışması

çocuklarda yapılmamıştır ve optimal doz ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Halen, yetişkinlerde tekrarlayan tedavinin güvenli olduğu bulunmasına rağmen, bu tedaviyi kaç kez tekrarlayabileceği henüz belli değil.

Nöromodülasyon, Elektriksel Stimülasyon:

Elektriksel stimülasyon istenen bir işlevin (çizgili sfinkter kontraksiyonu, detrüsr kontraksiyonu) direkt aktivasyonu için uygulanır. İntra-anal elektrostimülasyon ile inhibitör nöronal yolların aktivasyonu sağlanarak artmış detrüsr aktivitesinin ve buna bağlı inkontinansın tedavi edilebildiği bildirilmiştir. Mesane izotonik solüsyon ile doldurularak, transüretal bir elektrokateret yardımı ile intravezikal stimülasyon yapılabilir. Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) sakral bölgenin transkütanöz stimülasyonu ile, inhibitör yolların aktivasyonun sağlar. Aynı işlem anterior tibial sinirin stimülasyonu ile de sağlanabilir (SANS: Stoller Afferent Nerve Stimulation).

Duysal ve veya motor işlevlerin indirekt yoldan modifiye edilmesi ise nöromodülasyon olarak tanımlanır. Nöromodülasyonun direkt etki yolu bilinmemektedir. Kalıcı implantlar ile yapılan sakral sinir modülasyonu bu grup içerisine girmektedir. Nörostimülasyon/modülasyon tekniklerinin, özellikle myelodisplazili çocuk hasta grubunda, uzun dönem sonuçlarını bildiren kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle konservatif tedavi alternatiflerine yanıt vermeyen, cerrahi için aday hastalarda denebilecek yöntemler olarak durmaktadır.

Nörojenik işeme disfonksiyonu olan çocuklarda idrar kaçırma önemli bir problem teşkil etmekte ve hastanın hayat kalitesini belirgin olarak azaltmaktadır. Bu çocuklara yaklaşımda temel amaç üst üriner hasarının önlenmesi ise de çocuğun kontinan hale gelmesi de bir o kadar, hatta bazen aileler için çok daha fazla önem arz etmektedir. Burada önemli nokta idrar kaçırmanın nedeninin kesin olarak ortaya konmasıdır.

Eğer idrar mesane içi basınçların yüksekliği nedeni ile yani mesane depolama fonksiyonunun bozukluğu nedeni ile kaçıyor ise, mesane basınçlarının düşürmeye yönelik tedaviler çok büyük olasılıkla kontinansı da sağlayacaktır.

Eğer mesane düzgün boşal(tıl)amıyor ise bu durum da dolup taşma şeklinde bir inkontinansa yol açacaktır. Bu tip hastalarda düzenli TAK uygulamaları ile mesane boşaltılırsa kontinans da sağlanacaktır.

İzole çıkım direnci, yani sfinkter yetersizliğine bağlı inkontinanslar nörojenik işeme disfonksiyonlu hastalarda tedavisi en zor olan bozukluktur. Mesane çıkım direncini arttıran bir takım ilaçlar örneğin alfa reseptör agonistleri (efedrin, pseudoefedrin) denenebilir. Ancak başarı şansı düşüktür.

Cerrahi Tedavi: Nörojenik kökenli sfinkter yetmezliklerinde subüretal madde enjeksiyonları ile ilgili de yüz güldürücü sonuçlar bildirilmemektedir. Bu tip hastalarda kontinansı sağlayabilmek için çoğunlukla cerrahi girişimlere gerek kalmaktadır. Burada unutulmaması gereken çok önemli bir nokta; mesane çıkım direncini arttırmaya yönelik cerrahi uygulamalar sonrasında, mesane depolama fonksiyonunun artan çıkım direnci nedeni ile bir anda bozulabileceğidir. Bu durumun operasyon öncesi çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Buna rağmen nörojenik işeme disfonksiyonlu bir hastada mesane çıkış direncini arttıracak bir cerrahi planlanıyor ise en güvenli yöntem eş zamanlı mesane büyütme ameliyatı (augmentasyon sistoplastisi) yapmak olacaktır. Bu bölümde mesane çıkım direncini arttıran cerrahi tekniklerin detaylarına girilmeyecektir. Ancak çoğunlukla nörojenik kökenli sfinkter yetmezliklerinde kontinansı sağlayabilmek için mesane çıkımına (boynuna) daha agresif girişimler yapmak gerekmektedir. Bu bazı hallerde üretal yoldan TAK uygulamalarını ciddi anlamda zora sokmaktadır. Bu durumda kontinansdan fedakarlık yapılmadan gereken cerrahi teknik uygulanmalı, ancak mesaneye ya da augmente segmente kateterize edilebilen alternatif bir kanal yerleştirilmelidir.

Oral ya da intravezikal tedaviye rağmen kompliansı artmayan, mesane içi basınçları düşmeyen, üst üriner sistemi risk altında bulunan hastalarda mesane kapasitesini arttırmak ve depolama basınçlarını düşürmek amacı ile cerrahi olarak mesane büyütme ameliyatları gerekli olmaktadır. Bu amaçla çok çeşitli teknikler tarif edilmiştir. Bunların detaylarından bu bölümde bahsedilmeyecektir.

Barsak Problemlerine Yaklaşım: Nörojenik işeme disfonksiyonu olan hastaların hemen hepsinde eşlik eden barsak boşaltım problemleri de bulunmaktadır. Alt üriner sistem ile ilgili sorunlar değerlendirilirken mutlaka barsak problemleri de birlikte değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Genellikle ilk 2 yaşta çocuk bezli iken, bekle ve gör şeklinde bir yaklaşım izlenir. Bu çocukların çoğunda barsağın yeterli boşalmamasına, yani kronik konstipasyona bağlı, sızma tarzında bir gaita kaçırma öyküsü vardır. Eğer barsaklar belli bir düzende boşaltılabilirse, gaita kaçırma çok belli oranda azalacaktır. Başlangıç yaklaşımı sıvı alımının regüle edilmesi ve fiberden zengin bir diyetle geçilmesidir. Her gün aynı öğünden sonra çocuğun tualete oturtulması defekasyonu kolaylaştıracak bir yaklaşımdır. İlk değerlendirimde fekal taşlaşma varsa bu manuel olarak boşaltılmalıdır. Daha sonra günlük rektal enemalar yardımı ile barsaklar boşaltılmaya çalışılmalıdır. Bir kez bu durum sağlandıktan sonra oral laksatif uygulamalarına geçilebilir. Oral uygulamada polietilen glikol içeren elektrolitsiz solüsyonlar ya da laktuloz kullanılabilir. Tüm konservatif yöntemlere rağmen, konstipasyonu devam eden çocuklarda Malon tarafından 1990'da tarif edilen ACE (antegrade continence enema) uygulanabilir. Bu yöntemde çekuma, sıklıkla apendiks kullanılarak, kateterize edilebilir bir kanal yerleştirilir ve bunun diğer ucu cilde ağzılaştırılır. Buradan musluk suyu ya da musluk suyu-gliserin karışımı gibi solüsyonlar verilerek günlük yıkamalar yapılarak barsakların boşalması sağlanır. ACE tek başına yapılabileceği gibi, çoğunlukla alt üriner sistem rekonstrüksiyonu gereken olgularda, bu aynı seansa gerçekleştirilebilir.

Seksüel Fonksiyon ve Fertilité: Nörojenik mesane disfonksiyonu ile doğan çocuklarda gerek nöroşirürjik ve ortopedik yaklaşım, gerekse ürolojik yaklaşımın ilerlemesi sonucu bu çocukların pek çoğu seksüel olgunluk yaşlarına gelmektedir. Bu çocukların %30 kadarında erken puberte izlenmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte eşlik eden hidrosefaliye bağlanmaktadır. Özellikle kızlarda menarş 10 yaş öncesinde bile izlenebilmektedir. Bu çocuklarda LH-RH analogları kullanılarak puberte

geciktirilmektedir. Kızlarda reproduktif fonksiyon nöronal değil hormonal kontrol altında olduğundan çoğunlukla normal fertilité ve hamilelik söz konusudur. Kızlarda seksüel sensasyon ve orgazm nörolojik seviyeye bağlı olup korunmuş olabilir. Spina bifidalı bir annenin çocuğunda spina bifida olma olasılığı normalden daha yüksek olup mutlaka hamilelikten 3 ay önce profilaktik folik asit başlanmalıdır. Hamilelik söz konusu ise bu hastalarda deforme pelvik yapı nedeni ile sezaryen tercih edilmelidir. Eğer geçirilmiş bir alt üriner sistem rekonstrüksiyonu mevcutsa sezaryen sırasında bir üroloğun da bulunması faydalı olacaktır. Hamilelik döneminde, altta yatan mesane disfonksiyonu nedeni ile, bu kızlarda üriner sitem enfeksiyonu gelişme riski yüksek olup yakın takibi gerekmektedir.

Erkeklerde ise ereksiyon ve ejakülasyon kompleks nörolojik kontrol altında bulunmakta ve myelodizplazili hastaların çoğunda ejakülasyon ve ereksiyon problemleri ortaya çıkmaktadır. Nörolojik lezyon seviyeleri Sakral-1 ve altında olan hastalarda bu sorunlara daha az rastlanmaktadır. Spina bifidalı 10 erektil disfonksiyonlu erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, elektro ejakülasyon ile elde edilen sperm örneklerinde azoospermi ve testis biyopsi örneklerinde ise "Sertoli cell only" saptanmıştır. Ayrıca travmatik spinal lezyonları olan erkeklerde elektro ejakülasyon ile elde edilen sperm örneklerinde de sperm kalitesinin düşük olduğu bulunmuştur.

Spina bifidalı hastalardaki erektil disfonksiyon İntra-korporeal enjeksiyonlar gibi konvansiyonel yöntemlere cevap verebilmektedir. Uygun doz azaltımı ile birlikte Sildenafil kullanılabilmektedir. Bir çalışmada hastaların %80'nin 50mg'a yanıt verdikleri, sadece bir hastada 100 mg'a çıkmak gerektiği bildirilmektedir.

Myelodizplazili hastalarda artmış lateks allerjisi söz konusu olup, korunma amaçlı prezervatif kullanılacak ise lateks içermemesine dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Aslan AR, Kogan B: Conservative management in neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol*, 12: 473-477, 2002.

3. Nijman RJM: Neurogenic and non-neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol*, 11:577-583, 2001.
4. Borch, L. , et al. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr*, 2013. 102: e215.
5. van Gool, J. D. , et al. Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 482
6. Feng WC, Churchill BM: Dysfunctional elimination syndrome in children. *Pediatr Clin North Am*, 48(6): 1489-1504, 2001.
7. Bogart GA: Congenital neurogenic bladder dysfunction. *ESPU educational committee pediatric urology course book*, pp 97-102, 2003.
8. Braren V, Jones W: Sacral agenesis: diagnosis, treatment and follow-up of urological complications. *J Urol*, 121: 543-547, 1989.
9. Snodgrass WT, Adams R: Initial urologic management of myelomeningocele. *Urol Clin North Am*, 31: 427-434, 2004.
10. S. Tekgül (Chair), H. S. Dogan, R. Kocvara, et al Guidelines on Pediatric Urology. European Association of Urology 2017 [online] <http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology>
11. De Paepe, H. , et al. Pelvic-floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. *BJU Int*, 2000. 85: 889.
12. Barroso, U. , Jr. , et al. Electrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 1429.
13. Bower, W. F. , et al. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for nonneurogenic bladder dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*, 2004. 23: 63.
14. De Jong TPVM: Neurogenic bladder, modern treatment. *ESPU educational committee pediatric urology course book*, pp 113-116, 2003.
15. Wu HY, Baskin LS, Kogan BA: Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol* 157(6): 2295-2297, 1997.
16. Hopps CV, Kropp KA: Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol*, 169(1): 305-8, 2003.
17. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*, 126(2):205-209, 1981.
18. Hellstrom, A. L. Urotherapy in children with dysfunctional bladder. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1992. 141: 106
19. Lordelo, P. , et al. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. *J Urol*, 2009. 182: 2900.
20. Ladi-Seyedian, S. , et al. Management of non-neuropathic underactive bladder in children with voiding dysfunction by animated biofeedback: a randomized clinical trial. *Urology*, 2015. 85: 205.

21. Kajbafzadeh, A. M. , et al. Transcutaneous interfe-rential electrical stimulation for the management of non-neuropathic underactive bladder in children: a randomised clinical trial. *BJU Int*, 2016. 117: 793.
22. Hoebeke, P. , et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overac-tive detrusor. *J Urol*, 2006. 176: 328.
23. Groen, L. A. , et al. Sacral neuromodulation with an im-plantable pulse generator in children with lower urinary tract symptoms: 15-year experience. *J Urol*, 2012
24. Akbar, M. , et al. Repeated botulinum-A toxin injec-tions in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neuroge-nic bladder dysfunction. *BJU Int*, 2007. 100: 639.
25. DasGupta, R. , et al. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int*, 2009. 25: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953547>
26. Kajbafzadeh, A. M. , et al. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology*, 2006. 68: 1091.
27. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Pe-ters CA, Atala A, Mandell J, Colodny AH, Retik AB: The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermit-tent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol*, 154(4):1500-1504, 1995.
28. Meuli M, Moehrlen U. Fetal surgery for myelomenin-gocele is effective: a critical look at the whys. *Pediatr Surg Int* 2014;30:689–97.
29. Kaefler M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB: Improved bladder function after prophylactic treat-ment of the high risk neurogenic bladder in new-borns with myelomeningocele. *J Urol*, 162(3 Pt 2):1068-71, 1999.
30. Arikan N, Soygür T, Kılıç Ö: Nörojenik mesane dis-fonksiyonlu çocuklarda konservatif yaklaşım. *Türk Üroloji Dergisi, Kongre Özel Sayısı*: SP 103, 2004.
31. Sillen U, Hanson E, Hjalmas K, Jodal U: Development of the urodynamic pattern in infant with myelome-ningocele. *BJU Int*, 78: 596-601, 1996.
32. Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, Khoshbin S, Kelly M, Darbey M: Long-term follow-up of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: is follow-up necessary ? *J Urol*, 165: 564-567, 2001.
33. Goessl C, Sauter T, Michael T: Efficacy and tolerabil-ity of tolterodine in children with detrusor hyper-reflexia. *Urol*, 55: 414-418, 2000
34. Youdim K, Kogan BA: preliminary study of the sa-fety and efficacy of extended release oxybutinin in children. *Urol*, 59:428-432, 2002.
35. Lopez Pereira P, Miguelez C, Caffarati J, Estornell F, Anguera A: Trosipium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol*, 170(5):1978-1981, 2003.
36. Massad CA, Kogan BA: The pharmacokinetics of in-travesical and oral oxybutinin chloride. *J Urol*, 148: 595-597, 1992.
37. Di Stasi SM, Giannantoni A, Navarra P, Capelli G, Storti L, Porena M, Stephen RL: Intravesical oxybuty-nin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmaco-kinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. *J Urol*, 166(6):2232-2236 2001.
38. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH: Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningo-cele: preliminary results. *Urol* 59(3):325-328, 2002.
39. Jednak R, Schimke CM, Barroso U JR, Barthold JS, Gonzalez R: Further experience with seromuscu-lar colcystoplasty lined with urothelium. *J Urol*. 164(6): 2045-2049, 2000.
40. Atala A: Tissue engineering in urologic surgery. *Urol Clin North Am*, 25(1): 39-50, 1998.
41. Soylet Y, Emir H, Ilce Z, Yesildag E, Buyukunal SN, Da-nismend N: Quo vadis? Ureteric reimplantation or ignoring reflux during augmentation cystoplasty. *BJU Int*. 94(3):379-80, 2004.
42. Malone PS, Ransley PG, Kiely EM: Preliminary re-port: the antegrade continence enema. *Lancet*, 17;336(8725):1217-1218, 1990.
43. Blais AS, Nadeau G, Moore K et al Prospective Pilot Study of Mirabegron in Pediatric Patients with Ove-ractive Bladder. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):9-13. doi: 10. 1016/j.eururo. 2016.02.007.
44. Glass C, Soni B: Sexual problems of disabled patients. *Br Med J*, 318: 518-521, 1999. 18. Lue TF, Tanaglio EA: Physiology of erection and pharmacological ma-nagement of impotence. *J Urol*, 137: 829-836, 1987.
45. Palmer JS, Kaplan WE, Firlit CE: Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. *J Urol*, 164: 958-961, 2000.
46. Woodhouse CRJ, Reilly JM, Bahadur G: Sexual func-tion and fertility in patients treated for posterior urethral valves. *J Urol*, 142: 586-588, 1989.
47. Hellstrom AL, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U: Micturation habits and incontinence in 7 year old Swe-dish scholl entrance. *Eur J Pediatr*, 149: 434-437, 1990.
48. Sillen U, Hjalmas K, Hanson E, Hansson S: Pronoun-ced detrusor hypercontractility in infant with gross bilateral reflux. *J Urol* 148: 598-599, 1992.
49. Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Komdan Jones C: Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics* 103:e31, 1999.
50. Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C, Raes A, Vanda Walle J: 1000 videourodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfuncti-on. *BJU Int*, 87: 575-580, 2001.
51. Arikan N, Soygur T, Selcuki M, Erden I, Gogus O: Role of magnetic resonance imaging in children with vo-iding dysfunction: retrospective analysis of 81 pati-ents. *Urology*. 54(1):157-161, 1999.
52. Soygur T, Arikan N, Tokatli Z, Karaboga R: The role of video-urodynamic studies in managing non-neurogenic voiding dysfunction in children. *BJU Int*, 93(6):841-843, 2004
53. Schulman SL: Voiding dysfunction in children. *Urol Clin North Am*, 31: 481-490, 2004.
54. Austin PF, Homsy YL, Cain MP, Casale AJ, Rink AJ: alpha-adrenerjic blockade in children with neuro-pathic and non-neuropathic voiding dysfunction. *J Urol*, 162: 1064-1067, 1999.

Hipospadias- Epispadias-Ektrofi Vezika

77

Yaşar ISSI, R. Cankon GERMİYANOĞLU

Hipospadias, penisin normal gelişindeki anomali nedeniyle meanın normal olması gereken pozisyonda olmayıp, glans altında, penis gövdesi, skrotumda veya perineum üzerinde herhangi bir yerde oluşmasıdır. Ancak günümüzde Moutiquand'ın 1995'de tanımladığı klasikleşmiş üçlü anomali tanımı ile anılmaktadır:

1. Üretral meatusun glans penis ventral yüzünden perineye kadar ventral yüzde herhangi bir yere anormal açılması
2. Penisin anormal ventral eğriliği (kordi)
3. Prepisyumun kapşona benzetilen şekilde dorsalde pelerin tarzı fazlalık ve ventralde ise eksiklik şeklinde anormal gelişmesi (1).

Hipospadiasta etyolojinin anlaşılması ve hipospadias cerrahisine doğru yaklaşım kozmetik ve fonksiyonel olarak yeterli penil onarımın sağlanması için önemli etkenlerdir. Hipospadias cerrahisinin başarısının araştırılması iki yüzyıldan daha fazladır araştırılmasına rağmen, günümüzde daha çok çalışmalar hipospadiasın genetik, çevresel ve hormonal etyolojisini araştırmaktadır.

ETYOLOJİ

Ürogenital sistemim normal emriyolojik gelişiminde ürogenital katlantılar penil üretrayı oluşturmak için birbiri üzerine kaynaşır. Glans üzerinde distal üretranın bir kısmı yüzeyel epitelin invajinasyonu

sonucu oluşur. Ürogenital katlantıların oluşum basamaklarındaki herhangi tam ya da parsiyel eksiklik olması ya da katlantıların invajinasyonunda ki 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 luteni-ze hormon reseptörlerinde mutasyon olduğunu veya reseptör sayısında artış olduğunu desteklemektedir.

Genetik Faktörler

Ailesel hipospadias görülmesi sıklığı ortalama %7 iken sporadik görülme birçok vakada daha sık ola-

rak izlenmektedir. Son çalışmalar Müllerialan inhibe edici faktörün (Müllerialan inhibiting substance-MIS) hipospadias etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. MIS direkt olarak sitokrom P450c17 (testosteron sentezinde katalitör enzim) inhibisyonu ile testosteron üretimini baskılamaktadır. Bir kısım hipospadiasta fibroblast büyüme faktörü geninde bozukluk tespit edilmiştir. Androjen metabolizması ile hipospadias arasındaki korelasyon çok açık olmamakla birlikte hipospadias hastalarının bir kısmında 5 alfa redüktaz eksikliğinin gösterilmesi genetik araştırmaların önemini ortaya koymaktadır.

Çevresel Faktörler

Araştırmacıardan bazıları hipospadias sıklığının gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olduğuna inanmaktadır. İnsektisitler, farmakolojik maddeler, bitki östrojenleri ve konserve kutularının içinde kullanılan plastik materyal östrojenik materyal içermektedir. Ekolojik basamakta son noktada bulunan insan bu materyaller açısından birikim noktasında en fazla risk grubu içindedir. Biriken östrojen materyalleri endokrin basamaklarında aksamalara neden olmaktadır.

Maternal Faktörler

Maternal progesterin maruz kalan annelerde hipospadias 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 yayınlarda vardır. Diyetle et ve balık eksikliği olanlarda 4 kat daha fazla hipospadias görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca ileri anne yaşında hipospadiasa yatkınlığı artırmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Hipospadias görülme oranları bölgesel değişimle beraber sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bazı bölgelerde görülme sıklığı önceki yıllara göre altı kat artmıştır. 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.

KORDİ

Ventral penil kurvatür (kordi), bir başlık şeklinde yarım prepisyum, gelişmemiş korpus spongiozum bir anomali spektrumu şeklinde hipospadiasla genellikle birlikte. Bu anomaliler hipospadiasın şiddetine göre değişik ölçülerde olabilir. Tek başına görülebilse de ciddi hipospadias olgularında daha sık izlenmektedir. Ventral penil kurvatür özellikle ereksiyon durumunda penisin aşağı doğru bükülmesine ve dolayısıyla cinsel birleşmede güçlüğü neden olmaktadır.

İLİŞKİLİ BULGULAR

Kriptorşidizm ve İnguinal Herni

%8-10 arasında hipospadiaslı hastalarda inmemiş testis tespit edilirken, 9-15% arasında inguinal herni tespit edilmektedir. Bu oran proksimal hipospadiaslı çocuklarda 32% ye kadar yükselmektedir. Bu ilişki endokrin aksaklığı desteklemektedir. Ayrıca hipospadias ve kriptorşidizmin birlikte görüldüğü vakalarda kromozomal anomali görülme sıklığı tek başlarına görülenlere göre daha fazladır.

Seks Karakter Gelişimindeki Hastalıklar

Hipospadias ve seks karakter gelişim hastalığı (disorders of sex development-DSD) bir arada oluşumu bir spektrumun iki sonucu gibidir. Ciddi hipospadiaslarda DSD oranı daha yüksektir.

Parsiyel androjen duyarsızlığı, kromozomal anomaliler, Smith-Lemli-Opitz sendromu, 5 alfa redüktaz eksikliği, Denys-Drash sendromu ve bazı diğer durumlar hipospadiasla görülebilir.

Prostatik Ütrikül

Hipospadiaslı hastalarda prostatik ütrikülde genişlik sıklıkla görülmektedir. Bu genişlik tekrar-

layan idrar yolu enfeksiyonuna, taş oluşumuna, psödoinkontinansa ve sıkça görülen kataterizasyonda güçlüğe neden olmaktadır.

SINIFLANDIRMA

Geçmişte hipospadiasla ilgili birçok sınıflandırma yapılmış olmasına karşın, günümüzde en çok, Barcat'ın 1973'te yaptığı ve hipospadik meatus lokalizasyonu ve ortoplastiden sonra onarımı gereken üretral defektin gerçek uzunluğuna göre önerdiği sınıflandırma kullanılmaktadır.(2) Kullanılan tüm sınıflandırma sistemlerinde glanüler, koronal ve subkoronal hipospadiası içine alan distal (anterior) hipospadias olguların en büyük bölümünü (%50-70) oluşturur.(3,4) Duckett 1998'de anterior %50, orta %30 ve posterior olguların %20 sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir (5).

TANI

Yenidoğanda anormal dorsal prepusyum ve ventral glans eğikliğinin olması hipospadias yönünden araştırılması için bir uyarıdır. Prepusyum geriye çekilerek dikkatli gözlem yapılması gerekir. Üretral orifise sıklıkla darken nadiren tam olarak kapalıdır. Distal hipospadiasın özellikle bahsedilmeyi gerektiren bir alt grubu megameatus intakt prepisyum (MIP) varyantıdır.(6) MIP bulunan erkek çocuklar, tamamen normal prepisyum, gizlenmiş durumda olan bir genişlemiş üretral açıklığa sahiptir. Dolayısıyla, bu anomali sünnetten önce sıklıkla tespit edilemez ve bazen cerrahi girişim yaralanması olarak yanlış yorumlanır. Duckett ve Baskin'e göre, distal hipospadiasın %6'sı kordi ile ilişkili olmadığını ifade ettikleri bu varyanttan oluşmaktadır.(7) Yapılan fizik muayenede meanın yeri ve ventral penil kurvatur(kordi) olup olmadığı tespit edilmelidir. Meatal pozisyon anterior(distal), orta ve posterior(proksimal) olarak sınıflandırılmaktadır. Hipospadiaslı hastaların 70-80% ninde meatus ya glans üzerinde yada distal penil gövdesinde yer almaktadır. 20-30% oranında meatus orta kısımda ulunurken kalan kısmı daha ciddi hipospadiaslar oluşturmaktadır. Ciddi hipospadias ve kriptorşidizm olan hastalarda kartotiple yapılmalı ve DSD araştırılmalıdır.

Androjen stimülasyonu cerrahi tedavi öncesi düşünülebilir. Penil boyutunda artış ve meatusun kısmi olarak distal pozisyona hareketi hCG'ye cevap olarak izlenebilmektedir. Hipospadiası bulunan bazı erkek çocuklar gösterilebilir endokrinopatilere sahip olmasına rağmen, interseks değerlendirilmesi genellikle skrotal veya perineal üretral açıklığı olanlarla ve hipospadiasla kriptorşidizmin eşlik ettiği hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bu durumlarda, fizik muayene ve ardından yapılan karyotipik analizi sonradan yapılacak değerlendirme ve tedaviye yön verir.

Şiddetli hipospadiasın dahi üretral tomurcuğun metanefrozla birleşmesinin ardından sekizinci gestasyonel haftanın ötesinde gerçekleşen bir gelişme duraklaması olduğu gerçeği göz önünde bulundurulduğunda, üst idrar yolu anormallikleri tespit etme olasılığı düşüktür ve klinik anlamlı lezyonlar %5'in altında görülür. Tüm bu nedenlerle hipospadiaslı hastalarda rutin radyolojik değerlendirme önerilmez (8,9).

CERRAHİ ONARIM

Cerrahi onarımda amaç fonksiyonel seksüel organ elde etmektir. Aynı derecede önemli olan bir başka konuda hastanın ayaktaiken düzgün akışın sağlanmasıdır. Kozmetik olarak penisin koni şeklinde glansı ve yeterli cildinin olması gerekir. Pediatric Amerikan Akademisinin önerisine göre 6-12 aylıkken cerrahi onarım yapılmalıdır.

HİPOSPADİAS ONARIM TİPLERİ

1. DİSTAL HİPOSPADİAS

MAGPİ (meatal advancement, glanuloplasty)

Bu yöntem coronal hipospadiasda tercih edilir. Ciddi kordisi olmayan, üretral hareketliliği mevcut olan ve yuvarlak glansı bulunanlarda başarılı sonuçlar elde edilmesi yüksektir. MAGPİ coronadan 6-8 mm proksimale çepeçevre insizyon yapılır. Penil cildi dikkatlice korpus spongiosuma ve üretrale zarar vermeden diseke edilerek sıyrılır. Kordi veya penil torsiyon bu aşamada düzeltilebilir.

Distal meatal uçtan distal glans çukuruna doğru boylamasına insizyon yapılır. İnsizyon hattının kenarları transvers 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 İn Sitü Tübularizasyonu

Üretral plate'in sitü tübularizasyonu Rich ve arkadaşlarının öncülüğünde tanımlanmış olup horizontal üretral plak flep ile kapatılmaya 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 merkez deneyimleri bu konsepti deneyimleri ile desteklemiştir.

Ventral olarak üretral meatustan 1-2 mm proksimale sirküferensiyel insizyon yapılarak cilt penoskrotal birleşimden ayrılır. Penil kurvatur, gerekli ise dorsal orta hat plikasyonu ile bu aşamada düzeltilir. Üretra üzerinden geçecek ve paralel insizyonları birleştirecek şekilde transvers insizyon yapılarak üretral plate'i sınırlayan insizyon yapılır. Bu noktada kritik nokta penis ucundan gerekli olduğunda hipospadiak meatusa kadar yapılan longitudinal orta hat insizyonudur. Meatal darlık sıklığı yapılan plate üzerinde distal kısımda gerçek insizyon yapılmayarak, bu alandaki bu insizyonun limitlenmesi ile azaltılır. Üretral plate' insizyonunun derinliği primer olarak glans ve glanüler yarığın konfigurasyonuna bağlıdır. Katater mesaneye kadar geçirilir. 2 katlı devamlı subepitelyal kapatma ile tübülerize plak kapatılır ve yeni üretra oluşturulur. Subepitelyal 6-0 poliglaktin sütür ile glans kanatları coronadan itibaren birbirine yaklaştırılır. Glans kanatları, mukosal yapılar ve ventral şaft cildi birbirine yaklaştırılır. Bu yaklaştırmanın dezavantajları ne-öüretranın dorsal prepüsyel ve şaft cildinden hazırlanan iyi kanlanan 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 KORDİ İLE BİRLİKTE OLAN DİSTAL HİPOSPADİAS

Onlay Ada Hipospadias Onamı(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 transvers prepüsyel ada flepten elde edilmektedir. Kordi mevcut olması halinde onarım subkütan doku diseksiyonu 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 spongiös doku konsepti kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüze kadar %90 hastada subkoronal hipospadias onarımında onlay ada flebi kullanılmıştır. TIP onarımı sonrası kullanımı azalsada 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 5mm genişliğinde veya daha dar insizyonlar yapılır. Bu oluşum meatal oluk çevresinde glans

ventralinde kıvrım oluşturur. Bu noktada alttaki spongios dokuya zarar vermemek esas olmalıdır. Cilt ve dartos fasya kalan kordini düzeltilmesi için düşülür. Flep için diseke edilen cildin kanlanması bozulmamasına dikkat edilmelidir. Üretal plak kalınlığı 2 mm üzerinde olmasına gerek yoktur.

Ada onlay fleb 5-0 askı sütürleri ile prepüsyel cildin iç kısmından ayrılır, bu sütürler ile dokunun prepüsyumun iç ve dışı arasında tutulumu sağlanır. Bu epitelyum dokudan 8-10 mm'lik kısmı prepüsyum iç ve dışının birleşim yerindeki cildin altından keskince bölünür. Flep ve üretral plate-in kombinasyonundaki uzunluk yaklaşık 10 mm olmalıdır. Bu genişlik anastomoz hattında üretral meatusundan daha geniş olmamalıdır.

Vasküler pedikülün serbestlenmesi orta hattın başlanmalıdır. Bu ayırım dorsal penil şaft cildine giden kanlanmadan kolaylıkla olur. Bu teknikte flebin kanlanması ve düzgün hattı sağlanmaktadır. Ventral sünnet cildinin ayırımının başlangıç sirküferansiyel insizyonu sırasında tamamlanması dorsal vasküler pedikül tabanının serbestler. Böylece flep izolasyonunda prepüsyel cildin mobilizasyonu genişlemiş olur. 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 üretranın oluşturulması king oluşumuna veya divertikül oluşumuna neden olmaktadır. Oluşturulan flep pleytin kenarından 7-0 poliglaktik sütür ile tek tek bağlanılır. 8f feeding tüp glansplastide ve üretra oluşumunda üretra içine yerleştirilir. Glanüloplasti 6-0 poliglikonat sütür ile yapılır.6f Kendall üretral stent yerleştirilir. Dorsal prepüsyel cilt orta hatta ayrılır ve ventral olarak döndürülerek yeterli sirküferansiyel cilt sağlanılır.

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 pleyt kullanılmamaktadır.

Büyük glansplasti, penil eğrilik ve yarık şeklinde gözükme meatus olması ada tüp onarımının popüler olmasını sağlamaktadır. Ayrıca yeni üretranın bol miktarda prepüsyel cilt içermesi üretral divertikül oluşumuna, türbülanslı idrar akımına neden olmaktadır. Bu nedenle modifiye teknikleri tanımlanmaktadır.

Cilt insizyonu penisin penopubik bağlantıda dorsal ve penoskrotal bağlantıda ventral yönde gömülmesini hızlandırır. Üretra onlay onarımda olduğu gibi proksimal olarak vaskülarize spongios dokuya açılır. Üretral plate coronada taşınır ve corporal doku diseke edilir. Yapay ereksiyon sağlanarak kalan dokudaki kurvatür gözlenir, çeşitli teknikler kullanılarak penis doğrultulur.

Ada onarımında tanımlandığı gibi bir kısım iç prepüsyel cilt diseke edilir. Pedikül 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 yapılı. İkinci tek tek atılan sütürlerle tüp glans içine gömülür.

Glansplasti 6-0 poliglikonat sütür ile glans kesik uçlarına paralel atılır. Üretral stent yerleştirilir, dorsal prepüsyel cilt bütün hipospadias onarım bölgesini kaplar.

İki Basamaklı Onarım

Tek basamakta onarımın güç olacağı, ciddi kurvatür bulunan proksimal hipospadiaslarda iki basamaklı onarım tercih edilir. Vasküler pedikülün onlay tüp sırasında zarar görmüş az bir vakada bu onarım gerekebilir. Bildirilen vakalarda bu tür durumlarda tek basamaklı onarıma göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Onarımda bir fistül bırakılır, bu fitül ikinci kısımda onlay onarım veya tüp onarım ile apatılır.

İki basamaklı onarım sıklıkla skrotoplasti gerektirmektedir. Çünkü bu vakalarda ciddi kurvatür mevcut olup, plate'in proksimale taşınması gerekmektedir. nadiren de olsa dermal greft veya tunika vajinal flebin ventral tunika albuginadaki defekte taşınması gerebilir. Dorsumdaki prepüsyel cilt

ventral flep için bölünerek döndürülür. Bu flep üretral plate yerini alır.

İkinci basamak 6 ay sonrasına planlanılır. Bu noktada meatustan ve glanstan başlayan 12-15 mm paralel vertikal insizyonlar planlanılır. Glans kanatları Thiersch-Duplay onarımındaki gibi mobilize edilir. Ayrıca glans TIP onarımında olduğu gibi orta hattan kesilmesi gerekebilir. İnsizyonlar tamamlanır yeni üretra Thiersch-Duplay tekniği ile onarılır. Bu onarım dartos doku ile kaplanır. Bir kısım vakada ise diğer tarafın spermatik kordundan alınan vajinal proses flep ile kaplanır.

Bazı vakalarda skrotuma sütür hattının konulması iyileşmeyi hızlandırır. Üçüncü bir basamakta bu penis skrotal 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 mokoza-sı, tunika vaginalis ve bukkal mukoza serbest greft için kullanılan dokulardır.

Deneyimlerde mesane mukozası bukkal mukozaya göre daha sert bir dokudur. Esneme payı daha azdır. Bukkal mukoza kalın epitelyuma, kuvvetli gerginliğe ve tip 4 kollojene sahip olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Bukkal mukoza alt dudaktan veya iç yanaktan Stenon kanalına zarar vermeden alınır. Bu greft onay onarımında iskele olarak kullanılır. Bu yapımda greft 18 gauge iğne ile deliklere ayrılarak bütün adipoz dokuya yayılması sağlanır. Böylece sıvı ve kan beslenmesini sağlamakta, hematom oluşumunu engellemektedir. Greft 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.

KOMPLİKASYONLAR

Üretrokütenöz Fistül

Hipospadias cerrahisinde zorluk olarak ortaya çıkan ürokütenöz fistül oluşumu postoperatif dönemde izlenmektedir. Tekniğe adaptasyon, plastik cerrahi prensiplerinde olduğu gibi doku bağlarının daha sıkı yapılması, sütür hattının üst üste gelmesinde uzak durarak ve ek dokuların bölgeye taşınması ile fistül oluşumu en aza indirilir. Ada onlay hipospadias onarımında fistül oluşumu 5% 'den daha az olarak bildirilen çalışmalar vardır.

Eğer fistül oluşumu tespit edilmişse 6 aylık bir dönem yeni onarım için beklenilmelidir. Bu dönem inflmasyonun ve ödemin çözülmesi sağlamaktadır. Küçük bir fistül sadece o alanın çıkarılmasıyla düzeltilebilirken, daha büyük veya kompleks bir fistül onarımı prepüsyel veya dartos tabanlı cilt flebi onlay kapamasıyla sağlanabilir. Bazen dorsal doku trans pozisyonunda kullanılabilir. Deneyimlerde distalde bulunan küçük kompleks fistül onarımı daha zor olduğu görülmüştür.

Ürekütenöz fistüllü ciddi hipospadiaslarda veya ciddi striktür gelişenlerde anormal doku çıkarılıp bukkal mukoza greft ile iki basamaklı onarım sağlanabilir. %8.6 gibi yüksek başarılar gösterilmiştir.

Bukkal mukoza greftinin kompleks hipospadias hastalarında kullanımı komplikasyonlara neden olabilir. 12,5% meatal stenoz, 31% oranında üretral striktür ve 25% oranında ürokütenöz 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

olarakta çıkabilmektedir. Yeterli dokunun primer onarımda kullanılmaması veya onlay onarımda tam kapatılmama divertikül oluşumunu artırmaktadır. Bu divertikül lokal dokunun çıkartılıp açıklığın kapatılmasıyla düzeltilebilir. Aşırı divertiküldeki daralmaya cerrahlar dikkat çekmektedir. Üretroplastideki fazla darlık defekte uzunluk fazla ise yüksek hızlı işleme ve yassı çıkışıya neden olmaktadır. Cerrahi öneriler divertikül onarımı için bir yıl beklenilmesi gerektiğidir. Bir yıl onlay onarımından veya tüp onarımından sonra yeniden kanlanma için gerekli olan bir zamandır.

Üretral meatal darlık kan beslenmesinin distal üretrada yeterli olmaması sonucu ortaya çıkabilir. Birçok teknikle bu durum azaltılmıştır. TIP veya MAGPI tekniğinde distal üretral pleytin limitlenmesi ve gergin glansplastiden uzak durulması ile meatal darlık daha az izlenmektedir.

Ekstrofi ve Epispadias Anomalileri

Ekstrofi ve epispadias kompleksi çocuk ürolojisinin en zor rekonstrüksiyonlarında birisini teşkil eder. Bu anomalilerde mesanenin ve/veya üretiranın 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. (10-13)

Embriyoloji ve Patojenez

Embriyolojik olarak gelişmenin 3. haftasında kloakal membran çöломik boşluğu amniyotik boşluktan ayırır. Bunu fetal gelişimin 4. haftasında anterior ürogenital sinüsten mesane tamamen oluşmadan önce üreteral tomurcuk gibi üriner sistem komponentlerin belirmeleri, kloakal membranın allantois kökünde ürogenital sinüsün ventral duvarını oluşturması izler. Mesanenin tamamen oluşmasından önce mezenşim kloakal

membranın bilaminar tabakalarının arasına doğru orta hatta ilerler. Mezenşimin bu ileri doğru daha sonra mesanenin abdominal duvar kasları ve fasyasına farklılaşacaktır. Bunu takiben ürektal septum aralarından aşağıya doğru ve mesaneyle rektumu birbirinden ayırarak primitif perineumda kloakal membrana katılır. Mesane fetal gelişimin 8. haftasında ürogenital sinüsün ventral kısmının genişlemeye başlaması ile ortaya çıkar.

Mesanenin oluşumu sırasında onu çevreleyen mezenşimal doku daha sonra detrüssor kasi haline gelecek olan yumuşak dokuya değişir. Motor üniteyi oluşturacak olan nöronal dokunun bu kas içine doğru büyümesi fonksiyonel bir mesane oluşabilmesi için önemli bir aşamadır. Pelvik tabanın embriyogenezide normal fetal mesane gelişimi ve fonksiyonu açısından önemlidir, pelvik taban mesane için dinamik bir destek oluşturur ve bu da kontinans ile istemli boşaltımda yardımcıdır.

Ekstrofi patogenezi

İlk teoriler ekstrofinin altında yatan neden olarak doğum öncesi travma ya da hayatın 2. ve 3. aylarında mesane ve abdominal duvar ülserasyonunu öne çıkarmaktaydı.

Modern teorilerin hepsi gelişmenin duraklamasından çok 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 istabilitesi 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 kaynaklanabi-

leceğini 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.

Anatomik Patoloji

Bu hastaların anatomik özellikleri değişkendir. Genitoüriner sistem değişken bir şekilde etkilenir. Diğer organ sistemleri de olaya dahil olabilir.

Mesane Ekstrofisi

Ekstrofinin birincil özelliği mesane anterior duvarı ve dorsal üretranın yokluğudur. Bu patolojilere abdominal duvar yokluğu da eklenebilir. Mesane ve üretra ürotelyumu bu nedenle çevreye yapışır. Bazı mesaneler küçük ve elastisitesini yitirmiş olabilirken bazıları ise büyük ve gevşek olabilmektedir. Doğumda ürotelyum genelde normal görünümündedir. Eğer tedavisiz bırakılır veya doğumdan sonra ciddi bir şekilde korunmazsa ürotelyum akut ve kronik inflamasyona sekonder squamöz metaplazi gösterir. Kronik süreçte bu malign degenerasyona ilerleyebilir.

İlişkili Anomaliler

Klasik ekstrofi - epispadias kemik pelvis ve genitoüriner sistem organları dışında bir organ tutulumu görülme insidansı düşüktür. Kloakal ekstrofli hastalarda ise anomaliler daha fazladır. Bu ano-

maliler üst üriner sistem, intestinal sistem, iskelet sistemi ve nörolojik sistemi etkileyebilir. Bu durumun olası nedeni kloakal ekstrofi defektinin gelişmede daha önce ortaya çıkmasındadır.

Üst Üriner Sistem

Mesane ekstrofisinde renal anomaliler karakteristik olmamakla birlikte kistik displazi, ureteropelvik bileşke darlığı, pelvik böbrek, megaüreter, renal hipoplazi ve atnalı böbrek gözlenebilmektedir. Ekstrofi kapatılması sonrası daha önce varolmayan vezikoureteral reflü ortaya çıkabilmektedir.

Genital Sistem

Erkek ekstrofi hastaları geniş ve kısa bir penise sahiptirler. Penis dorsale deviyedir ve gerçek intrinsik dorsal kordileri vardır. Ayrık pubik kemiklerle olan bağlantısı nedeniyle korpus kavenosumlar laterale eğimlidirler. Ekstrofideki penis kısalığı pubik diastaz nedeniyle olup değişkenlik gösterir.

Kısa üretral plak ve dorsal kordi kombinasyonu glans penisin prostatik bölgeye yakın bir görüntü oluşmasına neden olur. Ayrıca prostat da tamamen oluşmamıştır.

iyatrojenik bir hasar oluşmadıkça klasik ekstrofide vas deferens ve ejakuluar kanallar etkilenmez. Bununla beraber alta yatan mesane boynu anomolisi 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 kaverosumun lateral yüzünde lokalize olmuştur.

Skrotum genellikle etkilenmemiştir ancak penis kökü ile skrotum arası mesafe artmıştır. Ekstrofide testisler inmemiş olabilir.

Ekstrofik dışilerde genital sistemin etkilendiği nadir anatomik özelliklere sahiptir. Mons pubis yoktur. Bifid klitorisle ilişkili olarak posteriorda

orta 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 İntestinal Anomaliler

Ekstrofi kompleksinde anüs genellikle anteriora yer değiştirmiştir. Levator ani ve puborektal kaslar gibi pelvik taban destek oluşumunun anomaliler nedeniyle bazı ekstrofik hastalarda anal kontinans yetersizliği vardır. Anal sfinkter yetersizliği yalnız fekal kontinansı etkilemekle kalmaz aynı zamanda ureterosigmoidostomi ve varyantlarının kullanımını sınırlandırır. Tedavi edilmeyen hastalarda yetersiz pelvik taban desteği nedeniyle rektal prolapsus görülebilir. Bu durum anterior pelvik destek eksikliğini düzelterek formal ekstrofi tamiri ile tedavi edilebilir. Rektal prolapsusun çoğu intermitant ve düzeltilebilirdir.

İskelet Anomalileri

Simfizis pubis diastazi ekstrofi kompleksinin bir parçasıdır. Pelvis anteriorda açık ve anterior-posterior yönünde düzleşmiştir. Bu her iki sakroiliak eklem boyunca kalça kemiğinin dışa rotasyonu ile sonuçlanır. Pubik ramusun iliak ve iskiak eklemlerde 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 kalınlığına neden olur.

Fasyal Anomaliler

Ekstrofli 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 uretranın posterioruna uzanmaktadır. Rektus kasları genişleyen pubis simfizisinde lateral olarak ayrılırlar.

Kloakal ekstrofide abdominal defektler daha ciddidir. İnguinal herni her iki cinsdeki ekstrofi hastalarında sıklıkla mevcuttur ve çoğu indirektir. Bu inguinal kanal oblikliğinin kaybolması ve iç ile dış inguinal halkanın genişlemesinin bir sonucudur. Bu hernilerin onarımı primer kapatma sırasında yapılmalıdır (ilk iki yıl içinde gelişebilecek inkarsere herniden korunulması nedeniyle). Herni onarımı sırasında transvers ve internal oblik fasyanın güçlendirilmesi ile daha sonra oluşması muhtemel direk herni insidansı azaltılabilmektedir.

Klasik ekstrofide çok seyrek olsa da omfolosel de gözlenebilir. Bu defekt tipik olarak kloakal ekstrofi ile ilişkilidir.

Nörolojik Sistem

Spinal kord anomalileri nadir olarak izlenmektedir. Gizli spina bifida ve meningomyelose veya kombinasyonu görülebilmektedir.

Epispadias

Epispadias bu hastalık grubundaki defeklerden biridir. Epispadiasdaki defekt uretranın dorsal yüzündeki eksiklik ile ilişkilidir. Ekstrofli 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. Kız çocuklarında ise kontinans değişik derecelerde olsa da her zaman etkilenir.

Ekstrofi Varyantları

Atipik fiziksel bulguları olan hastalar ekstrofi varyant hastaları olarak kabul edilmişlerdir. Bu hastalar mesane veya kloakal ekstrofinin tipik bulgularının bazılarını gösterdikleri gibi klasik ekstrofinin ilişkili olmadığı bazı özellikleri de gösterirler. Bu hastalar klasik ekstrofinin fasyal ve/veya simfiziyal anatomik özelliklerini göstermekle birlikte üreter sistemle ilgili belirgin anomali göstermemektedirler.

Süperior vezikal fissürü olan hastaların mesane ekstrofisi ile ilişkili olarak kas ve iskelet defektleri olabilir ama sadece mesanenin üst tarafı etkilenmiştir, bu nedenle üretra intak olabilir ve klasik tipe göre genitelya daha az etkilenmiştir. Bu hastalarda inkontinans genellikle major bir problem değildir.

İnsidans

Mesane ekstrofisinin görülme oranı 1/10.000 ile 1/50.000 canlı doğum arasında değişir. Literatürde bu hastalığın erkeklerde 2.3-4:1 gibi bir oranda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Kloakal ekstrofi 1/200.000 ile 1/400.000 canlı doğum gibi daha seyrek bir oranda görülür.

Ekstrofide genetik faktörlerin rolü tam olarak açıklanamamıştır. Bugüne kadar 18 ailesel mesane ekstrofisi vakası rapor edilmiştir. Ekstrofinin genetik tabandan çok multifaktoriyel olarak görüldüğü söylenebilir.

Antenatal Tanı

Ekstrofinin prenatal tanınması mümkündür. Mesane gebeliğin 11-12. haftalarında görüntülenebilirken böbrekler 14-15. haftada gözlenebilir. Gebelik yaşı ilerledilçe her ikisi de belirginleşir ve USG ile ekstrofi 20. haftadan önce bulunabilir. Mesanenin olmaması ekstrofinin ana belirtisidir fakat

bir çok bulgu tanıyı destekler. Bunların içinde normal böbreklerin varlığı ile beraber alçak yerleşimli umblikal kord vardır. Bunlara ek olarak sonografide abdominal duvarda dışarı doğru semisolid bir kitle bulunabilir. Gearhart ve arkadaşları antenatal USG'de şu bulgularla karşılaşmışlardır;

% 71 mesane 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.

Ekstrofinin Doğal Tarihiçesi

Ekstrofi-epispadias kompleksi ölümle sonuçlanan bir durum olmadığından hastalar tedavisiz de hayatlarını sürdürebilirler. Yeni cerrahi ve anestezi uygulamalarından önce bu hastalar yetişkinlik çağlarına kadar tedavisiz bekletilmekteydiler. 8. dekata kadar yaşamış klasik ekstrofil hastalar bildirilmiştir. Bununla birlikte kloakal ekstrofil hastalar elektrolit dengesizliği ve malnutrisyon nedeniyle doğumdan sonra ölmekteydiler. Mesane ekstrofil hastalarda morbidite nedeni mesane ve böbrek enfeksiyonu, deri bozukluğu, mesane plağında tümör oluşumudur. Tedavi edilmeyen hastalar ekspoze mesaneyi değişik iç çamaşırları, bez parçaları, pamuk gibi maddelerle örtmektedirler bu da kronik mesane plak irritasyonuna neden olur. Ekstrofik mesane çevresindeki deri de idrara sekonder kontak dermatit nedeniyle genelde inflamedir. Sabit ıslaklık nedeniyle deri bütünlüğü kaybı ve enfeksiyon gelişir. Bu hastalar irritabildir ve ağlamaları umblikal ve inguinal herniler ile rektal prolapsusu arttırır. Hastalar yaşadıkları hijyenik problemler ve koku nedeniyle genellikle antisosyaldirler.

Cerrahi Rekonstrüksiyon

Ekstrofinin morbiditesi cerrahları bu anomalinin operatif düzeltilmesi için ampirik yaklaşımlara

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 flebi kullanılmıştır. Bu uygulamalar anatomik kapatmanın arken yaklaşımını sağlamakta 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 anlaşılmasını ve daha sonra da bu operasyonların idrar depolama ve boşaltma, böbrek fonksiyonları, elektrolit dengesi, fertilité ve cinsel fonksiyonları nasıl etkileyeceğinin bilinmemesinden kaynaklanmaktaydı.

Ekstrofiye Modern Cerrahi Yaklaşımlar

Ekstrofi tedavisi için uygulanan sayısız operasyonlara rağmen günümüzde ekstrofi operasyonları geniş olarak iki stratejiye ayrılmıştır. Birincisi ekstrofik mesanenin uzaklaştırılması ve yeni idrar yolu ile yerine yerleştirilmesini içerir. İkincisi ise bir veya birçok basamakta mesane rekonstrüksiyonunu içeren prosedürleri kapsar. 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 ekstrofi-epispadias kompleksinde uzmanlaşan doktoru her hasta için ayrı bir bakım şeması çıkarmasını sağlamaktadır.

Perioperatif Bakım

Preoperatif Bakım

Doğumdan sonra ekspoze mesane plağına travmadan korumak için umbikal kordu plastik veya metal bir klemp yerine ipek sütür ile ligate etmek

gerekmektedir. Ekstrofik mesane ona zarar verebilecek her türlü materyalden korunmalıdır. Örneğin Vigilon gibi hidrate bir jel ile mesane kaplandığında mesane plağının korunması yanında daha az travma riski ve bebeği kucağa alabilme kolaylığı sağlar. Bu koruma özellikle ciddi prematüre doğum nedeniyle acil operasyon uygulanamayan hastalarda 2 ay kadar kullanılabilir ve bu koruma sonrasında daha sonra yapılan primer tamir esnasında minimal bir mesane inflamasyonu 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 infeksiyon riskini azaltmaktadır.

Böbreklerin preoperatif durumunu tayin etmek ve daha sonraki incelemeler için taban oluşturmak için rutin olarak ultrasonografi uygulanmalıdır.

Eğer fizik muayenede sakral çukurlaşma veya diğer spina bifida bulguları dikkati çekerse spinal ileri tetkiklerde yapılabilir.

Operatif

Yenidoğan döneminde primer kapama genel anestezi altında yapılmaktadır. Bu anesteziye 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 diastazi 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 rekonstrüksif işlem sonrası kapama üzerindeki lateral stresin azaltılması için hasta mutlaka immobilize edilmelidir. Eksternal kalça rotasyonunu engellemek için spica bandaj kullanılmalıdır. Bu pubik yan yana gelmeyi sağlayarak çabuk taburculuk ve ev bakımında kolaylık sağlar. 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 fiksasyonlar kullanılmaktadır.

Yüksek VUR insidansı nedeniyle mesane kapanması sonrası bütün yenidoğanlara düşük doz supresif antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu profilaksi reflü düzelene kadar devam etmelidir. Primer kapatmanın başarısını direkt etkileyen faktörler;

- Postoperatif immobilizasyon
- Postoperatif antibiyotik kullanımı
- Üreteral stent
- Yeterli postoperatif ağrı kontrolü
- Abdominal distansiyondan sakınma
- Yeterli nutrisyonel destek
- Üriner drenaj kateterinin güvenli fiksasyonu

Fonksiyonel Rekonstrüksiyon Yaklaşımları

Tedavideki birinci amaç ekstrofik mesanenin rekonstrüksiyonu ile mesanenin normal fonksiyon ve anatomisini kazandırmaktır. Bu son nokta günümüz cerrahi yaklaşımını tarif etmektedir.

Yüzyıl başında kontinans sağlamadaki zorluklar nedeniyle birçok cerrah ekstrofinin fonksiyonel rekonstrüksiyonunu bırakarak sistektomi ve üriner diversiyon tercih etmişlerdir. Üreterosigmoidostomi halen gelişmekte olan ülkelerde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Yeterli halk sağlığı desteği olmayan veya yeterli üriner kontinans sağlanamayan hastalarda üriner kontinansı sağlamak için önerilebilmektedir.

20. yy'ın başlarında tek basamaklı tedavi savunulmuş ancak % 10 - % 30 arasında değişen kontinans oranları ve % 90'a yaklaşan renal hasar nedeniyle(mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı) aşamalı rekonstrüksiyona doğru kayma olmuştur. Ancak daha sonraları Mitchell, Fuchs, Kelly gibi araştırmacılar tek aşamalı rekonstrüksiyonların yeni tekniklerle geçmişte kullanılanlardan daha güvenli olduklarını savunmaktadırlar. Bu serilerdeki kontinans oranları aşamalı serilerle aynı veya yakın seyretmektedir.

Aşamalı Rekonstrüksiyon

Değişik serilerdeki tek aşamalı tedavi sonrası görülen renal hasar oranlarının yüksekliği aşamalı rekonstrüksiyona geçişte rol oynamış ve bu tedavideki renal hasar oranları da düşük bulunmuştur (%12-17 Toronto Çocuk Hast, Johns Hopkins).

Aşamalı tedavi uygulanan hastalardaki kontinans oranları % 88 gibi yüksek bir oranda bulunması ve takip sonuçlarının da % 60- 88 arasında olması aşamalı rekonstrüksiyonun altın standart halini almasını sağlamıştır. Ancak aşamalı tedavinin bu başarılı sonuçları başka merkezlere taşınamamıştır. Üriner kontinans oranı % 9'un altında kalmıştır ve % 60'dan fazla hastanın kuru kalabilmesi için temiz aralıklı kateterizasyona ihtiyacı vardır. Başarısız aşamalı rekonstrüksiyon sonrası üriner diversiyona yönlendirilen hastaların oranı % 7.4 - % 59.4 arasında değişir. Bununla beraber halen bu yöntem bir çok yerde kullanılmaktadır.

Aşamalı rekonstrüksiyon şunları içermektedir;

Mesane kapatma (ideal olarak yenidoğan döneminde)

Epispadias tamiri (genellikle 12-18 aylıkken fakat bazen ilk kapatma ile kombine olabilirki özellikle ilk kapatmanın 6 ayağa kadar ertelendiği durumlarda)

Mesane boynu rekonstrüksiyonu (genellikle 4-5 yaşlarda veya tuvalet eğitimi için mesane kapasitesi gerekli olduğunda)

Tek Aşamalı Rekonstrüksiyon

Mitchell, Kelley ve diğerleri fonksiyonel rekonstrüksiyon için tek aşamalı yaklaşımı yeniden popüler hale getirmektedirler. Bu yaklaşımda mesane kapatılması, üriner kontinansın optimizasyonu ve epispadias düzeltilmesi tek bir seansda yapılmaktadır. Bir çok nedenle bu operasyonun yenidoğan döneminde yapılması gerekmektedir. Prosedürün uygulanması teknik olarak yenidoğan döneminde daha ileri yaşlara göre daha kolaydır. Teorik avantajları da vardır çünkü normal mesane gelişimi şansını ve potansiyel idrar kontinans oranının artmasını sağlamaktadır. Daha ileri yaşlarda uygulanan tedavi prosedürünün başarı oranı yenidoğana göre daha düşüktür.

Ekstrofide ana defekt mesane plağının, mesane boynunun ve üretranın anterior pozisyonudur. Üretranın pelvik diafram içine yerleştirilmesi mesanenin kapatılması normal anatominin sağlanmasında sorunlar yaratır. Komplet primer ekstrofi tamiri mesane, mesane boynu ve üretrayı pelvis içine yerleştirir. Bu posterior üretrayı pelvik diafram içinde normal yerine getirerek pelvis kaslarının ve destek oluşumlarının üriner kontinansın sağlanmasındaki yardımcı rolünün oluşumunu sağlar. Mesane boynu ve üretranın posteriora taşınması aynı zamanda simfizis pubisin yaklaşmasını kolaylaştırır sonuç olarak da üretra ve mesane boynunun anteriora hareketi engellenerek anatomik olarak daha normal pelvik diafram kasları oluşumu sağlar.

Bu bağlantılar üretral plağı anteriora doğru çekerken proksimal üretra ve mesane boynunun pelvis içinde posterior yerleşimini korur. Epispadias tamirinin primer kapama ile beraber yapılması primer kapamanın önemli aşamalarından biri olan üretranın posteriorunda yer alan intersimfizial ligaman ve bandın derin insizyonuna olanak tanımaktadır. Bu ligamanı insize etmek için üretra korpus kaverosumdan ayrılmalı, tübülerize edilerek pelvik diaframa yeniden yerleştirilmelidir.

İlk Mesane Kapaması

İlk mesane kapaması tek aşamalı veya aşamalı rekonstrüksiyon yaklaşımı kullanılarak yapılabilir. Her biri için operasyon tekniği farklıdır.

Aşamalı yaklaşımda idrarın mesaneden düşük basınçla boşalmasına izin verecek bir patent mesane çıkışı bırakılarak sağlam mesane kapaması yapılır. Aşamalı yaklaşımda mesane kontinans eksikliği ve epispadias için bir şey yapılmaz. Bunun aksine tek aşamalı yaklaşımda ekstrofiden etkilenen bütün anatomik oluşumlarla ilgilenilir.

Primer Mesane Kapatılması Aşamalı (Jeffs) Yaklaşım

Herhangi bir rekonstrüktif cerrahi prosedürde planlamada ve teknik de dikkat çok önemlidir. İlk mesane kapamaya başlamak için ilk insizyondan önce üreteral görüntülemeyi sağlamada üreteral kateterler yerleştirilir. Bu 5/0 veya 6/0 kromik sütürlerle tespit edilir. İlk diseksiyon mesane plağının etrafında dairesel bir insizyon ile başlar, bu göbekten başlayabilir. Altta yatan detrüssör kas peritonu çıkarmak için rektus kılıfından ayrılır. Mesanenin lateralinden ekstraperitoneal diseksiyon retroperitoneal açıklığı ve intersimfizial bandı ortaya çıkarır. Bu band prostatik üretranın her iki tarafından insize edilir ki mesane ve mesane boynunun pelvisin derinliklerine geçmesine izin versin. Diseksiyonun inferior parçası erkeklerde verumontanum seviyesine kızlarda da vajinal açıklığa kadar distale taşınır.

Suprapubik tüp yerleştirildikten sonra mesane orta hatta tabakalar halinde 3/0 absorbabl sütürler ile kapatılır. Posterior üretra da penis tabanı üzerinde 14 Fr kateterin üzerinden kapatılır. Üriner çıkış erkeklerde penis tabanında kızlarda ise vajinal açıklık üzerinde lokalize olmuştur. Simfizis pubisi yaklaştırmak için 0 PDS veya 2 numara naylon sütün kullanılır. Anterior olarak yerleştirilen düğüm mesanedeki sütün erezyon şansını azaltılır. Umblikus üriner drenaj kateterinin dışarı çıktığı bölge olarak kullanılabilir. Primer kapamada paraekstrofi flepleri ve üretra divisyonunda sakınılmalıdır çünkü bunların kullanımı komplikasyon gelişme riskini artırır. Bazı cerrahlar üretraal kateterlerin postoperatif periyotta kullanılmasından hoşlanmazlar. Fakat üretral kateterler idrarın yönünü değiştirmekte kullanılır ve postoperatif idrar retansiyonunu önler.

Mesane Kapatılması, Komplet Primer Ekstrofi Onarımı (CPER)

Bu tamirin temel konsepti mesane, mesane boynu ve üretranın tek bir ünite gibi kabul edilmesidir. Diseksiyona başlamadan önce 3.5 fr kateter her iki üretere 5/0 kromik katgüt ile sabitlenir. Diseksiyona yardımcı olması için her iki hemiglansa traksiyon sütürleri konur. İlk diseksiyon mesane plağını yakın deriden ayırmak için yapılır ve inferiora kaydırılır. Mesane ve üretra pelvisde posteriora beraber bir bütün halinde kaydırılır.

Penil diseksiyona penisin ventral yüzünden sünet insizyonu şeklinde başlanır. Bu üretral plak vealtındaki korpus spongiosum korpus kavernosumlardan ayrılmadan önce yapılır. Çünkü Buck's fasyasını ventralde tanımlamak daha kolaydır. Dorsal üretral plağı metilen mavisi ile boyamak ve çevreleyen dokulara % 25 lidokain ve hemostazı da sağlayan 1: 200000 su/ml epinefrin verilmesi diseksiyonu kolaylaştırır. Diseksiyonun yönü tunika albuginea üzerinde korpus kavernosumun medial yüzündedir. Medial yüzde Buck's fasyası yoktur. Üretral plak daha sonra tübularize edileceğinden yakın geçmemelidir. Diseksiyon proksimalde mesane boynuna taşınır. Diseksiyon sırasında dikkat edilecek bir diğer nokta da genellikle nörovasküler demetin korpus kavernosumların lateralinde seyrettiğidir ki burada Buck's fasyası ayrılırken azami dikkat gerekir. Diseksiyonla penisin üç komponenti (sağ, sol korpus spongiosumlar ve üretral wedge) birbirinden ayrılır. Üretral plak ve korpus spongiosum ayrılırken bunların korpus kavernosumlardan beslendiğinin unutulmaması gerekir. Bu ayırım tamamlandıktan sonra üretra ve korpus spongiosum komponenti tübularize edilerek korpus kavernosumların ventraline yerleştirilir.

Bu diseksiyon mesane boynu ve posterior üretrada kritik bir nokta içerir, intersimfiziyal bantın iki taraflı derin insizyonu mesane boynu ve proksimal üretranın pelvis içinde posteriora yerleşmesine izin vermesi açısından önemlidir.

Mesane kapatılmadan önce suprapubik bir tüp yerleştirilerek göbekten çıkarılır. Mesane üç tabak halinde monoflaman sütürlerle, üretra iki tabaka kontinü monoflaman sütürlerle tübularize

edilerek kapatılır. Bu aşamada mesane normal olmadığında gerekli olsa bile üreteral reimplantasyon uygulanmaz. Çünkü reimplantasyon mesane gelişim potansiyelini negatif etkilemektedir.

Bundan sonra mesane, mesane boynu ve üretra pelvis içinde posteriora yerleştirilebilir. Simfizise konan sütürler anteriorda düğümlenmeli ve korpus kavernosumların kanlanmasını bozarsa açılarak yeniden atılmalı gerekirse osteotomi yapılmalıdır. Rektus fasyası kapatıldıktan sonra tübularize üretra korpus kavernosumların ventraline yerleştirilir. Korporanın dorsal ve ventral belirgin uzunluk farkı için dermal greft uygulama ihtiyacı olabilir. Korpus kavernosumlar dorsal yüzlerindeki sütürlerle yeniden birleştirilir. Ortotopik meatus oluşturabilmek için üretra her iki hemiglansın ventraline taşınır. Glans epiteli 7/0 poliglaktinle horizontal matris sütürlerle yeniden birleştirilir ve glans polidioksan sütürlerle düzenlenir. Yeni üretral meatus standart hipospadias tamiri ile oluşturulur. Bazen üretra glansa uzanacak uzunlukta olmayabilir böyle durumlarda penis ventral yüzünde hipospadias oluşturacak şekilde olgunlaştırılır. Bu durum daha sonra ikinci aşama prosedür ile düzeltilir.

Osteotomiler

Birçok vakada başarılı sonuç alınması için hangi tip yaklaşım olursa olsun osteotomi önemli bir komponenti oluşturur. Osteotomiler mesane, mesane boynu ve üretranın pelvisdeki anatomik yerleşimlerini ve simfisis 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 tamiri

Epispadias tamirinin zamanı Jeff'in aşamalı rekonstrüksiyonu ilk tanımlamasında bu yana sürekli değişmiştir. Jeff epispadiasın rekonstrüksiyonunun 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 kısılalığı hipospadiasa neden olur bu da daha sonra düzeltilebilmektedir.

Daha sonraları Gearhart ve arkadaşları tek aşamalı yaklaşımı benimsemişler ve 15 çocuktaki

kombine mesane kapaması ve epispadias tamirinin cerrahi sonuçlarının aşamalı yaklaşım kadar başarılı olduğunu görmüşlerdir.

Bazı cerrahlar epispadias tamirinden önce penis boyutunu uzatabilmek için topikal veya kas içi testosteron kullanımını savunmaktadırlar.

Epispadias tamiri aşağıdaki aşamaları içerir;

Dorsal kordinin düzeltilmesi

Kateterizasyon ve sistoskopiye imkan verecek düzgün bir üretra oluşturmak

Tatmin edici kozmetik

Normal erektil fonksiyonların devamı

Minimal komplikasyon (özellikle üretrakutenöz fistül)

Epispadias tamirinde bildirilen başarı oranları değişkendir. Epispadias derecesi, hastanın yaşı, cerrahın deneyimi ve daha önce geçirilmiş bir cerrahi varlığı başarıyı etkileyen faktörlerdendir.

Epispadias tamirindeki önemli komplikasyonlardan biri üretrakutenöz fistüldür. Bu tipik olarak penis tabanında dorsalde ortaya çıkar çünkü burası çok ince bir doku ile kaplıdır. Korporal cisimler henüz rekonstrükte üretrayı kaplamamıştır. Cantwell - Ransley tekniğinde fistül oranı % 5- 15, Total penil disassembly tekniğinde % 10- 20'dir.

Diğer komplikasyonlar ise; dirençli kordi, üretra kateterizasyon güçlüğü ve erektil disfonksiyondur.

Cantwell - Ransley tekniğinin kullanıldığı 40 hastanın üç yıllık takip sonuçlarında başarı 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 kullanılsa da bu ço-

cuklar 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 Mitrafanoff prensiplerinin popülare 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 mitrafanoff içerisinden yapmayı üretra kateterizasyonu teknik olarak düzgün yapılabilsede üretradan yapmaya tercih ederler.

Epispadias Operatif Yaklaşım

Bu anomaliyi düzeltmek için bir çok 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 belirtile de özellikle iki yöntem diğerlerinden daha başarılı olması ve sekonder operasyonlarda kurtarma prosedürü olarak kullanılabilirliği nedeniyle öne çıkmaktadır.

Modifiye Cantwell-Ransley Tamiri

Cantwell ilk olarak yüzyılın başında epispadias tamiri için üretranın ventral hareketini tarif etmiştir. Ransley daha sonra bu tekniği başarı ile modifiye etmiştir. Halen bir çok cerrah tarafından sıkça kullanılmaktadır. Başlangıçta glans penise bir traksiyon sütürü konulur. Distal üretral plak üzerinde kalem ile reverse meatal advancement glanulplasti (MAGPI) 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 uğratılır 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 retraktil skar oluşma şansı azaltılabilir.

Komplet Penil Disassembly Tekniği:

1989'dan beri epispadias tamiri için bu teknik kullanılmaktadır. Bu yöntem bir önceki teknikle karşılaştırıldığında bir çok avantajlar sunulmaktadır. Diseksiyon anatomik olarak mesane boynuna kadar uzanır. Bu prosedür mesane boynu rekonstrüksiyonu uygulanmasını da kolaylaştırır. Teknik epispadiasın tek olan anatomisine dayanır. Her bir hemiglansın kan desteği korporanın lateral yüzünde bulunan dorsal kompleksten gelir. Korpora ayrıldığından çapraz kan desteği yoktur ve her bir korpus kavernozyumun primer sirkülasyonu santal arterden gelir. Benzer şekilde üretral plak ve spongioz cisiminde tek kan desteği vardır ve innervasyonunuda proksimal üretradan alır. Bu nedenle korpus kavernozyum hemiglanslarla birlikte birbirlerinden tamamen ayrılabilir ve spongiozum fonksiyonları zarar görmez. Bu disassembled anatomik rekonstrüksiyonun potansiyelini arttırır. Dorsal kompleksin korpus kavernozyumlardan diseke edilmemesi önemlidir.

Mesane Boynu Rekonstrüksiyonu

Ekstrofik mesanenin fonksiyonel rekonstrüksiyonu amacıyla ilk kapama ve epispadias tamiri ile beraber yapılır. Jeffs 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 altında

veya ürodinamik incelemede 60 ml altındaki mesane kapasitesi başarı oranını düşürmektedir.

Mesane boynu rekonstrüksiyonu öncesi mesanenin yeterli kapasiteye ulaşması potansiyelini arttıracak faktörler şöyle sıralanabilir:

Üriner sistem enfeksiyonundan kaçınma

Mesane boşalması tam değilse TAK ile komplet mesane boşaltılması

Epispadias tamiri

Mesane prolapsusundan kaçınma

Ekstrofide mesane boynu rekonstrüksiyonu için cerrahlar genellikle Young-Dees veya Leadbetter ya da bunların kombinasyonunu tercih etmektedirler. Bu teknikler istemli işeme ile kontinans şansını arttırma olanağı sunmaktadır. VUR varlığında ureteroneosistostomiye ihtiyaç duyulur ve mesane boynu rekonstrüksiyonu ile beraber yapılır. Genellikle Cohen tekniği uygulanır. Bazıları sefalotrigonal tekniği tarif etmişlerdir ve ekstrofli olgularda mesaneye üreteral girişin açısı nedeni ile kullanılabilir bir tekniktir. MMK, mesane boynu asılması veya rektus kası, mesane kası ve fasya kullanılarak mesane boynu sarılması mesane boynu rekonstrüksiyonu ile kombine edilebilir. Mesane boynu rekonstrüksiyonu yeterli mesane kapasitesine ihtiyaç duyar çünkü bir kısım mesanenin kullanılması kapasiteyi azaltır. Bu operasyonu primer amacı anatomiyi restore edip yeterli kontinans ile işmeyi sağlamaktır.

Mesane Boynu Rekonstrüksiyonu Prosedürleri Preoperatif Değerlendirme

Dikkatli bir hikaye ve fizik muayene sonrası mesane boynu rekonstrüksiyonu yapılacak hastaların hepsine sistoüretroskopi yapılır. Sistoskopi mesane kapasitesi ve daha önce geçirilmiş (epispadias tamiride dahil) operasyonların durumu hakkında bilgi verir.

Preoperatif ürodinamik incelemelerde yapılmalıdır çünkü detrüssör hiperaktiviteyi veya atoni, fonksiyonel mesane kapasitesi, LLP hakkında

bilgi verir. Üretra kateterizasyonu zor olan hastalarda suprapubik yerleşimli ürodinami kateteri kullanılarak bu işlem yapılabilir. Ürodinamik çalışmalar sistoplasti ve antikolinerjik ajanların kullanımı kararına yardımcı olur.

Mitchell tamiri:

Daha önce Leadbetter tekniği olarak tariflenen tekniğin modifikasyonudur. Bu yöntem mesane çıkış tamiri gereken ekstrofli hastaların mesane boynu rekonstrüksiyonu için istemli işeme şansı tanıdığından kullanılmaktadır. Bu modifikasyonla anterior üretra transvers olarak yukarıya kadar insize edilir. Üretral insizyon tam tabakadır. Çapraz trigonal üreteral reimplantasyon sonrası üretera 8 veya 10F kateter üzerine tübülerize edilerek iki tabaka halinde kapatılır. Bu prosedür üretrayı etkili bir şekilde uzatır ve daraltır. Aynı zamanda fibrotik dokuyu eski mesane boynu seviyesine taşır ve yeni mesane boynundan uzaklaştırır. Kombine olarak mesane boynu sarılması veya sling yapılabilsa 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. Herhengi bir mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrasında yeterli mesane kapasitesi ve üriner kontinans için aylar geçmesi gerekebilir.

Çoğunlukla trigonal tübülerizasyon küçük mesane kapasitesi nedeniyle mesane augmentasyonu ile kombine edilmelidir. Mesane boynu tamirlerinin çoğu mesane kapasitesini azaltmaktadır çünkü kontinansı sağlamak için mesane kullanılmaktadır. Mesane genişletilmesinde kullanılanlar arasında istemli işeme kapasitesini en iyi şekilde mide kullanılarak yapılan augmentasyonlar sağlamıştır ancak bu çocuklarda hematüri dizüri sendromu riski mevcuttur. Diğer intestinal segmentler cerrahın tercihine göre kullanılabilir. Büyütme gerekirse üretral kateterizasyon zor olabileceğinden mesane kateterizasyonu için kateterize edilebilir bir stoma oluşturulabilir.

Young Dees Leadbetter Tekniği

Bu tekniği uygulayabilmek için yaklaşık 1- 1.5 cm genişliğinde ve 3-4 cm uzunluğunda mesane mukozası serbestleştirilir ve 8F - 10F kateter üzerinde tübülerize edilir. Demukozalize detrusör kas trian-guler flepleri 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 başarılılar 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. Ertelenmiş 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.

Augmentasyon Sistoplasti

Bazı hastalar başarılı bir rekonstrüksiyon sonrası gelişen komplikasyonlar nedeniyle yeterli mesane kapasitesi ve kompliyansına sahip olamazlar bu da hastalarda üriner inkontinansa neden olabilir. Mesane genişletilmesi için üreter kullanımı barsak ve mide kullanımından daha az komplikasyon oranlarına sahiptir. Ekstrofil hastalarda mesane büyütmesi için kullanılabilir gastrointestinal parçalar; mide, ileum, çekum ve sigmoid kolondur. Mide barsaklar kadar etkilidir ve spondan işeme olanağı sunmaktadır. Genellikle mesane büyütmesinin üriner kuruluk şansını sağlaması için mesane boynu rekonstrüksiyonu ile kombine edi-

li. Hastaların çoğu büyütme operasyonu sonrası idrarı boşaltabilmek için TAK'a ihtiyaç duyarlar.

Artifisiel Üriner Sfinkter

Bu yeterli mesane kapasitesi ve kompliyansına sahip fakat mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrası yetersiz mesane boynu olan hastalarda üriner kontinansı sağlamak için kullanılabilir. Bu cihaz istemli işemeyi sağlar ancak devamlılığının olmayışı ve kullanımının beceri istemesi nedeniyle tercihleri sınırlıdır. Ayrıca erozyona neden olabilmektedirler.

Mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrası mesane boynu diseksiyonu zor olabilir. Bu tür vakalarda posterior ve anterior yaklaşım uygun olabilir.

Artifisiel üriner sfinkterin kafı ekstrofi-epispadias hastalarında bulber üretra üzerine konmamalıdır. Mesane boynuna yerleştirilmesi de daha önce mesane boynu cerrahisi geçirmiş hastalarda komplikasyona neden olur.

Mesane Boynu Sarılması/Asılması

Bu yöntemlerde kullanılabilir. Mesane boynu sarılması ile ilgili yayınlanan serilerde özellikle uzun dönem kontinans sağlanamadığı söylenmektedir.

Submukozal Kollojen Tedavisi

Birçok yazar mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrası stres inkontinansı olan mesane boynuna kollojen enjeksiyonu tedavisini kullanmışlardır. Bu durumdaki kullanımı intrinsik sfinkter yetmezliğindeki üriner inkontinans tedavisi ile karşılaştırmışlardır. Ben-Chaim her ne kadar birçok enjeksiyon gerekse de kollogen tedavisi sonrası hastaların %53'ünde kontinans sağlandığını tespit etmişlerdir. Bu tedavi mesane boynu rekonstrüksiyonu sonrası stres inkontinansı nedeniyle sıkıntısı olan hastalarda tedavi seçimi olarak kullanılabilir. Submukozal kollojen enjeksiyonu mesane boynu rekonstrüksiyonu öncesi de kullanılabilir. Caione bu şekilde kullanımın çıkış direncine arttırarak mesane kapasitesinin arttırılabileceğini savunmaktadır.

Olası bir hipersensivite reaksiyonu için hastalar dört hafta önce bir deri testinden geçmektedir. Kollojen ile tedavide çoklu enjeksiyon gereksini-

mine dikkat çekilmelidir. Submukozal kollojen enjeksiyonu mesane boynu seviyesinde üç farklı lokalizasyonda yapılmalıdır. Kollojen üretranın oklüzyonu görüntülenene kadar yapılmalıdır. Bu genellikle hasta başına 7.5 ml kollojene denk gelmektedir.

Mesane Boynu Kapatılması

Mesane boynu rekonstrüksiyonunda multiple uygulamalarda başarısız olunan hastalarda mesane boynu kapatılması apendikovezikostomi ile birlikte bir seçenektir. Bu son başvuru olan işlemidir çünkü üretral işleme şansını ortadan kaldırarak hastayı TAK'a mahkum kılar.

Üriner Diversiyona Yaklaşım

Bu yöntemdeki farklı kontinans oranları güvenilirliği hakkında tartışmalara yol açmaktadır. Doğal mesane kullanılması daha sonra mesane kapasitesinin fonksiyonel olabilmesi için mesanenin intestinal segmentlerle büyütülmesi ihtiyacını genellikle doğurmaktadır. Primer üriner diversiyon fonksiyonel rekonstrüksiyon ile ilgili bazı komplikasyonlardan korur. Bunlar; üriner retansiyon, sonradan oluşan böbrek hasarı, üriner sistem enfeksiyonu için predispozisyon, mesane için TAK ihtiyacı ve bunun komplikasyonları (üretral darlık, epididimit, enfeksiyon). Diversiyonlar eksternal genital sistem için kozmetik yaklaşımlarla kombine edilebilir.

Üriner diversiyon çoklu uygulamalar sonrası başarısız olunan hastalarda üriner kontinansı sağlamak için yapılır. Bazı klinisyenler mesane kapatma operasyonu için çok küçük olan hastalarda da uygulanması taraftarıdır.

Üriner diversiyonu savunanlar daha az ameliyat ile daha başarılı sonuçlar alındığını savunmaktadırlar. Yüzyıl başı ve 1970'lerdeki primer kapamanın başarısız sonuçları diversiyonun bir seçenek haline gelmesini sağlamıştır.

Rektal Rezervuarlar

Rektuma üriner rezervuar üriner diversiyonun yöntemlerindedir ve TAK ihtiyacı doğurmamaktadır (Mainz II, sigmoid poş). Stein hastalarının %92'sinde bu yöntemle böbreklerin korunduğu bildirilmiştir. Okul çağı çocuklarda bu teknik ile

kontinans oranı %97 bulunmuştur. Heitz-Boyer prosedürü ile kabul edilebilir komplikasyon oranları ile birlikte %95 kontinans sağlanmıştır. Bu teknik komplikasyonları; anal sfinkter zayıflığı ile birlikte fekal-üriner inkontinans, metabolik elektrolit imbalansı, buna sekonder gelişme geriliği ve malign dejenerasyondur.

Ekstrofide uzun dönem ilgi

Psikososyal ilgiler

Reiner ve ark.'ları psikososyal ve psikoseksüel gelişmenin ertelenmesini belirtmişlerdir. Bu alandaki çalışmalar çok azdır. Bu çocuklarda seksüel ve sosyal hikaye rutin incelemenin bir parçası olamamaktadır. Bu çocukların akranları ile kıyaslandığında psikoseksüel olarak 2-4 yıl geriden geldikleri gözlemlenmiş, aktiviteleri ise 4-6 yıl gecikmelidir. Ekstrofik genç kızların verileri tamamlanmamıştır fakat Reiner bu kızların kendilerine güvenleri ile ilgili sorunları olduğunu saptamıştır.

Bu hastaların aileleri eğitilip hastalara nasıl davranılması gerektiği anlatılmalıdır. 12-18 aylıkken, geç okul öncesi dönem, 3. ve 4. sınıflarda, orta okul başında, erken orta ve geç adölesan veya herhangi bir cerrahi uygulama öncesi yapılacak olan seri değerlendirmeler çocuğun bu dönemdeki psikoseksüel ve psikososyal durumları hakkında bilgi vermektedir.

Hasta yakınlarının erken ve rutin eğitimi ile ekstrofil hastaların seksüel ve sosyal durumlarının altından daha kolay kalkılabilir ve yaşam kaliteleri artırılabilir. Reiner'e göre anksiyete ve psikososyal bozukluklar bu hastalarda evrenseldir. Bu yüzden rutin hasta ve aile eğitimi çok önemlidir.

Woodhouse'un araştırmasına göre erişkin ekstrofil hastaların çoğu stabil partner bulmaktadırlar. Bu çalışmadaki 43 hastanın 33'ü evli ya da biriyle yaşamaktadır. Bu hastaların karşılaştıkları seksüel sorunlar açısından seksüel danışmanlık son derece gereklidir. Ekstrofil çocukları olan ebeveynler için, ekstrofil ailelerin oluşturduğu yardımlaşma dernekleri birer kaynaktırlar.

Androloji, Jinekoloji ve Fertilité

Ekstrofil hastaların üriner kontinansı ve fiziksel görüntüsü hastanın yaşı, seksüel fonksiyonları ile

yakından ilgilidir. Cerrahi düzeltmeli olsun veya olmasın ekstrofil hastalarda klasik olarak libido mevcuttur. Erkek hastalarda erektil fonksiyon genellikle intakt fakat bazı hastalarda değişik derecelerdeki kordiler ilişkileri güçleştirebilir.

Erkek ekstrofi hastalarında yoğun rekonstruktif prosedürler uygulanmış olsa bile ejakulasyon çoğu zaman vardır. Fertilité değişkindir. 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/ejekulatuvar kanalların prostat distal giriş bölgesinde anormali göstermiştir. Bu hastaların semen analizinde seminal sıvı Ph'sinin anormal yüksekliği saptanmıştır. Buna rağmen bazı erkek hastalar fertildir ve baba olmak için yardımcı üreme tekniklerine ihtiyacı yoktur. Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelerle bozulmuş fertilité olan hastalar bile çocuk sahibi olabilmektedirler.

Ekstrofil kadın hastalarda fertilité bozulmamıştır fakat gebeliğin devam ettirilmesi oldukça zordur. Bu gebelikler uterin veya vajinal prolapsus, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, preterm doğum, malprezentasyon, hidronefroz gibi komplikasyonlarla seyrederek. 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 düzelt-

mek için sakro-kolpopeksi uygulanabilmektedir. Histerektomi önerilmez çünkü uterus bu hastalarda pelvik tabanı destekleyen tek solid organdır.

Malignite Riski

Ekstrofik mesanenin malign transformasyon gösterme riski yüksektir. Tedavi edilmemiş hastalarda hayatın erken döneminde tedavi görmüş olanları göre risk daha fazladır ancak rekonstrüksiyon riski ortadan kaldırmaz. Justrabo ve ark.'ları tedavi edilmemiş ekstrofik hastaların mesane kanseri riskinin normal populasyona göre 235 kat fazla olduğunu tahmin etmişlerdir. Latent dönem ortalama olarak 40-50 yıl sürer. Kadınlarda 2,5: 1 oranında daha fazla etkilenirler. Tümör gelişmesinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Hipotezler kronik inflamasyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu prekarinojenik metaplastik cevabı indükleyebilmektedir. Bir grup mesane plağındaki ektopik glandüler dokunun daha sonra tümör gelişmesinin odağı olabileceğini savunmaktadırlar. İntestinal metaplastisi 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 populasyona göre yüzlerce kat fazladır. İntestinal segmentler kullanılarak büyütme sistoplastisi geçiren hastalarda tümör gelişme riski bilinmemektedir fakat büyütülen segmentteki tümör gelişimi ile ilgili vaka raporları literatürde yayınlanmıştır. Teorik olarak bu hastaların doğal ekstrofik mesane plağı ve bu segmentlerde artmış malign dejenerasyon riskleri vardır ve rutin olarak takip edileceklerdir.

Mesane ekstrofil bütünü 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 belir-

gin olarak düşük olacaktır. Tedavi seçeneği üriner diversiyon ile radikal sistektomidir. Radyoterapi ve kemoterapi mesane adenokarsinom tedavisinde sınırlı rol oynarlar.

Kaynaklar

1. Mouriquand PD, Persad R, Sharma S. Hypospadias repair: current principles and procedures. *Br J Urol* 1995;76:9-22.
2. Barcat J. *Current Concepts of Treatment*. Boston: Little, Brown, 1973.
3. Sheldon CA, Duckett JW. Hypospadias. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:1259-72.
4. Sauvage P, Becmeur F, Geiss S, Fath C. Transverse mucozal preputial flap for repair of severe hypospadias and isolated chordee without hypospadias: A 350-case experience. *J Pediatr Surg* 1993;28:435-8.
5. Duckett JW. Hypospadias, In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein (eds): *Campbell's Urology*, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1998;2093-119
6. Duckett JW, Keating MA. Technical challenge of the megameatus intact prepuce hypospadias variant: the pyramid procedure. *J Urol* 1989;141:1407-9.
7. Duckett JW, Baskin LS. Hypospadias. In: Gillwater JY, et al, eds. *Adult and pediatric urology*, ed 3. St. Louis: Mosby, 1996.
8. Cerasaro TS, Brock WA, Kaplan GW. Upper urinary tract anomalies associated with congenital hypospadias: is screening necessary? *J Urol* 1986;135:537-8.
9. Shima HC, Ikoma F, Terakawa T, et al. Developmental anomalies associated with hypospadias. *J Urol* 1979;122:619.
10. 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.
11. 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
12. 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.
13. Söylet Y. Ekstrofi-epispadias kompleksi. Danifmend N, editör, *Çocuk Cerrahisi Ders Kitabı*, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Yayın, 2009, 561-9.

Posterior Üretral Valfler

78

Haluk ŞEN

Posterior üretral valfler (PUV) posterior üretral lümendeki tıkaçıcı membranöz yapılarıdır. Gebeliklerin 1/5000-8000'inde görülür. Erkek çocuk üriner sistemi tıkanıklığının ve bu tıkanıklığa bağlı kronik böbrek rahatsızlığının en sık nedenidir (1).

PUV Embriyolojisi:

PUV'un patogenezinde, persistan tıkaçıcı üretral membranların oluş mekanizması tam olarak anlaşılması olmasına rağmen gebeliğin 9. ve 14. haftalar arasında üretranın normal embriyolojik gelişiminde bozulma olarak değerlendirilmektedir. PUV literatürde yayınlanmış anatomik tanımlamalara dayanmaktadır ve aşağıdakileri içermektedir :

- Üretranın anormal kanallanması ile persistan ürogenital membran.
- Üretrovaginal kıvrımların aşırı büyümesi.
- Wolff kanalının posterior üretra içine anormal entegrasyonu.

Normalde, Wolff kanalının insersiyonu ürogenital sinüslere ve anorektal kanala bölünmeden önce kloakada meydana gelir. Daha sonra Wolff kanalı, orta prostatik üretranın verumontanumuna distal ve lateral olarak uzanan ince mukozal kıvrımlara (plicae colliculi) nüfuz eder. Bu önerilen mekanizmada, PUV'un Wolff kanalının kloakaya anormal olarak anterior yerleştirilmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (2).

Sınıflandırma:

Konjenital Obstrüktif Posterior Üretral Membran (COPUM) gibi yeni terimlerin sınıflandırmaya dahil edilme çalışmaları olmasına rağmen en yaygın kullanılan sınıflama 1919'da Young tarafından PUV otopsi vaka serileri sonucu tariflenen sınıflandırmadır.

Tip I: Obstrüktif tipteki mukozal membran proksimalde verumontanuma yapışık olup distalde ise membranöz üretraya kadar uzanım gösterir. En sık görülen tip tir (%95)

Tip II: Mukozal katlantı verumontanumdan süperiora mesane boynuna kadar uzanır. Obstrüktif olmadığı kabul edilir.

Tip III: Posterior üretradaki transvers membranın ortasında çok küçük bir açıklık saptanır. Verumontanumla bir bağlantısı olmayıp distalinde lokalizedir. Prognoz diğer tiplere göre daha kötüdür (1).

KLİNİK;

Gelişmiş ülkelerde PUV olgularının yaklaşık yarısı prenatal dönemde yapılan ultrasonografi (USG) ile tanı almaktadır (1). Yenidoğan hastalarda genellikle idrar yolu semptomları, abdominal distansiyon ve akciğer hipoplazisine bağlı solunum sıkıntısı gibi ilişkili klinik bulgulara rastlanır.

PRENATAL DÖNEM:

Prenatal yapılan USG'da erkek fetusta; bilateral hidronefroz, dilate mesane ve posterior üretranın genişlemesi (anahtarı deliği işareti) PUV tanısı için anlamlıdır (3). Buna ek olarak, normal olarak 3 mm'yi aşmayan mesane duvarında kalınlaşma olur. Valfin küçük boyutlarından dolayı sonografik olarak gösterilmesi mümkün değildir.

Ağır obstrüksiyon vakalarında, oligohidramnios (düşük amniyon sıvısı hacmi) de mevcut olabilir. İdrar yolundaki tıkanık sebebiyle artan basınç, böbrekte forniks veya kaliks rüptürüne yol açarak üriner asite veya perinefrik bir ürinom gelişimine neden olabilir. Geniş bir mesane divertikülü veya patent urakus da gelişebilir. Diğer prenatal böbrek ultrason bulguları; artmış böbrek ekojenitesi ve sıklıkla PUV ile ilişkili renal displaziyi düşündüreren kortikal kistleri içerebilir (4).

PUV'a işaret eden prenatal ultrason bulguları gebeliğin 24. haftasından önce tespit edilmişse, oligohidramnios ile birlikte ciddi bilateral hidronefroz mevcutsa veya böbrek displazisi ile uyumlu bulgular varsa, perinatal mortalite ve postnatal kronik böbrek hastalığı riski artar [11-13]. İkinci trimesterde oligohidramnios mevcut olduğunda, perinatal mortalite yüzde 90 ila 95 arasında yüksek olabilir (2,5).

POSTNATAL DÖNEM

Prenatal olarak PUV saptanmayan hastalarda genellikle yenidoğan veya küçük bebeklik döneminde teşhis edilir. İdrar yolu enfeksiyonları bu hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkacaktır (1).

Bazı yenidoğanlar akciğer hipoplazisine bağlı solunum sıkıntısı ile başvururlar. Akciğer gelişiminin kanaliküler fazı (16-28. Hafta) için normal amniyotik sıvı seviyeleri gerekir ancak oligohidramnios nedeniyle bu fetuslarda akciğer hipoplazisi gelişir. Oligohidramniosun bir nedeni de şiddetli mesane çıkım tıkanıklığı olan fetuslarda fetal üriner atılımın azalmasıdır.

Diğer yenidoğanlar, aşırı genişleyen mesane, işeme zorluğu veya kötü idrar akımı nedeniyle abdominal distansiyon görülebilir (6).

Biraz büyük çocuklar ise; idrar yolları enfeksiyonu, gece-gündüz idrar kaçırmaları, zayıf idrar akımı veya işenen idrar volümünün aşırı artması veya disfonksiyonel işeme semptomları ile başvuruabilirler (7-10).

Pulmoner Hipoplazi: PUV'li yenidoğanların karşılaştıkları en önemli klinik sorun pulmoner hipoplazidir. Bu yenidoğanlar genellikle siyanotiktir ve doğumdan sonra solunum desteği gerekir. Bu durum doğrudan oligohidroamniyozun sonucudur ve mortalitenin çoğundan sorumludur.

Renal Yetmezlik: Hidroüreteronefroza ve mesane distansiyonuna bağlı batında kitle palpe edilebilir. İntrauterin gelişme geriliği, büyümede yetersizlik, letarji, zayıf beslenme gibi semptomlar ciddi sistemik hastalık belirtilerini gösterebilir. Böbreklerin etkilenmesine sebep olarak; intrauterin dönemde böbreğin reflü ile beraber displastik değişiklikler (%13), üst üriner sistemde oluşan basınç artışı, sekonder darlıklar ve tubuler disfonksiyonlar gibi durumlar bildirilmiştir.

Assit: Neonatal dönem assitlerinin yaklaşık %40'ı üriner nedenlerden kaynaklanır. Üriner assitin PUV'li hastalarda böbrekler için koruyucu bir mekanizma olduğu konusunda farklı raporlar bildirilmiştir (11).

Genel olarak ürolojik ve renal bulgular açısından 3 durum çok yaygındır. Bunlar;

- 1- Vezikoüreteral Reflü (VUR)
- 2- Mesane disfonksiyonu
- 3- Kronik Böbrek yetmezliği (KBY)

VUR'un bilateral olması, PUV'li hastalarda kötü renal fonksiyon ve son dönem böbrek hastalığı için bir risk faktörü gibi görünmektedir.

Mesane çıkım obstrüksiyonu, mesane duvarının kas hipertrofisine ve kollajen depozisyonuna neden olur. Bu durumda VCUG'de divertikül ve trabekülasyon görülürken, USG'da mesane duvarının kalınlaşması şeklinde bulguya rastlanır. Mesanedeki bu değişiklikler kompliyansı olmayan ve inhibe edilmeyen mesane kontraksiyonları ile sonuçlanabilir. Ürodinamik çalışmada tipik olarak;

kompliyansı azalmış, düşük kapasiteli ve yüksek dolum basınçlı mesane bulguları gösterilebilir.

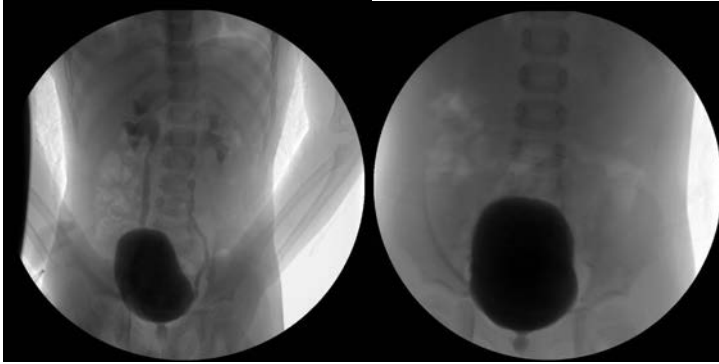
PUV'li hastalarda devam eden mesane disfonksiyonu, renal displazi veya enfeksiyona bağlı böbrek hasarından dolayı KBY yaygın bir durumdur. Bu hastaların yaklaşık %15-20'i son dönem böbrek hastalığı gelişir (12).

Diğer ürolojik bulgular - PUV'lu hastalarda bildirilen ilişkili ürolojik bulgular kriptorşidizm ve inguinal herniyi içermektedir. PUV'lu 200 hastadan oluşan bir olgu serisinde, sırasıyla hastaların% 16 ve 11'inde kriptorşidizm ve kasık fıtığı bildirilmiştir (13).

İlişkili anomaliler - PUV ile ilişkili ekstra idrar yolu anomalileri arasında trakeal hipoplazi, patent ductus arteriosus, total anormal damar drenajı, mitral stenoz, skolyoz, alt ekstremitte deformasyonları ve imperfore anüs bulunmaktadır (12,14). PUV'lu hastalarla ilişkili organ hasarları Tablo 1'de gösterilmektedir.

TANI:

VCUG: Postpartum dönemde yapılan VCUG ile PUV tanısı konulur. Özellikle işeme anında alınan grafilerde; dilate ve uzamış bir posterior üretranın varlığı PUV tanısı açısından anlamlıdır. Üretral ka-



Resim 1. VCUG ablasyon öncesi ve sonrası görüntüleri.

TABLO 1. Posterior Üretral Valf ile ilişkili organ hasarları

Organ	Etki	Klinik durumlar
Akciğer	Pulmoner Hipoplazi	Yenidoğan dönemde fatal seyirli
Böbrekler		
• Glomerüler hasar		
• Tıkaçıcı Üropati	Geri dönüşümlü böbrek yetmezliği	Erken tedavi ile genellikle iyileşir, mesane disfonksiyonu ile tekrarlayabilir
• Displazi	Geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği	Kalıcı böbrek hasarı, yüksek tansiyon
• Tübüler Hasar	Sodyum ve Su emilim bozukluğu	Yaşla birlikte artan Diabetes İnsipidus, poliüri
Prostatik Üretra	Dilatasyon, ejakülator kanal dilatasyonu	Ejakülator kanallara idrar reflüsü
Mesane boynu	Hipertrofi ve rijitide	Mesane çıkım tıkanıklığı
Mesane	Fibrozis, hiperkontraktilite, düşük kompliyans, miyojenik yetmezlik	Yaşal birlikte değişim gösterir. Valf mesanesi, VUR.
Üreterler	Kontraktilite bozukluğu, idrar transportunda problem, dilate ve tortioze üreter	Başlangıçta düzelmeye rağmen kalıcı hidroüreteronefroz

teterin bulunması, yanlışlıkla genişlemiş bir üretra izlenimi verdiğiinden, katater çıkarılarak grafilerin alınması önerilir (Resim 1).

Posterior üretral valflerin (PUV) teşhisini destekleyen karakteristik bulgular; mesane duvarının kalınlaşması, trabekülasyon artışı ve divertikül olmasıdır. Patent urakus da görülebilir. Aynı zamanda VCUg tarafından saptanan tek taraflı veya bilateral vezikoüreteral reflüde görülür (12,15).

USG: Hidroüreteronefroz derecesini ölçmek, böbrek parankimal kalınlık ve renal kortikomedüller farklılaşmayı değerlendirmek için böbrek ve mesane ultrasonografisi de yapılır. Mesane duvarı kalınlaşması görünebilir ve bunun için mesane doluluğu gerekir çünkü en iyi bu şekilde değerlendirilir. Buna ek olarak, bir üretral kateteri yerleştirirken zorluk varsa, kateterin doğru yerleşimini belgelemek için ultrason mükemmel bir yöntemdir (4).

PUV'de tipik USG bulguları;

1. Bilateral Hidroüreteronefroz
2. Genişlemiş mesane
3. Kalınlaşmış mesane duvarı
4. Dilate posterior üretra
5. Renal ekojenitede artış

Radyonüklid İncelemeler; Böbrek parankim anormalliklerinin saptanması ve tıkanıklığın derecesinin değerlendirilmesi için kullanılır.

- Radyotracer ^{99m}Tc-dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanan statik radyonüklid tarama, fokal böbrek parankimal anormalliklerinin saptanması ve iki böbrek arasındaki fonksiyon farklılıklarının değerlendirilmesi için en yararlı yöntemdir. İntravenöz enjeksiyonu takiben DMSA proksimal tübüler hücreler tarafından alınır, bu nedenle asgari miktarda idrarla atılır. tübülde %40-65'i birkaç saat boyunca birikir ve işleyen nefronların statik bir görüntüsünü sağlar.
- Dinamik radyonüklid taramaları böbrek ekskretuar fonksiyonunu değerlendirir ve radyo traser olarak ^{99m}Tc-dietilentriamin pentasetik asit (DTPA) veya ^{99m}Tc-merkaptotriglisilglisin (MAG-3) tekniğini kullanır.

İntravenöz olarak enjekte edilen radyoterapötik nefronlar tarafından alınır ve primer olarak glomerüler filtrasyon ve proksimal tübül salınımı ile tubuler lümen içine ve daha sonra mesaneye atılır. Sonuç olarak, bu çalışmanın yararlılığı biraz normal serum kreatininine bağlıdır. MAG-3 böbreklerin daha iyi görüntülenmesi nedeniyle imatür glomerüler filtrasyona sahip yenidoğanlarda üriner sistem obstrüksiyonunun araştırılması için tercih edilen ajandır.

Lasiks ile birlikte MAG-3 radyonüklid taraması (diüretik renografi), hidronefrozlu bebeklerde idrar yolları tıkanıklığını teşhis etmek için kullanılır. Radyotracer'in böbrek pelvisinden drenaj süresini ölçer, total veya her iki böbrekteki renal ve boşaltım fonksiyonlarını değerlendirir (4).

Laboratuvar değerlendirilmesi:

Doğumdan hemen sonra yapılan laboratuvar değerlendirmesi plasenta aracılığıyla annenin böbrek fonksiyonlarına katkı sağladığından yanıltıcı olabilir. Kreatinin ve BUN seviyeleri yanıltıcı bir şekilde düşük olabilir. Yenidoğanın doğru değerleri için yaklaşık 48 saat sonra bakılması önerilmektedir. BUN, kreatinin ve elektrolit değerleri yaşamın ilk günlerinde günde iki defa plato seviyeleri görülene kadar bakılmalıdır. Serum sodyum, potasyum ve bikarbonat klinik takipte bakılması gereken tetkiklerdir (11).

TEDAVİ:

Prenatal müdahale;

Posterior üretral valflerin prenatal olarak saptanabilmesi ve cerrahi ekipmanların teknolojik ilerlemelerine paralel olarak, PUV'nin tedavi yönetimi prenatal dönemdeki cerrahi müdahaleyi gündeme getirmiştir. İlk olarak vezikoamniyotik şant gündeme gelmiş ve bazı komplikasyonlar nedeniyle belirli merkezlerde denenmektedir (12,14).

Fetal idrar değerlendirmesi ultrason kılavuzluğu altında kateter yerleştirilmesi ile mesaneden idrar örneği alınarak gerçekleştirilir. İlk drenajdaki idrar atılır ve mesane yeniden dolumundan sonra alınan idrar örneği analiz için gönderilir. İyi böb-

rek fonksiyonunu gösteren olumlu bir idrar örneği için kullanılan parametreler; idrar sodyumunun 100 mmol / L'nin altında, klorürün 90 mmol / L'nin altında, osmolalitenin 210 mOsm / L'nin altında ve beta-2 mikroglobülin'in 6 mg / L'nin altında olması şeklinde değerlendirilir. Bunların üstünde olan sonuçlar fetal renal fonksiyonlar açısından kötü prognozlu olduğu kabul edilir (16,17). Günümüzde PUV'li bebeklerin büyük çoğunluğu doğumdan kısa süre sonra yani postnatal dönemde tedavi edilmektedir (12,14).

Postnatal tedavi:

Posterior üretral valflerin teşhisi konulduktan sonra doğum sonrası ilk tedavi, hastanın stabilizasyonu ve idrar yollarının drenajını içerir. Tıbbi tedavi, özellikle hiperkalemi gibi elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesini ve solunum sıkıntısı ve eğer varsa ürosepsis tedavisini içerir (14).

Genellikle başlangıç tedavisinde; mesaneyi boşaltmak için bir balonlu bir Foley kateteri yerine yumuşak bir besleme tüpü kullanılır. Besleme tüpü, daha iyi bir drenaja olanak tanıyan daha büyük bir iç çapa sahiptir. Ayrıca foley kateterin şişirilmiş balonu üretral orifisleri tıkama riski olabilir. Genellikle üretral meatusun boyutuna bağlı olarak 3.5-5 Fr veya daha büyük bir besleme tüpü kullanılır. Genişlemiş olan posterior üretrada, üretral kateterin kıvrılması yaygın bir durumdur. Bu yüzden USG kateterin mesaneye doğru yerleştirilmesini belgelemek için kullanılabilir. Üretral kateter drenajı sağlanamıyorsa, sistoskopik değerlendirme için pediatrik bir üroloji ile acil konsültasyon gereklidir (14).

Sistoskopi ve Valf ablasyonu

Sistoskopi ile PUV'in doğrudan görülmesi kesin tanı koydurucu bir işlemdir. Cerrahi teknik ve enstrümanlardaki gelişmelere ek olarak, sistoskopisi sırasında primer ablasyon yapılması daha sonrası için mesane fonksiyonunu koruyabilir daha az invaziv bir prosedür olduğundan PUV'de tercih edilen ilk cerrahi tedavidir [3,6,13]. Bu prosedürün yapılabilmesi üretranın neonatal sistoskopun geçişine izin vermesine bağlıdır. Bu işlemin zaman-

laması ise yenidoğanın genel sağlık durumuna ve genel anestezi ile ilgili sorunlara bağlıdır (14,18).

Valf ablasyonundan sonra rezidü valf kalıntılarının tıkaçıcı olmadığı gösterilmiştir. Postoperatif dönemde VCUG'nin zamanlaması tartışmalıdır. Ancak genelde ablasyon sonrası bir ay sonra tekrarlanır. VCUG yapılmasında amaç sadece üretrayı görüntülemek değil aynı zamanda mesane ve reflü bakımından değerlendirmesini içermelidir. Trabekülasyonda azalma, reflüde gerileme ve üretral çapta düzelme tıkanıklığın açıldığına dair belirtiler olarak yorumlanır. Tıkanıklığın bir göstergesi olarak posterior üretranın anterior üretraya oranına bakılabilir. Valf ablasyonu sonrası 12. haftada 2.5-3 arası bir oran tedavinin başarısı açısından kabul edilebilir bir değerdir. Erken dönemde ablasyon mesanenin fizyolojik dolup boşalmasına olanak sağladığından kompliyansın iyileşmesine ve mesane stableşmesine katkı sağlamaktadır (19).

Vezikostomi;

Eğer teknik nedenler veya bebek endoskopik olarak valf ablasyonu yapılamayacak kadar küçük ise geçici bir idrar drenaj yöntemi olarak kutanöz vezikostomi yapılabilir. Böylelikle üst üriner sistem basıncı azaltılmış olur ve bebeğin büyümesi ile endoskopik müdahale için zaman kazanılmış olunur. Vezikostomi ile düşük mesane basıncında, mesanenin normal döngüsel dolup boşaltına olanak tanır. Vezikostomi daha çok valflerin güvenli görüntülenmesi veya ablasyonunun mümkün olmadığı preterm olan bebeklerde yapılır (20).

Yüksek Diversiyonlar;

Proksimal diversiyonlar günümüzde valf ablasyonu veya vezikostomiye rağmen üst üriner sistemin dekomprese olmadığı nadir durumlarda uygulanmaktadır. Uygun ve yeterli mesane drenajına rağmen üst üriner traktın tekrarlayan enfeksiyonları, üst üriner sistem dilatasyonunda artma ve renal fonksiyonlarda iyileşme olmaması yüksek diversiyon için uygun endikasyonlardır. Bunun için, Sobey Y üreterostomi, ring üreterostomi, distal

üreterostomi ve proksimal loop ürterestomi yapılabilmektedir (20).

VUR değerlendirilmesi:

PUV'lu hastaların tanı anında %50-70'ine VUR eşlik eder. PUV'daki reflünün, mesane çıkım tıkanıklığına ikincil olduğu kabul edilir. İlk etapta tıkanıklığın giderilmesi ile VUR'un %20-32'sinde gerileme olur. Çoğu reflü birkaç ay içinde kaybolur ancak bazı çocuklarda bu süre üç yılı bulabilir. Böbrek fonksiyonları başlangıçta iyiyse reflünün gerileme olasılığı yüksektir. Eğer üriner enfeksiyon ve yüksek dereceli reflü klinik bir problem oluşturuyorsa; mesane drenajı ve mesane fonksiyonu gözden geçirilmelidir. Yüksek depolama basınçları ve yetersiz boşaltım persistan reflünün olağan sebepleridir. VUR'a sahip PUV'lu hastalarda iyi tedavi edilmemiş bir valf daha sonra yapılacak üreteral reimplantasyon cerrahisindeki başarısızlığın sebebi olacaktır. Valfin tedavisi ile ilgili şüphe kalmadığında hala persistan reflü mevcutsa; mesaneyi değerlendirmek için ürodinami gereklidir. Üreteroneosistomi genellikle mesane fonksiyonu iyi olan ancak enfeksiyonların kontrol edilemediği durumlar için sınırlıdır (11).

Hidronefrozun değerlendirilmesi:

PUV'lu hastaların tanı anında neredeyse tamamında (%96.5) şiddetli hidronefroz mevcuttur. Hidronefroz VUR ile ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Valfli hastalarda reflü gibi hidronefroz da sekonder bir durumdur ve tıkanıklık giderildiğinde geriler (11).

Pop-Off Mekanizması:

Tek taraflı reflüsü olan valfli infantlarda, reflü olan ve olmayan böbrekler karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonları hakkında belirgin değişiklikler tespit edilmiştir. Reflünün displastik ve hasarlı böbreklerle ilişkili olduğu görülmüş ve yüksek mesane içi basınçlarının reflü olan tarafa yansıtılarak reflü olmayan böbreğin korunduğunu ileri sürülmüştür. Bu koruma mekanizması reflü olan toplayıcı sistemin bir basınç pop-off valfi gibi görev yapmasına bağlanmıştır. Bununla beraber mesane divertikü-

lü, ürinom ve üriner asitlerinde bir pop-off mekanizması olduğu kabul edilmektedir (11).

VALF MESANE SENDROMU

Genel olarak başarılı bir valf ablasyon tedavisi sonrası üst üriner sistemde bozulma ve inkontinansa yol açan intrinsek mesane disfonksiyonunu ifade eden bir durumdur. Mesane çıkım tıkanıklığı oluştuğunda mesane aşırı çalışarak önündeki engeli aşmaya çalışır. Detrüsör hipertrofi gelişerek mesanenin tamamen boşalmasını sağlamaya çalışır. Çocuğun büyümesi, artan idrar miktarı ve nefrojenik diabetes insipidusa bağlı olarak poliüri sebebiyle mesane hacmi artarak zamanla mesane tam boşalma fonksiyonunu gerçekleştiremeyecektir. Rezidü idrar miktarı artmaya başlayacak ve detrüsör lifleri parsiyel veya komplet gerilir ve gen ekspresyonu kaskadını başlatır. Sonuçta fenotipik değişiklikler oluşarak mesanenin kontraktilesi bozulur (21,22).

Valf mesane sendromunun takibinde; işeme sonrası rezidü idrarın monitorizasyonu, idrar akım hızı ve işeme basınçlarının takibi önemlidir. Temel tedavi prensipleri ise; saatli işeme, ikili işeme, antikolinerjik ve/veya alfa blokerler ve myojenik hasar durumunda temiz aralıklı kateterizasyonu (TAK) içerir (11).

PUV'lu hastaların yarısında geç çocukluk dönemine kadar gün boyu süren inkontinans görülür. Ciddi ürodinamik anormallikler ablasyon sonrasında sürebilmektedir. Bu çocuklarda görülen inkontinansın birçok sebebi olabileceği bildirilmiştir. Bunlar arasında; inhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonlarına ikincil aşırı aktif mesane, dolup taşma inkontinansı, myojenik yetmezlik, inkomplet ablasyona bağlı yüksek basınçlı mesane, detrüsör sfinkter dissinerjisi, tubuler hasarın yol açtığı konsantrasyon defekti sonucu poliüri ve fibrözise bağlı olarak gelişen kötü mesane kompliyansdır. Eğer bu sebepler sonucunda mesane basıncı 35 cmH₂O'ü üstüne çıkarsa üreteral obstrüksiyonda kötüleşme olabilir. PUV'lu çocukların uzun dönem takiplerinde yaklaşık 1/3'nün son dönem böbrek yetmezliğine gittiği bildirilmektedir (11).

TABLO 2. PUV'da böbrek fonksiyonları için prognostik faktörler

İyi prognostik faktörler	Kötü prognostik faktörler
<ul style="list-style-type: none"> Başlangıç tedavisi sonrası serum kreatinin değerinin 0.8 mg/dL küçük olması USG' de kortikomedüller ayrımın yapılabilmesi 5 yaşına kadar gündüz kontinansın sağlanmış olması Pop-Off mekanizmasının varlığı Tanı anında diğer böbreğin normal olması İlk VCUG'de relü olmaması 	<ul style="list-style-type: none"> Erken gestasyonel yaşta PUV tanısı ve oligohidroamniyoz Bilateral VUR varlığı Renal displazi göstergesi olan subkapsüler küçük kistlerin varlığı 1 yaşın altında kreatininin 1.2 mg/dL'nin üstünde olması Renal ekojenite artışı Detrüsör sfinkter dissinerjisi Kortikomedüller ayrımın kaybolması Gündüz kontinansın sağlanamamış olması

Renal fonksiyonlar açısından prognostik faktörler:

PUV'lu hastalarda böbrek fonksiyonları açısından dört temel prediktör mevcuttur. Bunlar; USG görünümü, tanı yaşı, serum biyokimyası ve reflü varlığıdır (19). İyi ve kötü prognostik faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

VALF HASTALARINDA RENAL TRANSPLANTASYON

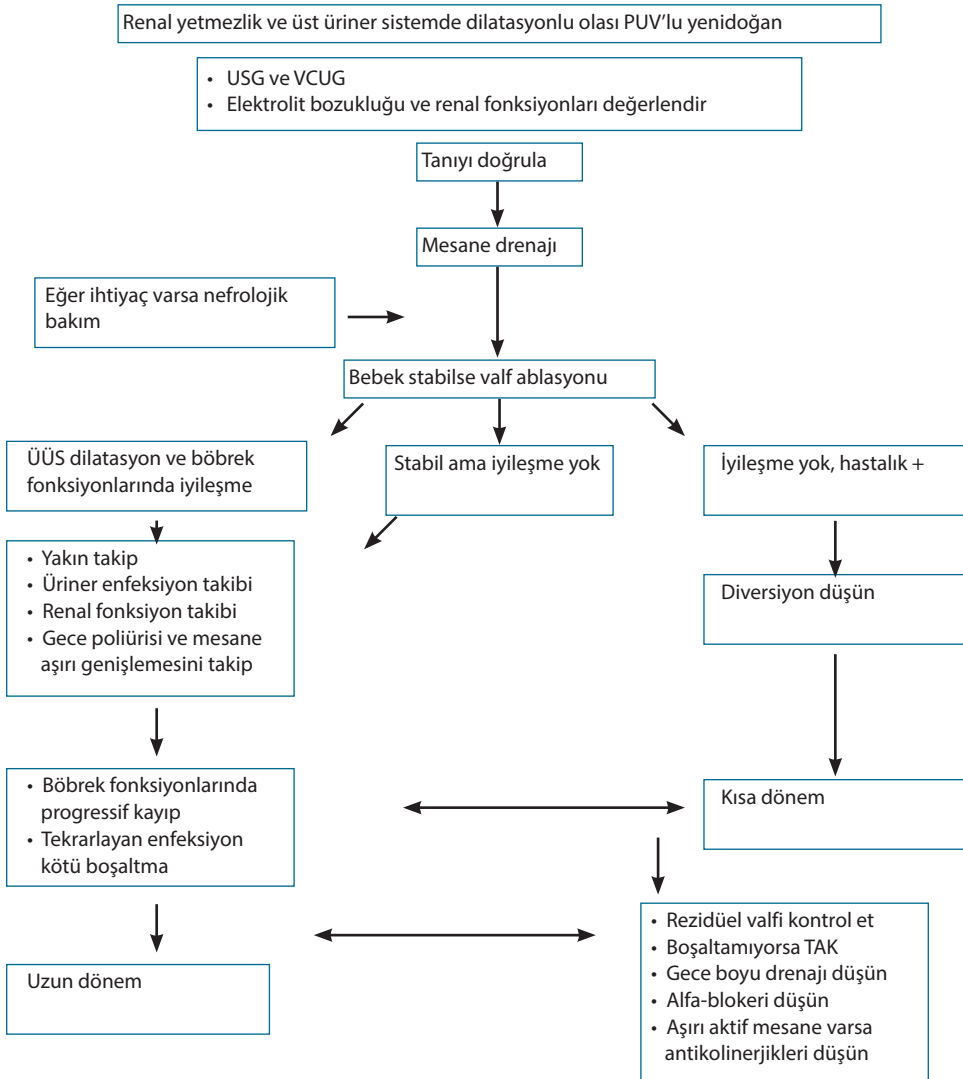
Obstrüktif üropati son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Transplantasyon için

başvuran çocukların %16.3'ünde görülür. Renal disfonksiyona neden olan durumun başında PUV gelmektedir. Bu çocukların %50'sinden fazlası yaşamları süresince son dönem böbrek hastalığı riskiyle karşılaşacaklardır ve hayatlarının ilk dekatlarında dializ veya transplantasyon ihtiyacı duyacaklardır. Valfli hastaların hasarlı mesaneleri ise renal transplantasyon için olumsuz bir durumdur. Bu nedenle transplantasyon öncesi mesane rehabilitasyonu önemlidir (11). Tablo 3'de EAU Kavuzlarında PUV için öneriler ve Tablo 4 ise takip ve tedavi algoritması verilmektedir.

TABLO 3. EAU Pediatrik Üroloji Guideline önerileri.

Öneriler	Kanıt seviyesi	Öneri derecesi
PUV için başlangıçta USG ama VCUG ile tanıyı doğrula. Split renal fonksiyon için DMSA veya MAG3 ile değerlendir. Serum kreatinin değeri prognostik belirteçtir.	3	B
Antenatal vesikoamniyotik şant renal sonuçları geliştirmek için önerilmemektedir.	1b	A
Çocuğun stabilizasyonu ve mesane drenajı sonrası endoskopik valf ablasyonu öner	3	B
Eğer çocuk üretral cerrahi için çok küçükse mesane drenajı için suprapubik diversiyon öner		
Çocukta instabilite devam ediyor, mesane drenajı üst üriner trakt drenajı için yetersiz kalıyorsa yüksek üriner diversiyon öner		
Tüm hastalarda yaşam boyu mesane ve renal fonksiyon monitorizasyonu	3	B

TABLO 4. PUV'lu yenidoğanlarda tedavi algoritması.



KAYNAKLAR

1. Thakkar D, Deshpande AV, Kennedy SE. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. *Pediatr Res* 2014; 76:560.
2. Freedman AL, Johnson MP, Gonzalez R. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? *Pediatr Nephrol* 2000; 14:167.
3. Chitrit Y, Bourdon M, Korb D, et al. Posterior urethral valves and vesicoureteral reflux: can prenatal ultrasonography distinguish between these two conditions in male fetuses? *Prenat Diagn* 2016; 36:831.
4. Nicholas Holmes, MD. Clinical presentation and diagnosis of posterior urethral valves. Up to Date series, Sep 21, 2016. www.uptodate.com
5. Hutton KA, Thomas DF, Arthur RJ, et al. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol* 1994; 152:698.
6. Macpherson RI, Leithiser RE, Gordon L, Turner WR. Posterior urethral valves: an update and review. *Radiographics* 1986; 6:753.
7. Ghanem MA, Wolffenbuttel KP, De Vylder A, Nijman

- RJ. Long-term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings. *J Urol* 2004; 171:2409.
8. Bomalaski MD, Anema JG, Coplen DE, et al. Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. *J Urol* 1999; 162:2130.
 9. Ziyilan O, Oktar T, Ander H, et al. The impact of late presentation of posterior urethral valves on bladder and renal function. *J Urol* 2006; 175:1894.
 10. Engel DL, Pope JC 4th, Adams MC, et al. Risk factors associated with chronic kidney disease in patients with posterior urethral valves without prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2011; 185:2502.
 11. Anthony J. Casale. Posterior urethral valves. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell's Urology*. 10th ed. Çeviri editörü: Yaman O. Türkçe Baskı bölüm çeviri Karalar M, Keleş İ. Güneş Kitabevi, Ankara. 2014.p3386-3410.
 12. DeFoor W, Clark C, Jackson E, et al. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Urol* 2008; 180:1705.
 13. Heikkilä J, Taskinen S, Toppari J, Rintala R. Posterior urethral valves are often associated with cryptorchidism and inguinal hernias. *J Urol* 2008; 180:715.
 14. Sarhan O, Zaccaria I, Macher MA, et al. Long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: single center study of 65 cases managed by primary valve ablation. *J Urol* 2008; 179:307.
 15. Bomalaski MD, Anema JG, Coplen DE, et al. Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. *J Urol* 1999; 162:2130.
 16. Nicolaides KH, Cheng HH, Snijders RJ, Moniz CF. Fetal urine biochemistry in the assessment of obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:932.
 17. Qureshi F, Jacques SM, Seifman B, et al. In utero fetal urine analysis and renal histology correlate with the outcome in fetal obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11:306.
 18. Smith GH, Canning DA, Schulman SL, et al. The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *J Urol* 1996; 155:1730.
 19. Elder JS and Shapiro E. Posterior urethral valves. In: Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ (eds). *Ashcraft's Pediatric Surgery*. 6th ed. W. Saunders; 2014.p.762-772.)
 20. Tekgül S, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, Stein R, Silay MS, Undre S, Quaedackers J. Posterior urethral valves. *EAU Guidelines on Paediatric Urology*, 2017.
 21. Kirsch AJ, Macarak EJ, Chaqour B, Quinn T, Zderic S, Flake A et al. Molecular response of the bladder to obstruction. *Adv Exp Med Biol*. 2003;539 (PtA):195-216.
 22. Shukla AR, Nguyen T, Zheng Y, Zderic SA, DiSanto M, Wein AJ et al. Over expression of smooth muscle specific caldesmon by transfection and intermittent agonist induced contraction alters cellular morphology and restores differentiated smooth muscle phenotype. *J Urol* 2004;171:1949-54.

Megaüreter ve Üreterosel

79

Numan BAYDİLLİ, Deniz DEMİRCİ

Megaüreter

Megaüreter ilk defa 1923 yılında Caulk tarafından tanımlanmış olup, dilate olan üreter için kullanılan bir terimdir. Tanım en basit anlamda üreter çapının geniş olmasını ifade etmektedir. Etiyolojide başlıca vezikoüreteral reflü (VUR), obstrüksiyon, böbreğin konsantrasyon defekti sonucu oluşan yüksek idrar volümü ve üreteral kasların gelişim bozukluğu gibi nedenler karşımıza çıkabilir. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlar sonucu ortaya çıkan toksinler, üreterdeki dilatasyon derecesini arttırabildiği gibi, normal bir üreteri bile üreteral kas hücrelerinde yaptığı paralizasyonu sonucu dilate hale getirebilir. Megaüreter tanımı aslında bir olayın sonucudur ve etiyojijiyi net olarak ortaya koymada yetersiz kalmaktadır.

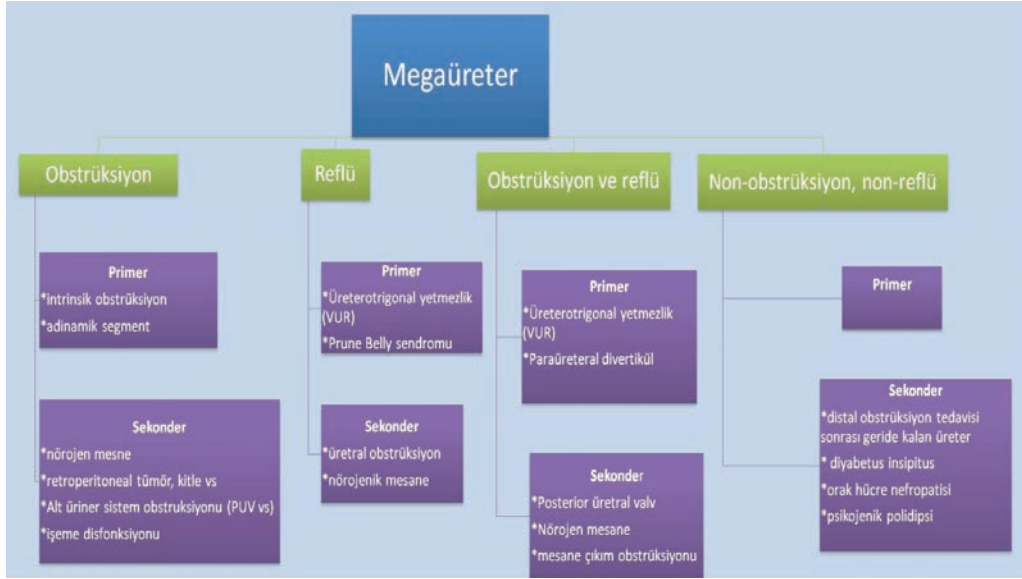
Normal üreter çapı nadiren 5 mm'den büyüktür. Megaüreter tanımı sıklıkla çapı 7-8 mm'den büyük olan üreterler için kullanılmaktadır. Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile birlikte megaüreterlerin oldukça iyi olarak ortaya konması, megaüreterin yönetimi açısından oldukça önemlidir. Dilatasyonun varlığı her zaman bir obstrüksiyonu işaret etmediği gibi hangi olguların cerrahi hangi olguların konservatif olarak tedavi edileceği de ancak multidisipliner bir anlayışla oraya konmalıdır.

Üriner sistem obstrüksiyonu ile değerlendirilen çocukların %23'ünde megaüreter karşımıza

çıkılmaktadır. Megaüreter erkeklerde dört kat daha fazladır ve genellikle sol taraftadır. Olguların %25'inde megaüreter bilateral olarak gözlenirken, %10-15 oranında karşı böbreğin yokluğu veya displazisi ile karşımıza çıkabilir. Şu ana kadar net bir şekilde ortaya konmuş genetik bir paterni yoktur. Üreterovezikal bileşke obstrüksiyonuna sekonder gelişen bazı megaüreter olgularının, yaşamın ileri dönemlerinde üreteropelvik bileşke darlığı ile karşılaşabilecekleri üzerinde de durulmaktadır. Megaüreter olgularının çoğunluğu ilk olarak antenatal dönemde yapılan ultrason sonrası karşımıza çıkmakta ve doğumdan sonra tanı almaktadırlar. Fakat bazı olgular çocukluk çağında karşımıza çıkmakta ve karın ağrısı, hematüri, dizüri gibi klinik belirtilerle kendini gösterebilmektedir. Bazı olgular da yaşamın ileri yıllarında tesadüfen yapılan bir görüntüleme ile hiçbir klinik belirti vermeden ve renal yetmezlik oluşturmadan ortaya çıkmaktadır.

1. Sınıflama

Megaüreter için 1977 yılında Smith tarafından yapılan sınıflama daha sonra **primer** (üreterdeki intrinsek lezyona bağlı) ve **sekonder** (başka yerdeki patolojiye üreterin verdiği reaksiyon) sebepleri eklenerek modifiye edilmiştir. En son hali 1980 yılında ortaya konulan ve en sık kullanılan King sınıflamasıdır. Bu sınıflamada üriner sistemdeki



Şekil 1. Megaüreterde King Sınıflaması

dilatasyon, intravenöz piyelografi ve işeme sistoüretrografisi (VSUG) ile değerlendirilmekte ve megaüreteri dört alt guruba ayrılmaktadır. Bunlar;

A. Obstrüksif megaüreter

B. Reflüsif megaüreter

C. Obstrüksif ve reflüksif megaüreter

D. Non obstrüksif-nonreflüsif megaüreter

dir.

Bu sayılan guruplar kendi içerisinde primer ve sekonder olmak üzere tekrar ikiye ayrılmaktadır (Şekil 1). Bu pratik sınıflandırma hem teşhis hem de tedavide önemlidir. Çünkü, sekonder sebepler her zaman araştırılmalıdır ve problemin bir sonucu olan üreter dilatasyonunun tedavisinden ziyade, spesifik nedenin çözümü daha akılcı olacaktır. **Tedavinin temel ve en önemli amacı renal hasarı önlemektir.**

2. Üreter anatomisi ve megaüreterin patofizyolojisi

Patofizyolojiye geçmeden önce kısaca üreter anatomisinden ve megaüreterin hidro-dinamisinden bahsetmek konuyu daha iyi anlamayı sağlar. Üreter kabaca üç kısımdan oluşmaktadır. Bunlar;

üreteropelvik bileşke, orta kısım ve üreterovezikal bileşkedir. Üreter üç tabakadan oluşmaktadır ve dıştan içe doğru; adventisya, muskularis ve mukoza olarak adlandırılır. Adventisya kas tabakasının dışında yer alır, zengin uzunlamasına seyreden kolajen liflerden oluşmuştur ve peristaltik aktivitenin ilerlemesine izin verir. Muskularis tabakası 3 katlı düz kas hücrelerinden oluşur. Bu kaslar içte longitudinal, ortada sirküler ve dışta tekrar longitudinal olarak sıralanmıştır. Mukoza, lamina propria üzerinde konumlanmış tek katlı değişici epitelden oluşmuştur. Üreter retroperiton içinde gevşek bir kılıf ile çevrilidir. Tümöral bir oluşum veya enflamasyon ile karşılaşıldığı zaman, bu kılıf adventisya için koruyucu bir tabaka olarak görev alır. Üreteral kılıf ve adventisya, proksimalde renal pelvis ile devam eder. Distalde ise Waldeyer kılıfının yapısında yer alır ve derin trigonun bir kısmı olarak mesane duvarına katılır.

Üreterin temel görevi idrarın böbrekten mesaneye transportudur. Bu süreç distansiyon, kasılma ve sinirsel iletiminin karmaşık ilişkisi neticesinde oluşmaktadır. Üreter lümenindeki her 1 mm' lik genişleme üreterdeki akımı 10 kat arttırmaktadır. Dilatasyon sayesinde daha fazla idrar kapasitesine

sahip olabilmekte ve bu şekilde üreter içindeki basıncı daha düşük tutarak böbreğin yüksek basınçtan olumsuz etkilenmesini engellemektedir. Eğer bir enfeksiyon olayın içinde değilse, üreter dilate olsa da lümenindeki kas bütünlüğünün yeterli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat peristaltizm sırasında üreter lümeni tam olarak kapanmaz ise içerisindeki idrarı bolus şekilde ileri itemez bu nedenle geriye doğru reflü meydana gelebilir. Vezikoureteral reflü nedeniyle renal pelvis iletilen mesane içi basıncı aslında üreter dilatasyonun derecesinden bağımsızdır. Fakat dilate reflüksif bir üreter varlığı mesane içindeki basıncının böbrek üzerinde oluşturduğu zararlı etkiyi daha da arttırabilir. Çünkü ureterdeki akım yavaşladığı zaman olası bir bakteriyel enfeksiyonda idrarın yıkanma fenomeni ortadan kalkacak ve bakterinin daha hızlı çoğalacağı bir ortam oluşacaktır.

3. Obstrüktif megaüreter

3.1 Primer obstrüktif megaüreter

Üreterin gelişim kusurundan kaynaklanan bir durumdur. **Fetus ve yenidoğanda hidronefrozun en yaygın ikinci sebebidir.** Peristaltizmin olmadığı dinamik bir ureterovezikal segmentten dolayı, ureteral akımın fonksiyonel olarak engellendiği düşünülmektedir. Caulk ve Swenson obstrükte megaüreterin Hirschsprung hastalığında görülen megakolon ile benzer olduğunu öne sürmüşlerdir.

Distal üreterin histolojik incelemelerinde, dominant olarak tip 1 kolajen olmak üzere, tip 3 kolejenin de artmış olduğu gösterilmiştir. Fibrozis, hücreler arası iletimin bozulmasına, ureterde aritmiye ve obstrüksiyona neden olmaktadır. Ayrıca peristaltizmin yayılmasında önemli rolü olan longitüdinale kas tabakasının atrofisi ve ureteral tıkanmaya neden olan sirküler kas hipertrofisi de histolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Endoskopik olarak üreter orifisi trigonda normal yerinde ve normal görüntüsünde olabilir. Retrograd olarak ilerletilen bir kateterin ureteri rahatlıkla geçebildiği gözlemlenebilir. Bu durum aslında obstrüksiyonun mekanik olmadığını, fonksiyonel bir obstrüksiyon olduğunu göstermektedir.

Bazı çalışmalar obstrükte megaüreterin ureterovezikal bileşkede yer alan üreter kısmının anormal asetilkolin esteraz aktivitesi, nörepinefrine tonik cevap ve hücre içi kalsiyum artışına sekonder olduğu üzerinde durmaktadır. Bazı çalışmalarda da distal ureterdeki segmental hipoplazinin bu alanda artmış transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) aktivitesine bağlı olduğunu bildirmiştir. TGF- β aktivitesi, obstrükte megaüreterli tedavi edilmiş 2 yaşından küçük çocuklarda yüksek bulunmuş, fakat tedavi edilen non-obstrükte megaüreterli 2 yaşından büyük çocuklarda yüksek bulunmamıştır. Bu durum obstrükte megaüreterdeki spontan iyileşmenin yaşamın ilk iki yılında TGF- β azalması ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.

3.2 Sekonder obstrüktif megaüreter

Herhangi bir nedenin sonucu olarak ortaya çıkan artan mesane içi basıncı sekonder obstrüktif megaüretere neden olabilir. En yaygın nedenler arasında mesane içi basıncının 40 cm H₂O'yu geçtiği nörojenik mesane yer almaktadır. Mesane içi basıncını ciddi derece artıran nörojenik olmayan işeme bozuklukları da (Hinmann sendromu, detüsör sfinkter dissinerjisi vs.) sekonder sebepler arasında sayılabilir. Posterior uretra valv gibi alt üriner sistem obstrüksiyonu yapabilecek sebepler, distal uretral obstrüksiyona neden olan üreterosel, ektopik üreter, mesane divertikülü, periüreteral fibrozis ve retroperitoneal bir kitlenin dıştan basısı veya aberran damar bir damar sayılabilecek diğer sekonder sebepler arasındadır.

4. Reflüksif megaüreter

Mesane dolumu ve işeme sırasında reflünün neden olduğu üreter dilatasyonudur. Üreterin primer yapısından kaynaklanabileceği gibi vezikoureteral reflüye neden olabilecek sekonder nedenler sonucu da oluşabilir. Üreterin intravezikal ve submukozal kısmı kısadır. Periüreteral divertikül gibi ureterovezikal bileşkenin yapısal anomalileri de eşlik edebilir. Endoskopik görünümünde orifis lateralize olarak konumlanmıştır. Histolojik incelemelerde obstrükte megaüreter

ile benzer şekilde kolajen birikimi fazladır fakat farklı olarak tip 1 kolajen değil de tip 3 kolajen artışı daha fazladır. Tip 3 kolajenin tip 1'e göre üreter esnekliğini daha çok azalttığı bilinmektedir. **Reflüksif megaüreter Prune Belly sendromunun karakteristik bir parçası olarak da karşımıza çıkabilir.**

5. Obstrüktif ve reflüksif megaüreter

Obstrüksiyon ve reflü birlikteliği ilk defa Weiss ve Lytton tarafından bildirilmiştir. Yaptıkları çalışmada ciddi derecede reflüsü olan 52 infantın 9'unda bu tip megaüreter olduğunu bildirmişlerdir. Reflüksif üreterlerin % 2'sinde değişen derecelerde obstrüksiyon olmaktadır. Reflü olan distal üreterde kas hücreleri o kadar azdır ki, peristaltik dalga ileri iletilemez ve bir obstrüksiyon tablosu oluşabilir. İşeme sistoüretrografisinde kontrastla dolan reflülü üreterin geç boşalması ve hatta distal kısmının keskin bir şekilde kesilmesi bunu göstermektedir. Ayrıca üreterin ektopik olarak mesane boynuna açıldığı durumlarda mesane dolumu sırasında kapalı mesane boynu nedeni ile obstrüksiyon olması ve işeme sırasında açılan mesane boynu nedeni ile reflü oluşması ile karakterize olabilir.

Sekonder nedenler daha çok mesane ve üretra anomalilerine bağlı gelişmektedir. Posterior üretral valv en iyi örneğidir.

6. Non-reflüksif, non-obstrükte megaüreter

Yenidoğan ve prenatal dönemde tespit edilen üreter dilatasyonlarının çoğu bu guruptadır. Fetüsün artmış idrar çıkışına sekonder olarak gelişen üreter dilatasyonudur. Bu megaüreter tipini diğerlerinden görüntüleme ve radyonükleid yöntemler kullanarak iyi ayırt etmek gerekir. Çoğu zaman cerrahi bir girişim gerektirmez. Kendiliğinden düzelleme eğilimindedir. Ürosepsis sırasında karşılaşılan geçici üreter dilatasyonu, sekonder sebepler arasında sayılabilir. Bakteriyel toksinlerin kas hücrelerinde paralizasyonu sonucu, üreterde geçici atoni hali yaşanır. Antibakteriyel tedavi sonrası düzelleme beklenir. Fakat kronik olarak

düşük dereceli bakteriüri, üreteral kaslarda geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Lityum toksisitesi, diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, orak hücre nefropatisi veya psikojenik polidipsi gibi idrar volümünün arttığı durumlarda bu tip megaüreter olguları görülebilir.

7. Tanı

Prenatal ultrasonun yaygın kullanımı ile aslında günümüzde olguların büyük çoğunluğu teşhis edilmektedir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde teşhis edilen olgular sıklıkla üriner sistem enfeksiyonları, hematüri ve karın ağrısı ile karşımıza çıkmaktadır. Prenatal veya doğumdan sonra teşhis edilen megaüreter olgularında **ilk ürolojik değerlendirme böbrek ve mesane ultrasonu olmalıdır.** Ultrason hem mesane dolu hem de boş olmak üzere iki kere yapılmalıdır. Basit, güvenli ve ağrısız olan ultrason tetkiki böbrek boyutu, parankim kalınlığı, ekojenite, böbrek pelvis ve üreter dilatasyonu, mesane duvar kalınlığı ve üretra açıklığı gibi çok önemli bilgileri bize vermektedir. Fakat ultrason böbrek fonksiyonları ve üriner drenaj hakkında yeterli bilgi veremez. Eğer renal pelvis veya üreteral dilatasyon ultrason ile ortaya konmuş ise reflü varlığını değerlendirmek için VSUG çekilmelidir. Bu şekilde mesane ve üretra hakkında tamamlayıcı bir anatomik değerlendirme yapılmış olur. İşeme sistoüretrografisi reflüyü göstermesi yanında posterior üretral valv, nörojen mesane, paraüreteral divertikül gibi sekonder megaüreter oluşturabilecek nedenleri saptamada da oldukça faydalıdır.

Renal fonksiyonları değerlendirmede DMSA (Dimerkapro Süksinik Asit) ayrıca obstrüktif nefropatiyi değerlendirmede DTPA (Dietilen Triamin Penta Asetik asit) ve MAG-3 (Merkapto Asetil Triglisin) en yaygın kullanılan araçlardır. DTPA glomerülden serbestçe geçer fakat ne sekrete edilir ne de reabsorbe edilir. Renal parankim fonksiyonunu değerlendirir ve böbrekte skar durumu hakkında önemli bilgiler verir. MAG-3 ise glomerülden serbestçe geçer ve aynı zamanda renal tübüllerden sekrete edilir. MAG-3 infantlarda gelişimini tam olarak tamamlayamamış zayıf fonksiyon gösteren böbrekler için daha kullanışlıdır. Maalesef

diüretik renografi sonucu, birçok parametreden etkilenebilmektedir ve bunlardan çoğu işlemi yapan kişi bağımlıdır. Bu değişkenlerden bazıları; verilen maddenin dozu, diüretik uygulanma zamanı, hastanın hidrasyon durumu ve çalışma alanının belirlenmesidir. Karşılaşılan ve klinisyeni yanlış yönlendiren yanlış pozitif sonuçlardan biri 3 aydan küçük çocuklarda yapılan diüretik renografilerdir. Çünkü yenidoğanların renal tübüleri diüretiğe yavaş tepki gösterir ve bu çocuklar düşük glomerüler filtrasyon hızına sahiptirler. Diğer yanlış pozitif sonuç oluşturan durum ise dehidratasyondur. Diğer bir değişle tek bir böbreğin glomerüler filtrasyon hızının dakikada 15ml'den az olmasıdır. Bu nedenle uygun bir çekim için 10-15 ml/kg kristaloid işlem öncesi verilmeli, glomerüler filtrasyon maksimuma ulaştığında 1 mg/kg furosemid yapılmalı ve işlem sırasında çocuk üriner kateterli olmalıdır. İşlemin zorluğu kadar yorumlaması da kolay değildir. Çoğu ürologlar t1/2 değerine daha aşınadır. Değerin 10 dk' dan küçük olmasını normal, 10-20 dk olmasını şüpheli, 20 dakikadan uzun olmasını ise obstrüksiyon lehine değerlendirir. Fakat megaüreter olduğu takdirde dilate toplayıcı sistemin kapasitesi daha fazladır ve radyonükleid maddenin drenajı gerçek bir obstrüksiyon olmasa bile gecikecektir. Bu göz önünde bulundurulmalıdır.

Intravenöz pyelografi (IVP) yenidoğan döneminde böbrek immatüritesi, X ışını maruziyeti ve barsak gazları nedeni ile optimum görüntü sağlanamaması nedeni ile pek tercih kaynağı değildir. Bununla beraber bazı yaşlı büyük ve renal fonksiyonları yeterli seçilmiş olgularda tercih edilebilir.

Magnetik rezonans ürografi renal sintigrafi kadar obstrüksiyonu değerlendirmede efektiftir. Radyasyon maruziyeti olmaması ve kullanılan kontrast maddenin toksisitesinin az olması avantajları olarak sayılabilir. Ayrıca böbrek anatomisi hakkında da detaylı bilgi vermektedir. Yeni doğan ve çocuk yaş gurubunda anestezi gerektirmesi dezavantajdır.

8. Tedavi

Megaüreter tedavisi zor değildir fakat obstrükte megaüreteri non-obstrüktif non reflüksif tiplerin-

den iyi ayırt etmek gerekir. Olası obstrükte megaüreter olgularında cerrahi girişim kararı vermek kolay değildir. Olgu gerçekten de açıkça obstrüksiyon ile uyumlu olsa da cerrahi girişim endişe verici ve komplikasyon oranı yüksektir. Böbrek fonksiyonları önemli oranda etkilenmediği ve üriner sistem enfeksiyonları ciddi bir sorun olmadığı takdirde cerrahi **yapılmaması** temel ilke olmalıdır. Bunun yerine **mutlaka antibiyotik süpresyonu** ile **yakın takip** yapılmalıdır. Cerrahi tedavi genellikle durum kötüleşiyorsa ve 1-2 yaş arasında yapılmalıdır.

Reflüksif megaüreterde eğer neden primer reflü ise, tedavi bildiğimiz standart reflü tedavisidir. Yüksek dereceli reflü ve ciddi dilatasyon olsa bile, yaşamın ilk yıllarında antibiyotik profilaksisi ve gözlem ilk seçenek değildir. **Cerrahi, sadece yaşamın daha ileri yıllarında, dirençli yüksek dereceli reflü ile karakterize, tekrar eden piyelonefrit atakları olan ve medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda uygulanmalıdır.** İlk bir yılın içinde yapılan ureteroneostostominin komplikasyonu yüksektir. Kutanoz ureterostomi veya vezikostomi gereken cerrahi müdahaleyi yapana kadar cerraha zaman kazandırabilir. Sekonder reflüksif megaüreter de mesane içi basıncını arttırarak reflüye zemin hazırlayan nedenin tedavisi ilk planda düşünülmelidir. Örneğin posterior uretral valv ve reflüsü olan bir çocukta valv ablasyonu ve doğru mesane yönetimi reflünün hızlı bir şekilde düzelmesini sağlayacaktır. Ya da nörojenik mesane gibi bir durum söz konusu ise buna yönelik olarak antikolinergik tedavi ve temiz aralıklı kateterizasyon mesane içi basıncını düşürüp alt üriner sistem obstrüksiyonunu gidererek reflüyü iyileştirebilir.

Non-obstrüktif non-reflüksif tip megaüreterlerde genellikle antibiyotik süpresyonu ile takip edilir. Cerrahi bir girişim genellikle gerekmez.

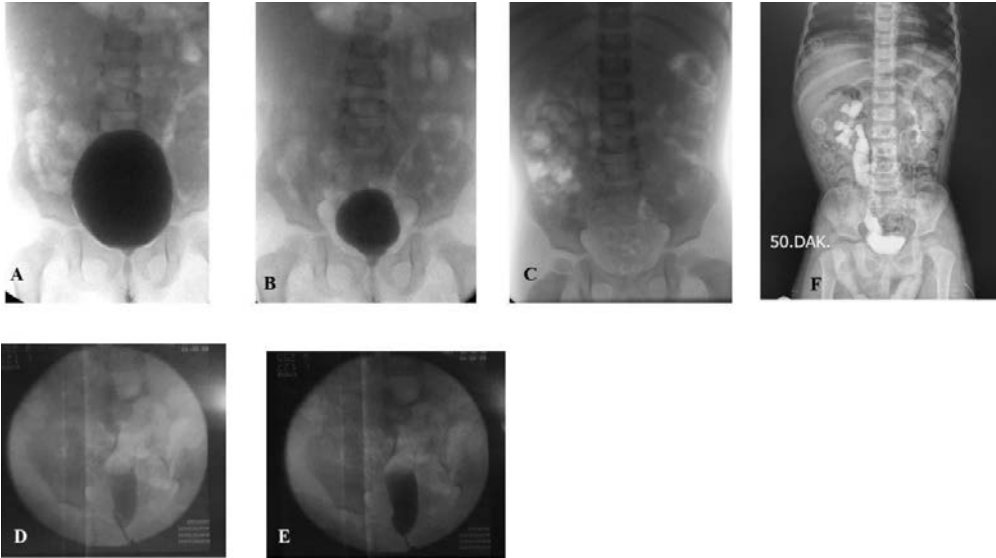
Konservatif ve cerrahi girişim için belirlenen bu kriterler için aslında prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Primer megaüreter olgularında spontan olarak düzelleme 2017 EAU kılavuzunda % 85 olarak belirtilmiştir. **Üriner sistem enfeksiyonu olmadıkça, split renal fonksiyonlarda bozulma olmadıkça ve anlamlı bir obstrüksiyon**

yon gelişmedikçe cerrahi tedaviyi önerilmemektedir. Kılavuzda **yeterli üreteral drenajın olduğu gösterildiği takdirde yaşamın ilk yılında düşük doz profilaktik antibiyotik kullanımının en iyi seçim olduğu vurgulanmaktadır.** Ancak, bu tedavi rejiminin faydasını değerlendiren mevcut prospektif randomize çalışmaların henüz mevcut olmadığı da bildirilmiştir. Cerrahi tedavinin sıklıkla daha çok üreter çapı 10-15 mm' den büyük olan, renal fonksiyonlarda düşüş yaşanan, hidroüretonefroz derecesi artan ve semptomatik idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda bir gereksinim olduğu vurgulanmıştır. Cerrahi tedavide temel hedefler üreteri devaskularize etmeden king yapan yerleri düzleştirmek, üreteri yeterli çapa ulaşana kadar daraltmak (tapping-plikasyon) ve anti-reflü mekanizmaları göz önünde bulundurarak intravezikal veya ekstravezikal ya da her iki yöntemlerin kombinasyonu ile mesane içine almaktır. Bazı merkezlerle cerrahi tedaviye alternatif olarak

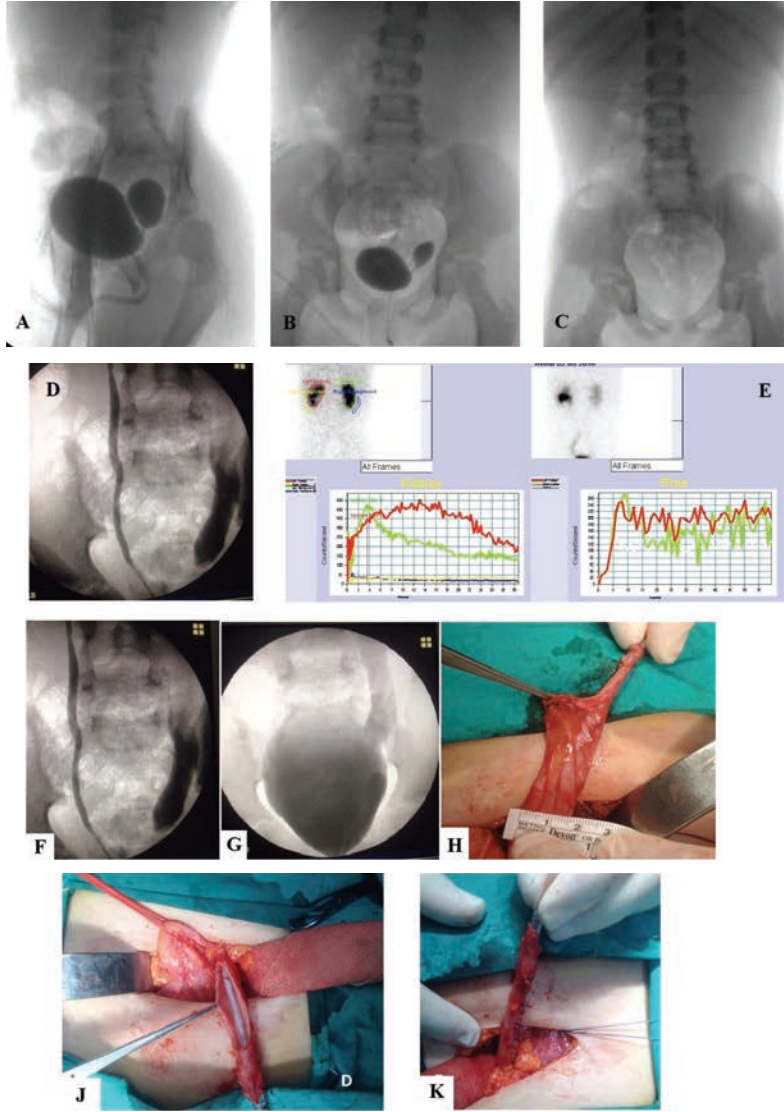
J stent ile takip yapılabilmektedir. Fakat halen bu konu hakkında kılavuza giren prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır.

9. Olgu sunumları

2,5 yaş kız çocuk, sağ megaüreter nedeni ile süpresyon antibiyotik tedavisi takip edilmekte iken, ateşli üriner sistem enfeksiyonları olması üzerine 2 yaşında sağ üretere j stent takılarak takip edildi. Fakat takiplerinde tekrarlayan dirençli üriner sistem enfeksiyonları olması üzerine 2,5 yaşında ureteroneosistostomi (politano leadbetter) operasyonu uygulandı. A, B ve C' de VSUG' nin dolmuş, işeme fazı ve işeme sonrası görüntüleri gösterilmiştir. D ve E' de retrograd ureteropyelografi ile obstrükte megaüreter gösterilmiştir. F' de operasyon öncesi çekilen IVP tetkikinin görüntüsü verilmiştir.



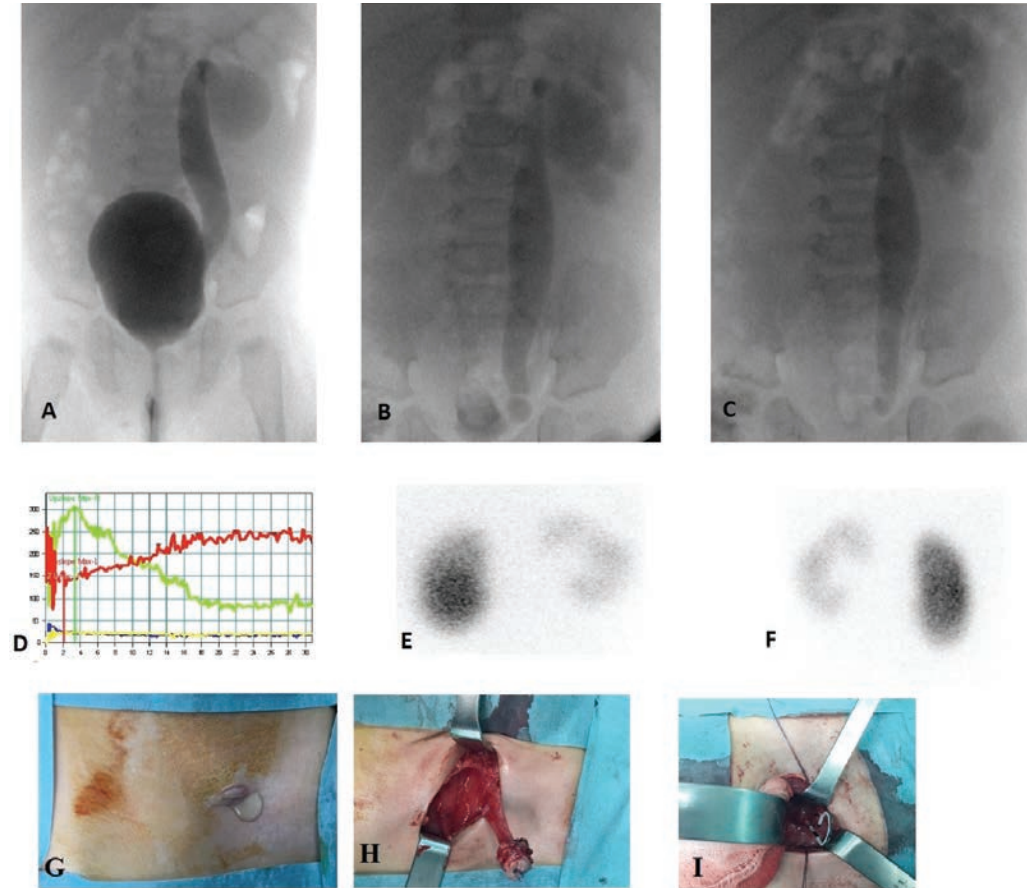
Olgu 1. Primer obstrükte megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)



Olgu 2. Primer obstrüktif megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

11 yaş erkek hasta, sol obstrüktif megaüreter nedeni ile takip edildi. Karın ağrısı şikâyeti ile başvurması üzerine yapılan USG de üreter dilatasyonu ve mesane divertikülü saptandı. Yapılan VSUG' de solda divertikül gözlenirken reflü gözlenmedi (A, B ve C). Retrograd üreteropyelografi tetkikinde sol üreteral dilatasyonu ve obstrüktif mega üreter, net bir şekilde ortaya kondu (D). DMSA tetkikinde sol böbrek parankim

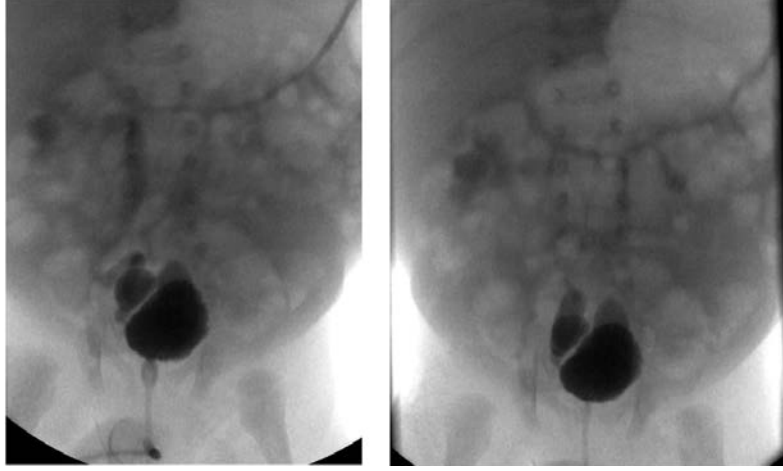
fonksiyonu % 41 olarak ölçüldü. DTPA' nın parsiyel obstrüksiyon ile uyumlu olduğu gözlemlendi (kırmızı çizgi sol böbreği gösteriyor). Klinik olarak rahat olmayan ve dirençli idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastada cerrahi planlandı. Sol üreter intravezikal olarak çıkarıldıktan sonra, üreter 14 F melaton kateter üzerinden daraltıldı (tapering) ve Politano-Leadbetter tekniği ile üretero-neosistostomi yapıldı (H, J, K).



Olgu 3. Obstrüktif ve reflüksif megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

Bir yaşında kız çocuk ultrasonda sol üreter ve pelviste dilatasyon tespit edilmesi üzerine VSUG çekildi. Solda megaüreter ve reflü gözlemlendi (A), VSUG' nin içeme fazı sonrası üreterde kalan kontrast madde ve ani kesilen bir üreter alt uç görüldü (B ve C). Obstrüksiyonu ortaya koymak için yapılan DTPA incelemesinde, sol böbrek boşalma zamanının gecikmiş olduğu görüldü (D- kırmızı sol böbreği gösterildi). DMSA tetkikinde sol böbrek parankim fonksiyonunun azalmış (%30) olduğu görüldü (Anterior ve posterior görüntüler E ve F).

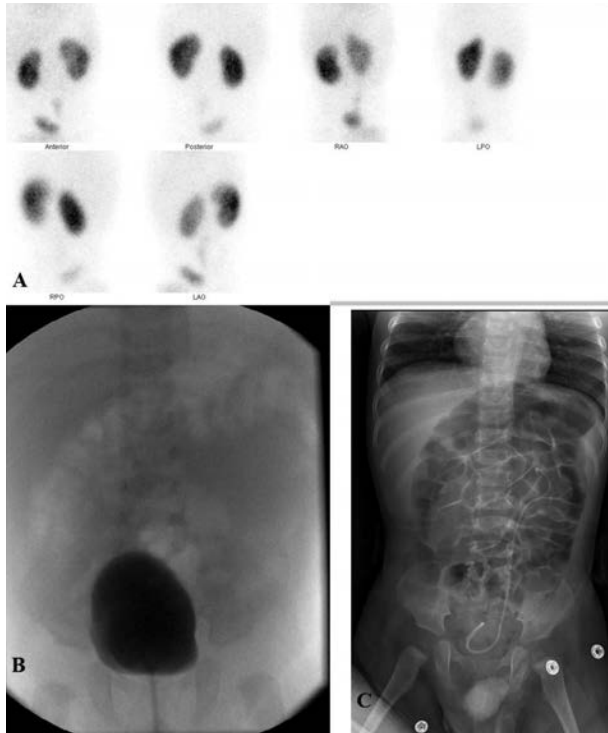
Antibiyotik süpresyonuna rağmen ateşli ve dirençli üriner sistem enfeksiyonları olan ve bir kaç kez hastanede tedavi verilen olguya, 7 aylık iken sol kutanöz üreterostomi açıldı (G). Şikâyetleri daha sonra kaybolan hastaya, 2 yaşında kalıcı düzeltme operasyonu yapılmasına karar verildi. Kutanöz üreterostomi kapatıldı ve üreter anti reflü mekanizmasına uygun şekilde 10 F nelaton üzerinden daraltılarak Politano-Leadbetter operasyonu yapıldı (H, I).



Olgu 4. Reflüksif megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

Bilateral hidroüreteronefroz tespit edilen 3 aylık erkek çocuğun VSUG' de bilateral megaüreterler

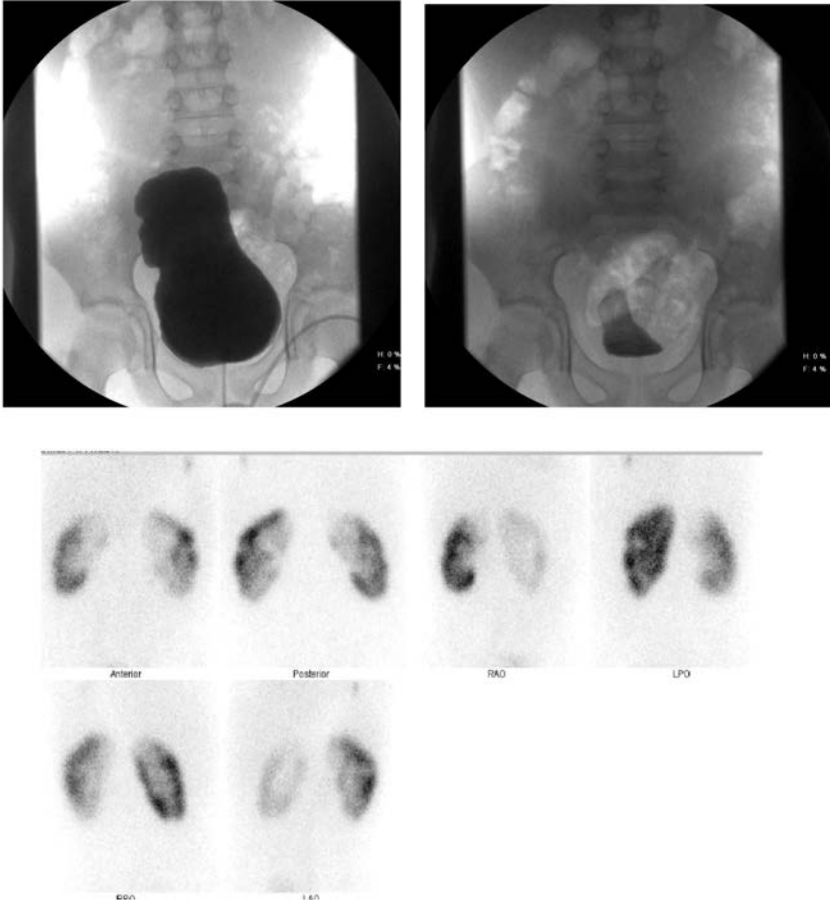
ve reflü dikkati çekmekte. Antibiyotik profilaksisi başlanan çocuk sıkıntısız takip ediliyor.



Olgu 5. Primer obstrüktif megaüreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

13 aylık erkek çocuk, yenidoğan döneminde ürosepsis gelişmesi üzerine yatırılarak takip edildi. Ultrasonda sol hidroüreteronefroz saptanması üzerine VSUG çekildi. Reflü görülmedi (B). Sepsis

tedavisi sonrası devam eden süreçte antibiyotik profilaksisi başlanan hastanın dirençli üremeleri olması üzerine j stent takılarak takibe alındı (C).



Olgu 6. Sekonder obstrüktif mega üreter (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

10 yaş erkek hasta Hinmann sendromu ile takip ediliyor. Hinman sendromu, çocukluk çağına başlayan, nörolojik bozukluğa bağlı olmayan, kazanılmış işeme fonksiyon bozukluğu olarak adlandırılır. Bozukluk işeme sırasında detrüsr ve eksternal sfinkterin uyumlu çalışmaması ile ortaya çıkar. Bu şekilde gelişen alt üriner sistem obstrüksiyonu, mesane kasında yapısal değişikliklere, işeme sonrası rezidüel idrar oluşmasına, tekrarlayan üriner enfeksiyona, vezikoureteral reflü gelişmesine, üst üriner sistemde dilatasyona yol açabilir. Olgumuzda Hinmann sendromu tanısı ultrason-

da bilateral böbrek ve üreterlerde dilatasyonun araştırılması sonrasında konuldu. Yapılan işeme sistoüretrografisinde reflü gözlenmedi. Mesane kapasitesinin 840 ml olduğu görüldü. Üroflow tetkiklerinde işeme sonrası anlamlı rezüdü idrar kaldığı gözlemlendi. Kreatin değerleri normal seyreden hastanın takip eden süreçte 2,5 mg/dL'ye yükselmesi üzerine, 10 gün sondalı takip edildi. Kontrol kreatin değeri 1.6 mg/dL' gelen hastada infravezikal obstrüksiyon düşünüldü. Günde 4 defa temiz aralıklı kateterizasyon başlanan hastanın üretral kateteri çıkarıldı.

ÜRETEROSEL

Üreterosel üreterin mesane içinde kalan submukozal kısmının kistik dilatasyonu ile karakterize yapısal bir anomalidir. Kızlarda 4 ile 7 kat daha sık görülmele beraber, 1/4000 oranında karşılaşılmaktadır. Olguların %80'i çift toplayıcı sistem ve ektopik üreter ile ilişkili iken %20 oranında tek bir sistemle mesaneye açılan üreterde gözlemlenebilir. Olguların %10'u bilateralidir. Tek sistemde oluşan üreterosel o böbreği ilgilendirirken çift toplayıcı sistem ile birlikte görülen üreterosel, üst polü ilgilendirir ve mesaneye açılan orifis daha aşağı yerleşimlidir. Yapılan fare çalışmaları üreteral tomurcuğun mezonefrik kanaldan ayrılması sırasındaki maturasyon hatasından kaynaklanabileceği üzerinde durulmuştur.

1. Sınıflandırma

Üreterosel için çok çeşitli sınıflama sistemleri yapılmış olsa da klinik pratikte en kullanışlı olanı **intravezikal ve ektravezikal üreterosel** şeklinde yapılan sınıflamadır. **Intravezikal veya ortotopik üreterosel**, tamamıyla mesane içinde ve mesane boynunun proksimalindedir. Bu durum basit üreterosel olarak da adlandırılır ve üreterosellerin

%15'i bu gruptadır. Tek bir toplayıcı sistem ile ilişkilidir. Üst üriner sistemde dilatasyon yok veya minimaldir. Genellikle geç çocukluk çağı veya erişkin dönemde tanı alan üreterosel tipidir. Nadir de olsa tek toplayıcı sistemi ilgilendirdiği için kistik renal displasi ile de karşımıza çıkabilir (Resim 1).

Ektravezikal veya ektopik üreterosel mesane boynu veya üretraya uzanan üreteroseli tarif etmektedir ve en sık formudur (%80). Volümlü yüksek olabilir ve bu nedenle üretradan dışarı sarkabilir. Bu durum çeko-üreterosel olarak da adlandırılır. Bu durum işeme ile üretra içine sarkan intravezikal üreteroselden ayırt edilmelidir. Sıkı bir duvar gerilimi olan volümlü üreterosel, üzerindeki alt pole açılan üreteri kaldırarak, alt polü reflüsüne veya alt polü drene eden üreterde obstrüktif megaüretere neden olabilir. Olguların % 50'sinde diğer tarafta renal duplikasyon görülebilir. Büyük volümlü üreteroseller nadiren de olsa karşı tarafta üst üriner sistemde reflüye veya obstrüksiyona neden olabilir.

2. Tanı

Üreterosel antenatal dönemde yapılan ultrason tetkikleri ile tanı alabilir. Fakat üreteroseli direkt olarak saptamak çoğu zaman zordur fakat çift



Resim 1. İleri yaşlarda asemptomatik olarak saptanan üreteroselin ultrason görüntüsü (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

toplayıcı sistemlerde ektopik üreterosele ikincil gelişen üst pol genişlemesi, ultrasonda daha kolay fark edilebilir. Bazen bu genişleme o kadar fazladır ki, parankimi incelmış üst pol kaliksleri ultrasonda radyolog tarafından üst pol kisti olarak raporlanır. Bu nedenle üst pol kisti olarak yorumlanan durumlar aksi ispat edilinceye kadar üst pol hidronefrozu olarak değerlendirilmelidir.

Üreteresel mutlaka tam dolu olmayan bir mesanede değerlendirilmelidir. Çünkü bazı büyük üreteroseller tüm mesaneyi doldurarak mesaneyi maskeleyebilir. Üreteroselden şüphelendiren olgularda böbrek kutupları ve mesane daha dikkatli değerlendirilmelidir. Aynı taraf alt poldeki veya karşı taraftaki dilatasyon genelde reflünün bir göstergesi iken, bazen üreteroselin yaptığı obstrüksiyona ikincil de gelişebilir. Eğer tek sistem üreteresel varsa bunu obstrüktif megaüreterden ayırt etmek zor olabilir. Eğer mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturan bir üreteresel ise, bilateral üreteronefroz tespit edilebilir.

Üst polün ne ölçüde etkilendiğini ortaya koymada en iyi seçim renal kortikal sintigrafi (DMSA)'dir. MR ürografi üst pol ve alt pol morfolojisi ile karşı böbreğin durumu hakkında bilgi verir. Aynı taraf böbreğe % 50, karşı taraf böbreğe ise % 20 oranında reflü insidansı olması nedeniyle, EAU 2017 pediatri kılavuzu mutlaka VSUG çekilmesi gerektiğini belirtmektedir. Arada kalınan vakalarda üreteresel ve ektopik ureter ayrımı için tanıyı

kesinleştirmek adına sistoüretroskopi yapılabileceği yine kılavuzda vurgulanmıştır.

3. Tedavi

Tedavi modaliteleri konservatif takip, endoskopik dekompresyon (laser, soğuk bıçak, transvers kesi), parsiyel nefrektomi, üreteroneosistostomi veya komplet primer rekonrüksiyon olarak sıralanabilir. Hangi yaklaşımın en uygun olduğu halen tartışma konusudur. Tedavi şeklini belirlemede aşağıda sıralanan faktörleri göz önünde bulundurmak gerekir.

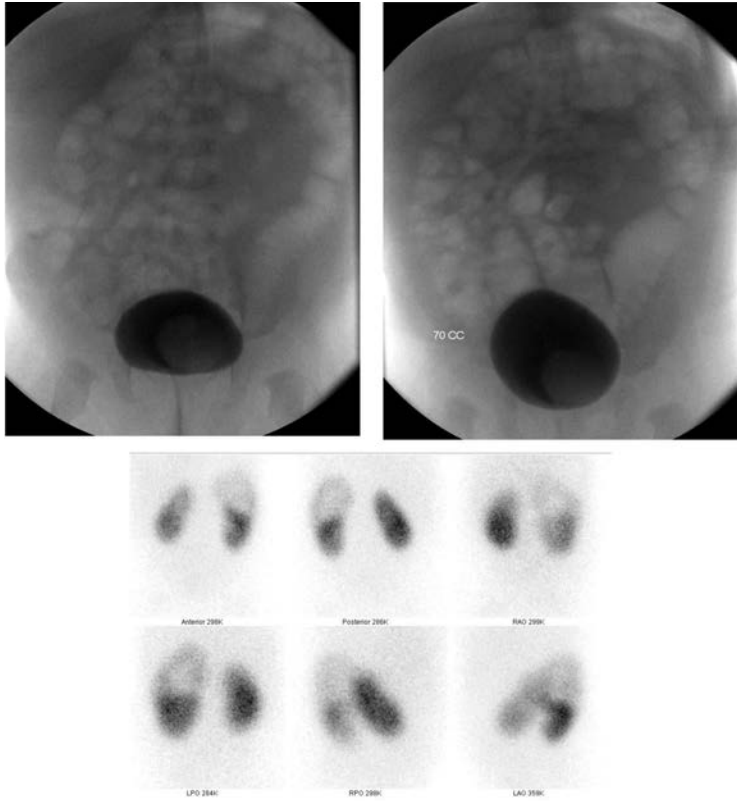
- Hastanın klinik durumuna (ürosepsis vs.)
- Hastanın yaşı
- Üst pol fonksiyonu
- Reflü varlığı
- Aynı taraf veya karşı tarafta ureterinde obstrüksiyon olup olmadığı
- Mesane boynu obstrüksiyonu yapıp yapmadığı,
- Üreteroselin intravezikal veya ektopik olup olmadığı
- Ailenin ve cerrahın tercihi

Tanı araçları arasında ultrason, radyonükleid çalışmalar (DMSA, DTPA, MAG-3), VSUG, MR ürografi, sistoskopi yer almaktadır. **Eğer ultrason ile üreteresel tanısı konulursa, işeme sistoüretrografisi çekilene kadar profilaktik antibiyotik tedavisi gereklidir.** Febril bir enfeksiyon yada



mesane boynu obstrüksiyonu varlığında hemen endoskopik insizyon veya punktuasyon ile üreteroselin drenajı sağlanmalıdır. Klinik olarak asemptomatik olan hastalarda, alt pol üreterinde veya mesane çıkımında obstrüksiyon yapmadığı ve üst polün az fonksiyon gördüğü ya da hiç fonksiyon görmediği durumlarda bir tedavi modalitesi belirlenene kadar profilaktik antibiyotik tedavisine devam edilmelidir. Mesane çıkım obstrüksiyonu, ciddi hidroüretonefroz ya da yüksek dereceli VUR (3 üzeri) varlığı yoksa konservatif tedaviye devam edilebilir. Eğer üreterosele yapılan drenaj etkin ise ve reflü yoksa yine konservatif olarak takip

edilebilir. İntravezikal üreterosel olan olgular endoskopik insizyon sonrası daha iyi seyirlidir. Ekstravezikal üreterosel olgularında ikincil bir cerrahi gereksinim daha fazladır. Eğer dekompresyon etkin değilse, önemli derecede VUR varsa, aynı taraf ya da karşı taraf üreterinde obstrüksiyon oluşturuyorsa, mesane boynu obstrüksiyonu yapıyorsa ikinci bir cerrahi girişim gerekmektedir. Yapılacak cerrahi prosedür üst pol hemi nefrektomisinden tek taraflı alt üriner sistem rekonstrüksiyonuna kadar değişebilir. 2017 EAU kılavuzu çift toplayıcı sistem ve üreterosel olgularındaki cerrahi algoritmayı ilk 3-6 ay için Şekil 1'deki şekilde özetlemiştir.



Olgu 1. 6 aylık kız çocuk, doğumdan sonra idrar yolu enfeksiyonu araştırılırken yapılan ultrasonda sol böbrek üst pol yapılarının ektazik ve üreterinin dilate olması nedeni ile VSUG çekildi. Mesane sol yan duvarını dolun defekti şeklinde dolduran (kobra başı görünümü) üreterosel görüldü. Hidroüretonefroz bulunan ve semptomatik olan hastaya endoskopik lazer punktuasyon tedavisi uygulandı. Çift toplayıcı sistem olduğu endoskopi ile konfirme edildi. Üstte VSUG görüntüleri altta ise DMSA tetkiki görülmektedir. DMSA da üst pol fonksiyonunun negatif etkilendiği dikkat çekmektedir. (Erciyes Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Çocuk Üroloji Arşivinden)

Referanslar

1. Hodges SJ, Werle D, McLorie G, Atala A. Megaureter. *TheScientificWorldJournal*. 2010;10:603-12.
2. Caulk JR. Surgery of the Ectopic Kidney. *Annals of surgery*. 1923;78(1):65-74.
3. Shokeir AA, Nijman RJ. Primary megaureter: current trends in diagnosis and treatment. *BJU international*. 2000;86(7):861-8.
4. Manzoni C. Megaureter. *Rays*. 2002;27(2):83-5.
5. Wilcox D, Mouriquand P. Management of megaureter in children. *European urology*. 1998;34(1):73-8.
6. Friedrich U, Schreiber D, Gottschalk E, Dietz W. [Ultrastructure of the distal ureter in congenital malformations in childhood]. *Zeitschrift für Kinderchirurgie : organ der Deutschen, der Schweizerischen und der Österreichischen Gesellschaft für Kinderchirurgie = Surgery in infancy and childhood*. 1987;42(2):94-102.
7. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. *The Journal of urology*. 1976;116(6):725-30.
8. MacKinnon KJ. Primary megaureter. *Birth defects original article series*. 1977;13(5):15-6.
9. Berrocal T, Lopez-Pereira P, Arjonilla A, Gutierrez J. Anomalies of the distal ureter, bladder, and urethra in children: embryologic, radiologic, and pathologic features. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2002;22(5):1139-64.
10. Weiss RM, Lytton B. Vesicoureteral reflux and distal ureteral obstruction. *The Journal of urology*. 1974;111(2):245-9.
11. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences*; 2011.
12. Tekgül S, Dogan H.S, Kocvara R, et al. *Paediatric urology. EAU Guidelines*. 2017.

Üretero Pelvik Bileşke Darlığı

80

Onur TELLİ

Giriş

Üriner obstrüksiyon ya da obstrüktif üropati; normal idrar akımının engellenmesi ile ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüne verilen bir tanımlamadır. Obstrüksiyon derecesi ve süresinin uzaması böbrekte doku destrüksiyonunu hızlandırır. Üriner sistemdeki her dilatasyon obstrüksiyon ve hidronefroz anlamına gelmemektedir. Pediatrik üroloji pratiğinde karşılaşılan hasta genellikle antenatal dönemde radyolojik tanı almış ve semptomsuz olarak karşımıza gelmektedir. Antenatal hidronefroza yaklaşımdaki temel prensipler; erken tanının avantajından yararlanmak, gerçekten cerrahi gerektiren böbrek için zararlı obstrüksiyonu olan olgularda müdahale için geç kalmamak ancak diğer taraftan sorunsuz seyredebilecek olguları ayırıp gereksiz cerrahi müdahaleden kaçınmaktır.

Obstrüktif üropati çocuk ve adolesanda böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Patofizyolojisinde; renin-anjiyotensin, prostaglandinler, kininler, endotelin ve nitrik oksit gibi vazoaaktif maddelerin aracılık ettiği iskemik yaralanmaya bağlı olduğu söylenebilir. Distal tübülide görülen obstrüksiyon apoptozis olaylarını başlatır (1). Üriner sistemde obstrüksiyon çocuklarda genellikle doğumsal nedenlere bağlı olup, günümüzde çoğu prenatal

dönemde tanınabilmektedir. Renal parankim hasarı söz konusu olmadığında, hidronefrozlar takip edilmekte ve birçoğu ilk yaşlarda spontane gerilemektedir. Tanıda ayrıntılı bir ultrason ve dinamik böbrek sintigrafisi kullanılmaktadır. Hidronefrozda ilerleme ve/veya renal fonksiyonda azalma en önemli iki cerrahi tedavi endikasyonudur.

UP Bileşke Darlığı

Üreterin konjenital anomalilerinin en sık nedenleri arasında yer alan üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD), ilerleyen hidronefroz ve böbrek fonksiyonlarında kayba neden olabilen bir hastalıktır. UPBD neticesinde renal pelvis volümünde artış, renal kalikslerde deformite ve renal parankimde incelmeye sonuçlanan bir tablo ile karşılaşılmaktadır. Böbrek pelvisinden üretere idrar geçişini kısıtlayan UPBD, infantlarda görülen hidronefroza en sık sebep olan konjenital anomalidir (2). UPBD rapor edilen insidansı, rutin antenatal ultrasonla takip edilen 500 canlı doğumda 1 olarak rapor edilmiştir (3). Yenidoğan dönemi dışında, daha düşük oranda olmak üzere çocukluk ve ergenlik döneminde de görülebilir. Erkeklerde kızlara göre daha sık rastlanmakta ve sol böbrekte sağa oranla daha sık görülmektedir. Her iki böbrekte UPBD darlığı, vakaların %10-40'ında bildirilmiştir (4).

Etiyoloji

UPBD darlığının kesin nedeni bilinmemekle birlikte embriyolojik, anatomik, fonksiyonel ve histolojik açıdan bozukluklar mevcuttur. Patofizyolojide gelişimsel duraksamadan ya da inkomplet üreter rekanalizasyonundan kaynaklandığı sanılmaktadır. UPBD genellikle proksimal üreterin intrinsek stenozuna bağlı olmakla beraber, daha az sıklıkla ekstrinsek ve sekonder nedenlere bağlı olmak üzere 3 grupta incelenir. İntrinsek darlık, Üreterdeki dar segmentin neden olduğu obstruksiyon sonucu gelişir. Üreteropelvik bileşkedeki 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 (5). Ekstrensik nedenler arasında valvüler mukozal katlantılar, persistan fetal kıvrımlar ve üst üreter polipleri yer almaktadır. Dış nedenlere bağlı bu obstruksiyon, alt polü drene eden aberran veya aksesuar damar yapısının olması ya da erken dallanma yapması sonucunda gelişir. Bu damarlar UPBD'nin veya proksimal üreterin önünden geçerek mekanik obstruksiyona yol açar. Bu vasküler kompresyona bağlı gelişen obstruksiyonlar olguların %15-%52'sinde görülür. Ek olarak proksimal üreterin renal pelvis'e fazla açılarak girmesi sonucu (yüksek ve oblik şekilde) gelişen enflematuvar süreçle UPBD'de yapışıklığa yol açabilen darlıklar meydana gelebilir.

Sekonder UPBD darlıkları

UPBD darlığı bazen vezikoüreteral reflüye (VUR) sekonder olarak da görülmektedir. Olguların %10-15'inde UPBD darlığı ile VUR bir arada bulunur. Reflüye sekonder gelişen UPBD darlıkları, ileri derecedeki VUR nedeniyle üreterin tortuoze hale gelmesi ve UPBD'de obstrüksiyona yol açan bir katlantı oluşması nedeniyle meydana gelmektedir. Bunun dışında taş, benign veya malign tümörler, kistler, enfeksiyon yada operasyonlara sekonder skar dokusu nedeniyle de UPBD darlığı gelişebilir.

Klinik Prezantasyon

Fetal ve neonatal — Prenatal ultrasonografinin yaygınlaşmasıyla beraber, çoğu UPBD antenatal hidronefrozun postnatal değerlendirilmesinde tanı almaktadır. Fetal Üroloji Derneği'nin (SFU) pelvik dilatasyon derecesi ve görüntülenen kaliks sayısı ve parankimal atrofi durumuna göre geliştirdiği antenatal hidronefroz derecelendirme sistemine göre, UPBD sınıflandırılmaktadır. Antenatal görüntülemenin yoksunluğunda yenidoğanlar, obstrükte genişlemiş böbrek sebebiyle palpabl abdominal kitle ile tanı alabilir. Üriner sistem enfeksiyonu, sepsis veya hematüri nedeniyle başvurular sonrasında da UPBD darlığı tanısı konulmaktadır.

Büyük Çocuk — Daha büyük çocuklar ise flank bölgede veya batin üst bölgesinde kolik tarzda ağrı, bulantı ve kusma ile başvurabilir. Diğer taraftan yalnızca siklik kusma ile başvuran çocukta intermittant UPBD darlığı düşünülebilir.

UPBD darlığıyla birlikte sıklıkla konjenital renal malformasyonlar görülür. Diğer böbrekte UPBD darlığı en sık görülen anomalidir ve olguların %10-40'da görülür. Bunun dışında sıklıkla görülen anomaliler ise renal displazi ve multistik böbrektir. UPBD darlığı duplike toplayıcı sistemin ya da atnalı böbreğin ya da ektopik böbreğin alt segmentinde ve nadiren de olsa üst segmentinde de olabilir (6).

Tanı

Ultrasonografi: Günümüzde prenatal ultrasonografinin (USG) yaygınlaşması yeni doğanlarda UPBD darlığının erken tanınmasına olanak sağlamıştır. Dolayısıyla hastaların büyük bir çoğunluğuyla (%60-70) antenatal dönemde karşılaşılmaktadır. Fetal üriner sistemin ultrasonografik olarak en uygun değerlendirildiği zaman 28. haftadır. Postnatal ilk değerlendirme ise rölatif oligürinin düzelmesinin ardından yaşamın ilk 7-10. günlerinde yapılması uygundur. Genellikle prenatal USG'de 10 mm'nin üzerinde ölçülen ön-arka renal pelvis A-P çapı anlamlı kabul edilmektedir. 15 mm üzerinde ise takipte cerrahi müdahale ih-

tiyacı olabileceğini gösterir. Fakat USG tek başına kesin tanı aracı değildir. Özellikle yenidoğan döneminde, doğum sonrası hidronefrozun geçici olarak kaybolması ya da hidrasyon veya mesane doluluğuyla dalgalanma göstermesi mümkündür. Bu nedenle USG'nin tanısız doğruluğunu artırmak için renal parankim-pelvikalisyel bölge oran ölçülmeli, konvansiyonel diüretik renogram ile karşılaştırılmalıdır (7).

Voiding Sistoüretrografi (VCUG): Postnatal 7-10. günlerde ve birinci ayda yapılan USG'lerde hidronefrozun sebat ettiği çocuklarda VUR'un ekarte edilmesi için VCUG endikasyonları; bilateral yüksek dereceli hidronefroz, hidronefroz olan duplike böbrek, üreterosel, ureter dilatasyonu ve anormal mesane durumlarıdır. %10 UPBD hastanın karşı taraf böbreğinde düşük gradeli VUR görülmektedir. Ek olarak, VCUG ile posterior üretral valv gibi patolojilerde uretra açıklığını değerlendirilebilmektedir. VUR tanısı, beraberindeki UPBD hastalarında ciddi enfeksiyonlar açısından risk doğurmaktadır.

Diüretik Renografi: Technetium-99m-mercaptoacetiltriğlisin (Tc-99m MAG3), renal korteks tarafından emilimi, glomerüler bazal membrandan renal tübüllere filtre edilmesi, renal pelvis ve toplatıcı sisteme sekrete edilmesi ile en sık kullanılan radyoizotoptur. 2 yaş altındaki çocuklarda renal pelvis esnekliğinin yüksek olması ve diürez sırasında genişleme özelliğinin olması nedeniyle değerlendirmede yanıltıcı olabilir. Sintigrafik testleri etkileyen faktörler hidrasyon durumu, renal pelvis volümü, böbrek fonksiyonu, hasta pozisyonu, mesane doluluğudur. Böbreklerin fonksiyon yüzdesini ölçmek için enjeksiyon sonrası 1-3 dk arasında renal parankimal aktivite değerlendirilir. Diüretik enjeksiyonu için kesin doğru zaman olmamakla birlikte pelviste maksimum aktivitenin toplandığı anda (F+20 protokolü) furosemid enjeksiyonu yapılır. Separe böbrek fonksiyonlarının %40'ında altında olması veya takiplerde fonksiyonda %10'dan fazla azalma olması da cerrahi onarıma ihtiyaç olduğunu gösterir (7).

Bilgisayarlı Tomografi: Semptomatik hastalarda özellikle akut karın ağrısı ile başvuran alternatif olarak kullanılmaktadır. UPBD hastalarında, tipik olarak dilate olmayan ureterle birlikte hidronefroz görülmektedir. Rutin kullanımda radyasyon mazuriyeti nedeniyle bilgisayarlı tomografinin yeri yoktur (8).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: USG ve sintigrafik yöntemler sonucunda kesin tanıya ulaşmakta güçlük çekildiği durumlarda manyetik rezonans görüntüleme son dönemde tanı amaçlı kullanılan alternatif yöntemlerden biridir. MR ürografi detaylı anatomi ve obstrüksiyonun uptake ve ekskresyon fonksiyonu hakkında bilgi verir. Küçük çocuklarda ve infantlarda genel anestezi/sedasyon gerektirmesi ve maliyeti dezavantajlıdır (9).

Tedavi

UPBD optimal tedavi planlamasında kanıt oluşturacak randomize çalışmalar bulunmamakla birlikte, güncel tedavi gözlemsel çalışmalar ve deneyimlere dayanmaktadır. UPBD ayırıcı tanısı; VUR, transient hidronefroz, fonksiyonel hydronephrosis ve diğer ürolojik anomalilerden (posterior üretral valv, konjenital megaüreter, üreterosel ve multistikistik displastik böbrek) görüntüleme yöntemleri yardımıyla (diüretik renogram, seri ultrasonografiler ve VCUG) yapılmaktadır.

Gözlem: Prenatal USG ile saptanmış, belirgin hidronefrozun olmadığı, parsiyel UPBD darlığı ve tek taraflı hidronefroz varlığında, renal parankimin iyi olduğu infantlarda başlangıçta takip en uygun yaklaşımdır. UPBD hastalarında takip seçeneğini kullanan uzmanlar için en önemli kriter, diüretik renogramda etkilenen böbrekteki boşalma süresinin uzamasına rağmen separe böbrek fonksiyonunun %40'tan fazla olmasıdır. Bu değer üretero-pelvik bileşkedeki daralmanın renal fonksiyonları etkilemediğini göstermektedir.

Bu hastalar, hidronefroz değişikliği göstermesi açısından seri renal USG ile takip edilebilir. Renal USG'de hidronefroz derecesinde artma

görülürse diüretik renogramla böbrek fonksiyonlarında değişiklik teyit edilmelidir. Diüretik renogramlarda renal fonksiyonların bozulması (<%40), renal fonksiyonda %10'dan fazla kayıp olması durumunda cerrahi önerilmektedir (8). Ayrıca ağrı, üriner sistem enfeksiyonu gibi semptomatik olgularda ve taş oluşumu durumunda cerrahi müdahale gerekmektedir.

Cerrahi: UPBD darlığı tedavisinde altın standart yöntem Anderson ve Hynes tarafından ilk kez uygulanan Dismembered pyeloplasti'dir (10).

Cerrahi tedavi sonrasında ise, %90-95 olguda (yenidoğanlar dahil) obstrüksiyonun rezolüsyonu ile sonuçlanmaktadır. [11,12]. Açık cerrahi sonrası 4-6. haftalarda, USG kontrolü önerilmektedir (8). Laparoskopik ve robot yardımcı pyeloplastiler birkaç merkezde kısa dönem başarılı sonuçları rapor edilmiştir (13-14). Alternatif cerrahi teknikleri olarak, perkütan ve retrograd endopiyelotomi yöntemleri erişkinlerde kullanılmıştır. Fakat çocuklardaki deneyim kısıtlıdır (15).

Kaynaklar

1. Şimşek F, Tınay İ. Çocuklarda Üreteropelvik Bileşke Obstrüksiyonları, Çocuk Ürolojisi, 8.bölüm. Temel Üroloji 4. baskı. Editörler: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011:346-350.
2. Koff SA, Mutabagani KH. Anomalies of the kidney. In: Adult and Pediatric Urology, 4th ed, Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002. p.2129..
3. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. J Reprod Med 2002; 47:27.
4. Duong HP, Piepsz A, Collier F, et al. Predicting the clinical outcome of antenatally detected unilateral pelviureteric junction stenosis. Urology 2013; 82:691.
5. Lam JS, Breda A, Schulam PG. Ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 2007;177:1652-8.
6. Cascio S, Sweeney B, Granata C, et al. Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction in children with horseshoe kidney: treatment and outcome. J Urol 2002; 167:2566.
7. Tekgul S, Dogan HS, Kocvara R, et al. Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/21-Paediatric-Urology_2017_web.pdf Giriş Tarihi: 1 Mayıs 2017
8. https://www.uptodate.com/contents/congenital-ureteropelvic-junction-obstruction?source=search_result&search=congenital%20ureteropelvic%20obstruction&selectedTitle=1~27 Giriş Tarihi: 1 Mayıs 2017
9. McMann LP, Kirsch AJ, Scherz HC, Smith EA, Jones RA, Shehata BM, Kozielski R, Grattan-Smith JD. Magnetic resonance urography in the evaluation of prenatally diagnosed hydronephrosis and renal dysgenesis. J Urol. 2006; 176: 1786-92.
10. González R, Schimke CM. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. Pediatr Clin North Am 2001; 48:1505.
11. Ragan DC, Casale AJ, Rink RC, et al. Genitourinary anomalies in the CHARGE association. J Urol 1999; 161:622.
12. McMann LP, Kirsch AJ, Scherz HC, et al. Magnetic resonance urography in the evaluation of prenatally diagnosed hydronephrosis and renal dysgenesis. J Urol 2006; 176:1786.
13. Blanc T, Muller C, Abdoul H, et al. Retroperitoneal laparoscopic pyeloplasty in children: long-term outcome and critical analysis of 10-year experience in a teaching center. Eur Urol 2013; 63:565.
14. Varda BK, Johnson EK, Clark C, et al. National trends of perioperative outcomes and costs for open, laparoscopic and robotic pediatric pyeloplasty. J Urol 2014; 191:1090.
15. Tan HL, Najmaldin A, Webb DR. Endopielotomi for pelvi-ureteric junction obstruction in children. Eur Urol 1993; 24:84.

Renal Anamoliler /Üreter ve Toplayıcı Sistem Anamolileri

81

Cemil KUTSAL, Kaya HORASANLI

BÖBREĞİN DOĞUMSAL ANOMALİLER

Sayı Anomalileri; Bilateral agenezi, unilateral agenezi

Pozisyon ve Şekil Anomalileri; Ektopik böbrek, çapraz renal ektopi, atnalı böbrek

Yapı Anomalileri; Renal displazi, hipoplazi, polikistik böbrek, medüller sünger böbrek

RENAL SAYI ANAMOLİLERİ

BİLATERAL VE UNİLATERAL AGENEZİ: Kalıcı böbreklerin gelişmesi için sağlıklı bir üreter tomurcuğuna ihtiyaç vardır. Intermediate mezodermden köken alan metanefrik blastemin erişkin renal parankime tam farklılaşması ve düzenli dallanması gerekir. Bu normalde 5-7. gebelik haftalarında gerçekleşir. Çöломik boşluğun dorsolateralindeki nefrojenik ridge'in yokluğu veya Wolff kanalından üreteral tomurcuğun oluşmaması renal ageneziye yol açar. Metanefrik blastemin olmadan böbreğin oluşamayacağı kesindir. Fakat primitif böbreğin gelişmesi için de üreteral tomurcuğa ve onun düzenli gelişimine de ihtiyaç vardır. Etkilenen bireylerin %50'sinden biraz fazlasında tam üreteral atrezi gözlenir. Mezonefrik kanal ya-

pılarının mesane tabanıyla birleşmemesi nedeni ile trigon varsa bile, az gelişmiştir. Mesane, eğer oluşmuşsa hipoplaziktir. Klinik olarak gebelikte belirgin oligohidromniz olur. Normalde böbrek tarafından amniyon sıvısı oluşturulur. Gebeliğin son dönemlerinde amniyon sıvısının büyük çoğunluğunu fetal idrar oluşturur. Sonuç olarak, böbreklerin yokluğu, özellikle gebeliğin ileri dönemlerinde üretilen amniotik sıvının ciddi şekilde azalmasına yol açar. Bilateral renal agenezilerde görülen Potter Sendromu oldukça nadirdir. Literatürde 500'ün biraz üstünde vaka bildirilmiştir. Vakaların çoğu erkektir (yaklaşık %75). Otozomal resesif kalıtım gösterir. 400 doğumda bir görülür. Bu infantların tipik yüz görünümü vardır. Yanakların üzerinde belirgin uzanan epikantal katlantı vardır ve derileri tipik olarak gevşektir. Papağan gagası gibi künt bir burun vardır. **Resim 1** Fetüs yuttuğu amniyon sıvısını atamadığı için ağır oligohidromniz bulunmaktadır. Fetüste intrauterin ağır komprese neden olur ve eğik bacak ve çomak ayakları içeren diğer karakteristik eksternal bulgular ile sonuçlanır. Oligohidramniyozun en belirgin sonucu pulmoner hipoplazidir. Torasik kafesin kompresyonu, akciğerin genişlemesinin önlenmesi prolin gibi renal faktörlerin üretilmesinden ileri gelmektedir. Vakaların %43'ünde



Resim 1. Potter sendromu

inmemiş testis bulunur. Çoğu vakada vaz deferens normaldir. Bu sendrom kadınlarda daha nadir olsa da, görüldüğünde daha yüksek insidansla genitoüriner anomalilere sebep olur. Overler hipoplaziktir veya yoktur. Uterus çoğunlukla az gelişmiş veya bikornuattır ve bazen tamamen agenetiktir. Vajina kısa, kör bir kese halindedir veya yoktur. Her iki cinsde de adrenaller gelişmiş ve çoğunlukla normal lokalizasyondadır.

Son zamanlarda pediatrik ürologlar tarafından bildirilen böbrek anomalilerinin çoğunun prenatal olarak tanındığı bildirilmektedir. Ancak fetal ultrasonografi çalışmalarında renal agenezisin daha düşük oranlarda saptandığı görülmektedir. Öncesinde tek taraflı renal agenezi olduğu bildirilen birçok hastanın, aslında büyük olasılıkla displastik böbrek ya da multikistik displastik böbreği olduğu düşünülmektedir. Bu anomalinin prenatal olarak görüldüğü dökümanite edilmiş olup multikistik ve displastik renal ünitelerin postnatal erken dönemde görülebileceği gösterilmiştir

İlk 24 saatten sonra mesane distansiyonu olmadığı halde anürinin devam etmesi renal age-

nezi düşündürmelidir. Etkilenen infantların %40'ı canlı doğar. Canlı doğan infantların çoğu ilk 24 ile 48 saatte, pulmoner hipoplaziye bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile hayatını kaybeder. Abdominal ultrasonografi yeterli olmazsa, Bilateral renal agenezi tanısının kabul edilmesinde yanlış pozitif sonuçlardan dolayı uyarı ve tedbir daima gözönünde bulundurulmalıdır. Renkli Doppler ultrasonografi renal arterlerin varlığını ya da yokluğunu ortaya koymak için önerilmektedir. MRI olası bilateral renal agenezili fetusun tayinini kolaylaştırabilmektedir. Antenatal tanının artması ile 2. veya 3. trimesterde teşhis edilebilmektedir. Tanı kesinleştğinde gebeliğin sonlandırılması gündeme getirilebilmektedir.

Renal agenezisin metanefrik blastemin yeterince vaskülarize olamaması veya metanefrik dokuya ait primer defektlerden de (örneğin multikistik displastik böbreğin uç formu) kaynaklanması mümkündür. Agenezi genitoüriner kabarıklıkla ilgili bir gelişim bozukluğuna bağlıysa olguların neredeyse yarısını oluşturur, aynı tarafta böbrekle birlikte üreter, genital kanallar ve tes-

tis de yoktur (%90). Üreter Tomurcuğunun gelişimiyle ilgili aksaklıklardan kaynaklanmışsa renal agenezilerde aynı taraftaki mesane trigonunun yarısında da gelişmemiştir. Metanefrik dokuyla ilgili bir aksaklık sonucu oluşan agenezilerde ise mesane trigonu, seminal veziküller, testis, epididim ve vas deferens normaldir. Multistik displastik böbreğin prenatal regresyonuna bağlı renal agenezilerde o taraftaki üreter olguların %50'sinde mevcut olabilir. Unilateral Renal agenezinin sessiz bir klinik seyir göstermesi, insidans açısından tam doğru bir değerlendirmeyi engeller. Bin-yüz doğumda bir unilateral renal agenezi olduğu belirtilmektedir. Solda daha sıktır. Erkek:kız oranı; 1, 8:1'dir. Çocuğun mevcut böbreği kompensatuvar olarak hipertroftiktir. Sporadik olgularda karşı böbrek normal ise normal bir yaşam sürebilir. Tek tarafı sporadik renal agenezi olan olgularının bir kısmında karşı böbreğe ait displazi, obstrüktif üropati, vezikoüreteral reflü gibi sorunlar vardır. Ajenetik böbrekle kadınlarda en sık ilişkili olabilen anomali insidansı %20 ile %60 arasında değişmektedir. Tam tersi olarak bunun gibi, genital anomalileri olduğu bilinen hastalarda artmış renal anomali insidansı olduğu da bildirilmektedir. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu olarak bilinen vajinanın komplet agenezisi ya da hipoplazisi sıklıkla böbrek agenezisi ile birlikte olabilmektedir. Tek taraflı renal agenezili kadınlardaki genital anomalilerin çoğu asemptomatik olmasına rağmen sıklıkla klinik olarak önemlidirler ve ajenetik böbreğin erken tanı ve değerlendirmesini sağlayabilmektedirler. En sık görülen sorunlar uterus ve vajinayı kapsamaktadır. Sıklıkla unikornuat ya da bikornuat uterus bulunmaktadır.

Özetle: Total olarak infantların %40 da doğumda görülmektedir.

- Çoğu yenidoğan eşlik eden pulmoner hipoplazi nedeniyle 48 saat içinde kaybedilir.
- Karakteristik olarak oligohidroamniyaz eşlik ettiği Potter yüzü diagnostiktir.
- Üreterer yoktur birlikte mesane yok veya hipoplaziktir.
- Adrenal gland sıklıkla normaldir. .

İKİDEN FAZLA BÖBREK: Bu anomalinin embriyolojik temeli üreteral duplikasyon anomalisi ile benzer özellikleri taşımaktadır. İki den fazla böbrek oldukça nadir görülen bir anomali olup literatürde şimdiye kadar 100'den fazla olgu görülmektedir. Buna göre, ya iki üretere yol açan mezonefrik kandan kaynaklanan iki üreteral tomurcuk oluşumu ya da bifid toplayıcı sistem ile sonuçlanan üreteral tomurcuğun dallanması söz konusu olmaktadır. İki üreteral tomurcuk daha sonra ya iki ayrı metanefrona birleşir ya danefrojenik blastemin ayrılması görülür. Birbirinden ayrılmaları için iki üreteral tomurcuk olması gerekli değildir. İki den fazla böbrek anomalisi olguların %60'ında aynı taraf böbreğin kaudalinde bulunmaktadır İki den fazla böbrek anomalisi kranial lokalizasyonda ise büyük olasılıkla komplet üreteral duplikasyonla ilişkili olmaktadır. Bu anomalide, genellikle iki normal böbreğe ilave olarak bir böbrek bulunurken literatürde beş adet böbrek saptandığına ait yayınlarda bulunmaktadır. Bu anomali, sıklıkla sol tarafta görülmektedir. Çok sayıda böbrek normal böbreğin üreteri ile birleşir ve yan yana mesaneye kadar gelip ayrı ayrı olarak açılırlar ve nadiren ektopik üreter şeklinde olurlar. Ekstra böbreğin kendi renal kapsül ve kanlanması bulunmaktadır. Çok sayıda böbreğin boyutu sıklıkla küçük olup olguların üçte birinde hidronefroz ve pyelonefrit gibi diğer patolojik değişiklikler bulunmaktadır. Küçük hipoplastik ünitelerden dolayı anomalisi olan böbreğin fonksiyonları azalmıştır.

Olguların çoğuna yaşamın 3. dekatından sonra tanı konulmaktadır. Başvuru yakınmaları sıklıkla üriner obstrüksiyon, infeksiyon, ağrı, ateş ya da abdominal kitle şeklindedir. Bununla birlikte bazı hastalar tüm yaşamları boyunca asemptomatik olup bildirilen olguların %20'sinin otopsi incelemelerinde saptandığı görülmektedir. Bu anomalinin tanısı, gelişen yeni görüntüleme yöntemleri ile kolaylıkla ortaya konulabilmektedir. Nükleer sintigrafi, renal ünitelerdeki fonksiyonların varlığını ortaya koyabilmektedir.

ROTASYON ANOMALİLERİ

Böbreğin asensusu 6. ve 9. haftalar arasında tamamlanır. Böbreğin çıkışını sağlayan mekanizma-

lar tam olarak bilinmemekle beraber, embriyonun lumbal ve sakral gelişiminin bu olayda rol oynadığı zannedilmektedir. Toplayıcı sistemin dönüşünü tamamlayarak normal pozisyona geçişi de böbreğin asensusu ile eş zamanlı olur. Böbrek rotasyonuna altıncı haftada başlar ve dokuzuncu haftada rotasyonunu tamamlayarak normal lokalizasyonuna yerleşmiş olur. Normal bir erişkin böbrekte, renal pelvis mediale doğru yönelir ve kaliksler lateral yönde uzanırlar. Fetal böbrekler, normal hareketlerini tamamlamak için, 90 derece rotasyona uğrarlar Bu rotasyonu sağlayan mekanizmalar da tam bilinmemekle beraber bazı hipotezler ortaya atılmıştır.

Üreteral dallanmanın asimetrik oluşumuna bağlı olarak geliştiği iddiasıdır. Bu hipoteze göre her üreteral dal kendini saran metanefrik dokunun değişimini uyarır. Arkada, öne nazaran parankim dokusu daha ince olur ve böylece böbrek pelvisi mediale dönük görülür. Başka bir hipoteze göre ise, malrotasyonun üreter dallanmasının arkadan ziyade öne doğru daha fazla oluşuna bağlı olduğu savunulmuştur. Erişkin bir kişide böbrek lomber bölgedeki son yerini alırken; ilk durumuna göre 90° mediale dönüş yapar. Sonuçta böbrek, kaliksleri dışa, pelvisi içe bakacak şekilde yerleşir. Normal pozisyonda böbrek pelvisi mediale bakar. Böbreğin asensusu esnasında bu dönüş gerçekleşmez veya kısmi gerçekleşir ise malrotasyon anomalileri meydana gelir. Malrotasyon çoğunlukla ektopik böbreklerde veya atnalı böbrek gibi diğer renal malformasyonlar ile birlikte görülür. İzole renal malrotasyonun, minör anomaliler bildirilmediğinden ötürü gerçek insidansı net olarak belli değildir. Fakat çeşitli çalışmalarda yaklaşık 400 ila 1000 oranında bir görüldüğü bildirilmiştir. Erkeklerde kadınlara göre sık görülür. Turner sendromunda görülme sıklığı artmıştır. Her iki taraf böbrekte görülme sıklığı açısından fark yoktur. Malrotasyon isimlendirilmesi böbrek pelvisinin konumuna göre yapılır. Ventral, ventro-medial, dorsal ve lateral olmak üzere 4 tipi mevcuttur. En sık inkomplet rotasyon ya da nonrotasyon olduğu bildirilmektedir.

Ventral Pozisyon

Renal malrotasyonun en sık görülen şeklidir. Burada böbrek sıklıkla hiç rotasyona uğramadan

lomber bölgeye asensusunu tamamlar. Daha nadir olarak ise böbrek renal fossaya ulaştığında 360° rotasyona uğramıştır. Burada pelvis kalikslerle aynı ön-arka düzlemde, ventralde ve öne dönük olarak yerleşmiştir. Ventro-medial Pozisyon: Burada rotasyon kısmi gerçekleşir. Pelvisin ön yüzü ventro-mediale dönüktür ve kaliksler dorso-lateraldedir.

Dorsal Pozisyon:

En nadir pozisyonudur. Burada böbreğin 180° rotasyonuna bağlı olarak böbrek pelvisi parankimin arkasındadır ve damarların hiluma ulaşması için böbreğin arkasından dolaşması gerekmektedir. Hastanın tedavisi için takip haricinde ek bir girişime gerek yoktur. Nadiren malrotasyone böbrek pelvisi ultrasonografide böbrek içinde kitle yada kist olarak yorumlanabilir. Bu gibi durumlarda böbrek sintigrafisi ve renal manyetik rezonans görüntüleme malrotasyon tanısı koymada yardımcı olabilir.

Lateral Pozisyon:

Böbreğin 180° den fazla 360° den az yaptığı yada ters yönde 180° lik rotasyonu sonucunda oluşur. Damarlar böbreğin önünden geçerek hilluma giriyor ise reverse rotasyon, arkasından giriyor ise aşırı ventral rotasyon düşünülür. Pelvis laterale dönük iken, renal parankim medialde bulunur. Böbrek disk şeklinde, üçgen yada oval olabilir. Ayrıca böbrekte fetal lobülasyon artışı görülebilir. Böbrek fibröz doku ile sarılı olabilir. Bu durumda fibröz plakların böbrek pelvisini ve üretero-pelvik bileşkeyi sıkıştırmasına bağlı olarak UP bileşke darlıkları neticesinde hidronefroz ve buna bağlı semptomlar görülebilir. Böbrekte gerek pozisyona bağlı olarak gerekse fibröz plaklara bağlı oluşan UP bileşke obstrüksiyonu neticesinde üriner drenajda azalma ve sonuçta taş ve enfeksiyona yatkınlık oluşabilir. Malrotasyonun kendisi böbrek fonksiyonları üzerine etki etmez. Dolayısıyla komplike olmamış malrotasyone böbrekli hasta normal yaşamını sürdürebilir ve bu durumda hastanın tedavisi için takip haricinde ek bir girişime gerek yoktur. Nadiren malrotasyone böbrek pel-

visi ultrasonografide böbrek içinde kitle yada kist olarak yorumlanabilir. Bu gibi durumlarda böbrek sintigrafisi ve renal manyetik rezonans görüntüleme malrotasyon tanısı koymada yardımcı olabilir.

Malrotasyone Böbrekte Cerrahi Yaklaşım: Malrotasyone böbreklerde taş, UP darlık veya tümör nedeniyle cerrahi uygulanacak ise komplikasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Böbrek rotasyonundaki bozukluk, böbrek damarlarının renal hiluma anormal girişile beraberdir. Ayrıca böbrek malrotasyonu ve anormal aberran damarlanması arasında da ilişki mevcuttur. Malrotasyone böbreklerde %20-30 oranında çoklu renal arter anomolileri ve aberran damarlanmalar bulunabilir. Bu gibi durumlarda açık cerrahi özellikle de kanser cerrahisi öncesinde lenfadenektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi bir BT anjiyografi çekilmesi vasküler anatomiyi net ortaya koymada yardımcı olacaktır. Böylece olası komplikasyon gelişimi ihtimalini azaltacaktır. Dorsal lomber insizyon gereken olgularda böbrek rotasyon anomalisi varlığının komplikasyon gelişme riskini arttırdığı, hatta rotasyon derecesine bağlı olarak bazı vakalarda dorsal insizyondan anterior yaklaşıma geçildiği bildirilmektedir.

YUKARI ÇIKIŞ ANOMALİLERİ

Embriyolojik süreç esnasında pelvik bölgede oluşan böbrek, normalde 2. lomber vertebra hizasındaki renal fossaya ulaşır. 4. haftanın sonunda mezonefrik kanalın distal ucundan köken alan üreter tomurcuğu; metanefrik mezenkim blastemi ile birleşerek kalıcı böbrek yada metanefroz yapısını oluşturur. Oluşan kalıcı böbrek 6. ve 9. haftalar arasında adrenal bezlerin altındaki lumbal bölgeye çıkış yapar. Bu çıkışın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Böbreklerin bu yukarı seyri esnasında, damarlanmaları geçici aortik filizlenmeler sayesinde olur. Böbrek yükseldikçe yeni damar yapısı oluşurken, önceki dejenere olur. En son oluşan arter, gerçek renal arteri oluşturur. Böbreğin normal anatomik pozisyonda olmaması durumuna, böbreğin pozisyon ve yükselme anomalisi denilmektedir. Böbrek yükselmeyip pelviste kalırsa

pelvik böbrek, beklenenden daha fazla yükselirse torasik böbrek meydana gelir. Ayrıca böbrek; iliak, abdominal yadaçapraz ektopi şeklinde olabilir.

Ektopik böbreğin gerçek insidansı otopsi serilerinde 1/900 olarak belirtilmektedir. Otopsi serilerindeki kadın erkek insidansı arasında belirgin fark yok iken, kadınlarda daha fazla radyolojik görüntüleme yapılması sebebiyle, klinik serilerdeki kadın ektopik böbrek sıklığı daha fazla bulunmaktadır. Sol ektopinin sağdan hafif fazla olduğu rapor edilmiştir. Renal ektopilerin yalnızca %10'u bilateraldir.

1. BASİT RENAL EKTOPI

Pelvik böbrek en sık rastlanan böbrek ektopisi şeklidir. Böbrek pelvik fossada, mesanenin anteriorunda, aortik bifürkasyonun altında yerleşiktir. Otopsi serilerinde 1/2100 ile 1/3000 arasında olduğu rapor edilmiştir. Muhtemelen erken dönemde oluşan böbrek damar yapılarının, böbreğin yükselmesine engel olmasından kaynaklanır. Pelvik böbrek damarlanması, aortanın distal ucundan veya iliak damarlardan olur. Üreter kısadır ve renal pelvis ventral yerleşimlidir.

Pelvik ektopik böbrekler çoğunlukla asemptomatik seyir izlemesine rağmen çeşitli görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasına paralel olarak insidansları da artmıştır. Ektopik böbreklerin teşhisine neden olan en sık semptomlar; belirsiz karın ağrıları ya da üreter kolikine kaynaklanan ağrılardır. Böbreklerin anormal pozisyonu nedeniyle, ektopik böbrek ağrıları yanlış apandisit ya da bayanlarda yanlış pelvik enflamatuvar hastalık teşhisine neden olabilir. Renal ektopi hastaları idrar yolu enfeksiyonu veya kitle nedeniyle de başvurabilir. Pelvik ektopiye eşlik eden üreteral ektopi nedeniyle oluşan inkontinans diğer bir başvuru sebebidir. Böbrek ultrasonu esnasında böbrek görüntülenemediğinde pelvik böbrek araştırılmalıdır. Pelvik kemik nedeniyle klasik ürografi ile görüntülenemediğinde pelvik böbrek yapı ve kanlanması görülerek ektopik pelvik böbrek teşhisi konulabilir. Böbrekler çok küçük ve displastik olduğunda Dimercaptosuccinic acid (DMSA) veya MR ürografi ya da her ikisi tanıda

gerekli olabilir. Cerrahi planlanan hastalarda MR arteriografi böbrek damarlanmasının ortaya konulması açısından önemlidir.

Pelvik böbrekler; hidronefroz ve taş geliştirmeye yatkındır. Bunun sebepleri; böbreğin anormal pozisyonu, üreterlerin pelvise yukarıdan girmesi, pelvik bölgedeki damarların böbrek alt pol veya üreter üst ucuna baskı yaparak idrar drenajını bozması olabilir. Renovasküler hipertansiyon ve böbrek tümörü gelişimi açısından, normal böbreklerle arasında fark bulunmamıştır.

Pelvik böbreğe eşlik eden damar ve rotasyon anomalileri, yapılan cerrahi müdahaleleri daha komplike hale getirebilmektedir. İdrar drenajının bozulması; enfeksiyon ve taş riskinin artmasına neden olmaktadır. Kot korumasının olmaması, böbrekleri travmaya daha açık hale getirmektedir. Eşlik eden üreteropelvik darlık gibi anomalilerin fazla olması, operasyon ihtimalini artırmaktadır.

Ektopik böbreklerde taş oluşumuna sık rastlanır. Büyük damar komşuluğu, aberran damar olasılığı, eşlik eden anomaliler nedeniyle tedavi yaklaşımı özellik arzemektedir.

2. TORASİK BÖBREK

Böbreklerin kısmen veya tamamen diyafragmanın üzerinde, posterior mediastinumun içerisinde yerleşik olmasına torasik böbrek denilmektedir. Toraks; ektopik böbreklerin en az yerleştiği bölgedir ve renal ektopilerin %5'den azını oluşturur. Otopsi serilerinde insidansı 1/13000 olarak bildirilmektedir. Literatürde rapor edilen yaklaşık 200 torasik böbrekten sadece 4 tanesi bilateraldir. Erkeklerde ve sol tarafta kısmen daha fazla görülür. İntratorasik renal ektopinin patofizyolojisi ve embriyolojik zemini halen net olarak ortaya konulamamıştır. Gestasyonun 8. haftasının sonunda böbrek renal fosaya ulaşır. Tam bu esnada pleuroperitoneal membran yaprakçıkları, peritoneal kaviteden plevral kaviteyi ayıracak şekilde değişime uğrar. Torasik ektopinin sebebinin; diafragma kapanmasındaki gecikmeden mi, diafragma normal zamanında kapanmasından önce böbreğin hızlı yükselmesinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Diafragmatik hernilerle torasik böbrek birlikteliğinin çok nadir olması nedeniyle,

mesonefrik dokunun kaudal migrasyonunda gecikmenin torasik böbrek gelişimine yol açtığı öne sürülmüştür.

Pelvik ektopik böbrekten farklı olarak üreteropelvik bağlantıda nadiren obstrüksiyon olur. Böbrek genellikle diafragma postero-lateralinde Bochdalec hernisinin içerisinde yer alır. Renal damarlar ve üreter, Bochdalec'den geçerek plevral kaviteye girerler. Adrenal bez tipik olarak normal yerindedir, diğer böbrek genellikle normaldir.

Torasik böbrek çoğunlukla asemptomatik seyreder. Literatür taramasında torasik böbrek saptanan hastaların genellikle taş ya da hidronefroza bağlı ağrı şikayeti ile nadiren ise dirençli öksürük, ateş, solunum sıkıntısı, böbrek renal hücreli kanserine bağlı paraneoplastik sendrom gibi şikayetlerle başvurduğu gözlenmiştir. Tanı genellikle akciğer filminde torasik böbreğin olduğu taraftaki hemidiafragma hafif yükseldiğinin izlenmesi ile konulur. Mediastinal tümörü taklit ederek torakotomi yapılmasına neden olabilir. Geleneksel olarak I. V. P. ve renal sintigrafisi ile tanı konulurken, BT veya MR ürografisi ile de teşhis konulabilir. Otopsi ve klinik serilerdeki raporlar torasik böbrek prognozunun iyi olduğunu, ciddi üriner ve akciğer problemlerine neden olmadığını göstermektedir.

Çoğu torasik ektopik böbrek semptom vermeden, benign bir seyir izlerken; nadiren taş, tümör, malign hipertansiyon gibi nedenlerle cerrahi gerektirmektedir. Literatürde taş oluşumu için predispozan olabilecek herhangi bir veri yoktur. Torasik böbrekte taş yönetimi ve tedavisi ile ilgili çok az veri vardır. Taş için açık yada perkütan cerrahi yapılabilir. Eğer böbrek tümörü mevcutsa radikal nefrektomi ve bölgesel lenfadenektomi yapılabilir. Torasik böbrek olan hastalara cerrahi planlandığında renal vasküler yapılar ile komşu organ ve damarlanmalar MR anjio ile iyi tetkik edilmelidir.

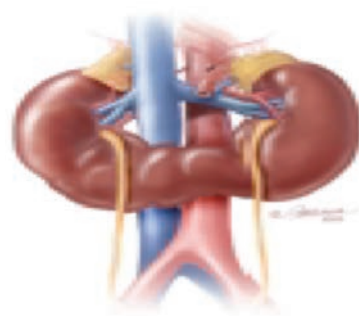
FÜZYON ANOMALİLERİ

Ürogramlarda tuhaf görünümlü olarak adlandırılan konjenital renal anomaliler iki ya da daha fazla böbreğin birleşmesinden ileri gelmektedirler. Bununla ilgili birçok mekanizma öne sürülmektedir. Böbrekler, kemik pelvis dışına doğru hareket ederlerken umbilikal arterleri çaprazlarlar. Umbli-

kal arterlerin malpozisyonu, gelişmekte olan nefrojenik blastemlerin orta hatta birleşmesine ve atnalı böbrek ile sonuçlanmasına neden olmaktadır. İntrauterin dönemde böbreklerin yukarı doğru hareketi sırasında bir böbrek diğer böbreğin önünde yavaş olarak ilerlerse böbreğin inferior polü sürüklenen böbreğin superior polü ile ilişki kurabilir. Bu durum, kros ektopi ile füzyona yol açar. Tek bir nefrojenik yapı her iki tarafta üreteral tomurcuk tarafından indüklenip birleşmiş çapraz renal ektopiye neden olabilir. Bu sonuncu teori, yani üreterlerin orta hatta çaprazlaması soliter ya da iki taraflı çapraz ektopik böbreği açıklamaktadır. İki kitlenin birleşmesi embriyogenezisin erken döneminde olur ve malrotasyon bütün olgularda görülür.

AT NALI BÖBREK

Atnalı böbrek en yaygın füzyon anomalisi olup bu anomalide iki tane renal yapı olguların %90'ında alt poller düzeyinde birleşmektedir. Böbrek alt pollerin füzyonu, gestasyonun erken döneminde, böbrekler birbirlerine yakın olduklarında ve nefrojenik hücrelerin anormal migrasyonu sonucunda görülmektedir. Orta hattı geçerek iki böbreği birleştiren ve istmus olarak adlandırılan yapı renal parankim ya da fibröz dokudan ibarettir. Atnalı böbrek genellikle abdominal bölgede aşağı pozisyonundadır ve istmus, inferior mezenterik arter ile aort bileşkesinin hemen altında uzanmaktadır. Inferior mezenterik arterin, istmus olarak adlandırılan yapıyı obstrükte ettiği ve daha fazla yukarı çıkışı önlediği ileri sürülmektedir. Her ne kadar büyük damarlar anterior lokalizasyonda olsalar da genellikle istmus vena kava inferior ve aortanın posterior kısmı ile çapraz yapmaktadır. Resim 2. Atnalı böbrek insidansı 400'de bir ile 1800'de bir arasında değişmektedir. Bu anomali erkeklerde daha yaygındır. Otopsi serilerinde, bu anomalinin çocuklarda daha sık bulunması çocuklarda ölüme neden olabilen diğer konjenital malformasyonlarla birlikte bu anomalinin insidansının yüksek olması ile açıklanabilir. Atnalı böbrek tanısı alan hastalarda aynı zamanda bir başka konjenital anomali bulunması insidansı %3.5 olarak bildirilmektedir. Atnalı böbreklerin ikiz çocuklarda ya



Resim 2.

da aynı ailenin kardeşleri arasında da olabileceği bildirilmiştir.

At nalı böbrek anomalisinde böbrekler rotasyonlarını tam tamamlayamamışlardır. Bu nedenle renal pelvis genellikle önde ve ekstrarenaldır. Üreterler de böbreğin ön yüzünden çıkarlar ve istmusun önünden aşağı doğru inerler Üreter duplikasyonu gibi anomolilerde at nalı böbrekle bir arada eşlik edebilir. At nalı böbreğe sahip hastalar başlıca iki grupta toplanır:

1. Ölüdoğan veya multipl anomalileri nedeniyle doğduktan sonra ölen yenidoğanlar (bu gruptaki ölenlerin ölüm nedeni atnalı böbrek olmasa da eşlik eden multipl anomalilerdir.)
2. Yenidoğan döneminden sonra rastlantısal atnalı böbreğe sahip olduğu bulunanlardır.

At nalı böbrek anomalisine sahip hastaların %30-90'ı asemptomatiktir. Şikayetler ileri yaş grubunda ortaya çıkar. Bunlar, olguların ürolitiazis (%20), üreteropelvik darlığa bağlı hidronefroz, vezikoüreteral reflü (%10-80), hipertansiyon ve üriner enfeksiyondur. Çocuk yaş grubunda olguların neredeyse yarısı üriner enfeksiyon araştırılırken tanı alır. Olguların 1/3'ünde de atnalı böbreğin yol açtığı diğer klinik şikayet ve bulgular, hematüri ve karın ağrısı veya karında kitledir. Geri kalan olgular tesadüfen saptanır. Olguların 80'inde at nalı böbrekle birlikte öldürücü olmayan anomoliler vardır. Bunlar arasında genitoüriner sistemle ilgili olanlar hipospadias, inmemiş testis, duplike toplayıcı sistemdir. At nalı böbreklerin çoğunda vezikoüreteral reflü

mevcuttur. Çeşitli santral sinir sistemi anomalileri, hidrosefali, meningomyelosele, konjenital kalp anomalileri, aort anevrizması, anal atrezi, malrotasyon, Meckel divertikülü benzeri gastrointestinal sistem anomalileri, kromozom anomalileri: Turner (45XO) sendromuna sahip (%60), trizomi 18 veya 18. kromozomun uzun kolunun delesyonunun olduğu bebekler (%20) at nalı böbrek riski altındadır. At nalı böbreğin malignansi sıklığı açısından bir özelliği olmadığı söylenebilirse de, çocuklarda Wilms tümörü, erişkinlerde de transizyonel hücreli karsinom gibi bazı tümörlerin at nalı böbrek zemininde daha sık görüldüğü de bilinmektedir. At nalı böbreğe bağlı şikayetleri olan çocukların görüntüleme çalışmaları içinde ultrasonografi, IVP ve VSÜG'ye yer verilmelidir. IVP'de böbreklerin düşey eksen etrafında dönük ve hafifçe laterale itilmiş olduğu ve alt kalikslerin de medialde olduğu görülür. VSÜG ile reflü saptanma oranı yüksektir. Üreteropelvik obstrüksiyondan şüphelenildiği takdirde diüretik renogram yapılmalı ve at nalı böbreğin tıkanıklık olmadan da bir miktar dilate görünüm verebileceği unutulmamalıdır. At nalı böbreklerdeki en sık ameliyat endikasyonu üreteropelvik darlıktır. Pyeloplasti sırasında istmusun kesilmesi şart değildir. At nalı böbrekte oluşan taşların tedavisinde deneyimli ellerde perkütan nefrolitotripsi önerilmektedir. At nalı böbreklerdeki VUR'nin cerrahi tedavi endikasyonları ve cerrahi işlemler normal böbreklerde olduğundan farklı değildir. Wilms tümörlü vakalarda gerekirse ameliyat öncesinde anjio çekilmeli ve her iki böbrek istmustan ayrılarak tümörlü tarafa nefrektomi yapılmalıdır. Tümör istmusu işgal etmişse istmusla birlikte karşı böbreğin alt kutbu da çıkarılmalıdır.

BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

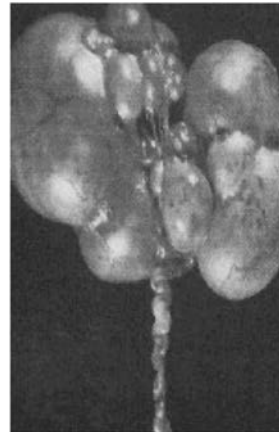
KİSTİK DİSPLAZİ

İlk kez 1936'da Schwartz tarafından 7 aylık bir bebekten Wilms tümörü ön tanısıyla çıkarılan bir örnekten tanımlanmıştır. Multikistik displastik böbrek (MKDB) üreteropelvik darlığa (UPD) bağlı hidronefrozla birlikte, yenidoğanda en sık görülen retroperitoneal kitleler arasında yer alır.

Renal displazi, metanefrik gelişim sırasında nefron ve toplayıcı kanallarda yapısal kusur oluşması sonucu ortaya çıkar. Renal displazi değişik derecede yapı ve fonksiyon bozukluğu gösterir ve geniş bir spektrum oluşturur. Displazik böbrekler solid ya da kistik, normalden küçük ya da büyük boyutta, böbrek biçiminde ya da deforme olabilir. Displazik böbreklerin fonksiyonları da yapısal bozukluğun derecesine göre büyük farklılıklar gösterebilir. Multikistik displazide üreter atreziktir. Böbrekte fonksiyon görülmez. Tek taraflı büyük böbrek ayırıcı tanısında düşünülmelidir. %24 oranında iki taraflıdır. Tek taraflı vakalar solda daha fazla gözükür. Obstrüktif renal displazi, alt idrar yolları obstrüksiyonu ile birlikte görülür. Periferik kortekste kistler vardır. Kistik renal displazi birçok sendroma (Jeune sendromu, Zellweger sendromu, vb) eşlik edebilir. Multikistik böbrek kalıtsal değildir.

Sendromlarla ilintisi olmayan sporadik bir konjenital böbrek anomalisi olan tek taraflı MKDB 3000-4000 doğumda bir, iki taraflı olanları da 10.000 canlı doğumda bir sıklığında görülür. UPD ye bağlı hidronefrozun daha geç bir dönemde fark edilmesine karşılık, multikistik displastik böbreğe bağlı (MKDB) kitle doğumdan hemen sonra fark edilebilir. Tüm olguların %60'ı ilk yaş içinde, %80'i de 2 yaşın bitiminden önce teşhis edilmiş olur.

MKDB "de böbrek parenkimi büyüklükleri birkaç milimetreden 8-9 santimetreye kadar değişen ve işlevsiz çok sayıda kistle kaplıdır. Resim 3.



Resim 3.

Böbrek ortada solid yapı etrafında üzüm sal-kımı şeklinde çok sayıda kistlerden oluşmaktadır. Primitif tübüllerin varlığı displazinin en önemli göstergesidir. Bu duktuslar kolajenden zengin bağ dokusu ve düz kas hücrelerinden veya me-taplastik kıkırdakla çevrilidir. Renal arter ve ven hipoplazik veya hiç yoktur. MKDB antenatal 28. haftada yapılan USG'de saptanabilmektedir.

Fizik muayenede olguların %22-37 'sinde karında kitle bulgusu tespit edilir. Kitle palpasyonla düzensiz bir yapıdadır. Daha büyük çocuklarda yan ağrısı, hipertansiyon ve hematüri olabilir.

Üriner enfeksiyon sıklığı %2, 5-14 arasındadır. Üriner enfeksiyonun sebebi eşlik eden VUR başta olmak üzere karşı taraf böbrekle ilgili anamolilerdir. Hipertansiyonu olan MKDB'li olgular nefrektomiden sonra hipertansiyonun düzeldiğini gösteren çalışmalara karşılık, profilaktik nefrektomi yapılması da güncel bir yaklaşım değildir.

Büyük çocuklarda direkt karın grafisinde yu-murta kabuğu şeklinde kalsifikasyonlar görülebilir. Böbreğin periferine dizilmiş çok sayıda birbiri ile ilişkisi olmayan çok sayıda değişik büyüklükte ince cidarlı hipoeoik kistler vardır. Intravenöz pyelografide böbrekte sızma yoktur. Yapılan sint-grafik incelemelerde böbrekte fonksiyon görülmemesi tanıyı %93 kesinleştirir. Bazı %15 olguda geriye kalan normal glomerül ve tübüller nede-niyle düşüğe olsa fonksiyon gösteriyor olabilir. Ancak %5 ten fazla değildir.

Tek taraflı olgularda karşı böbrekte %20-43 sıklıkla başka anamoliler vardır. Bu nedenle karşı böbreğin dikkatli değerlendirilmesi gerekir.

MKDB olgularda ortak kökenli olarak Wolffian kanalı olduğu için aynı tarafta testiküler ve epididimal anamoliler de sık görülür.

MKDB'te ayrıca potansiyel risk oluşturan; Wilms tümörü, renal cell karsinomu ve malign mezotelyoma gibi tümörlerde yer alabilir. Bu tümörler böbreğin kistik dokudan değilde stroma-dan geliştiği için kistler gerilese bile malignite riski ortadan kalkmaz. Bu tip potansiyel risk olan hastalarda nefrektomi yapılmazsa yakın hipertansiyon ve malignite açısından takip gerekir.

MKDB'nin doğal seyri zamanla böbreğin küçülmesidir. Mekanizması tam olarak anlaşılmasa

da involüsyon, antenatal veya postnatal dönemlerde görülebilir. Çalışmalar involüsyonun hayatın ilk yılında daha hızlı olduğunu göstermiştir. Dokuz ay ile on yıl arasında involüsyon oranı %19-74'tür ve bu süre 20 yıla kadar uzayabilir. MKDB'nin tedavi protokolü zamanla değişmiştir. Etkilenen böbreğin spontan olarak tam veya parsiyel küçülmesi, neoplastik değişikliklerin ve hipertansiyonun düşük seviyelerde görülmesi tedavi seçeneğini cerrahiden konservatif tedaviye doğru kaydırmıştır. 1970'lerde nonfonksiyone böbreğin neoplastik potansiyeli düşünülerek rutin nefrektomi uygulanmaktaydı. Günümüz pratiğinde ise bu konudaki birçok çalışma esas alınarak UGS ve klinik değerlendirme ile konservatif yaklaşım tercih edilir olmuştur. Fakat net bir yaklaşım algoritması yoktur. Bu hastalığın nasıl tedavi edileceği, klinik ve radyolojik takibin hangi sıklıkta ve sürede yapılacağı hâlen tartışılmaktadır ve klinikler arası yaklaşımlarda tutarsızlıklar devam etmektedir.

POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Böbreğin otozomal resesif (OR) infantil tip ve otozomal dominant (OD) adult tip olmak üzere iki ana tipte polikistik böbrek hastalığı (PKBH) vardır. Genetik geçiş dışında iki hastalık klinik, radyolojik ve morfolojik olarak farklıdır.

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı kötü prognozlu olup 6000- 40000 canlı doğumda bir görülür. Hastalığın 6. kromozomda olduğu ve tek gen hastalığı olduğu ortaya konulmuştur.

Non union teorisine göre toplayıcı ve boşaltıcı tübül birleşmesinde bir aksaklık vardır. Bunun sonucunda idrar kıvrıntılı tübüllerde birikmekte ve tübüller dilate olmakta ve sonuçta kist oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Başka teoriye göre de proksimal tübüllerin defektif oluşumu ve fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Tübüllerde hiperplazi ve bazılarında da üreter tomurcuğunun anormal diferansiyasyonu sonucu tübüllerin dilate veya dar hatta atretik olmasının sorumlu olduğu saptanmıştır.

Otozomal resesif polikistik böbrekte subkapsüler çok sayıda kortikomedullar kistler vardır. Nefron sayısı normaldir ve bu da hastalığın nefro-

genez sonrasında ortaya çıktığını gösterir. Çocuk büyüdükçe böbrek yetmezliği artar ve böbrekler küçülmeye başlar. Bu olgularda çocukların karaciğerinde mutlaka bir patoloji vardır. Karaciğerde periportal fibrozis safra kanalı proliferasyonu ve dilatasyon izlenebilir. Nadiren makroskopik kistlere de rastlanır. Hastalığın belirtilerin ortaya çıkış yaşı ve böbrek hastalığının ciddiyetine göre perinatal, neonatal, infantil ve juvenil olmak üzere farklı formları vardır. Perinatal formda, böbrekler çok büyük olabilir en kötü formdur. Vakaların çoğu ilk günlerde akciğer ya da böbrek yetersizliğinden kaybedilir. Neonatal ve infantil formlar, daha ileri yaşlarda böbrek yetersizliğine neden olurlar. Bu hastalarda hipertansiyon, hematüri, idrar konsantrasyon kusuru görülebilir. Juvenil form, erişkin yaşlara kadar yaşar ve konjenital hepatik fibroz ile birlikte olur. Bu hastalarda, histopatolojik olarak, medüller toplayıcı kanallarda genişleme vardır.

Tanı klinik özellikler ve radyolojik inceleme ile konulur. Ultrasonografi tanıda yararlı bilgiler verir. Antenatal USG'de büyümüş ekojenik böbrekler, boş mesane oligohidroamniyoz vardır. Bilateral olması ve homogen olması karakteristiktir. Ayrıca tanıda MKBH ve OD polikistik hastalığı göz önüne alınmalıdır. Bazı olgularda İVP, BT ve renal biyopsi gerekli olabilir. Bir yaşını aşan çocuklarda böbrek yetmezliğinden olmasa da karaciğer hastalığına bağlı kolonjit, özefagus varis kanamasından kaybedilmektedir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, erişkin yaşta ortaya çıkan bilateral, difüz büyük böbrek kistlerinin görüldüğü bir hastalıktır. Yan ağrısı, hipertansiyon, hematüri, pyelonefrit, nefrokalsinozis ve ilerleyen böbrek yetersizliği ile kendini gösterebilir. Karaciğer tutulumu daha nadirdir. Otozomal resesif polikistik hastalığının aksine periportal fibrozis ve portal hipertansiyon yoktur. Biliyer sistemde, dalakta ve pankreasta kistler bulunabilir.

Çocukluk çağında da ortaya çıkabilir. Çok ender olarak yenidoğan döneminde de görülebilir. Genetik çalışmalar iki farklı tipin olduğunu, daha sık görülen anormal genin 16. kromozom üzerinde, daha selim seyirli olan hastalık geninin ise

4. kromozomda olduğunu göstermiştir. Tanı aile öyküsü, klinik ve radyolojik inceleme ile konulur. Tedavi semptomatiktir. Büyük kistler ağrıya neden olursa aspire edilirler.

MEDULLER SÜNGER BÖBREK

Meduller sünger böbrek (MSB), papiller toplayıcı kanalların kistik dilatasyonu nedeniyle renal medullanın süngerimsi bir görünüm aldığı böbrek hastalığıdır. Genellikle asemptomatik seyretmektedir. Kalıtsal özeliği yoktur. Uzun dönemde hiperkalsüriye sekonder ürolitiazis ve tekrarlayan idrar yolu infeksiyonları en önemli sorunları oluşturur.

MSB, çoğu kez selim bir seyir gösterir ve hastalar tüm yaşamları boyunca asemptomatik kalabilir. Bu nedenle, gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Yaklaşık 1/5000 ile 1/20000 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli nedenlerle İVP çekilen hastaların yaklaşık %0.5'inde bu hastalıkla karşılaşılır. Asemptomatik olguların dışında, nefrolitiazis, hematüri veya üriner infeksiyon ile komplike olan hastalar da vardır. Bunlara ek olarak, konsantrasyon defekti ve inkomplet distal renal tubuler asidoz gibi tubulus fonksiyon bozuklukları da saptanabilir. Kistik değişiklikler medullada, özellikle de papillanın iç kısmındadır. Korteks etkilenmez. Kollektör tubuluslardan kaynaklanan kistlerin çapı 1 mm ile 7.5 mm arasında değişir. Çoğu kez kistlerin içinde kalsifikasyon gelişir. Kistlerin içindeki hücre artıkları, renal asidifikasyon bozukluğu sonucu yüksek idrar pH'ı, idrar stazı ve hiperkalsüri gibi nedenlerden dolayı kalsiyum oksalat çökmesi sıktır. MSB'de %40-50 oranında hiperkalsüri görülür. Hiperkalsüri kadınlarda erkeklere göre daha sıktır.

BASİT BÖBREK KİSTLERİ

Çocuklarda nadir izlenir. %50 si 50 yaşın üzerindedir. Takip edilmeleri yeterlidir. Renal kortekste tek ya da multipl kistler olabilir. Semptomatik olduğu zaman büyüdüğünde aspirasyon veya kistin unroofing'i önerilir.

ÜRETER ANAMOLİLERİ

Orta üretere olan kan akımı, proksimal veya distal üretere olan akımdan daha zayıftır. Üreterin abdominal bölümü kanı renal veya gonadal arterlerden alır. Üreterin pelvik bölümü vesikal ve orta rektal damarlarla birlikte aynı zamanda kommon iliak veya internal iliak arterlerden beslenir. Adventisyaya çeşitli kan damarları ve sinir liflerini destekler. Üreter damarları ilk olarak kas tabakasını penetre ederek, orada kapiller damarlarla üreteri besler ve sonra mukozanın derin kısmında bir plexus oluşturur. Adventisyayı korumak ve kan akımını sürdürmek için, üreter genellikle mümkün olduğunca fazla yumuşak dokuyla çevrili halde peristaltik hareketlerini yapar.

Üreter tomurcuğunda Wolffian kanallarının dallanması yada gelişmemiş olması sonucunda üreter agenezi ortaya çıkar. Beraberinde aynı taraf böbrek te ageneziktir. Üreter tomurcuğunun normal gelişimini yapmasına rağmen böbrek migrasyonu sırasında oluşan problemlerde üreterde uzun yada kısa atrezik bir segmentte oluşabilir.

ÜRETER DUPLİKASYONU

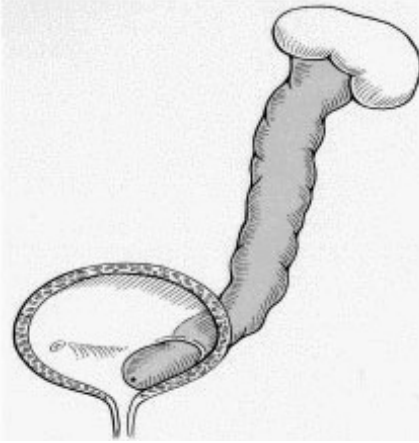
Üreter duplikasyonu en sık karşılaşılan üreter anamolisi. Kadınlarda daha sık görülür ve genellikle çift taraflıdır. Kalıtsal olarak nesilden nesile geçebilir. İki tip görülmektedir; Komplet ve inkomplet üreter duplikasyon şeklinde tanımlanır. Komplet duplikasyon daha nadir görülür. Tesadüfî tespit edilen olgular dışında üriner enfeksiyonların %2-5'inin nedeni komplet üreter duplikasyonlarıdır. Enfeksiyonun sebebi Y'nin bacağından idrarın inip karşı üretere geçip böbreğe reflü olması (Yo-Yo fenomeni) ile açıklanabilir. Aynı tarafa böbrekte skar dokusu nadir değildir.

Dublük sistem terimi; iki pelvikalksiel sisteme sahip böbreği temsil eder. Üst kutup ve alt kutuptan ayrı ayrı iki üreter sistemi çıkar. Mesaneye giriş yerinde ayrı ayrı iki üreter orifisi şeklinde açıldığı zaman, komplet duplikasyon denir. Mesaneye tek orifis şeklinde ortada birleşip tek kılıf içinde giriyorsa üreter sistemine inkomplet üreter duplikasyonu denir. Üreter tomurcuğunun erken bölün-

mesi inkomplet, mezonefrik kanaldan aynı anda iki üreter tomurcuğunun ayrılması da komplet duplikasyonla sonuçlanır.

Üreter duplikasyonları IVP ile tanımlanabilir. Bazen reflü araştırılması esnasında voiding sistografide komplet duplikasyon tanınabilir. Komplet duplikasyonlarda daha sık vezikoüretoral reflü (VUR) görülebilir.

Komplet üreter duplikasyonunda iki üreter tomurcuğundan birinin mezonefrik kanalın daha yukarı ya da daha aşağısında ayrılması klinik sorunlara yol açabilecek duplikasyona yola açabilir. Bu tomurcuklar mesane ile karşılaşırken ürogenital sinüsle önce alt kutbu drene eden orifise temas eder ve mesaneyle birlikte hareket ederek daha yukarı lateral pozisyona çıkar. Tomurcuklardan diğeri mezonefrik kanalın olması gereken yerin daha aşağısından ayrıldığı takdirde ise alt kutup üreteri, üst kutup üreterine nazaran daha uzun süreyle migrasyon ve rotasyon güçleri etkisinde kalır. Bunun sonucunda Weigert –Meyer kanunun tanımladığı gibi üst pol üreteri alta açılır. Alt pol üreterinin adele desteği zayıftır ve lateraldedir. Reflü olur. Reflünün olduğu alt kutup da genelde displastiktir. Bu çocukların 2/3 'ü VUR'a bağlı olarak üriner enfeksiyon geçirirler. Alt böbrek kutpunda pyelonefritik değişiklikler daha sık rastlanır. Komplet üreteral duplikasyonlarda VUR yanısıra üreter ektopisi veya üreterosel gibi anamolilere sık rastlanır. Üreter tomurcuklarından biri mezonefrik kanalın daha yukarısından bir yerden ayrıldığı takdirde üst kutup üreteri mezonefrik kanalla birlikte aşağı inip vajen, üretra, vestibül, vas, epididim ya da seminal veziküle açılabilir. Ektopik üreter kızlarda sfinkterin distaline erkekte prostatik üretranın distaline açıldığı zaman inkontinans görülür. Üreterin intramural segmentinin dilatasyonu olan üreterosel dubleks sistemlerde üst kutbu drene eden üreter üzerindedir. Üreter üreter tomurcuğundan gelişir. Vaz, epididim ve seminal vezikül Wolf kanalından gelişir. Her iki cinstede gonadların gelişimi bu gelişimlerden bağımsızdır. Dolayısıyla genital ve üriner sistem benzer zamanlarda gelişirken olağan olmayan açılımlar olabilir.



Resim 4.

ÜRETEROSEL

Üreteri son kısmının keseleşmesidir. Kız çocuklarda erkeklere göre 7 kat daha fazla görülür. Olguların %10 nu çift taraflıdır. İntravezikal veya ektopik olabilirler. Trigonun yüzeyel ve derin kas tabakaları arasında kistik dilatasyon oluşur. Büyük üreteroseller üreterin ve böbreğin şişmesine (hidroüreteronefroz) yol açabilir. Resim 4 Üst kutupta displazi sıklıkla eşlik eder. Üreterosel karşı üreter ağzını itebilirler ve oldukça büyük olanlar mesane çıkışını tıkayarak idrar akışını bozabilirler. Sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu ile kendini gösterir. Bazı olgularda idrar yapamama veya idrar kaçırma olabilir. Bazı olgularda üreterosel, üretradan dışarı çıkıp dışarıdan görülebilir hale gelebilirler. İdrar stazına bağlı sıklıkla üreterde taş oluşumuna sebep olabilirler.

Tanısı ultrasonografi ve ekskretuar ürografi ile koyulur. Tedavide endoskopik olarak kesenin anterior tavanı insize edilerek obstrüksiyonun giderilmesi veya ameliyatla üreter ucunun düzeltilmesi uygulanabilir. Endikasyon dahilinde üreter reimplantasyonu mesane rekonstrüksiyonu uygulanabilir.

RETROKAVAL ÜRETER

Erkek cinsiyette 3 kat daha çok görülür. İlk kez 1893'te Hochstetter tarafından tanımlanmıştır.

1/1000 doğumda bir görülür. Genellikle sağda izlenir. Retrokaval üreter, vena cava inferior (VCI)'un gelişim bozukluğu sonrasında oluşan nadir bir malformasyondur. Artmış kardiyovasküler veya ürogenital anomolileri ile birlikte görülür. Fetusta, supracardinal ven dorsalden üretere doğru uzanır ve genellikle inferior vena kava'nın infrarenal bölümünün büyük kısmını oluşturur. Subkardinalveya posterior kardial ven ventralden üretere doğru uzanır ve şayet subkardinal ven kalıcıysa, vena cavanın infrarenal bölümünü oluşturur. Böylece, üreter vena kava altından geçerek etrafını sarmak suretiyle retrokaval üreter oluşur.

Anomalili damarların üretere bası yapmasına bağlı olarak klinik belirtiler görülebilir. Bu durum farklı derecelerde hidronefroz veya böbrek fonksiyon kayıpları ile kliniğe yansiyabilir. Böyle durumlarda, üreterin retrokaval bölümü sıklıkla stenotiktir. Tesadüfî olarak IVP çekiminde tanı konabilir. Batenson ve Atkinson RKÜ'İ radyolojik olarak iki tipte inceler. Tip 1 vakaların %90'ında izlenen tiptir. Tip 1, daha sıktır ve "S" şeklindedir, Tip 2 ise orak biçimindedir. Ayırıcı tanıda retroperitoneal fibrosis ve retroperitoneal kitle ihtimalleri akıldan çıkartılmamalıdır. Retrokaval üreter ile ilişkili anomaliler %21 oranında saptanabilir. Bunlar bazı kardiyovasküler ve ürogenital anomalilerdir (at nalı böbrek, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, konjenital vaz deferens agenezisi, hipospadias, divertikül, böbrek agenezisi, intestinal malrotasyon). İlerleyen hidronefroz, üriner taş oluşumu, idrar yolu enfeksiyonu, klinik anlamlı obstrüksiyon varlığı, renal fonksiyon kaybı, dirençli ağrı cerrahi girişimin endikasyonlarını oluşturur.

Cerrahi klasik olarak üreterin rezeke edilmesi, inferior vena kavanın ön tarafında yeniden üreter anastomuzu içeririr. Cerrahide açık yaklaşım ile tanımlanmış olsa da gelişen minimal invaziv cerrahi yaklaşımları bu alanda da yaygınlaşmaktadır. Laporoskopi ve robotik cerrahi deneyimli merkezlerde başarı ile uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. Twelfth edition, Lippincott Williams& Wilkins, 2012

2. Moore Keith L , Persaud T. V. N, Torchia Mark G. , Before We are born Essentials of Embryology and Birth Defects. Ninth Edition, Elsevier, 2015
3. Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology. Fifth edition, Elsevier saunders, 2014
4. Şeftalioğlu A. Medikal Embriyoloji. 3. baskı, Tıp& Teknik yayın, 1998
5. Basile C, De Michele V. Renal abnormalities in Mayer-Rokitansky-Kiister-Hauser syndrome. J Nephrol 2001
6. Shapiro E, Bauer SB, Chow JS. Anomalies of the upper urinary tract In: Walsh PC, Retik AB editors. Campbell's Urology. 10th ed. Philadelphia;2017
7. Schoenwolf G. C, Bleyl SB, Brauer PR. Larsen's Human Embryology. Forth edition, Elsevier, 2009 Development of the urogenital system:479-500.
8. Ingole IV, Ghosg SK. Laterally rotated kidney – a rare congenital anomaly. J Anat Soc India 2005
9. Dudek RW. Embryology. Fifth edition, Lipincott, Williams&Wilkins, 2011, Urinary System: 155-170.
10. 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
11. 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
12. Netter FH, Kelly CR, Landman J, Machado CA. The Netter Collection of Medical Illustrations-Urinary System: Volume 5: Elsevier Health Sciences; 2012
13. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. Campbell-Walsh Urology Eleventh Edition. 2016.
14. Rouanne M, Le Mandat A, Dorgeret S, Philippe-Chomette P, El Ghoneimi A. A rare case of ectopic intrathoracic kidney in a 1-year-old child. Urology. 2010
15. Padma S, Pande SR, Sundaram PS. (99m)Tc DTPA renogram indentifies Bochdalek hernia with an intra thoracic kidney as its content. World J Nucl Med. 2014
16. Mensah YB, Forson C. Left thoracic kidney: a rare finding at intravenous urography. Ghana Med J. 2010
17. Ekrikpo UE, Effa EE, Akpan EE. Ectopic thoracic kidney and end-stage renal disease in a 38-year-old nigerian. Case Rep Nephrol. 2013
18. Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiograph data at a single institution. J Urol 2003
19. Coplen DE: Developmental and positional anomalies of the kidney. In Ashcraft KW et al(eds): Pediatric Surgery, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2000
20. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, et al. Management and etiology of the unilateral multicystic -dysplastic kidney: a review. Pediatr Nephrol 2009
21. Cambio AJ, Evans CP, Kurzrock EA. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney. BJU Int 2008
22. Nolte-Ernsting CC, Tacke J, Adam GB, et al. Diuretic-enhanced gadolinium excretory MR urography: comparison of conventional gradient-echo sequences and echo-planar imaging. Eur Radiol. 2001
23. Soundappan SVS, Barker AP. Retrocaval ureter in children: a report of two cases. Pediatr Surg Int 2004

İnmemiş Testis (Kriptorşidizm)

82

M. İhsan KARAMAN

GİRİŞ

İnmemiş testis (İT) 1 yaşına gelen erkek çocuklarının yaklaşık %1'inde tespit edilen ve erkek yenidoğan genital organlarını etkileyen en sık konjenital anomalidir. 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 eşanlamlı gibi kullanılsa da, gerçek böyle değildir. Çünkü, kriptorşid testis inmemiş olabileceği gibi, aynı zamanda ektopik veya atrofik/agenetik de olabilir. Galen ve Vesalius döneminden beri bilinen kriptorşidizm, 18. yüzyılda John Hunter tarafından ayrıntılı olarak tanımlanmış olmasına rağmen, bugün bile sebepleri tam anlaşılammış olan pediatrik ürolojinin en yaygın cerrahi antitesidir.

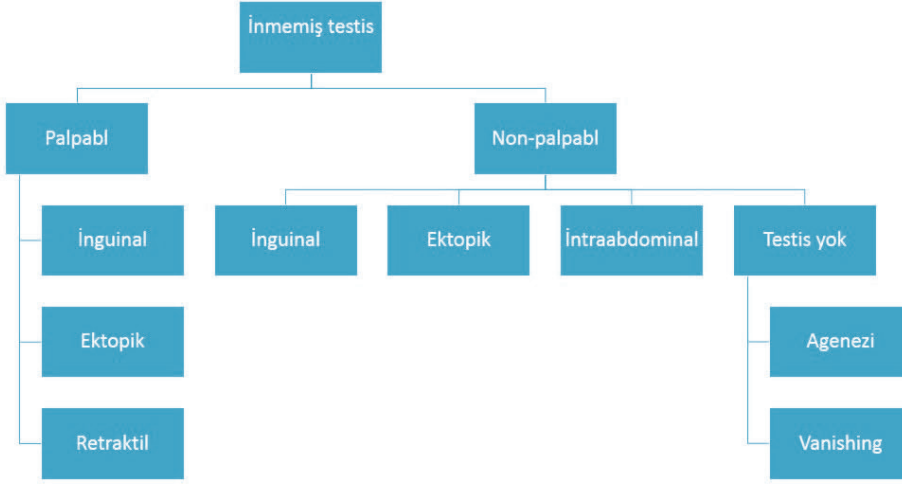
Bir ya da iki skrotum kompartmanında testis görülmediği zaman, en önemli fiziksel bulgu, testisin palpabl olup olmadığıdır. Bu bulgu, klinik yaklaşımı doğrudan etkiler. Palpabl kriptorşid testisler, tüm kriptorşidlerin %80'ini oluşturur ve gerçek inmemiş testis, ektopik testis ve retraktıl testis olarak 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.

Gerçek inmemiş testis

Normal embriyolojik iniş yolu üzerinde kalıp, skrotum tabanına inmemiş testislerdir. Dolayısıyla batin 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



Şekil 1. İnmemiş testis sınıflaması.

önce skrotumda, iniş pozisyonunda bulunduğu bilinirken, genellikle ilkököl çağıında 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.

Ektopik testis

Normal iniş 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 girişi obstrüksiyonundan oluşur. Ektopik testis bulunduğu yere fibröz ataşmanlarla yapıştığından, mutlaka cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

Retraktil testis

Normal inişini tamamlayıp skrotuma varmasına rağmen, aşırı aktif kremaster refleksi sebebiyle zaman zaman inguinal bölgeye doğru çekilen

testislerdir. Kremaster refleksi, iki yaş üzerindeki bütün erkek çocuklarda mevcut olup, genitofemoral sinirin bir fonksiyonudur. Uyluk iç kısmının elle stimülasyonu ile ortaya çıkarılabilir. Retraktil bir testis normal boyuttadır ve elle rahatça skrotuma indirilebilir. Salverildiğinde ise, en azından kısa bir süre skrotumda kalır.

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.

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.

Testiküler agenezi

Embriyonel hayatta gonadal kabartının şekillenmemesi veya kan damarlarının gelişememesi

sonucu testis agenezisi meydana gelir. Vanishing testisin aksine, agenezide ipsilateral Müller kanalı yapıları mevcuttur.

EMBRYOLOJİ

Testis oluşumu, Y kromozomunun kısa kolundaki SRY (sex-determining region Y linked) geninin varlığıyla, daha döllenme sırasında belirlenir. Bununla beraber, gebeliğin altıncı haftasına kadar, gonadlar başkalaşmadan (çift potansiyelli) kalır. 6. ve 7. haftalarda SRY geni etkisiyle gonadlar testis yönünde başkalaşır. Sekizinci haftaya kadar Sertoli hücreleri gelişir ve Müller kanalının regresyonunu sağlayan MIS (Müllerian inhibitory substance) salgılar. Leydig hücreleri ise, 9. haftadan başlayarak teşekkül eder ve WOLF kanalı gelişimini uyararak testosteronu salgılamaya başlar. Skrotumun da dahil olduğu erkek dış genital yapıları, gebeliğin 10-15. haftaları arasında oluşur.

Testisin transinguinal inişi 24-28. haftalar arasında oluşur ve üçüncü trimester içinde tamamlanır. Normal olarak, doğum öncesinde processus vaginalis tamamen oblitere olur; gubernakulum da atrofiye olup bir ligaman halinde kalır. İnmemiş testislerin %90'ında ise, processus vaginalis açık kalmıştır.

Henüz kesin bir sonuca ulaşamamış olsa da, bugüne kadarki çalışmalar, testiküler inişin bazı hormonal ve mekanik faktörlerin etkileşimi sayesinde olduğunu göstermektedir. Hormonal faktörler; androjenler (testosteron ve dihidrotestosteron), MIS, descendin, epidermal growth faktör ve östrojenlerdir. Spesifik mekanik faktörler arasında ise, batin duvarı ve batin 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 spermioqram 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 processus vaginalis) 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

Kriptorşidizmin tanısı fizik muayene ile konur. Her ne kadar, hekimin tecrübesine bağımlı olsa da, fizik muayene en güvenilir, en doğru, en az invazif ve en ucuz tanı yöntemidir. Kremaster refleksinin zayıf ve yağ dokusunun az olduğu ilk 6 aylık dönem, fizik muayene ile tanı koymak için en ideal zamandır. Sıcak bir ortamda, sıcak ellerle, gereğinde kayganlaştırıcı kullanarak, spina iliaka anterior superiordan simfiz pubise doğru yapılacak derin bir palpasyon yüksek tanı şansı doğurur. Sadece yatarak değil, hint fakiri ve çömelme pozisyonlarında da fizik muayene yapılmalıdır.

Nonpalpabl testis için lokalizasyon yöntemleri arasında kullanılan radyolojik görüntüleme teknikleri, en az %20'lik bir yalancı-negatif oranına sahip olduğundan, cerrahiye 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.

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



Resim 1. Proksimal hipospadiasa eşlik eden bilateral inmemiş testis olgusu.

bilateral inmemiş testis olgusu gösterilmektedir.

Bugün için, nonpalpabl bir testisi lokalize etmek veya yokluğunu ispatlamak için en güvenilir ve seçkin yöntem, laparoskopidir. Tanısal değeri yanında laparoskopik yolla orşiektomi veya orşiopeksi yapılıyor olması da, tekniğin diğer bir üstünlüğünü oluşturmaktadır.

TEDAVİ

Medikal Tedavi

Değişik hormon preparatları kullanılarak yapılır. Hormonal tedavi tek başına uygulanabileceği gibi, cerrahi öncesinde veya sonrasında da uygulanabilmektedir. Opsiyoneldir. Ektopik testis, klinik inguinal herni varlığı ve geçirilmiş başarısız orşiopeksi durumlarında hormon tedavisi kontrendikedir. Bir başka deyişle testisin skrotuma inmesine anatomik bir engel olmaması gerekmektedir. İki sebeple hormonal tedavi uygulanmaktadır. İlki testisin aşağı indirilmesi, ikincisi ise germ hücrelerinin ve fertilitate potansiyelinin korunmasıdır.

Human coryonic gonadotropin (hCG) ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) en sık kullanılan ajanlardır. Luteinizing hormon releasing hormon (LHRH) ve human menapozal 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 ki-

logram 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 arkadaşlarının 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 hücrelere 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.

Fertilitate potansiyelini korumaya yönelik yapılan çalışmaların en önemli limitasyonu uzun dönemde germ hücrelerinin durumunun bilinmemesidir. Orşiopeksi öncesi veya sonrasında GnRH verildiği takdirde fertilitate 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).

Cerrahi Tedavi

İnmemiş testisin cerrahi tedavisi, spontan iniş ihtimalinin kalmadığı, testisin germ hücrelerinin de yüksek intraabdominal ısıdan henüz etkilenmediği 6 ay-1 yıl arasındaki dönemde yapılmalıdır. Yüksek yerleşimli intraabdominal testislerin ise, ilk 6 ay içinde opere edilmesinde anatomik ve teknik avantajlar vardır.

İki yaşından sonra orşiopeksi yapılma kararı, o testisin kişiye sağlayacağı yarara dayalı olarak verilmelidir. Özellikle 10 yaşından sonra tespit edilen tek taraflı bir inguinal veya abdominal testis için orşiektomi tavsiye edilir. Bazı otörler, malignite riski nedeniyle, hangi yaşta olursa olsun, tek taraflı intraabdominal testislerin çıkarılmasını savunurlar. Öte yandan, 32 yaşından itibaren, orşiektominin cerrahi ve anestetik riski, testiküler kanser riskinden fazla olacağından ameliyat önerilmez.

Standart inguinal eksplorasyon ve orşiopeksinin temel prensipleri:

- Testisin izole ve mobilize edilmesi
- Eşlik eden inguinal herninin onarılması
- Spermatik kordun mobilizasyonu

Testisin skrotum içine fiksasyonudur.

1. Palpabl testiste cerrahi tedavi:

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

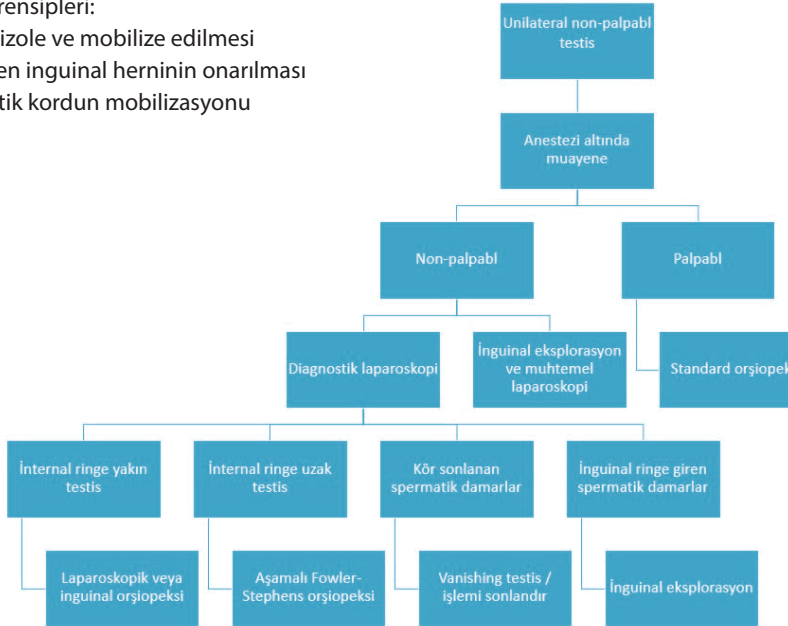
1. Tek aşamalı

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 kullanımını daha da artacaktır.

REFERANSLAR

1. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*, 2008. 31: 1. 36.
2. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*, 1993. 92: 44.
3. Engeler DS, Hösli PO, John H, Bannwart F, Sulser T, Amin MB, et al. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology*, 2000. 56: 144.
4. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T, et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*, 1986. 314: 466.
5. Zivkovic D, Bica DG, Hadziselimovic F. Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Urol* 2006;2:468-72.
6. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638- 43.
7. Tekgul S, Doğan HS, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, Stein R, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology 2017.
8. Hadziselimovic, F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*, 2001. 358: 1156.
9. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Tu-rek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol*, 2007. 178: 1440.
10. Radmayr C, Oswald J, Schwentner C, Neururer R, Peschel R, Bartsch G. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol*, 2003. 170: 2409.

Testis Torsiyonu

83

Mesur Selçuk SILAY

GİRİŞ

Testis torsiyonu veya spermatik kordun torsiyonu, yenidoğan, çocuk ve adölesanları etkileyen cerrahi bir acildir. 25 yaşına kadar insidansı 1/4000 olarak bildirilmiştir [1]. Özellikle yenidoğan ve adölesan yaş gruplarında pik yapar. İnmemiş testis olan tarafta ve sağda daha sıktır. Hastalarda tipik olarak akut başlayan hemiskrotal ağrı görülür. Ağrıyla birlikte skrotal şişlik, bulantı kusma, karın ağrısı da dikkati çeker. Ağrı bazen karın alt kısmına da yayılabilir. Bebeklerde testis torsiyonu belirtileri daha sessiz seyredebilir. Hasta aktif, uyanık iken veya skrotuma travma sonrasında görülebilir. Bazen transient olup aralıklı tekrarlayan torsiyonlar görülebilir. Spermatik kordun kendi uzun eksenini etrafında dönmesi sonucu venöz konjesyon, ödem ve son olarak arteriyel obstrüksiyon gelişir ve tedavi edilmezse gonadal nekroza yol açar.

Muayene: Şiddetli ağrı nedeniyle torsiyone testis muayenesi yapmak güçtür. Skrotum yukarı seviyededir. Kremasterik refleks kaybolabilir. Ödeme bağlı olarak normal testis sınırları kaybolabilir. Hidrosel gelişebilir. Torsiyone testiste, testisin elevasyonu ile birlikte ağrı artarken epididimit ve orşitte hasta rahatlar. Bu bulgu (Prenn bulgusu) orşit ile testis torsiyonunun ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

Laboratuvar: Tam idrar tetkikinde ise bakteriyüri olsun veya olmasın piyüri varlığı epididimoorşit tanısını destekler.

Görüntüleme: Tanıda ilk istenmesi gereken görüntüleme yöntemi renkli doppler USG'dir. Torsiyonda tipik olarak arteriyel kan akımının kaybolduğu gözlenir. Kan akımının artması ise enflamasyonu (orşit) göstermektedir.

Ayırıcı tanı: Ayırıcı tanıda; akut epididimit, kaba-kulak orşiti, akut orşit, travma, starngüle herni, testis tümörü, idiyopatik skrotal ödem, Henoch-schölein purpurası sayılabilir. Renkli doppler USG (epididimit-orşitte kan akımı artarken testis torsiyonunda kan akımı görülmez) ve muayene bulgularıyla ayırıcı tanısını yapılır.

Tedavi: Tedavi, acil cerrahi detorsiyon ve her iki testisin fiksasyonudur. Operasyona kadar skrotum buzla sarılabilir. Zamanlaması uygun olarak yapılan cerrahi işlemlerde detorsiyon sonrası testis dokusunun canlılığını koruduğu belirlenir ardından testis skrotuma tespit edilir. Tamamen nekroza uğramış olgularda ise testisin cerrahi olarak çıkarılması (orşiektomi) gerekmektedir.

Cerrahi olarak detorsiyon yapılan testislerin kurtarılma oranı %42-88 arasında değişmektedir [2]. Ancak, bu testislerin ne kadarında spermato-

jenik fonksiyonun korunduğu bilinmemektedir. Erken müdahale edilip patoloji düzeltilmediği takdirde torsiyon olan tarafa orşiektomi gerekebileceği gibi, kontralateral testiste fonksiyon kaybına ve infertiliteye yol açabileceği bildirilmiştir [3, 4]. Torsiyone testiste geri-dönüşümsüz değişikliklerin kaç saat sonra başladığı net olarak bilinmesi de 4–6 saat içerisinde müdahale edilmesi önerilmektedir. Üç tip torsiyon bildirilmektedir;

- i. Ekstravajinal torsiyon
- ii. İnvajinal torsiyon
- iii. Testis eklerinin torsiyonu

Ekstravajinal torsiyon; tunika vajinalislerin spermatik korda bağlantı noktalarının proksimalinden, kordun kendi etrafında torsiyone olmasıdır. Bu durum, doğum öncesi veya doğum sonrası ilk otuz günlük dönem içerisinde gelişir. Tanı ancak doğum sonrası konabildiğinden intra-uterin torsiyonlarda testisin kurtarılması mümkün olmaz. Yine de, yaşamın ilk günlerinde cerrahi tedavi önerilmektedir. Erken müdahalede amaç, karşı taraftaki testisin torsiyon riskine karşı sabitlenerek korunması gerekliliğidir. Skrotumda şişlik en önemli belirtidir.

İnvajinal torsiyon; tunika vajinalislerin spermatik korda bağlantı noktalarının distalinden, kordun kendi etrafında torsiyone olmasıdır. En sık 10–14 yaşları arasında görülse de, 20 yaş üzerinde de nadir olarak görülebildiği bildirilmektedir. Hiperomobil testis, hiperaktif kremaster refleksi, inmemiş testis, gevşek epididimal birleşme, testisin horizontal uzanımı, çan tokmağı deformitesi, geçirilmiş skrotal cerrahi ve travma gibi durumlar torsiyon için predispozan faktörlerdir. Bunun dışında; cinsel aktivite, yüzme, kayak sporu, kalçaların ani fleksiyonu ve soğuk hava da torsiyon oluşma riskini arttıran durumlardandır [4]. Tipik olarak akut başlayan hemiskrotal ağrıya bulantı, kusma, karın ağrısı, skrotal şişlik eşlik edebilir. Torsiyonun derecesi genellikle 180–720° arasında değişmektedir.

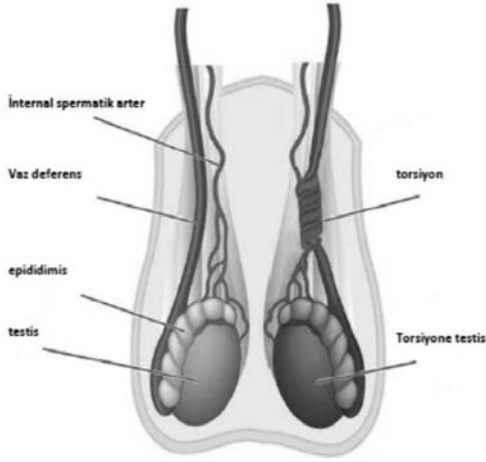
Testis eklerinin torsiyonu; appendiks testis ve epididim üzerinde bulunan embriyolojik kalıntıların torsiyone olması durumudur ve genellikle 16 yaş üzerinde izlenmektedir. Klinik tablo, testis-

te veya testis üzerinde palpe edilebilen ağırlı kitle şeklindedir. Appendiks torsiyonunda skrotum cildi üzerinde mavi-nokta bulgusu (*blue-dot sign*) gözlenebilir. Tedavi, analjezik ve elevasyonla konservatif yaklaşım şeklinde olsa da testis torsiyonu ayırt edilemiyorsa eksplorasyon yapılması uygun olacaktır.

Torsiyonun fertilitite ve karşı testis üzerine etkileri

Testisler, serbest oksijen radikallerinin hasarına karşı oldukça duyarlı organlardır. Germinal hücreler oksidatif stres varlığında ciddi şekilde hasar görür ve ölümler [5]. Torsiyon varlığında gelişen oksidatif stres, bu hücrelerde nekroza yol açmakta ve ileri dönemlerde infertilite gelişimine sebep olabilmektedir [6]. Yapılan çalışmalarda torsiyon öyküsü olan erkeklerin %36'sında sperm sayısının < 20 milyon/ml'nin altında olduğu tespit edilmiştir [7]. Başka bir klinik bir çalışmada, erken dönemde (< 13 saat) detorsiyon uygulanan erkeklerde fertilitenin korunduğu bildirilmekte iken, geç dönemde (ortalama 70 saat) orşiektomi uygulanan erkeklerde fertilitenin olumsuz yönde etkilendiği ortaya konulmuştur [8]. Yapılan deneysel çalışmalara bakıldığı zaman ise birçok araştırmacı ipsilateral testiste oluşan spermatojenik hasarın kontralateral testisi de etkileyebileceğini göstermişlerdir [9- 11].

Testis torsiyonunda karşı testiste hasar oluşabileceğinin bildirilmesi üzerine bu durum birçok araştırmaya konu olmuştur. Etyoloji net olarak bilinmese de, immünolojik mekanizma, gizli intermitten torsiyonların varlığı, konjenital displazi ve refleks vazokonstriksiyon mekanizmalarıyla karşı testisin etkilenmiş olabileceği teorileri öne sürülmüştür [12]. Her iki testisin kanlanması birbirinden bağımsız olmasına rağmen torsiyon sonrası karşı testiste hasar oluşumu ilginç bir durumdur. Testis immünolojik olarak ayrıcalıklı bir organdır ve kan-testis bariyeriyle korunmaktadır. İskemik hasar bu bariyeri bozarak testisten çıkan antijenik materyalin immün sistemi uyarmasına yol açmaktadır. Oluşan oto-antikörlerin ise karşı testiste fonksiyonların bozulmasına yol açabileceği öngö-



Şekil 1.

rılmektedir. Bu hipotez deneysel çalışmalarla ortaya konulsa da insanlardaki geçerliliği halen net değildir. Nagler ve ark. nın ratlarda yaptığı bir çalışmada; testis torsiyonu sonrası orşiektomiyle birlikte antilenfosit globulinlerin verilip splenektomi yapılmasının karşı taraf testiste hasar oluşumunu önleyebileceği gösterilmiştir [9]. Ayrıca, immüno-supresif ajanların (steroidler, azatiyopürin, siklosporin) testis torsiyonunda kullanımını irdeleyen deneysel çalışmalarda karşı taraf testisin korunmasının gösterilmesi, hasar oluşum mekanizmasında immünolojik teoriyi desteklemektedir [12].

Sonuç:

Testis torsiyonu organ kaybı ile sonuçlanabilecek ciddi bir ürolojik acildir. Bu nedenle erken dönemde teşhis edilmeli ve ivedilikle cerrahi tedavisi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barada JH, Weingarten JL, Cromie WJ. Testicular salvage and age-related delay in the presentation of testicular torsion. *J Urol* 1989; 142: 746–748.
2. Cattolica EV, Karol JB, Rankin KN, et al. High testicular salvage rate in torsion of the spermatic cord. *J Urol* 1982; 128: 66–68.
3. Mogilner JG, Lurie M, Coran AG, et al. Effect of diclofenac on germ cell apoptosis following ischemia-reperfusion injury in a rat. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 99–105.
4. Pentyala S, Lee J, Yalamanchili P, et al. Testicular torsion. A review. *J Low Urin Tract Dis* 2001; 5: 38–47.
5. Filho DW, Torres MA, Bordin AL, et al. Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 199–210.
6. Melekos MD, Asbach HW, Markou SA, et al. Etiology of acute scrotum in 100 boys with regard to age distribution. *J Urol* 1988; 139: 1023–1025.
7. Visser AJ, Heyns CF. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU Int* 2003; 92: 200–203.
8. Anderson MJ, Dunn JK, Lipschultz LI, et al. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. *J Urol* 1992; 147: 1545–1550.
9. Nagler HM, deVere White R. The effect of testicular torsion on contralateral testis. *J Urol* 1982; 128: 1343–1348.
10. Thomas WEG, Cooper MJ, Crane GA, et al. Testicular exocrine malfunction after torsion. *Lancet* 1984; 2: 1357–1360.
11. Ozkan KU, Boran C, Kilinc M, et al. The effect of zinc aspartate pretreatment on ischemia-reperfusion injury and early changes of blood and tissue antioxidant enzyme activities after unilateral testicular torsion-detorsion. *J Ped Surg* 2004; 39: 91–95.
12. Gorur S, Helli A, Orhan I. Testis torsiyonu patofizyolojisi ve tedavisinde yenilikler. *Androloji Bülteni* 2007; 30: 219–224.

Vezikoüreteral Reflü (VUR)

84

Tayfun OKTAR, M. İrfan DÖNMEZ

Giriş

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üst sisteme doğru fizyolojik olmayan geri akışı olarak tanımlanır. Spontan rezolüsyona uğrayarak hiçbir belirti vermeden kaybolabildiği gibi, renal hasar, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi klinik sorunlara neden olabilen VUR çocuk ürolojisi pratiğinin önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bununla birlikte 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. Bu durum da tedavi yaklaşımlarının, özellikle kılavuzlarda, halen kanıt düzeyi yüksek çalışmalara dayandırılmadan önerilmesine yol açmaktadır.

Tarihçe

Vezikoüreteral reflünün anlaşılması ve bugünkü tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi uzun bir tarihi süreç sonrasında gerçekleşmiştir. 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.

1950'li yılların ortalarında Hutch, VUR ve kronik piyelonefrit arasındaki neden-sonuç ilişkisini, spinal kord yaralanması olan bir grup hastada öne sürmüştür. Birkaç yıl sonra, 1959 yılında Hodson, VUR ve üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda renal parankimal skarın daha sık olduğunu göstermiştir.

1975 yılında Tanagho, ve daha sonra Ransley ve Ridson, üreterovezikal bileşkeye deneysel olarak müdahale edilerek VUR oluşturulabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca, vezikoüreteral reflü ile renal papilla anatomisi, piyelonefrit ve renal hasar arasındaki ilişkiyi de ortaya koymuşlardır.

Aynı zamanlarda, Smellie ve Normand VUR'lu hastalarda uzun dönem takip çalışmaları yapmışlardır. Medikal olarak tedavi edilen hastalardaki doğal seyri dokümanete etmişlerdir.

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.

Uluslararası reflü derecelendirme sistemi ('International Reflux Grading System') 1980'li yıllarında başında tanımlanmış ve 'International Reflux Study', VUR'da medikal tedavi yaklaşımlarını, cerrahi yaklaşım sonuçlarını karşılaştırmıştır.

1980'li yıllardan başlayarak VUR tedavisinde endoskopik girişimler uygulanmaya başlanmıştır. Bu amaçla çeşitli endoskopik enjeksiyon mater-

yalleri geliştirilmiştir. Son yıllarda ise minimal invaziv cerrahi yöntemlerin popülerite kazanmasıyla birlikte açık cerrahiye alternatif olarak hastalara laparoskopik ve robot yardımlı cerrahi teknikleri sunulmaya başlanmıştır.

Patofizyoloji

Vezikoüreteral reflü, birtakım faktörlerin tek başına veya birlikte bozukluğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu faktörler üreterin fonksiyonel bütünlüğü, üreterovezikal bileşkenin anatomik yapısı ve mesanenin fonksiyonel dinamikleridir.

VUR ile ilgili ilk çalışmalarda patogenezi açıklama amacı ile dikkat doğal olarak üreterovezikal bileşke (ÜVB) yapısına çevrilmiştir. Bu bölgedeki üreterin anatomik özellikleri ile üreterovezikal bölgedeki yapısal bozukluklar incelenerek reflünün nedeni açıklanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonunda üreterin seroza tabakası, mesanenin seroza tabakasıyla birleşerek fibromusküler bir kılıf (Waldeyer's sheath) olarak sonlandığı, dış longitudinal kas liflerinin ise trigonu oluşturmak üzere mesaneye uzanarak üreterin mesaneye oblik şekilde girişini sağladığı ortaya konmuştur.

Vücudun somatik büyümesi ile intramural üreter boyunun artması ve bu gelişime paralel olarak reflünün kendiliğinden kaybolabileceğinin gözlenmesi ÜVB'nin yapısal bozukluğu görüşünü destekler bulunmuştur. Primer vezikoüreteral reflü tanımı yukarıda açıklanan üreterovezikal bileşke anomalisi ile ortaya çıkan reflüyü ifade etmektedir. Sekonder VUR ise ÜVB yapısının dışında nöropatik mesane gibi mesane fonksiyonunu etkileyen veya posterior uretral valv gibi mesane çıkım obstrüksiyonuna yol açan patolojilerle birlikte olan vezikoüreteral reflü için kullanılmaktadır. Sekonder vezikoüreteral reflüde hedef öncelikli alttan yatan sebebin tedavi edilmesidir.

VUR'un tanı ve tedavisindeki asıl amaç tekrarlayan ateşli idrar yolu enfeksiyonlarının gelişmesini ve renal skar oluşumunu önlemektir. *Skar* terimi bir hasar veya hastalık sonucu normal dokunun yerini fibröz dokunun alması olarak tanımlanır. Renal skar terimi ise çoğunlukla böbrekte enfeksiyon sonucu kontrakte alanları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu alanların kli-

nik önemi hipertansiyon ve renal yetmezlik gibi iki morbid komplikasyon ile ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, renal skarların piyelonefritin önlenilebilir bir komplikasyonu olduğunun anlaşılması vezikoüreteral reflü takibindeki önemini artmıştır. VUR, ateşli idrar yolu enfeksiyonu sonrası renal skar gelişimini yaklaşık 2.5 kat arttırmaktadır ve yüksek dereceli reflüde bu risk daha fazladır. Bununla birlikte zaman içinde özellikle yüksek dereceli reflüsü olan bir grup çocukta sintigrafide post-enfeksiyöz skarlara benzeyen ancak daha yaygın tutulum gösteren renal gelişim bozukluklarının da gelişebileceği anlaşılmıştır. Konjenital displazi veya reflüye bağlı dismorfizm olarak da adlandırılan bu durumun tespiti önemlidir, çünkü konjenital displazi gelişimsel bir bozukluktur ve reflünün önlenilebilir bir sekeli değildir. Özellikle literatürü değerlendirirken bu durumun ayırt edilmesi doğru sonuca ulaşmak açısından önem taşımaktadır.

Epidemiyoloji

VUR'un normal çocuklardaki prevalansı %0.4-1.8, ateşli üriner enfeksiyon geçiren çocuklardaki insidansı ise %30-50 olarak bildirilmektedir. Yeni doğan döneminde erkek çocuklarda daha sık görülen VUR, daha sonraki yıllarda kız çocuklarda 4-6 kat daha fazla saptanmaktadır. Olguların %75'inde reflü derecesi Gr. 1-3 arasında saptanmaktadır.

Prenatal dönemde hidronefroz saptanan hastaların postnatal incelenmesinde ise VUR prevalansı %16.2 olarak bildirilmektedir. Prevalansı prenatal dilatasyon derecesine bağlı değildir ve postnatal US normal olsa dahi saptanabilir.

Reflüde genetik geçiş kavramı da son yıllarda çalışmalarda ortaya konmuş olup VUR hastalarının kardeşlerinde %27, reflülü anne-babalarının çocuklarında yaklaşık %35 oranında saptanmaktadır. Kardeşlerde saptanan reflünün derecesinin daha düşük ve spontan rezolusyon ihtimalinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Fakat kardeş reflüsünün, ateşli İYE sonrası saptandığında yüksek dereceli olma olasılığı ve reflü nefropatisi ile birlikte olma ihtimali daha yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde %80, çift yumurta ikizlerinde ise %35 kardeş reflüsü olasılığı mevcuttur.

Çocuklarda alt üriner sistem disfonksiyonu ve VUR birlikteliği sık rastlanılan ve mutlaka sorgulanması gereken bir durumdur. AÜSD olan çocuklarda VUR prevalansı bazı çalışmalarda %40-60 olarak bildirilmektedir. İsveç Reflü Çalışması'nda VUR'lu çocukların %34'ünde AÜSD saptanmış ve bunların %24'ünde işeme fazı disfonksiyonu, %9'unda aşırı aktif mesane gözlenmiştir.

Etnik köken açısından karşılaştırıldığında, İYE ile başvuran beyaz çocuklarda siyahî akranlarına göre VUR saptanma olasılığı 3 kat daha fazladır. Siyahî çocuklardaki VUR derecesi de belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Yetişkin yaşta hipertansif hastalar VUR açısından tarandığında %19'lara varan VUR insidansı ortaya çıkabilmektedir.

Kimlerde VUR araştırılım?

Prenatal hidronefroz tanılı çocuklar

Yukarıda da belirtildiği gibi prenatal hidronefroz tanılı çocuklarda VUR prevalansı %16'dır. Prenatal hidronefroz saptanan hastalara standart yaklaşım postnatal dönemde ultrasonografi ile değerlendirmedir. İlk 24-48 saatin fizyolojik olarak oligürik bir dönem olması nedeniyle US ile değerlendirmenin doğumdan 2-3. günden sonra sonra ilk hafta içinde yapılması daha uygundur. Yine yukarıda da belirtildiği gibi, hidronefroz derecesi VUR varlığı ve derecesi açısından güvenilir bir gösterge değildir. Genel olarak VCUG ile değerlendirme bilateral yüksek dereceli hidronefroz, çift sistem ve hidronefroz, üreterosel, üreter dilatasyonu ve mesanede anormallik saptandığı olgularda önerilmektedir, çünkü bu durumlarda VUR saptama oranı yüksektir. Bunun dışındaki prenatal hidronefroz tanılı olgularda rutin VCUG ile VUR taranması opsiyoneldir. Genel olarak aileler üriner enfeksiyon semptomları konusu bilgilendirilmelidir ve semptomatik enfeksiyon gelişirse VCUG ile değerlendirme düşünülmelidir.

Ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklar

EAU kılavuzu 0-2 yaş arası idrar kültürü ile dokümanite edilmiş ilk ateşli üriner sistem enfeksiyonu

(ÜSE) sonrası rutin VCUG önermektedir. Ateşli ÜSE geçiren ve anormal renal US bulguları varlığında da yine, reflü araştırılması önerilmektedir. VUR saptandıktan sonra rutin yaklaşım renal skar varlığını araştırmak amacıyla DMSA ile değerlendirme yapmaktır.

Son yıllarda popülerize olan bir diğer yaklaşım ise 'yukarıdan aşağıya'(top-down) değerlendirmedir. Bu yaklaşımda ateşli enfeksiyona yakın bir zamanda ilk olarak piyelonefrit varlığını araştırmak için DMSA ile değerlendirme yapılır ve eğer DMSA'da böbrek tutulumu varsa VCUG çekilir. Normal bir DMSA sonrası VCUG çekmemekle tarananların >%50'sinde gereksiz VCUG çekilmesi önlenmektedir. Ancak ateşli ÜSE sonrası normal DMSA bulgularında VCUG ile değerlendirmemek reflü olgularının %5-27'sine tanı konmamasına neden olmaktadır. Özet olarak 'yukarıdan aşağıya' yaklaşım gereksiz VCUG'i azaltmakta ancak klinik önemli olabilecek reflünün tanısının konamamasına yol açabilmektedir. Bu nedenle klinik uygulamada dikkatli olmak gerekir.

Kardeş ve reflülü ebeveyn çocuklarında VUR

Asemptomatik kardeşte ve VUR'lu ebeveynlerin çocuklarında tarama konusu tartışmalıdır. Genel olarak erken tarama ve dolayısıyla erken tanı ve tedavi, renal hasar gelişimini önlemede geç taramaya göre daha etkindir. EAU kılavuzları tarama için üriner sistem US'yi; eğer US'de renal skar kanıtı varsa veya üriner enfeksiyon öyküsü mevcutsa VCUG çekilmesini önermektedir. Tuvalet eğitimi tamamlamış asemptomatik daha büyük çocuklarda VUR taraması rutin olarak önerilmemektedir.

Alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocuklar ve VUR

VUR tanılı çocukların tedavisinde AÜSD sorgulanması çok önemlidir. Genel olarak AÜSD bulunan çocuklar üriner enfeksiyon ve renal skar gelişimi açısından daha fazla risk altındadır. Ayrıca AÜSD tedavi edilmesinin reflünün düzelmesine de katkısı olduğu genel olarak kabul edilmektedir.

AÜSD bulunan tüm çocuklarda rutin VUR taranmasının endikasyonu yoktur. Ancak ateşli üriner sistem enfeksiyonu öyküsü varsa VUR taraması yapılmalıdır. EAU kılavuzlarında da önerilen pratik bir yaklaşım ise, AÜSD bulunan çocuklarda ateşli üriner enfeksiyon öyküsü ve VUR şüphesi varsa ikisini birden değerlendirebilecek video-ürodinami tetkikinin kullanılmasıdır.

Tanı ve derecelendirme:

Temel bir tanı yaklaşımı detaylı bir tıbbi özgeçmiş, aile öyküsü, alt üriner sistem disfonksiyonuna yönelik değerlendirme (işeme bozukluğu semptom sorgulama formu vb.), fizik muayene, kan basıncı ölçümü, idrar analizi (proteinüri varlığı), idrar kültürü ve bilateral renal tutulum olan olgularda serum kreatinin değerinin ölçülmesini içermelidir.

Değerlendirmede standart görüntüleme yöntemleri üriner sistem ultrasonografisi (US), işeme ('voiding') sistoüretrografisi (VCUG), ve renal kortikal sintigrafidir. VUR tanısı klasik olarak konvansiyonel VCUG ile konmaktadır. Bu yöntem anatomik detay vermekte ve derecelendirmeye olanak sağlamaktadır. Bir VCUG değerlendirmesi sırasında 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. Radyonüklid sistogramda, VCUG'a göre daha az

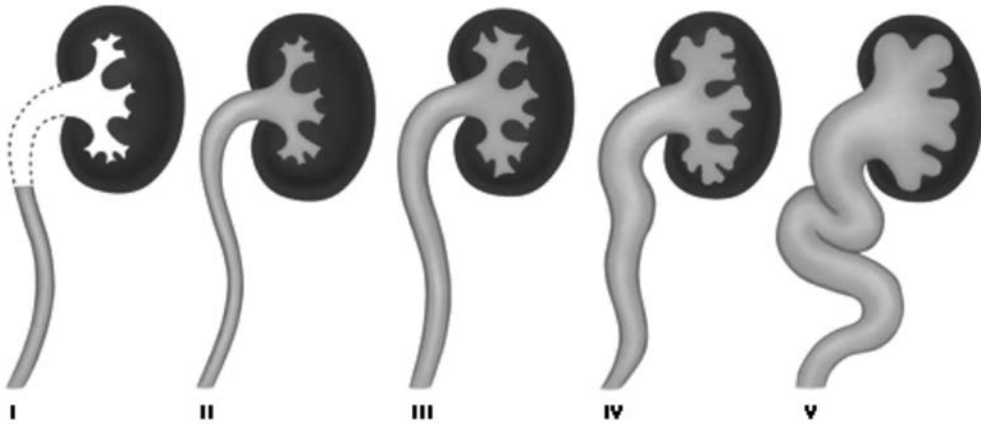
radyasyona maruz kalınır ancak daha az anatomik detay elde edilir. Bu nedenle VUR tanısı için altın standart yöntem VCUG'dur.

DMSA renal kortikal görüntüleme için en iyi ajandır. Proksimal renal tübüler hücreler tarafından tutulur ve renal parankim fonksiyonu açısından da iyi bir göstergedir. Skarlı veya akut inflame alanlarda DMSA tutulumu azdır ve hipoaktif alan şeklinde görülür. Bu nedenle DMSA renal skar değerlendirilmesinde en önemli tanı yöntemidir. Aynı zamanda akut piyelonefrit şüphesi varlığında tanı amacıyla da kullanılabilir.

Video-ürodinami, nöropatik mesane veya PUV gibi nedenlere bağlı sekonder reflülü olgularda önemli bir değerlendirme aracıdır. Alt üriner sistem disfonksiyonu açısından şüpheli durumlarda başlangıçta işeme çizelgesi, US veya üroflowmetri gibi testlerle değerlendirme ve takip yeterli olabilmektedir.

Tedavi reflünün derecesine göre planlandığından uluslararası reflü çalışma grubunun derecelendirme sistemi tanıda önem taşımaktadır. Bu derecelendirme sistemine göre;

1. Derece: Sadece üreterin distal kesimine reflü.
2. Derece: Pelvis renalise ulaşan, dilatasyona yol açmayan reflü
3. Derece: Üreterde hafif veya orta düzeyde dilatasyon; toplayıcı sistemde orta düzeyde dilatasyon; normal veya minimal deformasyon forniksler



Şekil 1. Uluslararası Reflü Çalışma Grubu Sınıflandırması

4. Derece: Üreterde kıvrımlarla beraber orta düzeyde dilatasyon; kalikslerde dilatasyon, küntleşme; papilla görüntüleri izlenmiyor.
5. Derece: Üreterde kıvrımlara yol açan ağır dilatasyon, papilla görüntüleri silinmiş.

Tedavi

Vezikoüreteral reflü tedavisinde amaç enfekte idrarın üst üriner sisteme taşınması sonucu geçirilebilecek bir piyelonefriti engellemektir. Piyeonefrit sadece bir hastalık olarak morbidite yaratmakla kalmaz renal parankimde skar meydana getiren ilerleyen dönemlerde hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, proteinüri ve hatta son dönem böbrek yetmezliğine kadar gidebilecek bir tablonun başlatıcısı olabilir.

Tedavi planlanırken birçok faktör göz önüne alınmalıdır. Bunlar; cinsiyet, reflü derecesi, yaş, başvuru şekli (antenatal HN, ateşli İYE, kardeş reflüsü vb), başlangıç değerlendirmesindeki böbrek durumu, lateralite, alt üriner sistem disfonksiyonu varlığı, mesane barsak disfonksiyonu, üriner sistem anomalisi varlığı, renal skar varlığı, separe renal fonksiyon, ailenin ve çocuğun tedaviye uyumu ve aile tercihidir.

İki ana tedavi seçeneği bulunmaktadır; konservatif yaklaşım ve cerrahi girişimler.

Konservatif (cerrahi-dışı) yaklaşım

Konservatif izlemedeki amaç ateşli idrar yolu enfeksiyon gelişimini önlemektir.

VUR, spontan olarak kaybolabilmektedir. Vezikoüreteral reflünün konservatif tedavisinin en önemli dayanak noktası da budur. Bu oran küçük yaşta düşük dereceli reflü varlığında daha yüksektir. Rezolüsyon oranları 4-5 yıllık takiplerde grade I-II VUR için yaklaşık %80, grade III-IV VUR için %30-50 olarak bildirilmektedir. Dolayısıyla konservatif izlem ile hedeflenen ateşli üriner sistem enfeksiyonlarını engelleyerek spontan kaybolma ihtimali nedeniyle hastayı takip etmektir.

Konservatif yaklaşım antibiyotik profilaksisi (sürekli veya aralıklı) ve alt üriner sistem disfonksiyonu varsa ona yönelik tedaviyi içerir. Aynı zamanda sünnet de özellikle altta yatan ürolojik anomali varlığında enfeksiyon riskini azalttığı için konservatif yaklaşımın bir parçası olarak önerilebilir.

Antibiyotik profilaksisinde amaç üreterovezikal bileşkenin maturasyonunu sağlayıncaya kadar idrarın steril kalmasını sağlayarak üst sistemi ateşli üriner sistem enfeksiyonundan korumak ve skar oluşumunu önlemektir. Bu amaçla profilaktik antibiyoterapi (trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin vs.) gece yatmadan önce tek doz halinde verilerek kullanılmaktadır. Verilecek doz tedavi için kullanılan dozun yarısı/çeyreği kadardır. İki ayın altındaki çocuklarda bu ilaçların yan etki olasılıkları sebebiyle amoksisilin kullanılmaktadır. Temel prensip olarak idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antibiyotikler profilakside kullanılmamaya çalışılmalıdır.

Son yıllarda VUR'lu çocuklarda profilaksi kullanımı ile ilgili yapılan en önemli çalışmalardan biri çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan RIVUR'dur. Gr I-IV reflüsü olan toplam 607 hasta profilaksi (trimetoprim-sülfometakzazol) ve plasebo verilen iki gruba randomize edilmişlerdir. Çalışma sonunda antibiyotik profilaksisinin tekrarlayan üriner enfeksiyon riskini %50 (profilaksi %13 vs. plasebo %24) oranında azalttığı saptanmıştır. Ancak renal skar gelişimi açısından profilaksi (%11.9) ve plasebo (%10.2) grupları arasında fark gözlenmemiştir. 2015 yılında yayınlanan ve antibiyotik profilaksisinin ateşli üriner sistem enfeksiyonunu önlemedeki rolünün değerlendirildiği bir meta-analizde ise, özellikle RIVUR çalışmasının

TABLO 1. Vezikoüreteral reflüde antibiyotik profilaksisinde kullanılan ilaçlar

Antibiyotik	Doz	Kullanım Kısıtlılığı
Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)	TMP dozu üzerinden 2 mg/kg	2 ay altındakilere kullanılmamalıdır
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg	3 ay altındakilere kullanılmamalıdır
Sefaklor	10 mg/kg	
Ampisilin	20 mg/kg	
Amoksisilin	10 mg/kg	

da etkisiyle, reflü derecesinden bağımsız profilaksi ile ateşli ÜSE riskinin %6.5 - %8.2 oranında azaldığı bildirilmiş ve VUR'lu çocuklarda profilaksi kullanımı önerilmiştir.

Antibiyotik profilaksisi konusunda prospektif, randomize kontrollü bir başka önemli çalışma ise İsveç Reflü çalışmasıdır. Bu çalışmaya 1-2 yaş arası grade III-IV reflülü 203 çocuk dâhil edilmiş olup tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarını azaltma bakımından antibiyotik profilaksisi ve endoskopik enjeksiyonun yalnızca izlemenden anlamlı derecede başarılı olduğu (ateşli idrar yolu enfeksiyonu gözlenme oranları sırasıyla %19, %23 ve %57) ortaya konmuştur. Aynı çalışmanın alt grup analizinde, alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocukların enfeksiyon açısından daha fazla risk altında oldukları ve buna paralel olarak antibiyotik profilaksisinden daha fazla yarar gördükleri gösterilmiştir.

Konservatif tedavinin önemli bileşenlerinden biri de alt üriner sistem disfonksiyonu ve mesane barsak disfonksiyonunun ortadan kaldırılmasıdır. Mesane disfonksiyonunun tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Bunun için, hastanın işeme bozukluğu semptom skoru gibi objektif sorgu formlarıyla değerlendirilmesi tanı ve takip için avantaj sağlamaktadır. Özellikle tuvalet eğitimi almış hasta grubunda bu durumun varlığı araştırılmalı ve uygun tedavi (saatli işeme, laksatif kullanımı, biofeedback vb.) verilmelidir. VUR saptanıp takip edilen hastaların takipleri süresince de mesane barsak disfonksiyonu ortaya çıkabilmektedir. Çalışmalarda, mesane barsak disfonksiyonu olan reflülü hastalarda araya giren (breakthrough) enfeksiyonların daha sık gözlemlendiği (%77 vs %23) ve reflü rezolüsyonunun daha geç olduğu gösterilmiştir. VUR varlığında yüksek basınçlı mesanelerin üst üriner sistem için bir risk oluşturduğu unutulmamalıdır. Alt üriner sistem disfonksiyonu ve mesane barsak disfonksiyonu olan hastalarda bu problemler çözülmeden cerrahi tedaviye karar verilmemelidir.

Takiplerde aileler idrar yolu enfeksiyonu hakkında iyi bilgilendirilmeli ve çocuğun ateşinin yükseldiği durumlarda mutlaka idrar yolu enfeksiyonunun araştırılması gerektiği anlatılmalıdır.

Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi seçenekleri endoskopik enjeksiyon veya üreteral reimplantasyondur.

Klasik yaklaşım içinde profilaksi altında geçirilen enfeksiyonlar varlığında ve yeni skar gelişiminde cerrahi tedavi bir seçenektir. Yine devam eden yüksek dereceli reflüsü (gr IV/V) olan veya ileri yaşta yüksek dereceli reflü ile başvuran çocuklarda cerrahi düzeltme düşünülmelidir.

Subüreterik endoskopik enjeksiyon pek çok maddenin denenmesi ile geliştirilmiştir ve günümüzde en çok kullanılan materyal, 2001 yılında FDA onayı da alan dekstranomer/hyaluronik asit kopolimeridir (Dx/HA). Dx/HA'nın en önemli özelliği, partikül çapının 80 µm sınırının üzerinde olmasıdır (80-250 µm). Enjeksiyonu takiben 12 hafta içinde hyaluronat kaybolur ve enjeksiyon sonrası bir yıl içinde enjekte edilen materyalin hacmi %25 azalır. Ancak dekstranomer partikülleri arasına fibroblast ve kollajen girerek sabit bir yapı oluşturur. Uzak dokulara Dx/HA migrasyonunun olmadığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Meta-analizde enjeksiyon başarısı grade I ve II refü için %78.5, grade III için %72, grade IV için %63 ve grade V için %51 olarak bildirilmiştir. Başarı duplake sistemlerde (%50) ve nöropatik mesanede (62%) daha düşük olarak saptanmıştır.

Son yıllarda Polyacrylate polyalcohol copolymer (PPC), %40'lık gliserol ihtiva eden non-absorbable bir sentetik doku genişletici ajan, kullanımıyla ilgili oldukça iyi sonuçlar verilmiştir. Ortalama 0.4-0.7 ml enjeksiyon miktarı ile ortalama 54 aylık takipte %97 civarında başarı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Yayınlanan çok merkezli bir çalışmada ilk enjeksiyon sonrası %93.8'lik bir başarı ortaya konmuş fakat %0.7 hastada üreterovezikal bileşke obstrüksiyonuna ikincil reimplantasyon, %0.5 hastada ise geçici obstrüksiyon sebebiyle üreteral stent yerleştirilmesi gereksinimi bildirilmiştir.

Açık cerrahi ile reflünün düzeltilmesi için çeşitli intra- ve ekstravezikal teknikler tanımlanmıştır. Tüm tekniklerdeki ortak prensip üreterin intramural kısmının, submukozal tünel yoluyla uzatılmasıdır. En yaygın kullanılan teknik *Cohen*

TABLO 2. EAU Kılavuzlarına Göre Veziköüretal Reflüde Risk Sınıflaması ve Öneriler

Risk Grubu	Prezentasyon	Başlangıç Tedavisi	Yorum	Takip
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası yüksek dereceli reflülü (Gr 4-5) semptomatik erkek veya kız, skarlı böbrekler ve AÜSB	Öncelikle AÜSB'nin tedavisi ve antibiyotik profilaksisi, araya giren enfeksiyon varlığında veya devam eden reflü durumunda girişim	Erken girişim gerekliliği yüksek olabilir	İYE ve AÜSB açısından agresif takip; 6 ay sonra tekrardan tam değerlendirme
Yüksek	Tuvalet eğitimi sonrası yüksek dereceli reflülü (Gr 4-5) semptomatik erkek veya kız, skarlı böbrekler ancak AÜSB yok	Girişim düşünülebilir	Açık cerrahinin sonuçları endoskopi cerrahiden daha iyi	Girişim sonrası yalnızca gerektiğinde VCUG, ergenliğe kadar yıllık böbrek durumu takibi
Orta	Tuvalet eğitimi öncesi yüksek dereceli reflülü semptomatik kız veya erkek hasta ve skarlı böbrekler	Başlangıç tedavisi antibiyotik profilaksisi, araya giren enfeksiyon varlığında veya devam eden reflü durumunda girişim	Spontan gerileme erkeklerde daha yüksek olasılık	İYE/Hidronefroz açısından takip, 12-24 ay sonra tekrardan tam değerlendirme
Orta	Yüksek dereceli reflülü asemptomatik hasta (Antental HN, kardeş taraması ile) ve skarlı böbrekler	Başlangıç tedavisi antibiyotik profilaksisi, araya giren enfeksiyon varlığında veya devam eden reflü durumunda girişim		İYE/Hidronefroz açısından takip, 12-24 ay sonra tekrardan tam değerlendirme
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası yüksek dereceli reflülü semptomatik kız veya erkek hasta, normal böbrekler, AÜSB mevcut	Başlangıçta antibiyotik profilaksisi ve AÜSB'nin tedavisi. Araya giren enfeksiyon veya devam eden reflü durumunda girişim düşünülebilir.	Üroterapiye rağmen devam eden AÜSB durumunda girişim düşünülebilir. Girişim tipi tartışmalıdır.	İYE ve AÜSB açısından takip gereklidir. Böbrek durumu için başarılı üroterapi sonrası tekrar tam değerlendirme yapılmalıdır.
Orta	Tuvalet eğitimi sonrası düşük dereceli reflülü skarlı böbrekli semptomatik kız veya erkek hasta	Tedavi şekli tartışmalıdır. Esdoskopik girişim bir seçenektir. AÜSB varsa tedavi edilmelidir.		Ergenlik sonuna kadar İYE, AÜSB ve böbrek durumu açısından takip edilmelidir.
Orta	Tüm semptomatik düşük dereceli reflülü normal böbrekli hastalar, AÜSB mevcut	AÜSB'nin tedavisine ek olarak antibiyotik profilaksisi düşünülebilir.		İYE ve AÜSB için takip edilmelidir.
Düşük	Tüm semptomatik düşük dereceli reflülü normal böbrekli hastalar, AÜSB yok	Antibiyotik profilaksisi verilir verilmemesi tercihe bağlıdır.	Antibiyotik profilaksisi verilmeyorsa aileler idrar yolu enfeksiyonu riski hakkında bilgilendirilmelidir.	İYE için takip gereklidir.
Düşük	Tüm asemptomatik düşük dereceli reflülü normal böbrekli hastalar	İnfanlarda antibiyotik profilaksisi verilir verilmemesi tercihe bağlıdır.	Antibiyotik profilaksisi verilmeyorsa aileler idrar yolu enfeksiyonu riski hakkında bilgilendirilmelidir.	İYE için takip gereklidir.

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, AÜSB: Alt Üriner Sistem Bozukluğu

çapraz trigonal reimplantasyondur. Diğer intra-vezikal alternatifler suprahialal reimplantasyon (Politano-Leadbetter), infrahialal reimplantasyon (Glenn-Anderson) olup ektravezikal yaklaşım olarak Lich-Gregoir yöntemi kullanılmaktadır. Tüm teknikler için ortalama başarı oranları %92-98 oranında bildirilmektedir.

Son yıllarda laparoskopik ve robot yardımcı üreteral reimplantasyon ile ilgili seriler bildirilmektedir. Robotik uygulamalarda sıklıkla ektravezikal yaklaşım uygulanmaktadır. En önemli dezavantaj operasyon sürelerinin uzun olmasıdır. Ayrıca, laparoskopik ve robotik yaklaşımlar endoskopik enjeksiyona göre daha invaziv girişimlerdir ve açık cerrahiye üstünlükleri halen tartışmalıdır. Bu nedenle, laparoskopik ve robotik teknikler güncel yaklaşım içinde rutin uygulama olarak henüz önerilmemektedirler.

Günümüzde veziköüretal reflünün takip ve tedavisinde risk gruplarının belirlenmesi ve buna göre tedavi planlamasının yapılması EAU kılavuzu tarafından önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *European urology*. 2015 Mar;67(3):546-58.
2. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):785-92.
3. Diamond DA, Mattoo TK. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1218-26.
4. Elder JS, Diaz M, Caldafone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):716-22.
5. Hunziker M, Mohanan N, D'Asta F, Puri P. Incidence of febrile urinary tract infections in children after successful endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a long-term follow-up. *J Pediatr*. 2012 Jun;160(6):1015-20.
6. Puri P. Endoscopic Treatment of Vesico ureteral Reflux. In: Gearhart JP RR, Mouriquand P, editor. *Pediatric Urology*: W. B. Saunders Company; 2001. 411-20.
7. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):1134-44.
8. S. Tekgül (Chair) HSD, R. Kocvara, J. M. Nijman (Vice-chair), C. Radmayr, R. Stein. *EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux*. 2016.
9. Wein, Novick, Partin, Peters (eds). *Campbell-Walsh Urology*, 11th Edition. 2016; Volume 4.
10. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):265-73.
11. Holmdahl G, Brandstrom P, Lackgren G, Sillen U, Stokland E, Jodal U, et al. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):280-5.
12. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):286-91.
13. Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, Mathews R, Keren R, Chesney RW, et al. The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e34-45.
14. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol*. 1998 Sep;160(3 Pt 2):1019-22.
15. Investigators of RIVUR Trial, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2367-76.
16. Kocherov S, Ulman I, Nikolaev S, Corbetta JP, Rudin Y, Slavkovic A et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylate-polyalcohol bulking copolymer (Vantaris). *Urology* 2014 Sep;84(3):689-93.

İnterseks (Cinsel Gelişim Kusurları/ DSD)

85

Ahmet Reşit ERSAY, Emrah DEMİRCİ

TANIM VE TERMİNOLOJİ

Anormal cinsel gelişim bozukluğuna neden olan moleküler genetik etkenlerin belirlenmesindeki gelişmeler ile etik durumlar ve hasta ile ebeveynlerin empati düzeylerinin artışı sonucunda sınıflandırmada yeniden gözden geçirme için itici bir neden 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. Psikoseksüel gelişim androjen maruziyeti, seks kromozom genleri, beyin yapısı, sosyal şartlar ve aile içi dinamikler gibi faktörlerden etkilenir. Ayrıca cinsiyet oluşumunda bu 3 komponentin her birisi, oldukça karmaşık ve çok yönlü (anatomik, psikolojik, sosyokültürel) faktörlerin rol oynadığı, aynı zamanda kendi aralarında da etkileşim gösteren gelişim süreçleridir.

Cinsiyetten memnuniyetsizlik atanan cinsel kimlikten mutsuzluk anlamına gelir. Cinsel memnuniyetsizliğin nedenleri seksüel gelişim bozukluğu olmayan bireylerin arasında bile tam anlaşılamamıştır. Cinsel memnuniyetsizlik prenatal androjen seviyesi düşüklüğüne ve aile ortamına

TABLO 1. Yeni Sınıflandırma

Önceki	Önerilen
Intersex	DSD
Male pseudohermaphrodite, XY erkeğin yetersiz virilizasyonu; XY erkeğin maskülinizasyonu	46,XY DSD
Female pseudohermaphrodite, XX kadının aşırı virilizasyonu, XX kadının maskülinizasyonu,	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

(örneğin, ebeveyn psikopatolojileri, karşı cinse yönelim davranışı konusunda yıldırma) bağlan- sa 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 yanlı atlanmış 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.

Genel Kavramlar

Cinsiyeti belirleyen başlıca faktörler ;

1. Genetik yapı özellikleri
2. Hormon ve reseptör fonksiyonları
3. İç ve dış genital (cinsel organ) yapı özellikleri
4. Çevresel faktörlerdir.

Dış genital yapının embriyolojik gelişiminin anlaşılması, cinsel gelişimde rol alan moleküler yolakların anlaşılması ile daha belirgin hale gelmiştir.

1. Genetik yapı özellikleri:

Cinsiyetin belirlenmesindeki ilk aşama, 23,X kromozom yapısındaki bir ovumun, bir sperm (23,X

ya da 23,Y kromozom yapısındaki) ile birleşmesidir. Bunun sonucunda erkeklerde 46,XY kromozom yapısı, kadınlarda ise 46,XX kromozom yapısı oluşur. Erkeklerde testisin oluşmasını sağlayan SRY geninin belirlenmesinden sonra, çeşitli gen ve transkripsiyon faktörlerinin de (DAX-1, SF-1, WT-1, SOX-9, DMRT1/DMRT2, SHH, ATF3) testis ya da over dokusunun oluşumunda rol aldığı belirlenmiştir.

2. Hormon ve reseptör fonksiyonları

Testislerde 3 çeşit hücre bulunur. Bunlar sertoli hücreleri, leydig hücreleri ve spermatogonyumlardır. Sertoli hücreleri müller kanallarının (dişi iç cinsel organlar) gerilemesini sağlayan MIF (Müllerian Inhibiting Factor) hormonu, leydig hücreleri ise testosteron sentezler. Overlerde ise folikül hücreleri, steroid sentezleyen hücreler ve oositler bulunur. Testis ile kıyaslandığında overlerin steroid sentezleme fonksiyonu puberteden önce başlamaz. Dış genital yapının erkek yönde oluşması için androjen (testosteron) etkisine, androjen etkisinin görülmesi için de hedef hücrelerdeki androjen reseptörlerine gereksinim vardır.

3. İç ve dış genital (cinsel organ) yapı özellikleri

Testis varlığında, sertoli hücrelerinin sentezlediği MIF hormonu etkisiyle erkeklerde bulunmaması gereken müller kanalları geriler ve kaybolur. Leydig hücrelerinin sentezlediği testosteron etkisi ile erkek tipinde iç ve dış cinsel organ yapıları oluşur. Dış genital yapının erkek yönde farklılaşması dihidrotestosteron (oluşabilmesi için 5-alfa redüktaz enzimine gereksinim vardır) etkisiyledir. Over varlığında ise, MIF hormonunun sentezlenmemesi ve testosteron etkisinin olmaması nedeniyle iç genital organları dişi yönde gelişir. Testosteron (özellikle dihidrotestosteron) etkisinin olmaması da dış cinsel organ yapısının dişi yönde farklılaşmasına neden olur.

Yukarıdaki gelişim sürecinin herhangi bir aşamasında oluşabilecek, 1-Normalden farklı kromozom/genetik yapısı, 2-Testis/over fonksiyon kusuru, 3-Hormon sentezi ve etkileşim kusurları, iç

ve dış genital yapıların gelişiminde sorunlara yol açar. Cinsel gelişim sorunları, dış genital yapıda gözle görülebilecek farklılıklar şeklinde olabileceği gibi, bazen dışarıdan fark edilemeyebilir. Gonad yapısının sıklıkla göz ardı edilerek, dış genital yapıya göre cinsiyetin belirlenmesi oldukça yanıltıcıdır. Diğer taraftan, özellikle erkek çocuklarda penis boyunun objektif ölçümlerle değerlendirilmesi, gereksiz androjen kullanımının engellenmesi amacıyla oldukça önemlidir.

4. Çevresel faktörler

İnsan vücudunun, cinsiyete özgü en belirgin farklılığı dış genital organ yapısıdır. Ancak, sağlıklı cinsel gelişim dış genital yapı özelliklerine oldukça bağlı olmakla beraber, kişinin yetiştirildiği ortam ve çevresel faktörler ile de yakın ilişkilidir. Buna göre, cinsel organ yapısal sorunu bulunmayan bir kişi normalden farklı cinsel kimlik ve cinsel tercihlerde bulunabileceği gibi, cinsel gelişim sorunu bulunan birçok birey, erken tanı, psikolojik destek ve uygun koşullarda bilgilendirme ile sağlıklı bir cinsel yaşam sürdürebilir.

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 sonucu ulaştırmak için çalışır. Sağlık ekibi öncelikli olarak ebeveynlere aile ve yakınları ile hangi bilgileri paylaşacaklarını belirtmelidir. Ebeveynler seksüel gelişim bozukluğu hakkında bilgilendirilmelidir.

TABLO 2. Optimal bir değerlendirme için dikkat edilmesi gereken unsurlar

- Yeni doğanda cinsiyet ataması işlemi uzman değerlendirmesi öncesi önlenmelidir
- Değerlendirme ve uzun dönem tedavi tecrübeli bir multidisipliner merkezde yapılmalıdır
- Tüm bireyler cinsel kimliklendirilmelidir
- Aile ve hasta ile açık iletişim yapılmalıdır
- Hasta ve aile endişeleri göz önüne alınmalıdır

Multidisipliner Ekip

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.

Klinik Değerlendirme

TABLO 3. Yenidoğanda cinsel gelişim bozukluğu düşündürülen bulgular

- Belirgin şüpheli genital görünüm (ambigüus 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

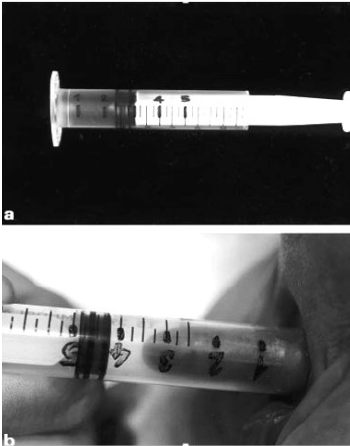
- ebeveyn akrabalığı
- geçmiş genital anomalili çocuk
- geçmiş neonatal ölüm
- diğer aile fertlerinde primer amenore veya infertilite
- annenin androjen maruziyeti
- büyüme geriliği, kusma, neonatal diyare

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 steroid değerleri
- 17-hidroksiprogesteron,
- elektrolitler,
- LH,
- FSH,
- testesteron,
- kortizol



Şekil 1. Fallus/penis boyu ölçümü.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZBEY'in izniyle kullanılmıştır.

- ACTH
- ultrasonografi
- genitogram
- hCG stimülasyon testi
- androjen bingding çalışmaları
- endoskopi

Herhangi bir şüphe durumunda ilk yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

- karyotip analizi
- plazma 17-hidroksiprogesteron düzeyi
- plazma elektrolitleri
- ultrasonografi (müllerian kanal varlığı?)

Bu ilk basamak testleri özellikle konjenital adrenal hiperplazi varlığı veya ekartasyonu için yapılmalıdır.

Tanısal değerlendirme

Cinsel gelişim bozukluğunun genetik temelini anlaşılmasıyla önemli bir ilerleme kaydedilmiş olsa da henüz spesifik moleküler tanı yaklaşık %20 cinsel gelişim bozukluğu olan olguda açıklanmıştır. 46,XX virilize hastaların önemli kısmı konjenital adrenal hiperplazili hastalardır. Ayrıca 46,XY cinsel gelişim bozukluğu olan çocukların sadece yarısı kesin tanıya ulaşabilir. Tanı için di-agnostik algoritmalar vardır fakat tek ya da kesin şekilde önerilebilen bir algoritma yoktur.

Tüm bu testler yaklaşık olarak 48 saat içinde sonuçlanacaktır. Bunlardan başka tanı için ileri araştırmalar gerekebilir. Bunlar testiküler ve adrenal steroid sentezini değerlendirmek için yapılan

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)

Evet	Hayır	Normal		
		Distal		
			L/S	L/S
		Ortada	İngunal	İngunal
Hayır	Evet	Proksimal	Abdominal	Abdominal
Skrotal Birleşme	Mikro Penis	Üretral Meatus	Sağ Gonad	Sol Gonad

Şekil 2. Dış maskülinizasyon puanı hesaplanırken (EMS).

hCG ve ACTH testleri, idrar steroid analizi, gonadal görüntüleme ve biyopsiyi içerir. (hCG stimülasyon testi; 46,XY DSD ana sendromlarında leydig hücre potansiyelini belirlemede özellikle yardımcıdır.) Bazı gen analizleri gelişmiş laboratuvarlarda yapılır ancak mevcut moleküler tanıda; maliyet, erişebilirlik 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 hipospadias, izole mikropenis, izole klitoromegali, ailesel hipospadiasın herhangi bir biçimde olanı ve birde dış maskülinizasyon puanı (EMS) 11'in altında olanlar ile genital anomalileri bir arada olanları içermelidir. 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.

malarını önlemede yardımcı olacaktır. Etkilenen vakaların yaklaşık %25'inde, DSD karmaşık durumun bir parçasıdır.

Cinsiyet Tayini

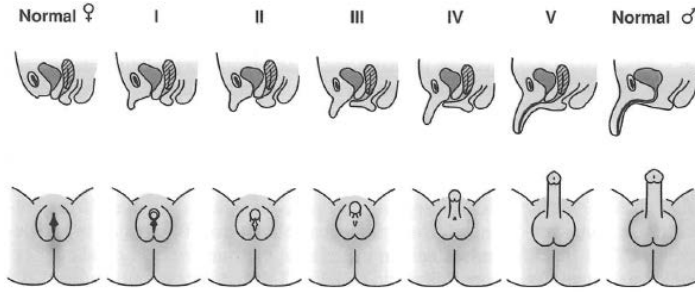
Cinsiyet tayini komplike bir konudur ve kesin tanı konulduktan sonra karar verilmelidir. Bebeğe verilecek isim, giydirilecek giysiler, nüfus cüzdanının kız ya da erkek olarak belirlenmesi gibi sorunlar aile üzerinde oldukça ağır, olumsuz psikolojik etkilere neden olur. Bebeğe/ çocuğa ait anatomik, genetik, gonadal, hormonal, sosyal ve psikolojik özelliklerin bir an önce multidisipliner (çocuk cerrahisi/ürolojisi, genetik, endokrinoloji, psikiyatri, radyoloji) bir yaklaşım ile ele alınarak değerlendirilmesi gerekir. Ancak, bu değerlendirme sürecinin olabildiğince kısa ve aileye güven verici olması sağlanmalıdır.

TABLO 6. Karar verme esnasında dikkate alınan hususlar

- Tanı konulma yaşı
- Fertilite potansiyeli
- Penis boyu
- Fonksiyonel vagina varlığı
- Endokrin fonksiyonlar
- Malignite potansiyeli
- Antenatal androjen maruziyeti
- Genel görünüm
- Psikososyal iyilik hali

Yenidoğanlarda Cinsiyet Atama

Bebeklik döneminde kadın olarak tanımlanan 46,XX konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastaların %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 hasta-



Bazı yazarlar tarafından genel interseks durumlarında da kullanılan, KAH'lı dişi hastalarda eksternal genitalyanın maskülinizasyon derecelerini gösteren Prader klasifikasyonu (Prader A. Die Häufigkeit der kongenitalen androgenitalen Syndroms. Helv Pediatr Acta 1958;13:426'dan alınmıştır).

Şekil 3. Prader klasifikasyonu.

ların yaklaşık %60'ı pubertede virilize olur ve erkek olarak yaşar. Tanısı bebeklikte konulan 5-alfa redüktaz ve muhtemel 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz bozukluklarında cinsiyet atamasında kanıt sağlanması için; çoğunlukta bulunan erkek cinsiyet kombinasyonu ve potansiyel fertilitate (5-alfa redüktaz bozukluğunda dokümente edilebilir ama 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde bilinmemektedir.) göz önüne alınmalıdır. PAIS,(parsiyel androjen insensitivite sendromu), androjen biyosentez defektli ve inkomplet gonadal disgenезisli hastaların %25'inde ister erkek ister kadın olarak yetiştirilsinler cinsiyetten memnuniyetsizlik vardır. Eldeki veriler mikropenisli, ağır hipospadiaslı 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. Ovotes-

tiküler cinsel gelişim bozukluğu olan hastalarda yetiştirilme kararı; fertilitate, gonadal farklılaşma ile genital organların yeniden yapılandırılabilme olasılıkları göz önüne alınarak seçilmelidir. Mikst gonadal disgenезi 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.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi planlanmadan önce cerrah öncelikle çocukluk çağından ergenliğe kadar sürecek bir takım cerrahi prosedürlerin sorumluluğunu almalıdır. Cerrahi girişimleri bu alanda deneyimli rekonstruktif cerrahlar yapabilir.

Cerrahi tedavinin amaçları 3 ana başlık altında özetlenebilir:1-cinse özgü anatomik ve estetik görünümün sağlanması, 2-İnkontinans, enfeksiyon ve obstrüksiyonu olmayan genital ve üriner sistemin oluşturulması, 3-Erişkin dönemde iyi ve yeterli cinsel ve üreme fonksiyonlarının sağlanması. Cinse özgü cerrahi rekonstrüksiyonlar arasında, erkek çocuklarında sıklıkla orşiopeksi, üretroplasti ve testis protezi konulması ameliyatları bulunur. Ender olarak, obstrüksiyon ve üriner enfeksiyon nedeniyle Müller kanalı artıklarının çıkarılması gerekebilir. Kız çocuklarında ise, klitoroplasti, vajinoplasti, labioplasti ve gonadektomi ameliyatları

TABLO 7. Pediatrik Ürolojinin Rolü

Tanısal Rolü

- Klinik Muayene
- Ultrason
- Genital Muayene
- Sistoskopi
- Tanısal Laparoskopisi

Tedavi Edici Rolü

- Cerrahi Erkekleştirme
- Cerrahi Kızlaştırma
- Gonadların Çıkarılması

bulunur. Günümüzde cinsel gelişim sorunlarında uygulanan cerrahi tedavileri, majör(sakrifiye edici) ve minör(normalize edici) ameliyatlar olarak da sınıflamak olasıdır. Bir başka deyişle, cinsel gelişim sorunlarında cerrahi tedavi komplikasyonlarını iki başlık altında sınıflamak da olasıdır.

1. Yanlış tanı-yanlış cerrahi,
2. Doğru tanı-yanlış cerrahi

Majör ameliyatların birçoğunda doku veya organ kaybı sözkonusudur ve geri dönüş olası değildir, cinsiyetin yeniden değiştirilmesi ve endokrin gelişim kısıtlanır. Bu nedenle, cinsiyetin belirlendiği (gender assignment) veya yeniden belirlendiği (gender re-assignment) durumlarda, majör ameliyat kararlarının multidisipliner bir yaklaşım ile yapılması zorunludur.

Erken 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 inanın aksine bu inancı 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 fallo tüpleri aracılığı ile üriner trakt ile periton arası bağlantıdan oluşabilecek potansiyel bir komplikasyondan kaçınmak için uygulanmaktadır.

Cerrahi rekonstrüksiyon ergenlik esnasında tekrar gerekecektir. Vaginal dilatasyon puberteden önce yapılabilir. Cerrah; ürogenital sinus bozukluklarını düzeltebilmek için bir dizi ameliyat tekniğine hakim olmalıdır. Eksik veya yetersiz vagina; hastanın psikolojik olarak motive olduğu ergenlik döneminde vaginoplastiyi gerektirir. Hiçbir teknik, tek başına evrensel olarak başarılı ol-

mamıştır. 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 kalıntılar gibi uyumsuz yapılar gelecekte semptomları nedeniyle cerrahi müdahale gerektirecek olsa bile profilaktik olarak çıkartılmalarına gerek yoktur. Ergenlikte başarılı bir neofalloplastisi 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 disgenezili 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 düşünülmemelidir. Asemptomatik utriculuslu

hastalarda vas deferensin devamlılığını korumak için laparoskopik olarak çıkartılması düşünülebilir. Bilateral ovotestisli hastaların fonksiyonel over dokusundan dolayı fertilitite potansiyelleri vardır. Ovarian ve testiküler doku ayırımı teknik olarak zordur ve eğer mümkünse erken yaşlarda yapılmalıdır. Tüm DSD grupları ele alındığında, bazı olgularda etkin cinsel fonksiyonun önemi, bireyin fertil olup olamayacağı sorununun önüne geçebileceği unutulmamalıdır. Bu durum sıklıkla gonad histolojisi ile ilgili olup tümör riski nedeniyle gonadın alınmasını gerektiren olgularda ortaya çıkar.

Seks Steroid Tedavisi

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 hamlisini ve optimal kemik mineral birikimini stimule 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 kullanımını sonrası veya vajinal kanama sonrası eklenebilir.

Psikososyal Tedavi

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 ya-

şından 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 çocukluktaki cinsel memnuniyetsizliğin azaldığı hatırlanmalıdır ve bu karşı cins davranışı ile aynı anlamda değildir. Atipik cinsel rol seksüel gelişim bozukluğu olan çocuklarda normal popülasyona göre daha sıktır. Fakat bu durum cinsel yeniden kimliklendirme için bir endikasyon değildir. Önemli cinsel rahatsızlık belirten çocuk ve adölesanlarda kapsamlı psikososyal değerlendirme ve duygularını eğitilmiş bir klinisyen ile tespit etme ihtiyacı vardır. Eğer amaç devam eden cinsiyeti değiştirmek ise hasta desteklenmelidir.

Karyotip,gonadal durum ve gelecekteki fertilitite umutları hakkındaki olaylar ile ilgili açıklama sürecinde işbirliği ve esnek bir bireysel temelli yaklaşım gerekir. Planlanma; ilk tanı anından itibaren ebeveynler ile yapılmalıdır. Çocuklar için sağlık eğitimi ve danışmanlık bilişsel ve psikolojik gelişimi değiştiren aşamalı ve sofistike bir süreçtir.

Yaşam kalitesi cinselliğin biyolojik göstergelerine bakılmaksızın aşık olma, randevulaşma, etkilenme, evlenme ve çocuk 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 fotoğralama kayıt tutma için gereklidir ancak eğer mümkün ise hasta anestezi altında iken yapılmalıdır.

Medikal müdahaleler ve seksüel deneyim olmaması post travmatik stres bozukluğunu tetikleyebilir ve uzmana sevk gerektirebilir.

Sonuç

Seksüel gelişim bozukluğu CAH, CAIS, PAIS, androjen biyosentez defektleri, gonadal disgenezi sendromları ve mikropenisi kapsar. Seksüel gelişim bozukluğunda uzun dönem sonuçlar ekster-

nal 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.

Cerrahi Müdahale Sonuçları

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 oluşacak riskler; üretra ve vaginanın yüksek veya düşük yerleşimli olmasına göre farklılık gösterir. Uzun dönem sonuçların analizi cerrahi teknik ve teşhis kategorisinin karşılığı nedeniyle belirsiz-

dir. 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 Riski

Yayınlanan raporların yorumlanması; normal hücre olgunlaşmasının gecikmesi ve belirsiz terminoloji nedeniyle zorlaşmaktadır.

TABLO 8. Gonadal Tümör Riski

En yüksek risk	gonodal disgenezi PAIS + intra abdominal gonad varlığındadır.
En düşük risk	ovotestisli hastalarda görülür. (<%5)

TABLO 9. Taniya Göre Germ Hücreli Malignite Riski

Risk Grubu	Anomali	Malignite riski,%	Öneri	Hasta,n	Çalışma,n
Yüksek	GDa (+Y)b intra abd	15–35	Gonadektomi	12	>350
	PAIS nonscrotal	50	Gonadektomi	2	24
	Frasier	60	Gonadektomi	1	15
	Denys-Drash (+Y)	40	Gonadektomi	1	5
Orta	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
Düşük	CAIS	2	Biyopsi ve RT?	2	55
	Ovotesticular DSD	3	Testiküler dok çıkarma?	3	426
	Turner (-Y)	1	Hiçbiri	11	557
Risksiz (?)	5-alfaRD2	0	Belirsiz	1	3
	Leydig cell hypoplasia	0	Belirsiz	1	2

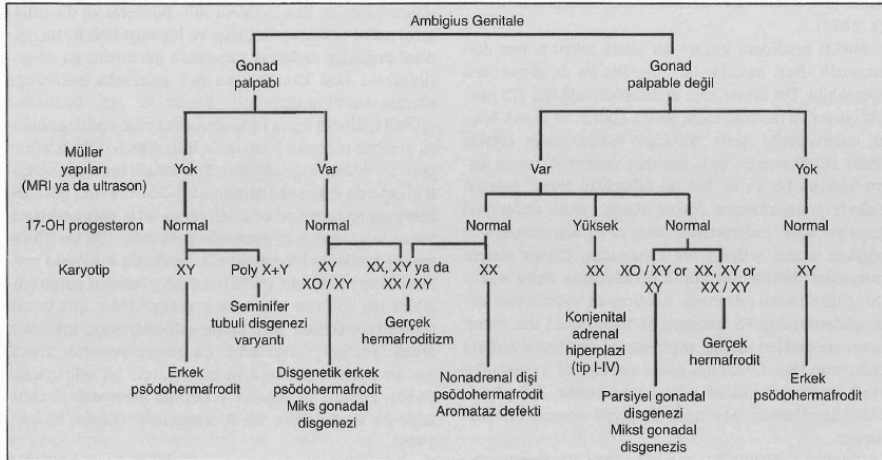
Kültürel ve Sosyal Faktörler

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

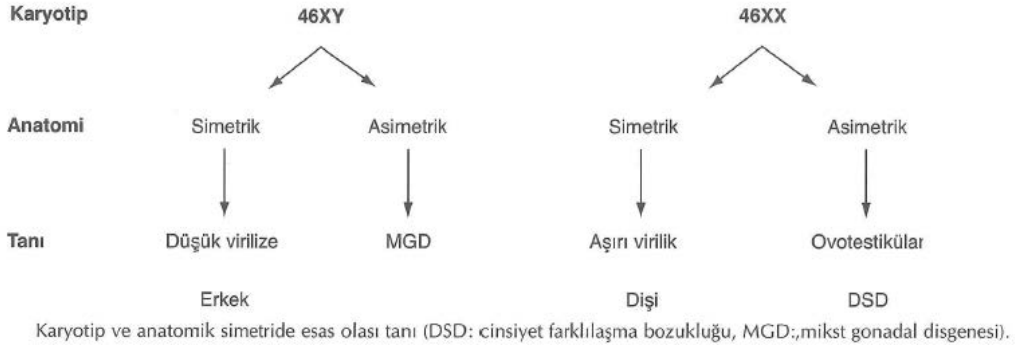
evliliği engeller, istihdam beklentilerini etkiler ve ekonomik bağımlılık yaratır. Dini ve felsefi görüşler, annenin medikal bir problem ile doğan çocuğa nasıl tepki vereceğini etkileyebilir. Yoksulluk ve cehalet sağlık hizmetlerine ulaşımı olumsuz etkilerken; kadercilik ve yazgıcılık duyguları konjenital anomali ve genetik durumlar karşısında önemli bir etkiye sahip olmaktadır.

TABLO 10. Eksternal Genitallerin Antropometrik Ölçümleri

Cinsiyet	Popülasyon	Yaş	Penis uzunluğu ortalama gergin (cm)	Penis genişliği ortalama (cm)	Testis volümü ortalama (cm ³)
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 karşılaştırılan cinsiyete bağlı olacaktır.	4
Erkeklerde cerrahi düzeltme temel olarak hipospadias tamiri ve orşiopeksiden oluşmaktadır, dolayısıyla zamanlamasının ayarlanmasında hipospadias 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, pediatric 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 yenidoğamda tedavi geciktirilmemelidir.	A
Cinsiyet belirlenmesi mümkün olan en kısa sürede yapılmalı ve bu süreçte en son bilgiler göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşılmalıdır.	B
Ciddi anomali olan kızlarda cerrahi tedavi geciktirilmemelidir.	B
Daha az ciddi vakalarda, ailelerle görüşülerek, daha çok konservatif yaklaşımlar önerilmelidir.	B
Erkek çocuklarda, hipospadias tamiri ve orşiopeksideki öneriler doğrultusunda tedavi uygulanmalıdır.	A

Kaynaklar

1. J. Frader, P. Alderson, A. Asch *et al.* Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158 (2004), pp. 426–429
2. P.T. Cohen-Kettenis. Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav*, 34 (2005), pp. 399–410
3. K.J. Zucker. Intersexuality and gender identity differentiation. *Annu Rev Sex Res*, 10 (1999), pp. 1–69
4. C.C.C. Cohen-Bendahan, C. van de Beek, S.A. Berenbaum. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev*, 29 (2005), pp. 353–384
5. H.F. Meyer-Bahlburg. Gender and sexuality in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30 (2001), pp. 155–17
6. R.W. Goy, F.B. Bercovitch, M.C. McBair. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. *Horm Behav*, 22 (1988), pp. 552–571
7. K. Wallen. Nature needs nurture: The interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in rhesus monkeys. *Horm Behav*, 30 (1996), pp. 364–378.
8. G.J. De Vries, E.F. Rissman, R.B. Simerly *et al.* A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci*, 22 (2002), pp. 9005–9014
9. D.H. Skuse, R.S. James, D.V.M. Bishop *et al.* Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 387 (1997), pp. 705–708
10. H. Özbey. Cinsel gelişim sorunları: Küçük hastalar, büyük kararlar. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 30(Ek sayı 2): 141-145, 2016
11. 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
12. 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
13. 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
14. G. Warne, Support groups for CAH and AIS. *The Endocrinologist*, 13 (2003), pp. 175–178
15. *EAU - Guidelines*
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. R.C. Rink, M.C. Adams. Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol*, 16 (1998), pp. 212–218
24. 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
25. 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
26. 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
27. P.D. Mouriquand, P.Y. Mure. Current concepts in hypospadiology. *BJU Int*, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 26–34
28. C. Bettocchi, D.J. Ralph, J.P. Pryor. Pedicled phalloplasty in females with gender dysphoria. *BJU Int*, 95 (2005), pp. 120–124
29. 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

30. 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
31. 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
32. 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
33. W. Weidemann, B. Peters, G. Romalo, K.D. Spidler, H.U. Schweikert. 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
34. C.L. Martin, D.N. Ruble, J. Szkrybalo. Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull*, 128 (2002), pp. 903–933
35. 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)
36. 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
37. S. Creighton, J. Alderson, S. Brown, C.L. Minto. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. *BJU Int*, 89 (2002), pp. 67–71
38. 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
39. U. Kuhnle, M. Bullinger. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int*, 12 (1997), pp. 511–515
40. S.M. Creighton. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. *BJU Int*, 93 (Suppl. 3) (2004), pp. 44–46
41. E. Steiner, F. Woernie. Carcinoma of the neovagina: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 84 (2002), pp. 171–175
42. 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
43. F. Honecker, H. Stoop, R.R. de Krijger, Y.F. Chris Lau, C. Bokemeyer, L.H. Looijenga. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol*, 203 (2004), pp. 849–857
44. 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
45. 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
46. G.L. Warne, V. Bhatia. *Intersex, East and West.* S. Sytsma (Ed.), *Ethics and intersex*, Springer (2006), pp. 183–205
47. Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Ped Endo* 2011;312:77
48. Campbell - Walsh Üroloji, 4 Cilt 2014 Onuncu Baskı
49. EAU guidelines 2016, pediatric urology, 3.16 disorders of sex development.

KISIM 9

TRANSPLANTASYON

Renal Transplantasyon Endikasyonları ve Hasta Hazırlığı

86

Erdem AKBAY

POTANSİYEL ALICILARIN (RECIPIENT) DEĞERLENDİRİLMESİ

Son-dönem böbrek yetmezliği - SDBY (end-stage renal disease – ESRD) hastalarının çoğunluğunun tercihi böbrek naklidir. Başarılı bir böbrek nakli dializ ile karşılaştırıldığında, mortalite riskini azaltır ve yaşam kalitesini artırır (1,2).

SDBY'li hastalar sıklıkla belirgin komorbiditelere sahiptir. Bu nedenle perioperatif ve nakil sonrası riskleri azaltmak için riskler yönünde nakil öncesi tam bir incelemenin yapılması gerekir (3,4).

Nakil Programına Alma Zamanı

Bilinen bir kontrendikasyonu olmayan SDBY'li hastalar eGFR (estimated glomerular filtration rate) değeri 30 ml/dk/1.73 m² nin altına düştüğünde nakil programına alınmalıdır (5). Böbrek fonksiyonlarının tam olarak ne zaman bozulacağını kestirmek zor olduğundan, nakil dializ gerekliliğinden önce yapılmalıdır. Çalışmalar dializ gerekliliğinden hemen önce nakil yapılan hastalarda

hasta ve graft sağkalımının daha iyi olduğunu ve bu olgularda ikinci nakil gereksiniminin azaldığını ortaya koymuştur (6).

Optimal nakil zamanı için kesin bir kriter olmakla birlikte Canadian Society of transplantasyon (CST) 2005 yılında GFR 20 ml/dk'nın altına düşmedikçe nakil önermemiştir. İlerleyici ve geri dönüşümü olmayan bozulmanın 6-12 aylık bir süreçte geliştiğini bildirmiştir (7). ABD'de adaylar GFR 20 ml/dk'nın altına düşünce veya kronik dializ programına alınınca kadavra donör bekleme listelerine alınmaktadır.

Başlangıç İncelemeleri

Potansiyel alıcılar medikal, cerrahi ve psikolojik yönden detaylı incelenmelidir. Kan ve trombosit transfüzyonu, gebelik ve daha önce nakil olma gibi potansiyel duyarlılıklar (sensitizasyonlar) araştırılmalıdır. Kardiopulmoner muayene, dişlerin durumu ve periferik arteriel nabız muayene edilmelidir. Karın muayenesi ve önceki karın operasyonları da önemlidir (5,8-11).

Kesin (absolute) kontrendikasyonlar:

- Aktif enfeksiyonlar
- Aktif maligniteler
- Aktif madde bağımlılığı
- Geri dönebilir (reversible) böbrek yetmezliği
- Kontrol altına alınmamış psikiyatrik hastalıklar
- Nakil ile uyumsuz devam eden tedaviler
- Kısa yaşam beklentisi

Yaşam beklentisi süresi ile ilgili kesin kabul edilmiş bir süre olmamakla beraber bazı merkezler bir yıl bazı merkezlerde beş yıldan az yaşam beklentisi olan (genel olarak beklenen graft yarı ömrü süresi beş yıl kabul edilerek) hastalara nakil yapmaya tereddütlü yaklaşmaktadır. Bununla birlikte bazı merkezler ise kronik hastalığının durumuna göre çok daha az yaşam beklentisi olan hastalara nakil yapabilmektedir.

Yaş tek başına bir kontrendikasyon değildir. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) 2012 raporunda kadaverik donör alıcıların %18'nin ve canlı donör alıcılarının %20'sinin 65 yaş ve üstünde olduğunu bildirmiştir.

Göreceli (relative) kontrendikasyonlar:

Malnutrisyon, primer oxalosis ve renal yetmezliğe neden olabilecek vaskülit ile seyreden antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi aktif sistemik hastalıklar göreceli kontrendikasyonlardır.

Şiddetli hiperparatiroidizmi olan alıcı adaylarına nakil öncesi paratiroidektomi önerilmektedir.

Primer oxalosisi olan alıcılar kombine böbrek-karaciğer nakli yönünden değerlendirilmelidir.

Şiddetli amiloidozisi olan alıcılara özellikle kardiyak tutulum varsa yüksek mortalite nedeniyle nakil yapılmamalıdır.

Başlangıç tarama testleri :

- Kan grubu, tam kan sayımı, BUN, serum kreatinini, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, albümin, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin za-

manı, parsiel tromboplastin zamanı, paratiroid hormon (PTH) düzeyi, ve HbA1c (diabetik hastalar için).

- Fertil kadınlar için gebelik testi
- Suçiçeği, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüsleri için serolojik testler (eğer alıcılar bu virüslere karşı nonimmün ise ve kontrendikasyon yoksa nakil öncesi canlı-aşı yapılmalıdır)
- HIV, HBsAg, HBsAb, HBCAb ve hepatitis C virüsü için seolojik testler (bu üç hastalık nakil için kontrendike olmamakla birlikte nakil önce iyi kontrol edilmelidir)
- Rapid plasma reagin (RPR). Bazı merkezlerde toxoplasmosis ve coccidioidomycosis araştırması (endemik bölgelerde chagas ve histoplasmosis titreleri de ölçülmelidir)
- Human leukocyte antigen (HLA) tiplendirilmesi, panel reaktif antikor (PRA) ölçümü
- İdrar analizi ve idrar kültürü (proteinüri saptanırsa; nakil öncesi böbrek hastalığını aydınlatmak için 24 saatlik idrar, serum ve idrar elektroforezi ve serumda serbest hafif zincirler araştırılmalıdır)
- İlaç taraması
- PPD testi
- Akciğer grafisi ve EKG
- Erkek alıcılarda (>50 yaş, zencilerde ve aile öyküsü olanlarda >40 yaş) serum PSA testi ve DRE
- Kadın alıcılarda meme muayenesi ve Papanicolaou smear (>40 yaş kadın alıcılarda, eğer aile öyküsü varsa >35 yaş kadın alıcılarda mamografi)
- Özofagogastroduodenoskopi (EGD) ve >50 yaş alıcılarda Kolonoskopi
- Abdominal ve pelvik ultrasonografi

Başlangıç tarama testleri tamamlandıktan sonra hastanın komorbiditesine göre hedefe yönelik kişisel tetkikler yapılmalıdır.

Hedefe yönelik kişisel tetkikler :

Kardiovasküler hastalık

Bilinen kardiyak hastalığı olan veya kardiyak hastalık riski yüksek hastalara nakil yapılabilir. Ancak

dikkatli bir muayene yapılmalıdır. Kardiyovasküler hastalık nakil sonrası ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Bekleme listesindeki hastalar içinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir (12-14).

Birçok merkezde relatif kontrendikasyon nedeni kardiyak hastalıklar;

- Anjioplasti veya bypass cerrahisine uygun olmayan progresif angina semptomları
- Son 3-6 ayda geçirilmiş miyokard enfarktüsü
- Girişime uygun olmayan bilinen şiddetli koroner arter hastalığı (CHD) olanlar
- Şiddetli iskemik kardiyomiyopatisi olanlar (ejeksiyon fraksiyonu <30)

Noniskemik kardiyomiyopatisi olan hastalara başka bir komorbiditesi yoksa nakil yapılabilir. Kardiyomiyopati nakil sonrası gerileyebilir ya da düzelebilir.

Canadian Society for Transplantasyon 2005 kılavuzunda bilinen Koroner Hastalığı olan aşağıdaki özellikleri olan hastalara nakil yapılabilir (8).

- Asemptomatik düşük riskli hastalar
- Noninvaziv testleri negatif olan asemptomatik hastalar
- Anjiyografik tetkiklerinde kritik olmayan hastalığı olup uygun medikal tedavi alanlar
- Başarılı girişimsel tedavi uygulanmış olan hastalar

Enfeksiyon

Aktif enfeksiyonlar nakil öncesi tedavi edilmiş olmalıdır. Daha önce Akciğer grafisi yada PPD testi pozitif olan hastalar Tüberküloz yönünden tedavi edilmiş olmalıdır. Dental enfeksiyonlar nakil öncesi tedavi edilmiş olmalıdır.

Belirli enfeksiyonlara özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu enfeksiyonlar relatif kontrendikasyon oluşturabilir;

- HIV pozitif hastalara bu konuda deneyimli merkezlerde nakil yapılabilir
- CMV, Epstein Barr virüs, hepatitis B ve C virüsleri serolojik testlerle araştırılmalıdır.
- BK virüs nefropatisine bağlı greft kayıplarında viral replikasyon kayboluncaya kadar retransplant geciktirilmelidir. Bu olgularda transplant nefrektomi konusu tartışmalıdır.

- Daha önce splenektomi veya kemoterapi yapılmış olanlara, immünosupresif ilaç kullanım öyküsü olanlara ve kalıtsal ya da kazanılmış immunodefisienti olanlara profilaksi gerekebilir.
- Influenza, pnömokok, hepatitis B ve suçiçeği yönünden antikor negatif olan hastalar immünize edilmelidir. Asplenik hastalarda Hemofilis Influenza ve Meningokok aşılı yapılmalıdır. Bu kişilere eculizumab tedavisi de gerekebilir.

Gastrointestinal hastalık

Aktif peptik ülseri olan hastaların tedavileri verilip endoskopik olarak lezyonların iyileştiği saptandıktan sonra nakil yapılabilir (15).

Hepatitis B ve C olan hastalar nakil öncesi hepatog tarafından değerlendirilmelidir. Bridging fibrosis veya sirozu olan hastalara ancak kombine böbrek-karaciğer nakli yapılabilir.

Kolelityazisi olan hastalara nakil öncesi profilaktik kolesistektomi rutin değildir.

Bilinen kolonik polipleri, divertiküler hastalığı, enflamatuvar barsak hastalığı olan veya kolon kanseri riski fazla olan hastalarda kolonoskopi yapılmalıdır.

Serebrovasküler hastalık

Hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörüne sahip olan yaşlı hastalara nakil öncesi karotis doppleri yapılmalıdır. Nakil sonrası aterosklerotik serebrovasküler hastalıkta artış olmaktadır (16).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD) olan hastalara nakil öncesi manyetik rezonans anjiyogram (MRA) yapılmalıdır.

Periferik vasküler hastalık

Özellikle diyabeti, kardiyovasküler hastalığı veya periferik vasküler hastalığı olanlarda bilateral femoral ve pedal nabızlar dikkatle muayene edilmelidir. Şiddetli bilateral iliak veya alt ekstremite arter hastalığı ve büyük abdominal anevrizma nakil için kontrendikedir.

Pulmoner hastalık

SDBY'li hastalarda özellikle dializ anında Pulmoner hipertansiyon vardır. Ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon ortaya konabilir. Pulmoner dilatatörlerle başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalara nakil yapılabilir. CST 2005 kılavuzunda aşağıdaki özellikleri olan hastalara nakil yapılmalıdır.

- Ev oksijen terapisi gerekenler
- Kontrolsüz astım
- Şiddetli korpulmonale veya şiddetli pulmoner hipertansiyon
- Şiddetli kronik obstrüktif pulmoner hastalık, pulmoner fibrozis ve restriktif hastalıklar

Tüm hastalar tütün kullanımını bırakmalıdır. Sigara kullanımı allograft kaybı ve hasta ölümü riskini arttırmaktadır.

Malignite

Nakil sonrası immünosupresyon malign hücrelerin gelişimine neden olduğu gibi malignitelerin rekürensine de neden olur. Yaşa uygun tarama testleri yapılmalıdır. Bu testler;

- Dializ hastalarında renal ultrasonografi ile renal kanser taraması
- 10 yılı aşkın süreden beri diyalize giren hastalarda renal cell cancer riski artmaktadır (4,17). Toksik, enfeksiyöz ve obstrüktif nefropatisi olanlarda renal kanser riski daha fazla artmaktadır
- Mesane kanseri araştırılması
 - Dializ hastalarında tiroid ve karaciğer kanseri riski artmaktadır (4,17).
 - Hepatitis B ve/veya C olanlar hepatoselüler karsinoma yönünden takip edilmelidir.

Kanser hikayesi olan hastalar

Karsinoma öyküsü olan hastaların çoğunda nakil öncesi kansersiz süreci bekleme süresi 2-5 yıllık bir periyodu içermektedir (4,7,8). Bu bekleme periyodunun amacı immünosüpresif tedaviye bağlı mikrometastaz gelişmesi sonucu artmış rekürens riskini minimuma indirmektir.

Anormal alt üriner sistem

Alt üriner sistem anomalileri başarılı bir nakil için bir engel oluşturabilir. Mesane disfonksiyonu, augmentasyonu veya substitusyonu olan hastalarla ile rekürens üriner enfeksiyonu olan hastalarda VCUG, ürodinami ve/veya üretrosistografi yapılmalıdır. Obstrüktif semptomları olan hastalarda BPH ve üretra darlığı araştırılması için flowmetri, post rezidüel idrar takibi yapılmalıdır.

Hematolojik bozukluklar

Rekürens düşük yapan, arterio/venöz trombozu olan, fistül trombozu olan, lupuslu veya anormal protrombin zamanı veya parsiel tromboplastin zamanı olan hastalar araştırılmalı gerekirse perioratif dönemde antikoagülan tedavi verilmelidir.

Nakil öncesi hemolitik anemi, trombositopeni veya biopsi dayanaklı trombotik mikroangiopatisi olan hastalar atipik hemolitik-üremik sendrom yönünden değerlendirilmelidir. Nakil öncesi bu tanıyı alanlara eculizumab (C5'e karşı monoklonal antikor) verilmesinin graft sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir (18,19).

Obezite

VKİ'nin >30 olması gecikmiş graft fonksiyonuna, yara enfeksiyonuna ve nakil sonrası new-onset diyabete neden olmaktadır (20). Bazı merkezler BMI >35-40 olan hastalara bu değer altına düşünceye kadar nakil yapmamaktadır.

Renal hastalık etyolojisi

SDBY neden olan böbrek hastalığı mümkün olduğu kadar ortaya konmalıdır. Primer fokal segmental glomerulosklerozis (FSGS), membranöz glomerülo nefritis, IgA nefropatisi ve diyabetik nefropati gibi bazı hastalıklar allograft'da rekürens gösterir. Allograft'da rekürens neden olabilecek hiçbir orijinal hastalık varlığı nakil için kontrendike değildir (21-24). Bununla birlikte daha önceki nakilde rekürens gösterip graft kaybına neden olan FSGS, primer hiperoksalüri gibi hastalıklar, bazı merkezlerde retransplant için relatif kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Böbrek Nakli Öncesi Nefrektomi

Nakil öncesi nefrektomi rutin olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte ADPKD, reküren enfeksiyon ve massif proteinüri gibi durumlarda dikkate alınmalıdır.

REFERANSLAR

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:365.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725.
3. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2753.
4. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1 Suppl 2:3.
5. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:890.
6. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* 1998; 66:1651.
7. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian Society of T Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173:1181.
8. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1.
9. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71:1189.
10. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J, et al. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83:S1.
11. Barry JM. Kidney transplantation into patients with abnormal bladders. *Transplantation* 2004; 77:1120.
12. Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990; 37:1363.
13. Mahoney J, Cateson R, Pollock C, et al. Coronary artery disease is the major late complication of successful transplantation. *Clin Transplant* 1990; 4:129.
14. Rostand S, Rutsky E. Coronary artery disease in end-stage renal disease. In: *Principles and Practice of Dialysis*, Henrich WL (Ed), Williams & Wilkins, Baltimore 1994.
15. Chen KJ, Chen CH, Cheng CH, et al. Risk factors for peptic ulcer disease in renal transplant patients--11 years of experience from a single center. *Clin Nephrol* 2004; 62:14.
16. Adams HP Jr, Dawson G, Coffman TJ, Corry RJ. Stroke in renal transplant recipients. *Arch Neurol* 1986; 43:113.
17. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354:93.
18. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169.
19. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013; 3:e003573.
20. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, et al. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2014; 98:167.
21. Ramos EL. Recurrent diseases in the renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:109.
22. Ramos EL, Tisher CC. Recurrent diseases in the kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:142.
23. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68:635.
24. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. *European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association. Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:564.

DONOR KAYNAKLARI

Böbrek naklinde çeşitli donör kaynakları vardır.

- Akrabadan canlı donör (Living related donör)
- Akriba olmayanlardan canlı donör (Living unrelated donör)

Akraba olmayan dördüncü derece akraba dışı şahıslardan

- Eşler arası
- Çarpaz canlı donör
- Kadaverik donör (Deceased donör)
- Nonheart-beating donör [Donation after cardiac death (DCD)]

CANLI VERİCİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akrabadan Canlı Verici bağıışı 2004'den bu yana azalmakla birlikte 2007'den itibaren akraba olmayan canlı donör bağıışı artmıştır (1). Canlı vericili nakillerin hazırlanması programlı olduğu için pre-empitif nakil yapılmasına olanak sağlamaktadır. Canlı verici donörlerin hazırlıkları aşağıda madde-ler halinde sıralanmıştır

- Kan grubu tayini ve crossmatch

Alıcı ve verici arasında ABO kan grubu uyumu ve crossmatch (-)'liği gereklidir (2,3). Rhesus (Rh) antijenleri böbrek doku hücrelerinde bulunmadığından allograft rejeksiyonunda majör bir rolü yoktur. Ancak Rh uyumsuzluğunun graft sağkalımını azalttığına dair yayınlar vardır (4). Bununla birlikte doğurganlık çağıındaki Rh(-) kadın alıcılarda Rh(+) donör, duyarlılık yönünden bir risk oluşturabilir.

- HLA tiplendirilmesi

Merkezlerin çoğunda alıcı ve vericilerin doku tiplerine bakılmaktadır. Verici belirli bir kişi ise başarılı bir nakil için doku tiplendirilmesi yapılması zorunlu değildir. Modern immünosupresyon sayesinde doku uyumu olan akraba canlı vericilerle akraba olmayan vericilerin graft ve hasta sağkalımları arasında minimal fark saptanmıştır (3,5-7). Bununla birlikte birden fazla canlı donör bulunması halinde uygun donörün seçiminde kriterlerden biri olarak doku tipine bakılmaktadır.

- Anamnez ve fizik muayene

Hipertansiyon, KAH, Akciğer hastalığı, kalp hastalığı, GIS hastalığı, Otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar, GUS hastalıkları, Hematolojik hastalıklar, melanomu da içeren maligniteler, enfeksiyon hastalıkları ve alerjik hastalıklar yönünden sorgulanmalıdır. İlaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Alkol, tütün kullanımı, madde bağımlılığı, depresyon ve suisid girişimleri gibi konularda da sorgulanmalıdır. Kan basıncı ve BMI ölçümü yapılmalıdır.

- Laboratuvar ve görüntüleme testleri

- İdrar analizi
- GFR (izotopik yöntemlerle) veya 24 saatlik idrarda Kreatinin klirensi hesaplanmalıdır
- Polikistik hastalık yönünden değerlendirme
- Böbrek taşı yönünden değerlendirme
- Premenopozal kadınlarda HCG testi
- EKG
- Akciğer grafisi
- CT veya MR anjiyografi
- CMV antikoru
- EBV antikoru
- HIV antikor (anti-HIV) testi veya HIV antijen/antikor kombinasyon testi nakil zamanına yakın zamanda (nakilden 28 günden öncesinde)
- HBsAg (nakilden 28 günden öncesinde)
- HB core antikor (anti-HBc) (nakilden 28 günden öncesinde)
- Hepatitis C antikor (anti-HCV) (nakilden 28 günden öncesinde)
- Sifiliz testi
- PPD testi
- Servikal kanser, Akciğer kanseri, Prostat kanseri, Kolon kanseri, Meme kanseri ve Cilt Kanseri

Canlı donör olmak için kontrendikasyonlar

- ABO uyumsuzluğu veya Crossmatch(+)
- Proteinüri (>300 mg/gün)
- GFR < 80 ml/min
- Renovasküler anomali
- Kronik veya Aktif viral enfeksiyon
- Malignite öyküsü
- Kontrolsüz hipertansiyon

- Nefrokalsinozis
- Gebelik
- Antikoagülasyon kullanımını gerektiren bozukluklar
- Aktif peptik ülser
- BMI>35 kg/m²
- Renal Cell Kanseri aile öyküsü
- Diyabete mellitus
- <18 yaş

Nakil sonrası donör takibi

Nakil sonrası 6.hafta ilk klinik ve laboratuvar takibi, daha sonra 6.ayda, 1.senede ve 2.senede takipler yapılmalıdır.

REFERANSLAR

1. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) /United Network for Organ Sharing (UNOS). National data reports, transplants by donor type, latest data <http://optn.transplant.hrsa.gov/converge/latestData/rptData.asp> (Accessed on July 19, 2015).
2. OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network)/UNOS (United Network for Organ Sharing).OPTN Policies, Policy 14: Living Donation. http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/OPTN_Policies.pdf (Accessed on February 07, 2014).
3. Davis CL. Evaluation of the living kidney donor: current perspectives. Am J Kidney Dis 2004; 43:508.
4. Bryan CF, Mitchell SI, Lin HM, et al. Influence of the Rh (D) blood group system on graft survival in renal transplantasyon. Transplantation 1998; 65:588.
5. http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Living_Kidney_Donor_Requirements_FAQ.pdf (Accessed on September 25, 2013).
6. Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. Transplantation 2005; 79:553.
7. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. Am J Transplant 2005; 5:843.

KADAVERİK VERİCİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Böbrek nakillerinin %50'den fazlası kadaverik (deceased) donördür (beyin ölümü gelişmiş, kalbi ça-

lışmaya devam eden). Beyin ölümü irreversibldir. Beyin ölümü olan vakalar yoğun bakım ünitelelerinde solunum ve dolaşım desteğiyle yaşamlarını sürdürmektedirler. Bu destek olmadığında simultane kardiyak ölüm de gerçekleşir.

Beyin ölümü gelişmiş hastaların takibinde amaç; hemodinamik stabiliteyi korumak ve tüm organların optimal fonksiyonlarını sağlamaktır.

Beyin ölümü gelişen hastalarda sempatik tonusun azalması, santral diyabetes insipidus ve adrenal yetmezliğe bağlı sistemik hipotansiyon gelişmektedir. Sıvı replasmanı tek başına yeterli değildir. Dopamin, doputamin, norepinefrin, fenilefrin veya vazopressin gibi inotropik ajanların kullanımı gerekmektedir. Beyin ölümü gelişen hastalarda uygunsuz ADH salınımına bağlı diyabetes insipidus gelişimi en önemli endokrin problemdir. Hipotonik idrar 1000 ml/saat'i bulabilir. Vazopressin veya desmopressin ile saatlik idrar 100-200 ml'ye düşürülmelidir. Adrenal ve tiroid fonksiyonları da bozulmaktadır. Desmopressin (veya vazopressin), metilprednizolon ve levotiroksin ile üçlü kombinasyon tedavi hemodinamik stabilitenin devamı için önerilmektedir (1-5).

REFERANSLAR

1. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, et al. Care of the potential organ donor. N Engl J Med 2004; 351:2730.
2. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. Transplantasyon 2003; 75:482.
3. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. Transplantasyon 2003; 75:1336.
4. Lloyd-Jones H, Wheeldon DR, Smith JA, et al. An approach to the retrieval of thoracic organs for transplantasyon. AORN J 1996; 63:416.
5. Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, et al. Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. J Heart Lung Transplant 1995; 14:734.

BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA İMMÜNOSUPRESİF TEDAVİ

- **Induction (Başlangıç) İmmünosupresif tedavi**
- **Maintenance (İdame) İmmünosupresif tedavi**

Induction (Başlangıç) İmmünosupresif tedavi

Böbrek nakli merkezlerinde indüksiyon immünosupresif tedaviler genel olarak iki kategoride uygulanmaktadır. Bunlardan birincisi yüksek doz konvansiyonel immünosupresif ajanlar, ikincisi ise T hücre antijenlerine karşı antikörlerin, düşük doz konvansiyonel immünosupresif ajanlarla kombine kullanımı şeklindedir.

Renal transplant rejeksiyonundan korunmak için seçilecek optimal profilaktik indüksiyon immünosupresif tedavi tartışmalıdır (1,2).

Çok sayıda kontrollü randomize çalışmalar ve meta-analizler; böbrek allograft rejeksiyonu ve allograft yetmezliğine karşı, konvansiyonel immünosupresif ile kombine biyolojik antikörlerin, tek başına konvansiyonel immünosupresif ajanların kullanımından daha üstün olduğunu ortaya koymuştur (3-6).

İmmünosupresif antikör tedavisi

Son zamanlarda kullanılan antikörler spesifik antilenfosit antikörleri veya interleukin-2 (IL-2) reseptör antikörlerini içermektedir (5-7).

• Antilenfosit antikörler (antitimosit globülinler)

Antilenfosit antikörler hem poliklonal hem de monoklonal antikörlardan oluşmaktadır. **Thymoglobulin** poliklonal immünosupresif bir ajandır ve tavşanlardan hazırlanmaktadır. rATG-Thymoglobulin, kısaca Thymoglobulin olarak adlandırılmaktadır Diğer bir poliklonal antikör olan Atgam ise saflaştırılmış gamaglobülin solüsyonudur ve insan timositleri ile immünüze edilmiş atlardan hazırlanmaktadır.

Bu ajanlar insan T hücre yüzey antijenlerine (major histocompatibility complex (MHC) antijenleri) karşı antikörleri içermektedir.

Monoklonal antilenfosit antikörler alemtuzumab and OKT3 'yi içermektedir. **Alemtuzumab** (Campath-1H), humanized anti-CD52 panlenfositik (hem B hem de T hücreleri) monoklonal antikördür. **OKT3** ise CD3 antijenine (T hücre reseptörleriyle yakından ilişkili) karşı hazırlanmış mouse antikörüdür.

• IL-2 reseptör antagonistleri

Tam T-hücre aktivasyonu, calcineurin-aracılı transcription ve translation stimülasyonuna ve IL-2 sekresyonuna yol açar. Bu nedenle IL-2 aktivasyonunu önlemek için anti-IL-2 reseptör antikörlerinin kullanımı gereklidir. Günümüzde kullanılan IL-2 reseptör antikörü **Basiliximab**'dir.

• Anti-CD20 antikörler

Rituximab, CD20-positif B hücreleri tüketen bir monoklonal antikördür. Birçok durumda kullanımı olmakla beraber en sık olarak transplant alıcılarının "posttransplant lymphoproliferative disease" hastalığının tedavisi ile human leukocyte antigen (HLA) ve ABO uygunsuz transplantların desensitizasyonunda ve antikör aracılı rejeksiyonun tedavisinde kullanılmaktadır.

rATG-Thymoglobulin'inin IL-2 reseptör antikörlerine karşı daha etkili olduğuna dair önemli kanıtlar olduğundan, renal transplantların indüksiyon tedavisinde aşağıdaki durumlar haricinde lenfosit tüketici bir ajan olarak tercih edilmektedir (8-11).

- rATG-Thymoglobulin'i tolere edemeyen, hipotansif, lökopenik ve/veya trombositopenik hastalarda IL-2 reseptör antagonisti basiliximab tercih edilmelidir.
- İki haplotip benzer (two-haplotype-identical-fullmatch) canlı akraba, beyaz ırk (caucasian) alıcı-vericiler arasındaki böbrek nakillerinde indüksiyon rejimi olarak antikör tedavisi uygulanmamaktadır.
- Daha önce solid organ nakli (karaciğer, akciğer veya kalp gibi) yapılmış, halen bu organları fonksiyone durumda olan ve immünosupresif ajan kullanan böbrek nakli alıcılarında indüksiyon tedavisine gerek yoktur. Bununla birlikte bazı nefrologlar bu tip böbrek nakli alıcılarında basiliximab kullanmaktadır.

Nonimmünosupresif tedaviler

Başlangıç tedavisi olarak çok sayıda immünosupresif ajanın kullanılması nedeniyle birçok merkez cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonuna karşı primer profilaksi olarak valgansiklovir kullanmaktadır. Bazı merkezlerde de Pneumocystis carinii pneumonia, sepsis ve uriner trakt enfeksiyonlarına karşı primer profilaksi olarak trimetoprim-sulfamethoxazole kullanılmaktadır.

Akut Rejeksiyon riskinin belirlenmesi

Rejeksiyon riski anlamlı artmış gruplarda daha agresif indüksiyon immünosupresyon tedavisi verilmesi öngörülmektedir. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009 clinical practice guidelines'da akut rejeksiyon yönünden risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

- Bir veya birden fazla human leukocyte antigen (HLA) uyumsuzluğu (mismatch)
- Genç alıcı ve yaşlı donör
- African-American etnisite (ABD'de)
- Panel reactive antibody (PRA) >% 0
- Donor-spesifik antikorların (DSA) varlığı
- Kan grubu uyumsuzluğu
- Gecikmiş graft fonksiyonu (Delayed onset of graft function)
- Soğuk iskemi süresinin > 24 saat

Bu faktörlerden birine veya daha fazlasına sahip hastalarda; 2009 KDIGO kılavuzları, interleukin-2 (IL-2) reseptör antikorlarından çok lenfosit tüketici ajan (lymphocyte-depleting agents) kullanımını önermektedir (11).

Poliklonal antikorlar, monoklonal antilenfosit ajanlara (OKT3, alemtuzumab, interleukin-2 reseptör antagonistleri) göre indüksiyon tedavisinde daha etkilidir (12,13).

Nadir Kullanılan Tedaviler

Alemtuzumab

Alemtuzumab (Campath-1H) ABD'de böbrek nakli alıcıların %10'unda indüksiyon tedavisinde kullanılmaktadır (12-29).

Rituximab

Rituximab'ın konvansiyonel böbrek nakillerinin indüksiyon tedavisinde kullanımının daha etkin olup olmadığı açık değildir (30-34).

REFERANSLAR

1. Kahan BD. Individuality: the barrier to optimal immunosuppression. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:831.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1.
3. Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantasyon* 2004; 77:166.
4. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1771.
5. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. *Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. Ann Intern Med* 1998; 128:817.
6. Cai J, Terasaki PI. Induction immünosupresyon improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation* 2010; 90:1511.
7. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355:1967.
8. Wiland AM, Fink JC, Weir MR, et al. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation* 2004; 77:422.
9. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *Daclizumab Triple Tedavi Study Group. N Engl J Med* 1998; 338:161.
10. Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003; 361:1502.
11. Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD003897.
12. Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, et al. Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1999; 68:1613.

13. Kirk AD, Hale DA, Mannon RB, et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation* 2003; 76:120.
14. Tan HP, Kaczorowski DJ, Basu A, et al. Living-related donor renal transplantasyon in HIV+ recipients using alemtuzumab preconditioning and steroid-free tacrolimus monotherapy: a single center preliminary experience. *Transplantation* 2004; 78:1683.
15. Watson CJ, Bradley JA, Friend PJ, et al. Alemtuzumab (CAMPATH 1H) induction therapy in cadaveric kidney transplantation--efficacy and safety at five years. *Am J Transplant* 2005; 5:1347.
16. Vathsala A, Ona ET, Tan SY, et al. Randomized trial of Alemtuzumab for prevention of graft rejection and preservation of renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2005; 80:765.
17. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized trial of three renal transplant induction antikorlar: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immunemonitoring. *Transplantation* 2005; 80:457.
18. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 2006; 81:1361.
19. Knechtle SJ, Fernandez LA, Pirsch JD, et al. Campath-1H in renal transplantation: The University of Wisconsin experience. *Surgery* 2004; 136:754.
20. Shapiro R, Basu A, Tan H, et al. Kidney transplantation under minimal immunosuppression after pretransplant lymphoid depletion with Thymoglobulin or Campath. *J Am Coll Surg* 2005; 200:505.
21. Kaufman DB, Leventhal JR, Axelrod D, et al. Alemtuzumab induction and prednisone-free idame immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction--long-term results. *Am J Transplant* 2005; 5:2539.
22. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. The use of Campath-1H as induction tedavi in renal transplantation: preliminary results. *Transplantation* 2004; 78:426.
23. Tan HP, Kaczorowski DJ, Basu A, et al. Living donor renal transplantation using alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy. *Am J Transplant* 2006; 6:2409.
24. Ciancio G, Burke GW 3rd. Alemtuzumab (Campath-1H) in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8:15.
25. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. Campath-1H induction therapy in African American and Hispanic first renal transplant alıcılarının: 3-year actuarial follow-up. *Transplantation* 2008; 85:507.
26. Ortiz J, Palma-Vargas J, Wright F, et al. Campath induction for kidney transplantation: report of 297 cases. *Transplantation* 2008; 85:1550.
27. Tan HP, Donaldson J, Basu A, et al. Two hundred living donor kidney transplantations under alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy: 3-year follow-up. *Am J Transplant* 2009; 9:355.
28. Pascual J, Mezzrich JD, Djamali A, et al. Alemtuzumab induction and recurrence of glomerular disease after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83:1429.
29. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med* 2011; 364:1909.
30. Tydén G, Genberg H, Tollemar J, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation* 2009; 87:1325.
31. Tydén G, Ekberg H, Tufveson G, Mjörnstedt L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of single dose rituximab as induction in renal transplantation: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2012; 94:e21.
32. Kyaw T, Tay C, Krishnamurthi S, et al. B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. *Circ Res* 2011; 109:830.
33. van den Hoogen MW, Kamburova EG, Baas MC, et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Transplant* 2015; 15:407.
34. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantasyon* 2014; 98:794.

Maintenance (İdame) İmmünosupresif tedavi

Hemen hemen tüm renal transplant alıcılarında akut rejeksiyon ve renal allograft kaybına karşı korunmak için idame immünosupresif tedavi verilmektedir. Allografta karşı alıcının immün cevabını kırarak düzeyde immünosupresyon gereklidir, Enfeksiyon ve malignite riskine karşı kronik immünosupresyon dozu zamanla yavaşça düşürülmelidir (akut rejeksiyon riski düştükçe). Uzun süreçte allograft kaybına yolaçan kronik allograft nefropatisinden (CAN) korunmak için kullanılan ajanlar değiştirilebilir. Böbrek naklinde optimal idame immünosupresif tedavi kesin belirlenmiş değildir. Major immünosupresif ajanların değişik kombinasyonlarını içeren rejimler kullanılmaktadır. Bu kombinasyon rejimleri kortikosteroidler

(primer olarak oral prednisone), azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), mycophenolate sodium (Myfortic), cyclosporine (standard formda veya microemulsion), tacrolimus, everolimus, rapamycin (sirolimus), ve belatacept gibi ajanları içermektedir (1-3).

ABD’de, transplant alıcılarının yaklaşık %85’i tacrolimus+mycophenolate+ glukokortikoidler (%58) veya tacrolimus+mycophenolate (%42 percent) rejimi ile taburcu edilmektedir (4).

İdame immünosupresif rejimler

Nonidentical böbreğin bir hastaya immünosupresif ajan verilmeden takılması allograft rejeksiyonu ve allograft kaybıyla sonuçlanır. Bu nedenle tüm böbrek alıcılarına idame immünosupresif tedavi verilmelidir.

Total vücut radyasyonu 1960’lı yıllarda, solid organ alıcılarında başlangıç tedavisi olarak kullanılırken, 1980’li yılların başında böbrek naklinde azathioprine and steroidler kullanılmaya başlandı (5,6). Bu rejimle bir yıllık allograft sağkalımı %50, hasta sağkalımı %80-90’ idi. 1980’li yılların sonunda siklosporin (cyclosporine)’in tedaviye katılmasıyla allograft sağkalımı gelişti (5-8). Mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus ve sirolimus idame tedavide çok sayıda kombinasyonun gelişmesini sağlamıştır.

İdame immünosupresif tedavinin uygulanması ile ilgili karar verilmesi gereken çok sayıda önemli konular vardır;

- Transplantasyondan sonraki ilk üç ay akut rejeksiyon ve allograft kaybı riski en yüksektir. Bu nedenle bu dönemde immünosupresif ajanlar en yüksek dozda kullanılmalıdır.
- İmmünosupresif tedaviye bağlı enfeksiyon ve malignite gibi çok ciddi yan etkilerin görülmesi kullanılan ajanların dozlarıyla ilişkilidir, bu nedenle nakil sonrası (posttransplantasyon) 6-12. ayda immünosupresif ajanların dozları yavaş olarak azaltılmalıdır.
- Çeşitli immünosupresif ajanlar arasında allograft sağkalımı oranları; hastaların yaş, obezite, hipertansiyon, diyabet, etnisite, hiperlipide mi, ve/veya gecikmiş (delayed) allograft fonk-

siyonu gibi klinik karekterlerine göre değişmektedir. Bu nedenle immünosupresif ajanlar hastaların klinik özellikleri dikkate alınarak seçilmelidir.

- Hastaların “immünolojik” hikayelerine göre dikkate alınması gereken konular;
 - Hasta sensitizemidir?
 - İlk böbrek nakli mi yoksa retransplant mı?
 - Hasta kaç tane akut rejeksiyon atağı geçirmiştir?
 - Human leukocyte antigen (HLA) uyumu var mıdır?
- Reküren hastalık riski nedir? (transplante böbrekte Focal segmental glomerulosclerosis, idiopathic immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) rekürensi, IgA nefropatisi ve Membranous nefropati)
- İndüksiyon tedavisinde lenfosit tüketici tedavi verildi mi?

Öneriler

- Böbrek nakli alıcılarını akut rejeksiyon ve renal allograft kaybindan korumak için idame immünosupresif tedavi verilmelidir. Alıcının immün cevabını kırmaya yetecek dozda immünosupresif tedavi verilmeli, enfeksiyon ve malignite gibi riskleri azaltmak için dozlar zamanla yavaş olarak düşürülmelidir.
- Major immünosupresif ajanlar olarak kortikosteroidler (primer olarak oral prednisone), azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), mycophenolate sodium (Myfortic), cyclosporine (standart formda veya microemulsion), tacrolimus, everolimus, and rapamycin (sirolimus) içeren çeşitli kombinasyonlar kullanılmalıdır.
- İmmünosupresif ajanların etkinlik ve yan etkileri dikkate alınarak kombinasyonlar oluşturulmalıdır.
- Hastanın immünolojik hikayesi, posttransplant süresi ve hastaya özgü faktörler dikkate alınarak üçlü immünosupresif tedavi (calcineurin inhibitor, antimetabolit ve kortikosteroidler), çeşitli ajanlarla ikili immünosupresif tedavi

veya tek ajanla tedavi (genellikle calcineurin inhibitör) seçenekleri değerlendirilmelidir.

- Böbrek allograft alıcılarında idame immüno-supresif tedavi verilmesi önerilmektedir (Grade 1A). Ancak optimal immüno-supresif rejimi kesin değildir.
- Human leukocyte antigen (HLA) iki haplotipi aynı (two-haplotype-fullmatch) allograftlar ve monozygotik ikiz HLA-identical allograftlar dışında, bir calcineurin inhibitör ajan, bir antimetabolit ajan ve prednisone içeren üçlü idame rejimi önerilmektedir (Grade 2B).

Üçlü rejimde kullanılması önerilen ajanlar ve dozlar aşağıda belirtilmiştir;

- Nakil sonrası ilk üç gün oral prednisone 1 mg/kg/gün başlanarak ilk hafta sonuna kadar 20 mg/gün'e düşürülmeli, daha sonra günlük doz her hafta 5 mg düşürülerek nakil sonrası birinci ayın sonunda akut rejeksiyon atağı geçirilmemiş ise günlük doz 5 mg'a düşürülmelidir.
- Uygun antimetabolik ajan olarak hastaların çoğunluğunda MMF'den çok azathioprine, tercih edilmelidir (Grade 2B). Azathioprine, lökopeniye göre düzenlemek kaydıyla 2.5 mg/kg/gün olarak verilmelidir. Rejeksiyon veya hastalık rekürensisi riski yüksek hastalar ile gut nedeniyle allopurinol almak zorunda olan hastalarda ise MMF kullanımı önerilmektedir. Alternatif strateji olarak MMF'de birçok merkezde kullanılmaktadır. Baba olmak isteyen erkekler ile doğurganlık çağındaki kadınlarda azathioprine tercih edilmelidir. MMF'in gebelerde kullanımı kontrendikedir. Başlangıç MMF dozu günde iki kere 1000 mg'dır. Hasta taburcu olurken günde iki kere 500 mg'dan toplam 1000 mg/gün (özellikle tacrolimus kullananlarda) veya günde iki kere 1000 mg'dan toplam 2000 mg/gün (cyclosporine kullananlarda veya rejeksiyon riski yüksek olanlarda) almalıdır. Proton pompa inhibitörü alan hastalarda başlangıçta enteric-coated mycophenolic acid (MPA) tercih edilmelidir (360 mg MPA 500 mg MMF'e eşit dozda). MMF ile belirgin

gastrointestinal yan etki gelişen hastalarda MPA'ya geçiş yapılmalı, yararlı olmazsa doz azaltılmalı ya da azathioprine'e geçiş yapılmalıdır.

- Rejeksiyon oranının daha düşük olması ve glomerular filtrasyon hızının (GFR) daha yüksek olması nedeniyle calcineurin inhibitörleri arasında, tacrolimus cyclosporine'e tercih edilmelidir (Grade 2B). Tacrolimus günde iki kez total 1-4 mg dozlarda alınmalıdır. Nakil sonrası ilk üç ayda kan konsantrasyonunun 7-10 ng/mL olması hedeflenmelidir. Bu süreçten sonra ise kan konsantrasyonunun 3-7 ng/mL olması hedeflenmelidir.
- Eğer cyclosporine verilecekse microemulsion formu tercih edilmeli ve 3-5 mg/kg/gün olacak şekilde verilmelidir. Plazma veya tam kan cyclosporine düzeyi moniterize edildiğinde; C0 moniterizasyonu kullanılıyorsa, ilk üç ayda 12 saatlik düzey 200-300 ng/mL, idame seviye ise 50 - 150 ng/mL olmalıdır. C2 moniterizasyonu kullanılıyorsa, ilk üç ayda hedef C2 seviyesi 800-1000 ng/mL, idame C2 seviyesi ise 400-600 ng/mL olmalıdır.
- Rekürens akut rejeksiyon atakları geçiren hastalarda alternatif üçlü immüno-supresif tedavi denenebilir. Bu rejimlerde sinerjik nefropati gelişmesi nedeniyle sirolimus ile birlikte herhangi bir calcineurin inhibitörü (cyclosporine veya tacrolimus) kombine edilmemelidir.
- HLA iki haplotipi aynı (two-haplotype-fullmatch) allograftlarda prednisone + bir antimetabolik ajan veya prednisone + bir calcineurin inhibitörü olacak şekilde ikili kombinasyonlar verilebilir.
- Monozygotik ikizler arasındaki nakillerde ilk üç ay azathioprine 50 mg/gün + prednisone 5 mg/gün verildikten sonra immüno-supresif tedavi kesilebilir.

REFERANSLAR

1. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet 1999; 353:1083.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004; 351:2715.

3. Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 2005; 80:289.
4. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/ (Accessed on March 15, 2013).
5. Carpenter CB. Ajan in organ transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322:1224.
6. Helderman JH, Van Buren DH, Amend WJ Jr, Pirsch JD. Chronic ajan of the renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:52.
7. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at three years. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. *N Engl J Med* 1986; 314:1219.
8. Ponticelli C, Minetti L, Di Palo FQ, et al. The Milan clinical trial with cyclosporine in cadaveric renal transplantation. A three-year follow-up. *Transplantation* 1988; 45:908.
4. En etkili renal replasman tedavisi aşağıdakilerden hangisidir.
 - a. Hemodiyaliz
 - b. Kontinüe Periton diyalizi (CAPD)
 - c. Plazmaferez
 - d. Böbrek nakli
 - e. Hemofiltrasyon

Doğru yanıt : d

5. Böbrek nakilli hastalarda en sık ölüm nedeni hangisidir.
 - a. Enfeksiyonlar
 - b. Kardiyovasküler hastalık
 - c. Kanser
 - d. Hepatit
 - e. Diyabetes mellitus

Doğru yanıt : b

SORULAR

1. İndüksiyon (başlangıç) immünosupresif tedavide en etkili ilaç aşağıdakilerden hangisidir.
 - a. Sirolimus
 - b. Tacrolimus
 - c. rATG (Timoglobulin)
 - d. Basiliximab
 - e. MMF
2. Aşağıdaki durumlardan hangisi akut rejeksiyon riskini arttırmaz.
 - a. Bir veya birden fazla human leukocyte antigen (HLA) mismatch
 - b. Genç alıcı ve yaşlı donör
 - c. Beyaz ırk
 - d. Panel reactive antibody (PRA) >% 0
 - e. Donor-spesifik antikorların (DSA) varlığı
3. Aşağıdaki durumlardan hangisi canlı verici olmak için kontrendikasyon oluşturmaz.
 - a. Proteinüri (<100 mg/gün)
 - b. GFR < 80 ml/min
 - c. Renovasküler anomali
 - d. Kronik veya Aktif viral enfeksiyon
 - e. Malignite öyküsü
4. En etkili renal replasman tedavisi aşağıdakilerden hangisidir.
 - a. Hemodiyaliz
 - b. Kontinüe Periton diyalizi (CAPD)
 - c. Plazmaferez
 - d. Böbrek nakli
 - e. Hemofiltrasyon
5. Böbrek nakilli hastalarda en sık ölüm nedeni hangisidir.
 - a. Enfeksiyonlar
 - b. Kardiyovasküler hastalık
 - c. Kanser
 - d. Hepatit
 - e. Diyabetes mellitus
6. Böbrek nakilli hastalarda en sık görülen kanser hangisidir.
 - a. Beyin kanseri
 - b. Graftde kanser
 - c. Nativ böbrekte kanser
 - d. Akciğer kanseri
 - e. Cilt kanseri
7. Aşağıdakilerden hangisi idame immünosupresif tedavide kullanılmaz.
 - a. Siklosporin
 - b. Tacrolimus
 - c. Prednizolon
 - d. Basiliximab
 - e. Sirolimus
8. Transplantasyon programına alma zamanı en uygun hangi testle belirlenir.
 - a. Üre
 - b. Kreatinin
 - c. GFR
 - d. Potasyum
 - e. 24 saatlik idrar miktarı

Doğru yanıt : c

Doğru yanıt : e

Doğru yanıt : c

Doğru yanıt : d

Doğru yanıt : a

Doğru yanıt : c

9. Böbrek nakli sonrası kullanılan ilaçlardan hangisinin ilaç düzeyi moniterize edilmelidir.
- Siklosporin
 - rATG
 - Prednizolon
 - Basiliximab
 - Sirolimus
10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin diyabetojenik etkisi en fazladır.
- Siklosporin
 - Tacrolimus
 - Prednizolon
 - Basiliximab
 - Sirolimus

Doğru yanıt : a

Doğru yanıt : b

Renal Transplantasyon- Cerrahi Teknik

87

İsmet NANE, Tzevat TEFİK

Giriş

Son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) iki temel tedavi seçeneği vardır. Bunlar 'Diyaliz' ve 'Transplantasyon' dur. Diyaliz tedavisi 'Hemodiyaliz' ve 'Periton Diyalizi' olmak üzere ikiye ayrılırken renal transplantasyon da (verici yönünden) kadavradan ve canlı donörden olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Canlı vericiden böbrek transplantasyonunun kadavradan transplantasyona avantajları, total greft sürvisinin daha iyi olması, alıcıda daha az morbidite olması, operasyonun özel olarak planlanmasıyla pre-emptif transplantasyona veya diyaliz programında bekleme zamanının kısıtlanmasına olanak sağlaması ve kadavra böbrek bulmadaki zorluğu kısmen de olsa ortadan kaldırmasıdır.

Böbrek transplantasyonu vasküler ve üreter anastomozlarını içeren önemli bir cerrahi prosedürdür. Geçmişte üroloji, genel cerrahi ve damar cerrahi uzmanları tarafından birlikte yapılırken günümüzde böbrek transplantasyonu yapabilmek sertifikalarını tamamlamış üroloji veya genel cerrahi uzmanları tarafından gerçekleştirilmektedir.

Kadaverik Donör Nefrektomi

Sadece böbreklerin alınacağı olgularda uygun bir median ya da bilateral subkostal insizyon

veya her ikisinin kombinasyonu yapılabilir. Ancak günümüzde çoğu renal donör, aynı zamanda çoklu organ vericisi olduğu için median sternotomi ile beraber yapılan total orta hat insizyonları kullanılmaktadır. Çoklu organ vericilerinde sırasıyla kalp, akciğer, karaciğer, pankreas ve en son olarak böbrekler çıkartılır. Kan hacmini koruyabilmek için aşırı miktarlarda sıvı vermek gerekir. Nefrektomi sırasında diürezis artırmak için diüretikler, mannitol ve vazopressörler verilir. Kadaverik nefrektomi ameliyatında her iki böbreğin renal arter ve veninin, aorta ve vena kava bağlantılarını da içerecek şekilde uygun olarak çıkarılması; başka bir deyişle böbreklerin en-block (tek parça) olarak intakt bir aorta ve vena cava inferior segmentiyle çıkarılması ve böylece böbreğin erken in-situ soğumasını kolaylaştırmaktır.

a. Kadaverik Nefrektomide Aort Kanülasyonu:

Kadaverik nefrektomi operasyonuna sağ kolon ve duodenum dahil tüm ince barsaklar mobilize edilerek başlanır. Retroperitoneal loj açığa çıktığında sağ böbrek, inferior vena kava ve her iki renal ven görülür. Diseksiyon sola doğru devam ettirildiğinde inferior mezenterik arter ve venin de bağlanması gerekir. Bu diseksiyon, sol böbre-

ğın de ortaya çıkmasını sağlar. Bu aşamada tüm barsaklar sola ve yukarı doğru ekarte edilir, superior mezenterik arter ve çöliak trunkus görülerek bağlanır. Bu iki major arterin bağlanması ile supraçöliak aort klemplenmeye hazır hale gelir. Önce her iki üreter olabildiğince distalden ve mümkün olduğunca fazla miktarda periüreteral doku ile birlikte kesilir. Abdominal aortun askıya alınması için ince barsaklar retroperitoneumdan ayrılarak Treitz ligamanına kadar serbestleştirilir. Abdominal aortun hemen iliak bifurkasyona ayrıldığı yerden askıya alınması gerekir. Kanülasyon için yaklaşık 2-3 cm'lik bir segment yeterlidir. Bu aşamada gereksiz kanamalara sebep olabilecek lumbal dallar aortun posteriorunda görülüp bağlanmalıdır. Aortun askıya alınmasında ipek yerine, daha kalın ve güvenilir olan umbilikal "tape" kullanılmalıdır. Bu sırada alt umbilikal tape bağlanarak alt ekstermitelerin arteriyel dolaşımına son verilir. Heparinizasyonu takiben distal aort kanüle edilir ve perfüzyona başlanır.

Canlıdan Donör Nefrektomi

a. Açık Donör Nefrektomi: Donör lateral pozisyonda fleksiyona getirilmiş bir masaya yatırılır. Flank yaklaşım ile 11. veya 12. kot üzerinden ya da interkostal insizyon yapılır. Latissimus kası posteriora, eksternal oblik kası anteriora doğru kesilir. Kot subperiostal çıkarılır. İntraplevral ya da intraperitoneal boşluğa girmemeye dikkat edilir. Böbreğin görünen, yukarı doğru bakan yüzü perirenal yağ dokusundan temizlenir. Üreterin kanlanması korumak amacıyla böbrek hilusunda hiç diseksiyon yapılmaz. Renal ven, vena kava inferiora döküldüğü noktaya kadar diseke edilir, sürrenal ve gonadal dallar bağlanarak kesilir. Renal arter, aorta çıkışına kadar diseke edilir. Üreter, damarları ve yağ dokusu ile birlikte pelvis girişine kadar serbestleştirilir ve kesilir. Üreterden iyi bir şekilde idrarın geldiğini görmek için kristaloid sıvı (mannitol) infüzyonu yapılmalıdır. Prepare edilmiş böbreğin idrar çıkışından emin olunduktan sonra, renal arter ve ven klempe edilerek kesilir (sıcak iskeminin başlaması). Böbrek, arterine kanül veya angio-cut konularak soğuk heparinize elektrolitli

solüsyonlarla perfüze edilir (soğuk iskeminin başlaması). Uygun ekspozisyon sağlanması, vasküler spazmı önlemek için periarteriyel diseksiyon sırasında dokulara aşırı özen gösterilmesi, yeterli vaskülarite sağlayarak üreter nekrozu olasılığını minimize indirmek, aktif diürezi devam ettirmek amacı ile perihiler ve periüreteral yağ dokusu bırakılması transplantasyon cerrahisinin en önemli ilkelerindedir.

b. Laparoskopik Donör Nefrektomi: Laparoskopik donör nefrektomi transperitoneal veya retroperitoneal olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Her iki teknikte de uygun şekilde serbestleştirilen böbrek küçük bir insizyonla (kas insizyonu yapılmaksızın) çıkartılır. Laparoskopik donör nefrektominin avantajları; daha az ağrı, daha hızlı iyileşme, daha iyi kozmetik sonuç, daha az hastanede kalış süresidir. Dezavantajları ise; operasyon süresinin daha uzun olması, donör cerrahinin sol böbreği tercih etmesi, özel cihazlara gereksinim duyulması, daha uzun sıcak iske mi süresi ve greft fonksiyonunun gecikmesi ile ortaya çıkan renal hasar ve üreteral komplikasyonlardır. Son yıllarda birçok merkezde uygulanan el yardımcı laparoskopi ile daha kısa sıcak iske mi süreleri sağlamak mümkün olmaktadır. Ayrıca günümüzde bazı merkezlerde robot yardımcı laparoskopik donör nefrektomi yapılmaktadır.

Transplante edilecek böbreğin saklanması ve perfüzyonu amacıyla kullanılan birkaç solüsyon tipi vardır. Bunlar ve içerikleri şu şekildedir:

1-Ringer solüsyonu

Potasyum klorür (KCl), 0, 860g, Kalsiyum klorür (CaCl), 0, 033g, Sodyum Klorür (NaCl), 0, 030g

2-University of Wisconsin (UW, Belzer)

Potasyum Laktobiyonat (100 mM), Adenozin (5 mM), Allopurinol (1 Mm), Potasyum dihidrojen fosfat (25 mM), Magnezyum sülfat (5 mM), Raffinoz-pentahidrat (30 mM), Glutasyon (3 mM)

3-Euro-Collins Solüsyonu

Glukoz (%3, 57, 2000ml) + Elektrolit (40 ml), Potasyum dihidrojenfosfat (15, 1 mM), Potasyum monohidrojenfosfat (42, 5 mM), Potasyum Klorür (15 mM), Sodyum bikarbonat (9, 9 mM).

Alıcı Hazırlığı

Potansiyel böbrek nakli alıcıları bekleme listesine alınmadan önce dikkatlice değerlendirilir ve bu sırada periyodik olarak kontrolleri yapılır. Transplantasyon için karar verilirken yeni ortaya çıkan büyük bir cerrahiye karşı kontraendikasyon olmadığından emin olmak için mutlaka dikkatli hikâye ve fizik muayene yapılmalıdır. Anamnez alınırken son dönem böbrek yetersizliğinin sebebi, özgeçmişinde tümöral bir hastalık, geçirilmiş tüberküloz veya hepatit gibi infeksiyöz bir hastalık bulunması uygulanacak tedavi yöntemlerinin (örn; immunsupresif tedavi) planlanması açısından yol gösterici olacaktır. Geçirilmiş operasyonlar, kan transfüzyonları, geçmişteki gebelikler operasyon planlanması aşamasında önem taşır. Alıcı ve vericinin soygeçmiş ve kötü alışkanlıklarının belirlenmesi de değerlendirme ve tedavinin düzenlenmesi açısından önemlidir. Genel durum, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital, sinir ve lokomotor sistemlerinin değerlendirmesi yapılır.

Renal arterin anastomoze edileceği iliak damarlardaki bir darlık riskini anlamak için aortiliak üfürüm varlığı araştırılır ve alt ekstremitelerde nabız değerlendirilmesi yapılır. Gerekirse Doppler ultrasonografi veya anjiyografi çekilir. Alıcının eğer varsa fistül yerlerinin lokalizasyonu infeksiyon riski nedeniyle iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Gerek duyulursa patolojik duruma göre hasta diğer branşlarla konsülte edilerek değerlendirilir.

Renal transplantasyonun potansiyel kontrendikasyonları arasında ileri yaş ve kötü sağlık durumu, malignite, ciddi infeksiyon, karaciğer hastalığı, rekürren fokal segmental glomerüloskleroza sekonder kronik böbrek yetersizliği, inoperabl koroner arter hastalığı, madde ve ilaç alışkanlığı yer almaktadır.

Fokal segmental glomeruloskleroza, hemolitik-üremik sendromu ve primer oksalozisi olan hastalar ciddi hastalık rekürrensi ve sekonder greft kaybı riski nedeniyle bilgilendirilmelidir. Renal amiloidoz, sistinozis ve Fabry hastalığına bağlı SDBY'ler ciddi rekürrens oranlarına rağmen böbrek transplantasyonu ile tedavi edilebilirler. Trans-

plante böbrekte sıklıkla tekrarlayan ancak greft yetersizliğine nadiren neden olan hastalıklara, diabetes mellitus ve IgA nefropatisi birer örnektir.

Bu değerlendirmelerde hastanın son muayenesinden sonra değişiklik olup olmadığı gözlenmeli ve özellikle hastanın sıvı ve elektrolit dengesine dikkat edilmelidir. Hastanın sıvı yüklenmesi veya serumda yüksek potasyum konsantrasyonu nedeniyle cerrahi öncesinde diyalize girmesi gerekebilir. Potasyum genellikle anestezi, kan transfüzyonu ve böbreğin reperfüzyonu sonucunda yükselir ve bu nedenle nakil öncesi hastanın serum potasyum seviyesinin normal olduğundan emin olunmalıdır. Hastanın nakil sonrası hemen diyalize alınmasından ziyade nakil öncesi diyalize alınması daha kolay ve daha güvenlidir.

Hasta ameliyata alınmadan önce immüno-supresyon yapılabilir. Transplantasyon öncesi immüno-supresyonun gerekli olduğunu gösteren ciddi kanıtlar olmasa da, çoğu merkez nakil sonrası ilk saatlerde daha iyi kan seviyesi sağlamak için yükleme dozu olarak bir kalsinörin inhibitörü veya antimetabolit uygulamayı tercih eder. İndüksiyon ajanları da (çoğunlukla basiliksimab) cerrahi öncesi başlanır. Sensitize hastalara transplantasyon yapılacağı zaman rejeksiyon riskini azaltmak için desensitizasyon yapılır. Bu protokolda hastaya plazmaferez uygulanır ayrıca i. v. gamma globülin ve rituksimab verilir.

Aktif ve hayatı tehdit eden infeksiyonlar transplantasyon için kontrendikedir. Bu yüzden transplantasyon öncesi hastalar infeksiyon açısından ayrıntılı incelenmelidir.

Her hastaya ayrıntılı diş kontrolü yapılmalı; mevcut ve olası infeksiyon odakları (çürük, apse vb) tedavi edilmelidir.

Şikâyeti olsun veya olmasın her alıcı adayına kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır ve transplantasyona engel infeksiyöz bir durum olmadığı belgelenmelidir.

Balgam ve idrar kültürleri alınmalı, idrar kültürlerinde tekrarlayan üremeler tespit edilirse anatomik bir bozukluk araştırılmalıdır. Anatomik bozukluğun saptanmadığı hastalarda antibiyoterapi altında transplantasyon gerçekleştirilebilir. Tüm hastalar HIV açısından değerlendirilmelidir.

HIV(+) olanlarda transplantasyondan kaçınılmalıdır. Akciğer grafisi ve PPD deri testi bütün hastalara yapılmalı ve hastalar tüberküloz yönünden ciddi bir şekilde araştırılmalıdır. PPD(+) olan ve yeterince tedavi görmemiş hastalar transplantasyon öncesi mutlaka tüberküloz profilaksisine alınmalıdır. Periton diyalizi yapılan hastalarda kateter çıkış bölgesi enfeksiyonu transplantasyon öncesi ekarte edilmelidir. Bazı durumlarda kateterlerin çıkartılmasını gerektirecek kadar ciddi kateter enfeksiyonları görülebilmektedir. Periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonit gelişmişse tedavi edilmeli ve transplantasyon için tam iyileşme sonrası 3- 4 hafta beklenmelidir.

Günümüzde transplantasyon sonrası CMV enfeksiyonu yaygın olduğundan CMV antikor titrelerine bakılmalıdır. CMV ile daha önceden bir enfeksiyon yoksa ve sitomegalovirus pozitif vericiden transplantasyon yapılmışsa morbidite ve mortalite oranlarının bu koşullarda arttığı unutulmamalıdır. Transplantasyon sonrası donörde yükselmiş CMV antikorunun saptanması CMV enfeksiyonu için en iyi tanı metodudur. Alıcı ve vericide CMV antikoru bulunması transplantasyon kararını etkilemez, ancak transplantasyon sonrası profilaktik tedavide rehber olarak kullanılabilir.

Hasta enfeksiyon ya da aşılama sonrası gelişen antikorlar ile korunmamışsa, transplantasyon adaylarına, hepatit A, hepatit B, pnömokok, difteri, tetanoz, boğmaca, polio, suçiçeği, kızamık, kabakulak ve rubella aşılıları uygulanmalıdır.

Özellikle solunum ve ürogenital sistem enfeksiyonları transplantasyonda büyük önem taşır. Böbrek transplantasyonu temiz bir operasyon olarak değerlendirilse de, hasta immunosupresyon aldığından dolayı yara enfeksiyonu açısından yüksek riskli kabul edilir. Bunun dışında, kadavra donöründen böbreğin alınma sırasında kontaminasyon gerçekleşebilir veya donör ölmeden önce yoğun bakımdayken uretral katetere bağlı üriner sistem enfeksiyonu varlığı söz konusudur. Vasküler anastomoz yakınlarındaki enfeksiyon sekonder hemorajiye neden olabilir. Bu durum her ne kadar nadir olsa da böbreğin kaybına, distal dolaşımın bozulmasına yol açar ve ciddi anlamda mortaliteyle sonuçlanabilir. Bu nedenle sık görülen cilt

mikro-organizmaları ve olası üriner sistem enfeksiyon etkenlerini kapsayacak spektrumda profilaktik antimikrobiyal tedavi verilmelidir. Buna karşın, rutin profilaksiyle ilgili kanıtlar azdır. (1-3)

Cerrahi Alan

Böbrek transplantasyonu için her iki iliak fossa kullanılır, ancak mümkünse sağ taraf tercih edilir. (4, 5) Sol böbreğin sağ iliak fossada, sağ böbreğin ise sol iliak fossada en iyi şekilde yerleştiği bilinmektedir. Zira üreter medialde kalır ve her hangi bir üreter rekonstrüksiyonu gerekmesi durumunda kolaylık sağlar. Buna karşı, gerekli durumlarda sağ böbrek sağ iliak fossaya, sol böbrek de sol iliak fossaya yerleştirilebilir.

Transplantasyon için optimal bölgeye karar verilmesi bazı faktörlere bağlıdır. Bunlar arasında; daha önceden yapılmış abdominal insizyonlar, bir bacadaki geçirilmiş venöz tromboz, venöz kanülasyon veya böbrek transplantasyonudur.

Abodomen duvarının bir tarafında periton diyaliz kateteri, kolostomi veya ileostomi varsa, genellikle kontralateral taraf seçilmelidir. Ancak, üreter reimplantasyonu için ileal kondüit (ürostomi) kullanılacaksa aynı taraf tercih edilebilir. Polikistik böbrekli hastalarda transplante edilecek böbreğin yerleşimine izin vermeyecek kadar büyük olması durumunda ünilateral veya bilateral nefrektomi yapılır. Diğer nefrektomi endikasyonları Tablo-1'de verilmiştir.

TABLO 1. Transplantasyon Öncesi Nefrektomi Endikasyonları

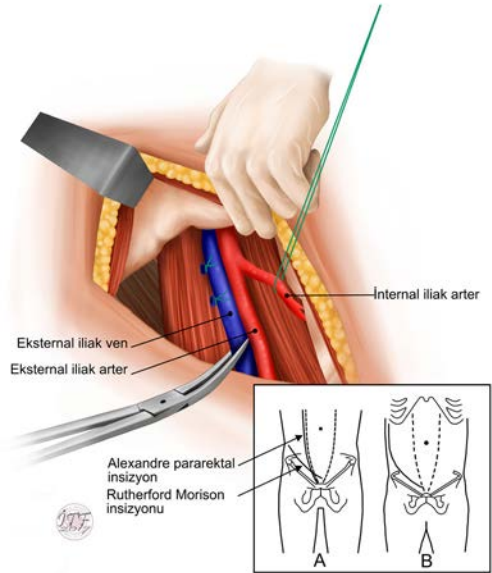
- Minimal invazif teknikler veya litotripsi ile temizlenemeyen renal taşlar
- Edinsel renal kistik hastalık ile beraber veya tek başına solid renal tümörler
- Semptomatik, krista iliaka altına doğru uzanan, enfekte olmuş veya solid tümör içeren polikistik böbrekler
- Antiglomerular bazal membran antikor düzeylerinin yüksek devam etmesi
- Medikal nefrektomi veya anjiyoablasyon ile kontrol edilemeyen ciddi proteinüri
- Tekrarlayan piyelonefrit
- Semptomatik, yüksek dereceli VUR ve ileri derecede hidronefroz

Böbrek boyutunun çocuklarda göreceli olarak büyük gelmesi sebebi ile renal damarların vasküler anastomozlarının aorta veya vena kavaya yapıldığı durumlarda genelde sağ taraf tercih edilir. Bunun sebebi de böbreğin çekum ile çıkan kolonun arkasında yer almasıdır. Kombine pankreas ve böbrek naklinin vertikal orta hat insizyonu ile yapıldığı durumlarda, pankreas sıklıkla sağ iliak fossaya, böbrek de sol iliak fossaya yerleştirilir. Böbreğin retroperitoneal boşluğa yerleştirilmesi ile renal pedikül torsiyonunun önlenildiği unutulmamalıdır.

Genel anestezi ve santral venöz kateterin yerleştirilmesinden sonra cilt hazırlığı cerrahi odasında yapılmalı, vücuttaki tüyler temizlenmeli, abdominal duvar ve genital bölge asepti kurallarına uyularak alkollü klorheksidin gükonat gibi bir antimikrobiyal ajan ile silinmelidir. (6) Özellikle vasküler hastalığı olan alıcılarda göğüs ucundan kalçanın ortasına kadar bütün batını hazırlamak doğru olur. Nadir de olsa, asıl insizyonun genişletilmesi, bırakılıp diğer iliak fossanın açılması ve ya vasküler bir sorun için safen venin kullanılması gerekebilir. Periton diyalizi uygulanan canlıdan transplantasyon yapılacak alıcılarda ilk olarak periton diyaliz kateteri çıkartılır ve hasta tekrar silinerek steril örtüler yenilenir. Foley kateter yerleştirildikten sonra TUR seti yardımı ile intraoperatif mesanenin dolup boşalmasını sağlayacak üçlü drenaj sistemi kurulur.

İnsizyon

İliak damarları ortaya çıkarmak için yaygın olarak kullanılan iki insizyon vardır. Oblik Rutherford Morison ya da eğrisel kurvileneer insizyon, pubik tüberkülün 2 cm kranial orta hattan başlayarak batın sağ veya sol alt kadrana kadar açılır ve inguinal ligamente 2 cm paralel ve yukarı doğru kıvrılarak, spina iliaca anterior superiorun hemen kranialinde sona erer. Bu insizyonda crista iliaca anterior superiorun 1 cm medialindeki eksternal oblik kastan çıkan lateral kutanöz kalça sinirine zarar vermemek için dikkat edilir. Çocukta veya küçük yetişkinde görünümü arttırmak için bu insizyon 12. kot sınırına kadar taşınabilir (Şekil-1). Eksternal oblik kas, fasya, internal oblik ve trans-



Şekil 1.

vers kaslar elektrokoter yardımı ile insizyon hattından kesilir.

Periton görülüp mediale itildikten sonra, inferior epigastrik damarlar anastomoz için kullanılmayacaksa bağlanarak kesilir. Erkeklerde spermatik kord, kadında ligamentum rotundum mobilize edilip, mediale çekilir. Ancak, daha önce eş taraflı nefrektomi, kolesistektomi veya splenektomi için bir subkostal insizyon sırasında rektus kası kesilmişse, beslenmesini sağlamak için inferior epigastrik arter ve veni korumak uygun olur.

Cerrahi Yatağın Hazırlanması

Yukarıda anlatılan işlemler tamamlandıktan sonra Bookwalter, Omni-Tract, veya Turner Warwick gibi kendi kendini destekleyen ring ekartörlerden biri cerrahi yatağa yerleştirilir.

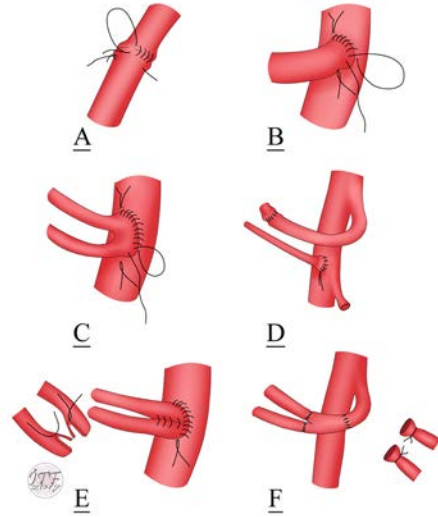
Eksternal iliak ven tamamen serbestleştirilir ve kollateraller bağlanarak kesilir. Uzun renal veni olan bir sol böbrek varlığında eksternal iliak venin diseksiyonu ile genellikle gergin olmayan anastomoz sağlanabilir. Nadir olarak, örneğin veni kısa olan bir sağ böbrek veya alıcının obez olması

durumunda, internal iliak ven veya iki gluteal ven bağlanıp kesilebilir. Bu teknik gergin olmayan bir anastomoz için ven uzunluğunu artırır. Ancak, internal iliak ve gluteal venlerin kesilmesi kontrol edilmesi zor olan hemorajilere sebep olabileceğinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Kısa renal venlerin varlığında değişik teknikler kullanılabilir. Bunların arasında venöz anastomoz için paraşüt tekniğinin kullanılması, eksternal iliak venede daha distale yerleştirme, renal veni uzatmak için kadavra donörün inferior vena cava'sının bir segmentinin kullanılması yer alır. Böbrek grefti alıcının arter ve veninde anastomoz bölgelerinin belirlenmesi için cerrahi yatağa geçici olarak yerleştirilir.

Cerrahin tercihinine ve donör arterleri ile alıcı arterlerine durumuna göre (çoklu renal arter) alıcının eksternal, common ve internal iliak arterlerini ortaya çıkaracak şekilde diseksiyon yapılır. Postoperatif hemoraji ve lenforajinin önlenmesi için kollateral kan damarları ve lenf damarları bağlanarak veya mühürlenerek kesilir. Genitofemoral sinir yanlılıkla lenfatik damar olarak değerlendirilip kesilmemelidir (Bu sinir, psoas kasının medial ucunda yer alır ve bir dalı eksternal iliak arterin distalinden geçebilir). Common veya eksternal iliak arter kullanılacaksa gerekli olan segment serbestleştirilir. İnternal iliak arter kullanılacak ise sadece bu arter serbestleştirilir. Ancak, kısa olması durumunda vasküler klemp yerleştirebilmek için common ve eksternal iliak arter klemp yerleştirilecek kadar serbestleştirilir. Anastomoz sırasında saptanan aterom varlığı değerlendirilmelidir.

Mesane kateterinin bir ucu izotonik solüsyonuna Y tipi TUR seti ile bağlı iken, diğer ucu da idrar toplama torbasına bağlıdır (Şekil-2). Solüsyon içinde bir antibiyotik kullanılması postoperatif üriner infeksiyon riskini azaltırken, metilen mavisi de açılan kısmın mesane olduğundan emin olunmasını sağlar. Mesane izotonik solüsyonu ile doldurulur ve gereken gerginlik elde edildikten sonra üreterin reimplante edileceği bölgeki detrusor mukozaya kadar 2-3 cm uzunluğunda diseke edilerek hazırlanır.

Uç-yan bir anastomoz yapılacaksa vasküler klemp ekternal iliak arter proksimal ve distaline uygulanır; internal iliak arter kullanılacaksa,

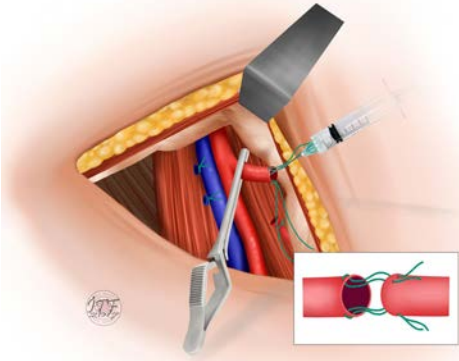


Şekil 2.

vasküler klemp kendi merkezine yakın olacak şekilde internal iliak artere veya common ve eksternal iliak arterlere uygulanır. Eksternal iliak venede vasküler klemp ile proksimal ve distalden klemplenir veya Satinsky klemp ile bir segmenti klamp lenir. İnternal iliak arter distalinin kesilmesi sonrasında, lümen heparinize izotonik ile yıkanır. Benzer şekilde eksternal iliak veya common iliak arter kullanılacaksa, uygun boyutta bir arteriotomi yapılır ve lümen yine heparinize izotonik ile yıkanır; donör arterinde Carrel aort yaması olmadığında, anastomoz için uygun boyutta lümen oluşturmak için otomatik punch kullanılabilir. Venotomi sonrasında da benzer şekilde heparinize izotonik ile ven yıkanır. Venotomi bir kapakçığın proksimal ya da distalinde olmalı veya kapakçık olması durumunda eksize edilmelidir. (7) Böyle bir pozisyonda uzun olan arter daha düzgün ve katlanmadan bir yol izleme eğilimindedir.

Böbreğin Hazırlanması

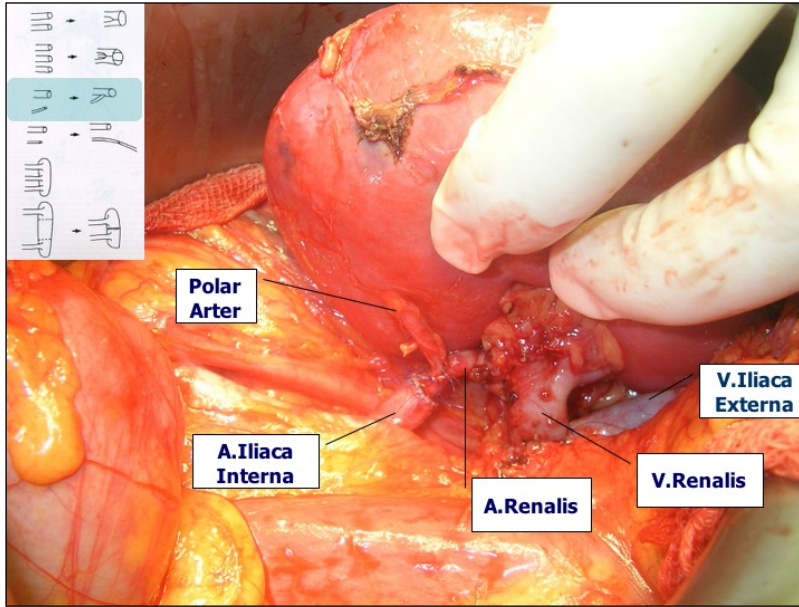
Kadavra donör böbreğinin hazırlığı tümör gibi bazı patolojilerin olma riski sebebiyle transplantasyon işlemi öncesinde yapılmalıdır. Böbrek soğuk iskemiden alındığında bazı diseksiyonlar gerekebilir. Bu diseksiyonların iyi ışık altında ve



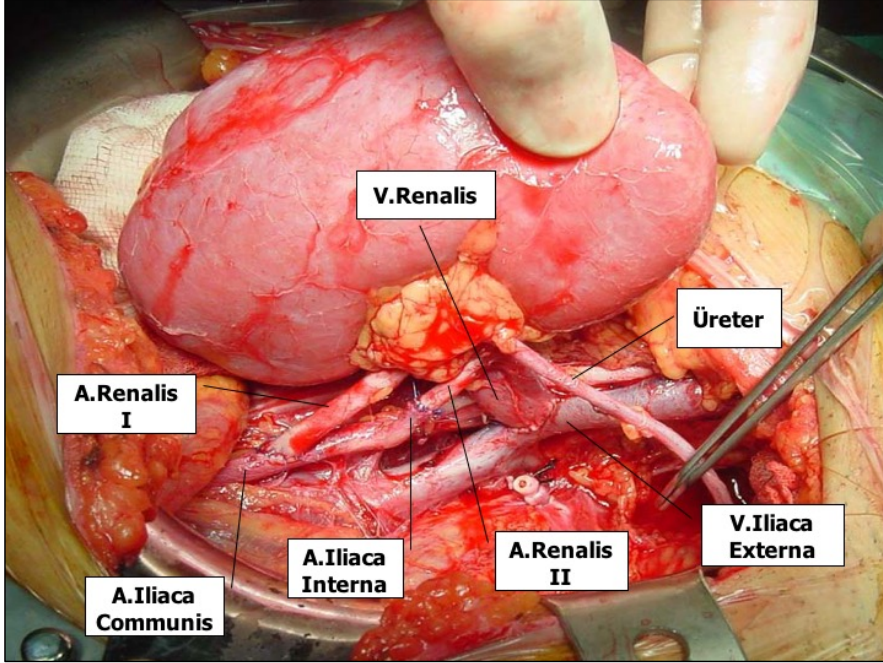
Şekil 3.

buz dolu bir kapta tutularak yapılması uygundur. Üreter beslenmesini sağlayan altın üçgen denilen alanın hasar görmemesi için azami dikkat gösterilmelidir.

Canlı donörden alınan böbreklerde tercihen tek bir arter olanı seçilir. Bazı durumlarda birden çok arteri olan böbreği almak gerekebilir. Üreter kanlanmasını sağlayan alt polar arter başta olmak üzere renal arterlerin uç arterler olması sebebiyle tümünün perfüze olması son derece önemlidir. Birden fazla renal arter varlığında, arterlerin çaplarına ve yerleşimlerine göre birçok şekilde anastomozlar yapılabilir (Şekil-3, Resim-1, 2). Çapları birbirine yakın iki arter tüfek namlusu şeklinde birleştirilip iliak artere anastomoz edilebilir. Çapı ana renal artere göre çok küçük olan bir polar arter ana renal artere uç-yan anastomoz edilebileceği gibi daha çok arter varlığında tüm arterler ayrı ayrı da (internal iliak arterle uç-uca ve eksternal veya common iliak arterle uç-yan) anastomoz edilebilir. Renal vaskülarizasyon için hiç uygun pelvik damarın olmadığı durumlarda splenik arter, epigastrik arter ya da nativ renal arterle anastomoz yapılabilir. Gelişmiş teknolojik görüntüleme yöntemlerine rağmen küçük arterlerin ameliyat öncesinde gösterilememiş olma ihtimali göz önünde bulundurulmalı ve transplantasyon cerrahisi de-



Resim 1. Polar arterin ana renal arterle uç-yan ve ana renal arterin internal iliak arterle uç-uca anastomozu. Vena renalisin eksternal iliak vene uç-yan anastomozu. (İ.T.F. Üroloji A.D. Arşivi)



Resim 2. Eksternal iliak artere uç yan ve internal iliak artere yapılan uç uca renal arter anastomozları. Vena renalisin eksternal iliak vene uç yan anastomozu. (İ.T.F. Üroloji A.D. Arşivi)

ğışık arter anastomozları konusunda deneyimli olmalıdır. Küçük bir polar arter, böbreğin sekizde birinden daha az bir bölgesini besliyorsa ve ana renal artere anastomozunun riskli olduğu düşünülüyorsa sakrifiye edilebilir.

Bir kadavra donör böbreğinde sıklıkla bir renal arter veya tek bir aortik yamadan çıkan arterler vardır. Bu yama uygun bir boyuta kadar diseke edilmeli ve eksternal iliak arter anastomozu için kullanılmalıdır. İki renal arter aortik yamada genişçe ayrılıyorsa, eksternal iliak artere ayrı anastomoz için yama bölünebilir, iki ayrı yama daha kısa yama elde etmek için birleştirilebilir veya bir tanesi eksternal iliak artere uç-yan, diğeri internal iliak artere uç uca anastomozu edilebilirler.

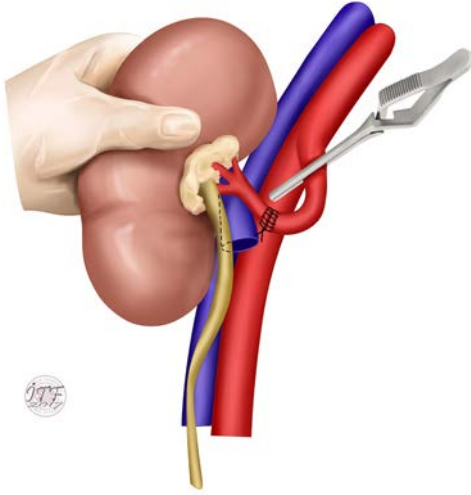
Birden fazla renal ven olduğunda çapı daha küçük olan renal ven sakrifiye edilebilir. Kadavra donörde renal venler eşit çapta ve tek bir vena kava yamasına dökülüyorsa, bir venin ligate edilmesi halinde venöz tıkanma riski nedeniyle her iki venin ayrı ayrı anastomozu edilmesi veya

tek bir anastomoz için ortak bir gövde oluşturmak için venlerin birleştirilmesi gerekebilir. Kadavra donörde sağ renal ven kısa ise donörün inferior vena kava veya eksternal iliak veni ile uzatılabilir. (3)

Böbrek implantasyon aşamasında soğuk tutulmalıdır. Bunun için ezilmiş ve dondurulmuş izotonik cerrahi bir gaz içine sarılabilir veya ezilmiş buzla dolu bir cerrahi eldivenin içine böbrek yerleştirilebilir ve damarlar eldivenin bir bölgesinden küçük bir kesi aracılığıyla dışarı alınabilir. Bu teknik anastomoz sırasında böbreği soğuk tutmanın yanısıra aynı zamanda böbreğe zarar vermeden elle tutmayı da sağlar. (8)

REVASKÜLARİZASYON

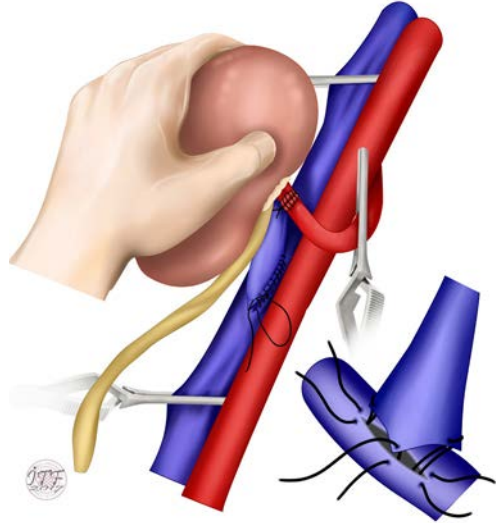
Öncelikle arteriyel mi yoksa venöz anastomozun mu yapılacağı kararı böbreğin damar yapısına ve cerrahın tecrübesine göre verilir.



Şekil 4.

Arteriyel anastomoz

Renal arterin internal iliak arterine uç uca anastomozu Carrel (9) tarafından tanımlandığı gibi üç veya iki tespitli anastomoz (Şekil-4) tekniği ile 5-0 veya 6-0 monofilaman suture kullanılarak yapılır. Alternatif olarak bütün sutureler tek tek yerleştirdikten sonra oturtularak (paraşüt tekniği) da anastomoz sağlanabilir. Renal arter ile internal iliak arter arasında çap farkı olduğu durumlarda, renal arter bir tarafa doğru spatule edilebilir. Böbrek nihai pozisyonuna yerleştirilirken internal iliak arterin ve renal arterin dolaşımının uygun olması için dikkat edilmelidir (Şekil-5). Küçük arterleri olan yetişkinler ve çocuklarda anastomozun daralmaması için tek tek sutureler kullanılmalıdır. Renal arterin eksternal iliak arterine uç-yan anastomozu eksternal iliak arteriotomi yapılarak kontinü 5-0 veya 6-0 monofilaman vasküler sutureler ile yapılır (Şekil-3). Yaşlı olan ve belli bir süredir diyalize giren hastalarda intima kalsifikasyonu nedeniyle arter duvarından kolaylıkla ayrılabilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Reperfüzyon sırasında arterin distalinde diseksiyon olmaması için anastomoz hattındaki intimanın ayrılmadığından emin olunması gerekir. Alıcı arterinin ciddi kalsifikasyonu durumunda ise, flep veya sonrasında diseksiyon

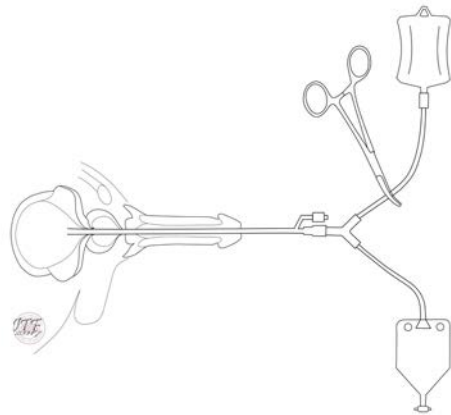


Şekil 5.

oluşumunu önlemek için iliak endarterektomi yapmak gerekebilir. (3)

Venöz anastomoz

Renal ven eksternal iliak vene uç-yan anastomozu edilir. Eksternal iliak vene yapılan venotominin her iki ucuna 5-0 veya 6-0 monofilaman suture konular (Şekil-6). Daha rahat anastomoz yapmak için lateral duvarın orta noktasına bir tespit suture yerleş-



Şekil 6.

tirilir. Bu sayede anastomozun lateral tarafındaki eksternal iliak ven ile renal ven duvarı medial duvardan uzaklaşmış olur ve böylece lateral duvara dikiş atılırken medial duvardan sütün geçme riski azalmış olur. Erişkin hastalar için başka bir teknik de anastomozu aşağı doğru indirmeden önce medial sütün çizgisinin kraniyal taraflarına birkaç sütün yerleştirildiği paraşüt tekniğidir. Bunun faydası gerilimi venin daha geniş bir alanına dağıtıp sütün sökülme ihtimalinin azaltılmasıdır. Renal vende gerilme olmadığından emin olmak ve anastomozu başlamadan önce venin dönmemiş olmasına dikkat etmek önemlidir. Küçük bir çocuğa yetişkin böbreği nakledildiğinde ve venin inferior vena kavaya anastomoz edilmediği durumda renal veni kısaltmak gerekebilir. Genelde venöz anastomoz arteriyel anastomozdan önce yapılır. Kanın bacaklardan geri dönüşüne izin vermek için iliak venöz klempler alınarak yalnızca renal vene klemp konulabilir. Böylece venöz stazın süresi kısılır ve kanın böbreğe reflüsü önlenir. Bulldog klempin ven için travmatik olmaması önemlidir ve güvenlik açısından klempin açılıp venden çıkması için çift klemp tercih edilebilir. Böylece böbreğin revaskülarize edilmeden önce oluşan venöz anastomoz kaçaklarına erken müdahale edilmesi sağlanır. (3)

Böbreğin Reperfüzyonu

Böbreğin yavaş reperfüzyonu ve ciddi kanamaların belirlenip düzeltilmesine olanak sağlamak için proksimal klempler alınmadan önce distal arteriyel klempler çıkarılır. Bundan sonra venöz klempler ile proksimal arter klampı aynı zamanda çıkartılır. Böbrek reperfüze olduktan sonra, anastomozdaki kanama alanlarını kontrol etmek ve böbreğin masada hazırlığı sırasında gözden kaçmış olan kanamaların kontrolü sağlanır. Reperfüzyonun kalitesi değişkendir. Canlı donör böbrekleri ve makinede saklanan böbrekler eşit oranda reperfüze olurlar ve çok çabuk pembeleşirler. Ancak kadavra donör böbrekleri, özellikle de uzun süre soğuk iskemide kalan veya dolaşımın durması sonrası bağışlananlar belli süre düzensiz kanlanırlar. Bu durum sıklıkla düzeliyor olsa da, aşağıda belirtilen işlemlere dikkat edilmesi önemlidir:

- Bütün klempler çıkarıldığından emin olunmalıdır
- Alıcının kan basıncının yeterli olduğundan emin olunmalıdır
- Alıcı ya da donörde intimal arter diseksiyonu oluşmadığından emin olunmalıdır (donör arter diseksiyonu donördeki traksiyonun sırasında veya aşırı hipertansiyon sonucunda oluşabilir)

Kanlanmanın olup olmadığından emin olmak için Hume testi yapılabilir. Bu testte renal ven iki parmak arasında kapatıldığında böbrek şişmeli ve arteriel atım hissedilmelidir. Ven serbest bırakıldığında da böbreğin gerginliğinin azaldığı ve kıvamının yumuşadığı gözlemlenmelidir. (3)

ÜRİNER YOLUN REKONSTRÜKSİYONU

Böbrek perfüze olduktan ve hemostaz güvenle sağlandıktan sonra, üriner yolun rekonstrüksiyonu yapılır. Sol böbreğin sağ iliak fossaya, sağ böbreğin de sol iliak fossaya transplantasyonu ile ven, arter ve toplayıcı sisteminin normalde olan anteriordan posteriora olan ilişkisi tersine çevrilir. Böylece nakil böbreğinin renal pelvisi ve üreteri hilar yapıların en medial ve süperfisyalinde olurlar. (5) Bu anatomi özellikle piyelöüreterostomi, üretero-üreterostomi veya piyelvezikostomi yapılacaksa üriner sistem rekonstrüksiyonunu kolaylaştırır. Üriner rekonstrüksiyon tipini donör üreterinin durumu ve uzunluğu, alıcı mesanesi ve alıcı üreterinin durumu ve de operatörün üriner rekonstrüksiyon tecrübesi belirler. Üriner sistem rekonstrüksiyonunda bağışıklık sisteminin baskılanmış olması ve taş oluşumu riski nedeniyle sentetik emilebilir monofilament sütürler (örn: poliglukonat ve polidioksanon) tercih edilir. (3)

Üreteroneosistostomi

Üriner sistem rekonstrüksiyonunda genelde üreteroneosistostomi aşağıda belirtilen avantajları nedeniyle tercih edilir;

- Alıcının üreterinin kalitesine veya olup olmamasına bağlı kalmadan gerçekleştirilebilir.

- Vasküler anastomozun birkaç santim gerindedir.
- Nativ üreter kullanılmadığından dolayı ileride oluşabilecek üreter komplikasyonlarının tedavisi için faydalanılır.

Üreteroneosistostomide amaç distal üreteri mesanede hazırlanan 2-3 cm'lik submukozal tünelin içindeki mesane mukozasına anastomoz etmektir. Üreter mukozaya anastomoz edildikten sonra açılan submukozal tünelin mesane adelesi ile kapatılması gerekmektedir; böylece mesane kontrakte olduğunda üreterin üstünde reflü oluşmasını önleyecek bir kapakçık (valv) mekanizması oluşur. (10)

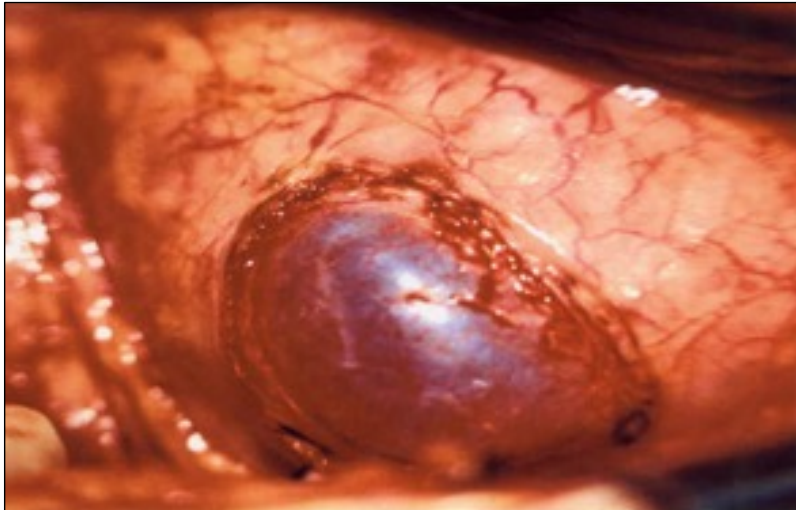
Transvezikal Üreteroneosistostomi

Transvezikal üreteroneosistostomide tespit sütürleri veya Babcock klempleri dolu mesanenin kubbesine insizyon yapılacak dikey orta hattın lateraline yerleştirilir. Mesane boşaltılır ve mesane anterioruna bir insizyon yapılır. Trigonunun daha rahat görülmesi için mesanenin kubbe kısmına ekartör yerleştirilebilir. Nativ üreterden uzakta bir noktaki mukozaya transvers insizyon yapılır. Açılı bir klemp veya Thorek makası ile submukozada 2 cm lik bir tünel oluşturulur. Klemp ya

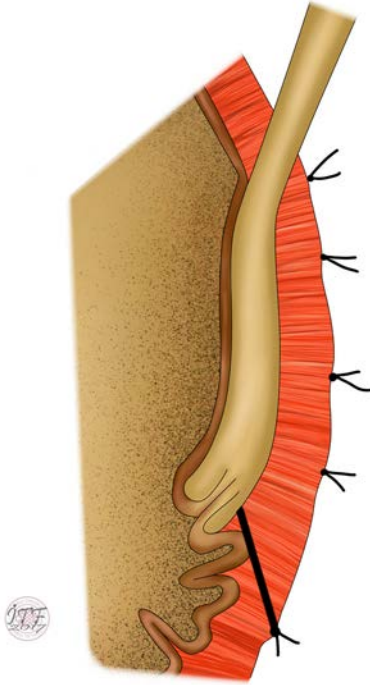
da makas mesane içinden dışına doğru itilir ve anastomoz edilecek üreterin rahatça geçmesi için mesane adelesi genişletilir. Üreter spermatik kordun altından mesane içine doğru çekilir (üreterin gergin ya da çok uzun olmaması için uygun bir uzunlukta kesilmesi gerekir). Üreterin ucu 3-5 mm spatüle edilir ve 4-0 emilebilir sütürlerle mesane mukozasına anastomoz edilir. Üreteri distal olarak yerleştirmek ve submukozal tünelde hareketini önlemek için inferior sütürün mesane kasını da içine alması gerekir. Mesane çift kat olarak bir 3-0 emilebilir sütürlerle kapatılır. Sistotomi insizyonundan kaçak olup olmadığını kontrol etmek amacıyla mesane tekrar doldurulabilir ve gerektiğinde tek tek ek destek sütürleri atılabilir.

Ekstravezikal Üreteroneosistostomi

Ekstravezikal yöntemler daha hızlıdır ve sistotomi gerektirmez. Böylece, operasyon süresini, mesane spazmlarını ve hematüriyi azalacaktır. Ekstravezikal teknikler Lich ve ark. 'larının tanımladığı prosedür temel alınarak yapılır. (11) Mesane serum fizyolojik ile doldurulduktan sonra üreterin anastomoz edileceği lateral yüzey perivezikal yağlardan temizlenir. Detrusor, mesane mukozasına



Resim 3. Mesane ile üreter anastomozu için hazırlanan mesane üzerindeki mukoza. (İ.T.F. Üroloji A.D. Arşivi)



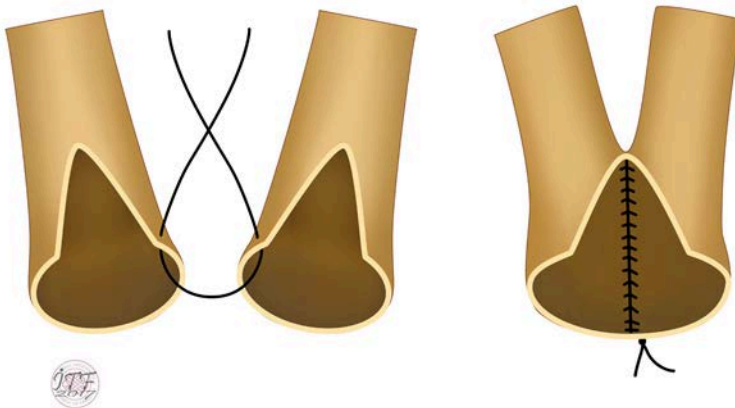
Şekil 7.

kadar yaklaşık 3 cm kadar longitudinal olarak kesilir (Resim-3). Üreter uygun bir uzunlukta (gergin olmaması veya king yapmaması için) kesilir, kesildiği yerdeki arterin ucu emilebilir sütür ile bağlanır ve üreter spatüle edilerek iki adet tespit sütürü konulur. Hazırlanan tüneldeki distal mukoza

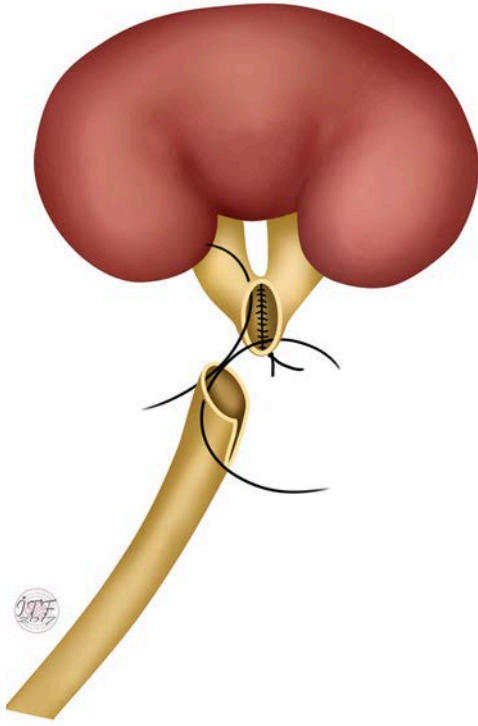
ucundan bir pencere açılır ve spatüle edilmiş üreterin bir duvarı mesane mukozasına 4-0 emilebilir sütürlarla kontinü olarak dikilir. Ekstravazasyon ve stenoz insidansını azaltmak için hastanın yaşına ve boyutuna uygun üreteral stent (double-J) yerleştirildikten sonra diğer duvar mesane mukozasına dikilerek anastomoz tamamlanmış olur. (12) Anastomoze edilen sütürlerin distal uçları mesane adelesinin altından geçirilip 1 cm uzağından çıkarılarak bağlanır (detrusorafi) (Şekil-7). Böylece üreterin kraniale kaçmasını ve reflüyü önlemesi sağlanır. Üreter anastomozu tamamlandıktan sonra seromusküler tabaka tek tek emilebilir 2-0 sütürlar ile üreterin daralmamasına dikkat edilecek şekilde kapatılır (Modifiye Lich Gregoir tekniği) (İliak arter ve ven hazırlığı bittikten sonra mesane hazırlığı yapılmalıdır).

Çift üreter

Çift üreter mevcudiyetinde üreterlerin kılıfları açılmadan uygun uzunlukta kısaltılarak, distal uçları spatüle edilir. Spatüle edilen üreterlerin medial uçları kontinü veya tek tek emilebilir sütürlarla anastomoz edilir. Bazen de üreterler birbirinin üzerine tek bir düğümle bir üreterin üst ucuyla diğerinin alt ucu sütüre edilerek birleştirilebilir (Şekil-8). (13) Birleştirilen üreterler daha önceden bahsedilmiş olan üreteroneosistostomi tekniklerinden biriyle tek bir üreter olarak mesaneye anastomoz edilir. Burada dikkat edilmesi gere-



Şekil 8.



Şekil 9.

ken husus submukozal tünelin biraz daha geniş yapılmıştır. Bir diğer yaklaşım ise, her bir üreter için ayrı bir üreteroneosistostomi yapılmasıdır. Bu benzer teknikler pediyatrik böbreklerin enblok nakli veya iki yetişkin böbreğinin bir alıcıya transplante edilmesi halinde uygulanabilir. Ayrıca çift üreteri olan bir böbrekte her iki pelvis renalisin posterior duvarları birbirine, anterior duvarları ise spatule edilmiş alıcının üreteri ile anastomoz edilebilir. (Şekil-9). (14)

Ogmente Mesane

Konjenital mesane anomalisi olan hastalarda mesane daha önceki tedavilerin bir gereği olarak veya nakil için hazırlık sırasında ogmente edilmiş olabilir. Ogmentasyon için kullanılan üreter veya barsağı ve bunun beslenmesini sağlayan damarların anatomisini bilmek böbrek nakli sırasında önemlidir. İdeal olanı üreterin üreteroneosis-

tostomi için submukozal bir tünel ile mesaneye anastomoz edilmesidir. İleum ve çekumun kullanıldığı, rekonstrükte edilmiş mesaneye en rahat erişilebilecek bölgesine donörün üreteri tünel olmadan da anastomoz edilebilir ve benzer şekilde yapılan anastomoz ileal bir conduit için de uygulanabilir. Bu anastomozlarda üretere stent yerleştirilmesi önerilir. (3)

Piyelopyelostomi

Piyelopyelostomi genellikle sol yandaki ortotopik böbrek naklinde uygulanmaktadır. (15) Nativ böbrek nefrektomi yapılır, transplantasyon böbreği nativ renal veya splenik artere, renal ven de nativ renal vene anastomoz edilir. Transplante böbreğin proksimal üreteri ve renal pelvisi medialden insize edilir, ve nativ renal pelvisine ince emilebilir sütürlü ile anastomoz edilir. Bir duvarı tamamlandıktan sonra, bir double-J ureter stenti yerleştirilir (Double- J stentin mesanede olup olmadığı mesane irrigasyonunda verilen sıvının stente reflüsü ile doğrulanır). Double-J'nin proksimal kısmı nakil böbreğin renal pelvisine yerleştirilir ve anastomoz tamamlanır. Üreteroneosistostomi ile karşılaştırıldığında, nativ renal pelvis veya üreter ile üriner rekonstrüksiyonun avantajı daha sonra yapılacak retrograd piyelografi, stent yerleştirme veya üreteroskopinin normal pozisyonda bulunan nativ üreter orifisi ile gerçekleştirilebilmesidir.

Piyeloüreterostomi ve Üreteroüreterostomi

Piyeloüreterostomi ve üreteroüreterostomi sıklıkla donör böbreğin üreterinin beslenmesi bozulmuş ise, pelvik skar mevcut ise mesane diseksiyonu zor olduğunda, kontrakte mesane varlığında ve cerrahın tercih etmesi durumunda uygulanır. (16) Donör böbreğin pelvisi veya üreteri nativ üreter ile anastomoz edilir, double J stent konulur. Proksimal nativ ureter aşağıda belirtildiği gibi kullanılabilir;

- Nativ böbreği in situ bırakıp anastomoz için nativ üreterin laterali kullanılabilir
- Aynı zamanda nefrektomi ve proksimal üreterektomi yapılabilir

- Nativ böbrek in situ olarak bırakılır, proksimal uretere ise bağlanabilir. Ancak çok az da olsa idrar çıkışı olan hastalarda bu üriner sepsise neden olabilir.

Piyelovezikostomi

Piyelovezikostomi, nativ ureter ve donör böbrek ureterinin uygun olmadığı durumlarda idrar akımını sağlamak için tanımlanmıştır. (17) Bu işlemde anastomozun gergin olmaması için mesanenin mobilize edilip psoas kasına tespit edilmesi veya Boari flebi hazırlanarak yapılması gerekir.

Üreteroenterostomi

Mesanenin çıkarıldığı veya kullanılmadığı durumlarda intestinal konduit veya intestinal keseye üreteroenterostomi yapılabilir. (18) Ekstravezikal üreteroneosistostomi tekniklerinden biri uygulanabilir. Çevreleyen barsaklardan dolayı intestinal konduit veya keseyi bulmak zor olduğunda, bunlara takılan irigasyon solüsyonuna metilen mavisinin eklenmesi konduit veya keseyi boyar ve bulunmasını kolaylaştırır.

Üreterik stentlerin ve mesane kateterlerinin kullanımı

Ürolojik komplikasyonların insidansını azaltmak için bazı cerrahlar üreterik stentleri (double-J) rutin olarak kullanırken, bazıları da yalnızca üriner kaçak veya geçici obstrüksiyonla ilgili endişeleri olduğunda kullanırlar. Geçici obstrüksiyon; piyelopiyelostomi, piyeloüreterostomi, veya üreteroüreterostomi yapıldığında, ya da ureter bir intestinal konduit veya keseye anastomoz edildiğinde ödem, peri-üreteral kanama ve kalınlaşmış bir mesane nedeniyle ortaya çıkabilir. Stentin ideal uzunluğu böbrek greftinin renal pelvisi ile mesane (ya da ureter anastomozu yapılacak barsak ansı) arasındaki tahmini mesafeye göre belirlenir. Genellikle 12 cm uzunluğunda bir double-J 4. 8 Fr stent, iliak fossada yer alan ve asıl mesaneye anastomoz yapılan yetişkin nakil böbreği için uygundur. (3)

Mesane veya rezervuar kateteri genellikle postoperatif 5. veya 7'inci günde çıkarılır. İdrarda

enfeksiyon görülürse, duyarlılık sonuçlarına göre bir antibiyotik seçilir ve 10-14 gün boyunca hastaya uygulanır. Stent uretral sondaya sabitlenmiş ise, kateter çıkarıldığında stent de çıkarılmış olacaktır. Aksi takdirde fleksible sistoskopi (mevcutsa) kullanılarak postoperatif 3. veya 4'üncü haftada çıkarılır. Enfeksiyon varlığında stent bekletilmeden alınmalıdır. Üreterik stentin hasta üzerinde unutulmaması için özen gösterilmelidir. (3)

İNSİZYONUN KAPATILMASI

Bazı merkezler yara kapatılmadan önce böbrekten rutin olarak bir biyopsi örneği (sıfırıncı saat biyopsisi) alır. Bu biyopsi kronik değişiklikleri ve bilinmeyen renal hastalıkları belirlemede kullanılabilen gibi; aynı zamanda iskemi reperfüzyon hasarı veya erken antikör aracılı rejeksiyon ile ilgili bulguları gösterebilir. İnsizyonu kapatma yöntemleri çeşitlik gösterir. Herni oluşumunu önlemek için her kas ve fasya tabakalarının ayrı ayrı naylon gibi emilmeyen sütürler ile kontinü olarak kapatılması tercih edilir. Subkütiküler emilebilir bir sütür ile cildin kapatılması en iyi kozmetik sonucu verir. Cerrahın tercihi ve hastanın durumuna göre cilt tek tek sütürler ile de kapatılabilir.

Bazı cerrahlar kanama veya üriner sızıntı bulgularını erkenden belirlemek için cerrahi yatağı drene etmeyi tercih ederken, diğerleri drenin mikroorganizmaların girişi için bir yol olduğunu savunarak dren uygulamamaktadır. Drenaj yapıldıysa kapalı bir sistem şeklinde olmalıdır ve drenler en kısa zamanda alınmalıdır. Dren çıkarılana kadar, drenin çıkış yeri günlük olarak temizlenmeli ve kapatılmalıdır. (3)

PEDİYATRİK ALICI

Ağırlığı 20 kg'nin üzerinde olan çocuklarda nakil işlemi yetişkinlerdeki gibidir. (19) Renal damarlar iliak damarlara ya da aorta ve vena kavaya uç-yan olacak şekilde anastomoz edilirler. (20) Küçük çocuklarda (ağırlık <20 kg) insizyon sağ kostal mesafeye kadar genişletilebilir veya transperitoneal yaklaşım kullanılabilir. Transperitoneal yaklaşımda, batın orta hat insizyonu ile ksifoidten pubise kadar açılır, ve periton çıkan kolona kadar insize

edilir. İki veya üç lomber ven posterior olarak bağlanıp kesilir vena cavanın kalan kısmı 3-4 cm kadar diseke edilir. Terminal aorta da bifurkasyon seviyesine kadar diseke edilerek serbestleştirilir. Vena kava ve aortanın tam mobilizasyonu sağlandıktan sonra kros klempleme tercihinine göre vena cava ve aortaya kısmi blokaj sağlayan klemp uygulanır. Renal ven öncelikle emilmeyen monofilament vasküler sütürlerle vena kavaya uç-yan anastomoze edilir. Daha sonra renal arter emilmeyen monofilament vasküler sütürler kullanılarak common sağ iliak artere ya da terminal aortaya uç-yan anastomoze edilir. Bazen de renal arterin anastomoze edileceği aorta bölümüne bir delik oluşturmak için küçük bir aortik delgeç kullanılabilir. Bu tekniğin hipotansiyon geliştiğinde renal arter lümeninde tıkanıklığı azalttığı bildirilmiştir. (3) Renal arter aortaya anastomoze edildiğinde genellikle vena kavanın önüne getirilir, ancak bazen vena kavanın arkasından geçirildiğinde daha iyi durabilir. Vena kava ve aorta klemplenirken ve klemp açılırken anestezist ile koordinasyon sağlamak gereklidir. Zira, perfüze olan böbrek çocuğun dolaşımından kan hacminin büyük kısmını uzaklaştırarak ciddi hemodinamik değişikliklere neden olabilir.

Çıkan kolon böbreğin anterior yüzeyinin arka üst kısmında yerleşmiştir. Fiksasyon gerekmez. Üreter, common iliak arterin orta noktasından geçerek retroperitoneal olarak aşağı doğru getirilir ve mesaneye üreteroneostomi yöntemlerinden biriyle anastomoze edilir. (3)

PEDİYATRİK DONÖR

Bir çocuğun böbreği, yetişkin veya çocuk alıcı için kullanılacaksa, temel olarak cerrahi teknik daha önce anlatılanlarla aynıdır. Renal damarların çaplarının ince olması nedeniyle, genellikle aorta ve vena kava yamalarının kullanımı gerekir. Böbrek boyut olarak zamanla büyüyeceği için en azından damar anastomozlarının yarı çevreleri için tek tek sütürler kullanılmalıdır.

Pediyatrik böbrekler çok küçük olduğunda, yetişkinlere ve daha büyük çocuklara her iki böbrek en-blok şeklinde transplante edilebilir. (21)

En-blok nakil için, her iki böbrek aorta ve vena kavanın bir segmenti ile birlikte çıkarılır. Böbrek damarlarında kaudal olan aorta ve vena kava çıkarılır ve böbrek damarları kranial olarak aorta ve vena kavaya anastomoze edilir. Bu teknik böbreklerin iliak damarların biraz kaudaline yerleşimini ve üreterin mesaneye yakın olmasını sağlar. Diğer teknikler arasında aorta ve vena kavanın kranial uçlarının alıcının aorta ve vena cavasının kaudal uçlarında iliak damarlara uç-yan olarak anastomoze edilmesi yer alır. Bazı cerrahlar renal vasküler pediküllerin torsiyon ve kıvrılmasını önlemek için böbreklerin süperior polleri ile aortanın yanlarına sütür atmayı tercih ederler. Bir diğer teknik ise alıcının eksternal iliak arter ve venlerinden bir segment çıkarıp tubuler olan aorta ve inferior vena kavayı bu çıkarılan segmentlere anastomoze etmektir. Dördüncü bir teknik ise, posterior aorta ve inferior vena kavayı boylamasına insize edip bu vasküler yamaları iliak damarlara anastomoze etmektir. Üreterler, ekstrevezikal yaklaşım kullanılarak ayrı ayrı mesaneye anastomoze edilir veya daha önce açıklandığı şekilde ortak bir tünel oluşturulur. (3)

İKİ BÖBREĞİN BİRLİKTE NAKLI

Bazı merkezler rutin olarak kadavra donör böbreklerine biyopsi yaparlar ve biyopside ciddi kronik değişiklikler görüldüğü zaman her iki böbrek bir alıcıya transplante edilir. (22)

İki böbreğin birlikte nakli iki şekilde yapılabilir. (23) Her iki böbrek, genişletilmiş pararektal bir insizyonla aynı tarafa transplante edilebilir. Seçilen ilk böbrek, üreteri daha uzun olanı olmalıdır, ve common iliak artere ve common iliak ven veya vena kavaya damar anastomozları yapılır; ikinci böbreğin damarları ise eksternal iliak damarlara kaudal olarak anastomoze edilir. Üreterler de daha önce anlatıldığı şekilde anastomoze edilir. Common iliak arter kaudaldeki eksternal damarlara anastomoze edilmiş böbreğe akışı ortadan kaldıracığı için öncelikle kranial böbreğin transplante edilmesi önemlidir. İkinci transplantasyon yöntemi ise her bir böbreğin ayrı ayrı iliak fossalara transplante edilmesidir. (3)

TRANSPLANTE BÖBREĞİN NEFREKTOMİSİ (EKSPANTASYON)

Transplante edilmiş bir böbreğin herhangi bir nedenle eksplante edilmesi gerektiğinde greftin çıkarılması oldukça zordur ve deneyimli bir nakil cerrahı tarafından yapılmalıdır. Eksplantasyon genellikle eski insizyon üzerinden yapılır. Küçük çocuklarda, transplantasyon özellikle intraabdominal olarak yapılmışsa, eksplantasyon için de abdominal bir insizyon tercih edilebilir. Abdominal yaklaşım ayrıca çok ciddi hemoraji riskinin olduğu mikotik anevrizma veya periferik abse gibi durumlarda iliak damarları kontrol etmek için de kullanılabilir. Profilaktik antibiyotikler deri ve üreter patojenleri de kapsayacak şekilde verilmelidir. (3)

Postoperatif erken dönemde eksplantasyon renal arter ve venin kolaylıkla diseke edilmesi nedeniyle daha basittir. Bağlanmış olan donör damarlarının kalan küçük parçaları alıcıda in situ olarak da bırakılabilir. İn situ damar parçalarının bırakılması durumunda, immün sistemin donörün epiteline saldırısı nedeniyle tromboz veya hemoraji riski vardır. Bu risk zamanla azalmaktadır. Alternatif olarak, donörün damar kalıntılarının çıkarılması nedeniyle alıcı damarların daralma riskini önlemek için otolog bir safen ven yaması kullanılarak vasküler tamir gerekebilir. (3)

Diğer bir eksplantasyon yöntemi de böbreğin subkapsüler olarak çıkartılmasıdır. Böbrek parankimi kapsülle aynı düzlemde ancak parankimin dışında olacak şekilde künt diseksiyonla serbestleştirilir. Damarlar ve üreteri izole etmek için böbrek kapsülünü hilus bölgesinde insize etmek gerekir. Alıcı damarlarına zarar vermemeğe özen gösterilir. Sonra böbrek pedikülü en-block olacak şekilde bir Satinsky ile klempenir. Vasküler pediküller monofilament bir suturele bağlanır. Mümkün olduğu durumlarda arter ve ven ayrı ayrı diseke edilip bağlanabilir. Bazen diseksiyon sırasında segmental renal arterler ve venler, renal hilusun skar içinde bağlanır ve kesilir. Bu şekilde pedikülün kontrol edilmesine dahi gerek kalmayabilir ancak hastada donör materyalinin küçük bir kısmı kalabilir. Kalan materyalin rejeksiyon riskinde sorun olmadığı görülmüştür. (3)

Yara büyük oranda kontamineyse veya infekte olmuşsa, sekonder kapatma yapılmak üzere tampon konularak açık bırakılabilir. (24) Cerrahin tercihinine göre negatif basınçlı drenaj kullanılabilir.

ROBOT YARDIMLI MİNİMAL İNVAZİV BÖBREK TRANSPLANTASYONU

İlk defa 1954 yılında insanda gerçekleştirilen böbrek transplantasyonunda cerrahi teknik sürekli olarak ilerleme kaydetmiştir. (5) Her ne kadar son yıllarda minimal invaziv tekniklerle gerçekleştirilen böbrek naklinde hastanede kısa kalış süresi, daha az ağrı, daha çabuk iyileşme süresi, daha az yara yeri infeksiyonu, insizyonel herni riski ve daha iyi kozmetik sonuçlar bildirilse de açık cerrahi tekniğin altın standart olduğu unutulmamalıdır. (25) Robot yardımcı minimal invaziv böbrek nakli ilk defa Hoznek ve ark. 'ları tarafından 2002 yılında bildirilmiştir. (26) Açık insizyon yapmadan ilk defa Giulianotti ve ark. 'ları 2010 yılında operasyonu gerçekleştirmişlerdir. (27) Menon ve ark. 'ları da operasyonu 2014 yılında transperitoneal olarak reyonel hipotermi ile standardize etmişlerdir. (28) Ülkemizde de ilk defa 2015 yılında Tuğcu ve ark. 'ları 15 vakalık serilerini bildirmişlerdir. (29)

Cerrahi teknik olarak hastaya periumbilikal bölgeden 12mmlik kamera portu, 3 adet 8mmlik robot portu ve 12mmlik bir asistan portu yerleştirilir. Eksternal iliak damarlar bulunur ve anastomoz için hazır hale getirilir. Çekum kaudalinde periton insize edilerek peritoneal flep oluşturulur (bu flap sonra böbreği ekstrapitoneal alana yerleştirmek için kullanılacaktır). Mesane anterolateral duvar, 3-4 cm lik detrusor flebi oluşturulacak ve modifiye Lich-Gregoir reimplantasyonu yapılacak şekilde insize edilir. (30) Donör böbreği, onu saracak şekilde içine buz yerleştirilen bir sponge ile periumbilikal insizyondan hasta içine yerleştirilir. Gerektiğinde periumbilikal insizyona yerleştirilen GeIPOINT™ (Applied Medical) içinden buz çamuru (ice slush) verilebilir. İstenilen graft ısısının 18-20 °C de tutulmasıdır. (28) Graft renal veni uç-yan anastomoz ile eksternal iliak vene 6/0 Gore-Tex CV-6 iğne (W. L. Gore and Associates Inc. , Flagsta, AZ, USA) yapılırken, renal arter de uç-yan anas-

tomoz ile eksternal iliak artere yine 6/0 Gore-Tex CV-6 iğne (W. L. Gore and Associates Inc. , Flagsta, AZ, USA) kullanılarak gerçekleştirilir. (25) Peritoneal flap kullanılarak böbrek ekstraperitonealize edilir. Modifiye Lich-Gregoir tekniği kullanılarak spatüle edilen üreter mesane mukozasına emilebilen 4-0 monofilaman sütürlerle kontinü şekilde anastomoze edilir. Cerrahın tercihinine göre üretere double- J stent konulabilir. Detrusor kası da anti-reflüksif tünel oluşturulacak şekilde emilebilir 4-0 monofilaman sütürlerle kapatılır. Cerrahın tercihinine göre üreterovezikal ve vasküler anastomoz hatlarına dren konulabilir.

Referanslar

- Cohen J, Rees AJ, Williams G. A prospective randomized controlled trial of perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation. *J Hosp Infect.* 1988;11(4):357-63.
- Evans CM, Purohit S, Colbert JW, et al. Amoxicillin-clavulanic acid (Augmentin) antibiotic prophylaxis against wound infections in renal failure patients. *J Antimicrob Chemother.* 1988;22(3):363-9.
- Watson CJ, Friend PJ. Surgical Techniques of Kidney Transplantation. In: Morris PJ, Knechtle SJ, editors. *KIDNEY TRANSPLANTATION: PRINCIPLES AND PRACTICE.* 7 ed: Saunders Elsevier; 2014. p. 161-88.
- Starzl TE, Marchioro TL, Dickinson TC, Rifkind D, Stonington OG, Waddell WR. Technique of Renal Homotransplantation. Experience with 42 Cases. *Archives of surgery.* 1964;89:87-104.
- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *Journal of the American Medical Association.* 1956;160(4):277-82.
- Darouiche RO, Wall MJ, Jr. , Itani KM, et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *The New England journal of medicine.* 2010;362(1):18-26.
- Watson JT, Garcia C. Long heads and jagged teeth: Expanding the northern frontier of prehistoric Mesoamerican identity. *American journal of physical anthropology.* 2014;153:267-.
- Roake JA, Toogood GJ, Cahill AP, Gray DW, Morris PJ. Reducing renal ischaemia during transplantation. *The British journal of surgery.* 1991;78(1):121.
- Carrel D. [Operative Technic of Vascular Anastomoses and Visceral Transplantation]. *Lyon Med.* 1964;212:1561-8. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères.
- Pleass HC, Clark KR, Rigg KM, et al. Urologic complications after renal transplantation: a prospective randomized trial comparing different techniques of ureteric anastomosis and the use of prophylactic ureteric stents. *Transplantation proceedings.* 1995;27(1):1091-2.
- Lich R, Jr. Obstructive diseases of the urinary tract in children. *J Ark Med Soc.* 1961;58:127-30.
- Benoit G, Blanchet P, Eschwege P, Alexandre L, Bensadoun H, Charpentier B. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. *The Journal of urology.* 1996;156(3):881-4.
- Barry JM, Pearse HD, Lawson RK, Hodges CV. Ureteroneocystostomy in kidney transplant with ureteral duplication. *Archives of surgery.* 1973;106(3):345-6.
- Fjeldborg O, Kim CH. Double ureters in renal transplantation. *The Journal of urology.* 1972;108(3):377-9.
- Gil-Vernet JM, Gil-Vernet A, Caralps A, et al. Orthotopic renal transplant and results in 139 consecutive cases. *The Journal of urology.* 1989;142(2 Pt 1):248-52.
- Hamburger J, Crosnier J, Dormont J. Experience with 45 Renal Homotransplantations in Man. *Lancet.* 1965;1(7393):985-92.
- Herwig KR, Konnak JW. Vesicopyelostomy: a method for urinary drainage of the transplanted kidney. *The Journal of urology.* 1973;109(6):955-7.
- Hatch DA, Belitsky P, Barry JM, et al. Fate of renal allografts transplanted in patients with urinary diversion. *Transplantation.* 1993;56(4):838-42.
- Belzer FO, Schweitzer RT, Holliday M, Kountz SL. Renal homotransplantation in children. *American journal of surgery.* 1972;124(2):270-8.
- Broyer M, Gagnadoux MF, Beurton D, Pascal B, Louville J. Transplantation in children: technical aspects, drug therapy and problems related to primary renal disease. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1981;18:313-21.
- Amante AJ, Kahan BD. En bloc transplantation of kidneys from pediatric donors. *The Journal of urology.* 1996;155(3):852-6; discussion 6-7.
- Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *The New England journal of medicine.* 2006;354(4):343-52.
- Ekser B, Baldan N, Margani G, et al. Monolateral placement of both kidneys in dual kidney transplantation: low surgical complication rate and short operating time. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation.* 2006;19(6):485-91.

24. Schweizer RT, Kountz SL, Belzer FO. Wound complications in recipients of renal transplants. *Ann Surg.* 1973;177(1):58-62.
25. Breda A, Territo A, Gausa L, et al. Robotic kidney transplantation: one year after the beginning. *World journal of urology.* 2017.
26. Hoznek A, Zaki SK, Samadi DB, et al. Robotic assisted kidney transplantation: an initial experience. *The Journal of urology.* 2002;167(4):1604-6.
27. Giulianotti P, Gorodner V, Sbrana F, et al. Robotic transabdominal kidney transplantation in a morbidly obese patient. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2010;10(6):1478-82.
28. Menon M, Sood A, Bhandari M, et al. Robotic kidney transplantation with regional hypothermia: a step-by-step description of the Vattikuti Urology Institute-Medanta technique (IDEAL phase 2a). *European urology.* 2014;65(5):991-1000.
29. Tugcu V, Sener NC, Sahin S, Yavuzsan AH, Akbay FG, Apaydin S. Robotic kidney transplantation: The Bakirkoy experience. *Turk J Urol.* 2016;42(4):295-8.
30. Riedmiller H, Gerharz EW. Antireflux surgery: Lich-Gregoir extravesical ureteric tunnelling. *BJU Int.* 2008;101(11):1467-82.

Böbrek Naklinin Cerrahi Komplikasyonları ve Komplikasyonların Yönetimi

88

Sertaç ÇİMEN, Sanem ÇİMEN

GİRİŞ

Böbrek nakli dünyada her yıl binlerce kez uygulanan bir ameliyattır. Günümüzde cerrahi tekniği iyice oturmuş olduğundan yüksek başarı oranları söz konusudur. Komplikasyon oranları –özellikle karaciğer ve pankreas gibi diğer organ nakillerine göre- düşüktür. Bununla birlikte, cerrahi komplikasyonların doğru tanısı ve bunlara zamanında müdahale edilmesi organ nakil ekibinin önemli görevleri arasında yer alır. Komplikasyonların teşhisinde ve/ veya tedavisindeki olası bir gecikme morbiditeyi, greftin kaybedilme riskini ve mortaliteyi arttırabilir. Cerrahi komplikasyonların çoğu yarayla ya da üç anastomozdan biriyle (renal arter, renal ven veya üreter) ilişkilidir. Renal arter veya ven trombozu ve idrar kaçağı gibi pek çok cerrahi komplikasyon cerrahi veya radyolojik girişim gerektirir.

Cerrahi teknikteki gelişmeler böbrek naklinin cerrahi komplikasyonlarının görülme sıklığını belirgin olarak azaltmıştır. Cerrahi komplikasyonların insidansı azalırken, dahili ve immünolojik problemlerin sıklığı da azalmıştır. Modern İmmünsüpresyon ile akut rejeksiyon oranları çok düşmüştür;

günümüzde pek çok merkez post-transplant 1 yıl içinde %20'den düşük akut rejeksiyon insidansı bildirmektedir. Akut rejeksiyona bağlı greft kaybı insidansı %1'den düşüktür; kronik rejeksiyona bağlı greft kaybı da gittikçe azalmaktadır. Ancak cerrahi komplikasyonlar böbrek nakli sonrası greft kaybının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir.

Cerrahi problemlerin prezentasyonu rejeksiyon veya ilaç toksisitesi gibi cerrahi olmayan problemlerin prezentasyonuna çok benzeyebilir; bu nedenle öncelikle problemin cerrahi olup olmadığı ayrımı yapılmalıdır. Cerrahi komplikasyonların greft fonksiyonunu etkilemediği durumlarda bile belirgin alıcı morbiditesine veya ölüme yol açabileceği unutulmamalıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı -hızlı tanı ve tedaviye izin verecek şekilde- böbrek nakli ekibinin tüm üyelerinin olası cerrahi komplikasyonlar konusunda bilgili olmaları kritik önem taşımaktadır.

CERRAHİ TEKNİK

Böbrek naklinin cerrahi tekniğinin ayrıntılı tanımı bu konunun kapsamına girmiyorsa da prosedü-

re ilişkin temel bilgilerin ve bölgesel anatominin bilinmesi olası komplikasyonların daha iyi anlaşılmasına olanak tanıyacaktır.

Böbrek naklinin cerrahi tekniği 1951 yılında Kuss ve ark. tarafınca tanımlandıktan sonra bazı değişikliklere uğramıştır. Günümüzde uygulanan yaklaşım, renal greftin ekstraperitoneal alana yerleştirilmesiyle perkutan graft biyopsilerini kolaylaştıran standart pelvik yaklaşımdır. Eksternal iliak venin sağda sola göre daha yüzeysel seyretmesi nedeniyle genellikle sağ iliak fossa tercih edilir. Bununla beraber, alıcı gelecekte yapılması muhtemel bir pankreas nakli için adaysa, alıcının sağ iliak fossada daha önceden takılmış bir renal grefti mevcut ise veya sağda belirgin periferik arter hastalığı varsa sol iliak fossa tercih edilebilir. Başka bir alternatif ise böbreği bir orta hat insizyonu ile intra-abdominal alana yerleştirmektir. Bu seçenek özellikle eşzamanlı pankreas nakli yapılacaktır veya alıcının hem sağ hem de sol iliak venler üzerinde ameliyat geçirme öyküsü varsa gündeme gelebilir.

Standart teknikte ekstraperitoneal diseksiyon yapılır. İliak damarlara ulaşılır ve bu damarlar anastomozla uygunluk açısından değerlendirilir. Eksternal iliak arter (uç-yan anastomoz) veya internal iliak arter (uç-uç anastomoz) renal arter ile anastomoz edilir. Günümüzde daha sık olarak eksternal iliak arter tercih edilmektedir. Eksternal iliak arterin anastomoz için yetecek kadar kısmı serbestlenir ve arterin üzerindeki lenfatikler bağlanır. Renal ven eksternal iliak vene anastomoz edilir.

Damar anastomozları tamamlandıktan sonra greft perfüze edildikten sonra üriner devamlılık birkaç farklı metotla sağlanabilir. Söz konusu üriner rekonstrüksiyon yöntemlerinden klasik olanı üreteroneosistostomidir. Burada amaç greft üreterinin mesane mukozasına distal üreterin 2-3 santimetrelilik bir tünel tarafınca çevrenmesi sağlanarak anastomoz edilmesidir. Böylece mesane kasıldığında üretere idrar geçişini önleyen bir anti-reflü valv mekanizması oluşturulmuş olacaktır. Üreteroneosistostomi transvezikal veya ekstravezikal yöntemlerle yapılabilirse de günümüzde renal transplantasyon pratiğinde en sık uygulanan teknik temel olarak Lich ve ark. tarafınca tanımlanmış olan ekstravezikal üreteroneosistostomi tekniğine dayanır.

Lich ve ark. tarafınca 1961 yılında obstrüktif üropatili çocukların cerrahi tedavisi amacıyla tanımlanmış olan üreteroneosistostomi tekniği, 1969 yılında Woodruff ve ark. tarafınca renal transplantasyona adapte edilmiştir. İdrar kaçığı ve stenoz riskini azalttığı düşünüldüğünden çift-J stent yaygın olarak kullanılır.

Böbrek nakli tekniği 20 kg' dan ağır olan çocuklar için erişkindekine benzer teknikte yapılmaktadır. Daha küçük çocuklar için ise böbreğin intraperitoneal alana yerleştirildiği ve orta hat insizyonu açılmasını gerektiren teknik tercih edilir: damar anastomozları için infra-renal aort ve inferior vena kava gibi daha proksimaldeki damarlar kullanılır.

CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

Pek çok böbrek nakil merkezi yüzde 5-10 aralığında cerrahi komplikasyon oranları bildirmektedir. Bununla birlikte cerrahi komplikasyonlar açısından hastaların takibi büyük önem taşımaktadır. Erken tanı ve erken müdahale cerrahi komplikasyonun greft ve alıcı üzerindeki zarar verici etkilerini azaltmaları açısından önemlidir. Önemli cerrahi komplikasyonlar aşağıda ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

1. Kanama

Böbrek naklinden sonra kanama nadirdir; genellikle greft hilumundaki bağlanmamış damarlardan ve alıcının hasarlanmış küçük retroperitoneal damarlarından kaynaklanır. Alıcının obez olması, anti-platelet veya anti-koagülan ilaç kullanımı risk faktörlerini oluşturur. Düşmekte olan hematokrit seviyesi, hipotansiyon, taşikardi ve karın alt kadran ağrısı kanama olasılığını akla getirmelidir. Dren konmuşsa, kanamanın görsel kanıtı olarak hemorajik vasıflı drenaj içeriği gözlemlenebilir. Kanama genellikle kendiliğinden durduğundan cerrahi eksplorasyon nadiren gerekir. Bununla beraber, sürekli kan transfüzyonu gereksinimi, hemodinamik instabilite veya greftin hematoma tarafınca kompresyonu cerrahi eksplorasyon için birer endikasyondur. Tanı genellikle klinik tabloya

ve hemoglobin seviyelerine dayanılarak konur; ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri –özellikle greftin kompresyonu konusunda kaygı varsa- yararlı olabilir. Eksplorasyon sırasında sıklıkla kanayan bir damar bulunmaz; hematoma boşaltılır.

2. Vasküler komplikasyonlar

Vasküler komplikasyonlar verici damarları (renal arter trombozu, renal ven trombozu), alıcı damarları (iliak arter trombozu, iliak ven trombozu, psödoanevrizma, derin ven trombozu) veya her ikisi kaynaklı olabilir. Bunlar belirgin morbiditeye yol açabilecek komplikasyonlardır. Bir vasküler komplikasyon -tuttuğu damara göre- greftin hatta kendi tarafındaki alt ekstremitenin kaybedilmesine bile neden olabilir.

2a. Renal arter trombozu

Renal arter trombozu (greft arteri trombozu) genellikle transplantasyon sonrası erken dönemde gelişir; yüzde 1'den az olan insidansı ile nadir görülen bir olaydır. Bununla birlikte genellikle greft kaybına yol açan tahrip edici bir komplikasyondur.

Tipik olarak intimal diseksiyon veya damar kinkleşme veya torsiyonu gibi teknik bir problem sekonder olarak gelişir. Risk faktörleri hipotansiyon, birden çok renal arter bulunması ve gözden kaçmış intimal 'flap'lerdir. Diğer nedenler hiperakut rejeksiyon, tedaviye yanıtız akut rejeksiyon ve hiperkoagülasyon durumlarıdır. Renal arter trombozu (RAT), idrar çıkışının aniden azalması veya durması ile kendisini belli eder. Tanı renkli Doppler ultrasonografi ile kolaylıkla konur. Acil trombektomi endikasyonu vardır ancak nakil böbreğin kollateral damarları yoktur ve sıcak iskemiyeye karşı toleransı oldukça düşüktür. Bundan dolayı, bu greftlerin çoğu kurtarılamaz ve çoğunun çıkarılması gerekir.

Bazen yalnızca bir segmental renal arterde tromboz gelişebilir veya ayrı ayrı anastomoz edilen birden çok renal arterin bulunması durumunda bunlardan yalnızca bir tanesi tromboze olabilir. Bu durumda sonuç segmental infarktadır. Segmental infarkt asemptomatik olabilir, gözden kaçabilir

veya renal disfonksiyon (üremi), artmış kan basıncı veya üreter iskemisine bağlı olarak gelişmiş üreterik bir komplikasyon (idrar kaçacağı veya üreter alt kesim darlığı) ile kendisini belli edebilir.

Renal arter trombozu –çok nadiren de olsa- geç bir komplikasyon olarak da karşımıza çıkabilir. Geç gelişen RAT'ın en belirgin risk faktörü renal arter stenozudur. Geç RAT, renal arter anjiyografi veya anjiyoplastisi sırasında da gelişebilir.

2b. Renal arter stenozu

Geç görülen bir komplikasyon olan renal arter stenozu (greft arteri stenozu), RAT' tan çok daha yaygındır. Anastomoz hattı genellikle en sık rastlanan stenoz bölgesidir. Risk faktörleri alıcının aterosklerotik damar hastalığı, uygun olmayan sütür tekniği ve donör arter travmasıdır. Renal arter stenozunun insidansı %1-10 olarak bildirilmiştir. Olguların çoğu transplanttan sonraki ilk birkaç yıl içinde teşhis edilir. Hastalar iyi kontrol edilemeyen hipertansiyon, allograft disfonksiyonu ve periferik ödem ile başvurabilirler.

Doppler çalışması yüksek duyarlılık (%87,5) ve özgüllüğü (%100) ile iyi bir tanı aracıdır. Magnetik rezonans anjiyogram veya BT anjiyogram da tanıyı kesinleştirmek için uygulanabilir.

Klinik olarak önemli darlıkların ilk seçenek tedavileri amacıyla genellikle stentli veya stent-siz anjiyografi gibi girişimsel radyolojik teknikler kullanılır. Anjiyoplastinin ilk uygulamadaki başarı oranları %80 civarındadır ancak oldukça yüksek bir nüks oranı söz konusudur. Ayrıca bazı darlıklar anjiyoplasti için uygun değildir. Örneğin uzun anastomoz darlıklarının anjiyoplasti ile başarılı bir biçimde tedavi edilme olasılıkları düşüktür ve bu anjiyoplastilerde diğerlerine göre daha yüksek komplikasyon riski söz konusudur. Anjiyoplasti işleminin olası komplikasyonları greftin kaybına yol açabilen damar ruptürü veya trombozudur.

Radyolojik olarak tanımlanmış bir darlığın klinik önemi konusunda klinisyenin herhangi bir şüphesi varsa stenozun her iki tarafındaki basınçların da ölçüldüğü bir formal anjiyografi yapılabilir. Stenoz bölgesinde 20 mmHg'dan fazla olan bir basınç düşüşü klinik olarak anlamlıdır. Cerrahi,

girişimsel radyolojik tekniklere yanıt vermeyen darlıklarda endikedir. Cerrahi olarak damarın re-implantasyonu, yama anjiyoplastisi ve by-pass gibi seçenekler mevcuttur. Genellikle cerrahinin başarı oranının iyi olmasına karşın, greftin etrafında sıklıkla oluşmuş olan yaygın fibrozis nedeniyle teknik olarak çok zordur. Cerrahi sırasında greftin kaybı da potansiyel bir komplikasyon olup insidansının %5 ile 10'un arasında olduğu bildirilmiştir.

2c. Alıcı arter komplikasyonları

Alıcı damarlarını (en sık iliak damarları) etkileyen arteriyel komplikasyonlar çok daha nadirdir ancak en az renal (greft) arter komplikasyonları kadar tahrip edicidirler. İliak arter trombozu gibi erken komplikasyonlar grefti veya aynı taraftaki alt ekstremiteyi tehdit edebilir.

Psödoanevrizma veya arteriyovenöz fistül gibi geç komplikasyonlar şiddetli kanamaya neden olabilirler. Risk faktörleri periferik vasküler hastalık, derin enfeksiyonlar ve insüline bağımlı diyabettir. İliak arter trombozu genellikle ameliyattan hemen sonra (hatta bazen ameliyat sırasında) aynı taraftaki alt ekstremitenin iskemik kalmasına neden olur. Sebep sıklıkla anastomoz sırasında iliak arterin üzerine konulan vasküler klempin yarattığı hasardır. İliak arter trombozu riski nedeniyle her böbrek nakli ameliyatının sonunda alt ekstremitenin vasküler muayenesi (periferik nabızlar, soğukluk?) ve inspeksiyonu (solukluk?, morarma?) yapılır. Eğer bu muayene sonucunda ekstremitenin iskemik olduğu düşünülürse ekstremiteyi kurtarmak ve uzun dönemde sekel kalmasını önlemek için acil eksplorasyon ve balon trombektomi yapmak zorunludur.

Renal arter anastomoz bölgesinin proksimalinde kalan iliak arterin okluzif hastalığı klinik olarak renal arter stenozunu taklit edebilir. Okluzif lezyonlar progresif periferik vasküler hastalık sonucu gelişebilir veya nakil ameliyatı sırasında damarın üzerine konulan klempin yarattığı hasardan kaynaklanabilir. Hastalar greft fonksiyonunda bozulma, hipertansiyon ve klaudikasyon ile başvurabilirler. Fizik muayenede femoral nabızın zayıflamış olduğunun fark edilmesi klinisyeni okluzif hastalıktan şüphelendirmelidir. Bu hastalık genel-

likle stentli anjiyoplasti gibi girişimsel radyolojik tedavilere çok duyarlıdır.

2d. Renal ven trombozu

Renal ven trombozu (greft veni trombozu) –renal arter trombozu gibi- genellikle greft kaybı ile sonuçlanır. Olası nedenleri renal venin bükülmesi, renal venin hematoma veya lenfositel tarafınca sıkıştırılması, anastomotik darlık, altta yatan bir derin ven trombozunun ilerlemesi ve hiperkoagülasyon durumlarıdır. Çoğunlukla böbrek naklinden sonraki ilk 10 gün içinde gelişir. Hastalar greft bölgesinde şişme, hassasiyet ve hematüriden yakınır.

Renal arter trombozunda olduğu gibi renal ven trombozunda da Doppler ultrasonografi çalışması en iyi tanısal araçtır. Acil trombektomi endikedir ancak olguların çoğunda grefti kurtarmak mümkün olmaz ve bu nedenle genellikle greft nefrektomisi yapmak gerekir. Şayet trombektomi olaydan hemen sonra (genellikle birinci saat içinde) yapılabilirse greftin kurtarılması mümkün olabilir. Greftin kurtarılması mümkün görünmese bile acil re-eksplorasyon gereklidir çünkü çok gergin ve ödemli olan greft ruptüre olabilir.

2e. Venöz tromboembolizm

Alıcı damarlarını etkileyen venöz tromboembolik komplikasyonlar (derin ven trombozu ve pulmoner tromboembolizm) nadir değildir. Derin ven trombozunun insidansı %5'e yakındır; pulmoner emboli insidansı ise %1'dir. Genellikle insidansa iki zirve vardır; birincisi postoperatif erken dönemde (operatif faktörlere bağlı gelişen), ikincisi ise dördüncü hafta civarındadır (büyük ihtimalle yükselen hematokrit değerine sekonder). Risk faktörleri alıcının 40 yaşından büyük olması, diyabet, trombofilik hastalıklar ve derin ven trombozu öyküsüdür. Bu risk faktörlerini taşıyan alıcılar için düşük doz heparin ile profilaksi önerilir.

2f. Anevrizmalar ve fistüller

Diğer potansiyel vasküler komplikasyonlar arteriyovenöz fistüller ve anevrizmalardır. Nakilden sonra en sık ortaya çıkan anevrizmalar psödo-

nevrizmalardır; genellikle arteriyel anastomozun parsiyel olarak ayrılması sonucunda oluşurlar. Bazı anevrizmalar lokal bir enfeksiyon ile ilişkilidir. Hastalar asemptomatik olabilirler; anevrizma rutin ultrasonografi incelemesinde teşhis edilir. Bununla birlikte anevrizma ruptürüne bağlı hipotansiyon ve karın ağrısı da ortaya çıkabilir. Bazen anevrizmanın genişlemesi lokal bası semptomlarına neden olabilir. Ultrason iyi bir tarama testidir ancak –hasta anevrizma ruptürü ile gelmemişse– daha ileri ve kesin bir tanı aracı olarak anjiyografi gereklidir. Anevrizma ruptüründe acil cerrahi onarım endikedir.

Anarım tekniği enfeksiyonun varlığına veya yokluğuna ve kanamanın derecesine bağlıdır. Şayet enfeksiyon veya şiddetli kanamadan biri varsa, greftin kurtarılması genellikle mümkün olmaz; bunun yerine greft nefrektomisi ve alıcı damarlarının otolog ven ile onarımı genellikle en iyi seçenektir. Enfeksiyon ve şiddetli kanamanın yokluğunda, psödoanevrizmanın onarımı ve greftin kurtarılması mümkün olabilir.

Arteriyovenöz fistüller nakil böbreğin parankiminde biyopsi sonrasında oluşabilir. Bunlar Doppler çalışması ile kolaylıkla teşhis edilirler. Asemptomatik fistüller basitçe takip edilebilirler çünkü çoğu kendiliğinden gerileyecektir. Belirgin hematüriye neden olan fistüller ise selektif arteriyel kateterizasyon ve embolizasyon gerektirirler.

3. Ürolojik komplikasyonlar

İdrar kaçağı ve obstrüksiyon gibi ürolojik komplikasyonlar genellikle böbrek alıcılarının yüzde 2-10'unda ortaya çıkar. Nedenleri sıklıkla greft ureterinin iskemisidir. Ürolojik komplikasyonlar nadiren belirgin morbiditeye ve greft kaybına yol açarlar.

3a. İdrar kaçağı

Kaçak en sık olarak erken dönemde ortaya çıkar. Genellikle anastomoz bölgesindedir. İskemi dışındaki sebepler ureterin kısa olması nedeniyle ortaya çıkan aşırı gerginlik ve genellikle böbreğin vericiden çıkarılması sırasında gerçekleşen üreteral travmadır.

İdrar kaçağı genellikle post-transplant beşinci haftadan önce kendisini belli eder; belirtileri ateş, ağrı, greft bölgesinde şişlik, artmış serum kreatinin düzeyi, azalmış idrar çıkışı ve kutanöz idrar drenajıdır. Tanı renal sintigrafi ile kesinleştirilir. Çok erken veya büyük debili idrar kaçakları ile konservatif yöntemlere (üretral kateterizasyon, double J stent takılması, perkutan nefrostomi kateteri takılması gibi) cevap vermeyen idrar kaçakları için üreteral re-implantasyon amacıyla erken cerrahi eksplorasyon yapılması endikasyonu vardır.

Bununla birlikte çoğu idrar kaçağı olgusu konservatif yöntemlere cevap verir. İdrar kaçağı



Figür 1. Anastomozdan idrar kaçağı nedeniyle renal greftin alt polü hizasında oluşmuş olan ürinom (ok)

nedeniyle retroperitoneal bölgede oluşmuş olan ürünumun perkutan drenaj kateteri ile boşaltılması gerekebilir (Figür 1).

3b. Obstrüksiyon

Obstrüksiyon erken veya geç dönemde ortaya çıkabilir. Erken obstrüksiyon ödeme, kan pıhtılarına, hematoma ve bükülmeye bağlı olabilir. Geç obstrüksiyon ise genellikle kronik iskemiye bağlı fibrozisten kaynaklanır. Hastaların genellikle serum kreatinin seviyeleri artar; bu durumda kreatinin artışının tüm cerrahi ve cerrahi olmayan nedenleri gözden geçirilmeli ve diğerlerinin ekarte edilmesinden sonra obstrüksiyon üzerinde durulmalıdır. Greft hidronefrozu varlığını değerlendirecek bir ultrasonografi iyi bir tanısal araçtır.

Daha az aşikâr olan obstrüksiyon olgularında diüretikli renogram faydalı olacaktır. Perkutan antegrad pyelografi (nefrostogram) özgüllüğü en yüksek olan testtir (Figür 2). Başlangıçta perkutan transluminal dilatasyon ve stent yerleştirilmesi denenir; iyi sonuçlar bildirilmiştir. Bu tedavinin başarısız olması durumunda ise cerrahi girişim endikedir. Çok distaldeki striktürler için greft üreterinin mesaneye re-implantasyonu gerekebilir (üreteroneosistostomi). Şayet darlık daha proksimaldeyse hastanın kendi üreteri obstrüksiyonu

by-pass etmek için kullanılabilir (transüreteroureterostomi).

3c. Hematüri

Hafif hematüri nadir değildir. Genellikle nakilden sonraki ilk 12-24 saatte gözlenir. Hastaların çoğunda hematüri kendiliğinden düzelir. Daha yoğun hematüri kan pıhtısı oluşumuna ve üriner kanal obstrüksiyonuna neden olabilir; nakilden hemen sonra idrar çıkışının aniden azalmasının en sık görülen nedeni budur. Mesane irrigasyonu ve sistoskopi diürezin yeniden sağlanması, kan pıhtılarının boşaltılması ve kanayan odağın koterizasyonu için gerekli olabilir. Sistoskopi ve koterizasyon gerektirecek düzeydeki kanamalar genellikle anastomoz bölgesinden veya greft üreterinin distal ucundan kaynaklanır.

4. Lenfösel

Lenfösel nakil sırasında genellikle alıcıdaki lenfatik damarların kesilmesinden kaynaklanan sıvı (lenf) koleksiyonudur. İnsidansı %0.6-18 arasında değişir. İliak damar diseksiyonu sırasında görülen tüm lenfatik damarların dikkatli bir biçimde bağlanması lenfösel riskini azaltmaya yardımcı olacaktır. Lenfösel genellikle nakilden sonraki



Figür 2. Sağ alt kadrandaki renal greftin üreteroneosistostomi anastomozundaki darlık antegrad pyelografide (nefrostogramda) görülmektedir (ok).

ilk 2 haftadan önce oluşmazlar. Semptomlar – varsa- genellikle kitle etkisine ve çevre anatomik yapıların (üreter, iliak ven vb) sıkışmasına bağlıdır. Ultrasonografik görüntüleme sıvı koleksiyonunu görüntüleyebilir ancak lenfoselin ürinom, hematoma veya abse gibi diğer koleksiyonlardan ayırıcı tanısı için perkutan aspirasyon gerekir. Aspire edilen sıvının makroskopik görünümü hematoma veya abseyi teşhis etmede yardımcı olacaktır. Sıvıdaki kreatinin düzeyinin ölçümü de ürinom tanısını koyduracaktır.

Lenfosellerin çoğu klinik olarak asemptomatiktir; bunlar genellikle 3 santimetreden küçüktür, zamanla kendiliklerinden kaybolurlar ve herhangi bir tedavi edici girişim gerektirmezler. Semptomatik olan lenfoseller ise drenaj gerektirir; drenaj perkutan radyolojik yöntemlerle veya cerrahi ile yapılabilir.

Standart cerrahi tedavi retroperitoneal alanda bulunan lenfoselin içindeki lenfin peritoneal boşluğa drene olmasını sağlayacak şekilde peritoneal bir pencere açılmasıdır (marsupializasyon). Lenf sıvısı bu şekilde absorbe edilebilir. Bu işlem laparoskopik veya açık yaklaşımla yapılabilir. Bir başka tedavi seçeneği perkutan drenaj kateteri konulmasıdır; eşzamanlı skleroterapi de uygulanabilir. Ancak bu tedavi alternatifinin nüks ve enfeksiyon riski taşıdığı unutulmamalıdır. Farklı bir yaklaşım olarak önce bir perkutan drenaj kateteri yardımıyla perkutan drenaj yapılıp sonra bu kateter üzerinden skleroterapi yapılabilir. Bu yaklaşımla drenaj hiç kesilmezse, lenfosel nüks ederse veya drene olmazsa laparoskopik veya açık marsupializasyon yapılmalıdır.

5. Yara komplikasyonları

Yara komplikasyonları günümüzde nakil sonrası en sık rastlanan komplikasyonlardır. Genellikle greft kaybı veya ölüm ile sonuçlanmazlar ancak belirgin morbiditeye, yatış süresinde uzamaya veya hastanın yeniden hastaneye yatırılmasına sebep olabilirler. Yara komplikasyonları greft sağkalım süresini kısaltabilirler. Bu komplikasyonlar enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz olarak iki grupta incelenmelidir.

5a. Yara enfeksiyonları

İnfeksiyöz yara komplikasyonları genellikle non-enfeksiyöz yara komplikasyonlarından daha erken ortaya çıkarlar. Böbrek nakli sonrası yara enfeksiyonlarının insidansı %5 civarındadır; bu oran böbrek nakline benzer büyüklükteki ürolojik ameliyatlardan sonra bildirilen yara enfeksiyonu insidanslarına yakın bir orandır. Böbrek nakli genellikle temiz-kontamine bir vaka olarak kabul edilir; mesane açılır ve genellikle bir miktar idrar ameliyat sahasına bulaşır. İmmünsüpresyon da nakil sonrası yara enfeksiyonu riskini artırır.

Yara enfeksiyonları yüzeysel veya derin olabilir. Derin enfeksiyonlar genellikle idrar kaçağı gibi komplikasyonlarla ilişkilidirler. Derin enfeksiyonlardan daha yaygın olan yüzeysel enfeksiyonlar genellikle cilt florası veya idrar kaynaklı kontaminasyona bağlı olarak gelişirler. Obezite nakil sonrası yara enfeksiyonu için muhtemelen en büyük risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri idrar kaçağı, reoperasyon ihtiyacı, diyabet ve daha yeni ve daha güçlü olan ilaçlarla yapılan immünsüpresyondur.

Tedavi yöntemi yara enfeksiyonunun yüzeysel veya derin oluşuna göre farklılık gösterir. Derin enfeksiyonlar drenaj ile tedavi edilir. Drenaj cerrahi veya perkutan drenaj şeklinde olabilir ve beraberinde antibiyotik tedavisi gerektirir. Yüzeysel enfeksiyonlar genellikle yarayı açarak ve sekonder iyileşmeye bırakarak tedavi edilir. Hastanın belirgin selülit veya sistemik belirtileri olmadıkça antibiyotikler genellikle gerekli değildir.

5b. Non- enfeksiyöz yara komplikasyonları

Non- İnfeksiyöz yara komplikasyonlarının (fasyanın açılması, insizyonel herni vb.), insidansı %3-5'tir. Yine bu oran non-transplant hastalar için bildirilene yakındır. Non-enfeksiyöz yara komplikasyonları için risk faktörleri nakil insizyonunun yeniden açılmasıyla gerçekleştirilen nakil sonrası re-operasyon, obezite ve özellikle belirgin anti-proliferatif etkisi olan sirolimus gibi immünsüpresyon ajanlarıdır.

6. Gastrointestinal komplikasyonlar

Böbrek nakli ameliyatı geçiren hastalar nakil cerrahisi ile doğrudan ilişkisi olmayan ve en çok gastro-intestinal sistem olmak üzere diğer sistemleri etkileyebilen cerrahi komplikasyonlar gelişebilirler. Tüm gastro-intestinal komplikasyonların insidansı %5-25'tir. Üst gastro-intestinal sistemde en sık karşılaşılan sorun peptik ülser hastalığıdır; buna kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlar eşlik edebilir. Bununla birlikte, antihistaminiklerin ve potent anti-asitlerin rutin kullanımı ile peptik ülser hastalığı belirgin olarak azalmıştır.

Post-transplant cerrahi girişim gerektirebilen ve en sık gözlenen alt gastro-intestinal sistem komplikasyonları ise kolon perforasyonu ve kanamadır. Perforasyon divertiküle, iskemik kolite, sterkoral ülserasyona, fekal impakta ve daha nadir olarak non-spesifik kolite bağlı olarak gelişebilir.

Kaynaklar

- Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB et al: Vascular complications after liver donor renal transplantation. *J Urol* 169:859–862, 2003
- Guirguis N, Buisavljevic MN, Self S, Rajagopalan PR, Lazarchick J: Acute renal artery and vein thrombosis after renal transplant, associated with a short partial thromboplastin time and factor V Leiden mutation. *Ann Clin Lab Sci* 30:75–78, 2000
- Klow NE, Paulsen D, Vatne K, Rokstad B, Lien B, Fauchlad P: Percutaneous transluminal renal artery angioplasty using the coaxial technique: ten years of experience from 591 procedures in 419 patients. *Acta Radiol* 39:594–603, 1998
- Humar A, Johnson EM, Payne WD, Dunn DL, Wrenshall LE, Najarian JS et al: The acutely ischemic extremity after kidney transplant. *Surgery* 123:344–350, 1998
- Vaiculescu A, Hollenbeck M, Plum J, Hetzel GR, Modder U, Pfeiffer T et al: Iliac artery stenosis proximal to a kidney transplant. clinical findings, duplex-sonographic criteria, treatment, and outcome. *Transplantation* 76:332–339, 2003
- Humar A, Johnson EM, Gillingham KJ, Sutherland DER, Payne WD, Dunn DL et al: Venous thromboembolic complications after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 65:229–234, 1998
- Nakatani T, Uchia J, Han YS, Iwai T, Nakamura K, Kawashima H et al: Renal allograft arteriovenous fistula and large pseudoaneurysm. *Clin Transplant* 17:9–12, 2003
- Shoskes DA, Hanbury D, Cranston D, Morris PJ: Urological complications in 1000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol* 153:18–21, 1995
- Hakim NS, Benedetti E, Pirenne J, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL et al: Complications of ureterovesical anastomosis in kidney transplant patients: the Minnesota experience. *Clin Transplant* 8: 504–507, 1994
- Matalon TA, Thompson MJ, Patel SK, Ramos MV, Jen-sik SC, Merkel FK: Percutaneous treatment of urine leaks in renal transplantation patients. *Radiology* 174(3 pt 2):1049–1051, 1990
- Kristo B, Phelan MW, Gritsch HA, Schulam PG: Treatment of renal transplant ureterovesical strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium: YAG laser endoureterotomy. *Urology* 62:831–834, 2003
- Rosenthal JT: Surgical management of urological complications after kidney transplantation. *Semin Urol* 12:114–122, 1994
- Fuller TF, Kang SM, Hirose R, Feng S, Stock PG, Freise CE: Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage. *J Urol* 169:2022–2025, 2003
- Doehn C, Fornara P, Fricke L, Jocham D: Laparoscopic fenestration of post-transplant lymphoceles. *Surg Endosc* 16:690–695, 2002
- Chandrasekaran D, Meyyappan RM, Rajaraman T: Instillation of povidone iodine to treat and prevent lymphocele after renal transplantation. *BJU Int* 91: 296, 2003
- Troppmann C, Pierce JL, Gandhi MM, Gallay BJ, McVicar JP, Perez RV: Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation. *Transplantation* 76:426–429, 2003
- Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham K, Payne WD, Matas AJ: Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 72:1920–1923, 2001
- Humar A, Matas AJ: Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial.* 18(6):505-510, 2005

KISIM 10

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLAR

Üriner Sistemin Nonspesifik Enfeksiyonları

89

Öner ODABAŞ, Serkan DOĞAN

1. Tanımlamalar ve Terminoloji

Ürogenital sistem enfeksiyonları asemptomatik bakteriüriden ürosepsise kadar çok geniş bir spektrumdaki patolojilerin bütünüdür ifade eder. Klinik ve patolojik açıdan sebep, seyir ve tedavi açısından farklı tablolar söz konusudur.

Üriner Sistem Enfeksiyonu: Pyüri ve/veya bakteriüri ile karakterize üroepitelyumun bakteriel tutulumuna bağlı gelişen enflamatuar cevaptır

Bakteriüri: İdrarda bakteri bulunması durumudur. Asemptomatik ya da semptomatik olabilir. Kontaminasyon şüphesi yoksa varlığı kolonizasyon ve enfeksiyonun kesin göstergesidir.

Anlamli Bakteriüri: Gerçek bir enfeksiyonla kontaminasyon sonucu gelişen bakteriüriyi ayırmak için kullanılan bir terim olan anlamli bakteriüri orta akım idrarda 10^5 koloni/ml oluşumu veya daha fazla bakteriyi tanımlar. Ayrıca 2016 EAU kılavuzuna göre kadınlarda orta akım idrarda komplike olmayan sistitlerde 10^3 koloni/ml, komplike olmayan pyelonefritte 10^4 koloni/ml, komplike pyelonefritte 10^5 koloni/ml, kataterden alınan idrarda 10^4 koloni/ml anlamli kabul edilirken erkeklerde 10^4 koloni/ml görülmesi anlamli kabul edilmektedir. Ayrıca suprapubik aspirasyonda bakteri görülmesi anlamli kabul edilmektedir.

Asemptomatik Bakteriüri: Semptomu olmayan kişilerde saptanan anlamli $>10^5$ CFU/ml bakteriürüdür.

Pyüri: İdrarda lökosit bulunması durumudur. Genelde bakteriüriye eşlik eder ve üroepitelyumun enflamatuar yanıtının sonucudur. Bakteriüri görülmeden pyüri görülmesine steril pyüri denir ve genelde tüberküloz, ürolitiazis ve malignansi varlığında rastlanır. Pyüri olmadan görülen bakteriüri ise genelde kontaminasyon sonucu gelişir.

Komplike Olmayan Üriner Enfeksiyon: Ürogenital sistemde anatomik ve fonksiyonel bir anomali bulunmayan hastalarda gelişen üriner enfeksiyonlardır.

Komplike Üriner Enfeksiyon: Yapısal ve fonksiyonel olarak bakteri bulaşma ve kolonizasyon riskini artıran ve/veya tedavi direncini artıran anomali varlığında gelişen üriner enfeksiyonlardır.

Ürosepsis: Üriner sistem kaynaklı sistemik bakteriyemi sonucu gelişen klinik durumdur.

Reenfeksiyon: İlk enfeksiyon tedavi edildikten sonra farklı bir ajanla gelişen enfeksiyondur.

Relaps (Rekürrens): Tedavi sonrası tekrar aynı patojenle kısa süre içinde tekrar enfekte olunması durumudur. Genelde bu süre 2 haftayı geçmez. Bazen tedavi süresinin uzaması şeklinde de görülür.

Tedavi Edilmemiş Enfeksiyon: Uygunsuz antibiyotik, yetersiz doz ve yetersiz süre tedavi edilmiş enfeksiyonları tanımlar.

Bakteriyel Devamlılık (Persistans): Rekürren enfeksiyonlara sebebiyet veren üriner sisteme yerleşmiş bakteriyel patojenleri tanımlar.

Profilaktik Antibiyotik Tedavisi: Enfeksiyonun ve özellikle reenfeksiyonun gelişimini önlemek için kullanılan tedavidir. Ayrıca cerrahi öncesi de gerekli durumlarda uygulanır.

Süpresif Antibiyotik Tedavisi: Eradike edilemeyen bakteriyel devamlılık halinde enfeksiyon kaynağının genişlemesini engellemek amacıyla uygulanan tedavidir.

Nazokomiyal/Hastane İlişkili Enfeksiyon: Hospitalize edilmiş hastalarda görülen enfeksiyonlardır.

2. Epidemiyoloji

En sık görülen bakteriyel enfeksiyon olan üriner sistem enfeksiyonları(ÜSE) yaşamın ilk 3 ayı hariç kadınlarda erkeklerden sık görülmektedir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda erkeklere oranla 40 kata kadar artmış olan ÜSE sıklığı 65 yaş üstünde 1.5 kata kadar düşmektedir (Tablo 1).

65 yaş üstü ve 1 yaş altı hastalar morbidite ve mortalite açısından en riskli grubu oluşturmaktadırlar. 2005 yılı Amerika Birleşik Devletleri(ABD) verileri incelendiğinde yaşam boyu ÜSE insidansı erkeklerde 100.000'de 14.000 iken kadınlarda 100.000'de 53.000 olarak saptanmıştır. Yine ABD verileri incelendiğinde yıllık ÜSE nedeniyle sağlık kurumlarına başvuran hasta sayısı 8 milyon civarındadır. Ülkemizde ise veriler yeteri kadar düzgün

tutulmamakla birlikte Sağlık Bakanlığı istatistikleri incelendiğinde hospitalize edilen hastaların %8.8'inin ÜSE nedeniyle tedavi altına alınmış olduğu saptanmıştır.

Toplumda asemptomatik bakteriüri prevalansı yaklaşık %3.5 olmakla birlikte yaşla sıklığı artmaktadır. 65 yaş üstü kadınlarda bu oran %20'lerin üzerine çıkmaktayken erkeklerde de %10'lu bulmaktadır.

3. Etiyoloji

ÜSE etyolojisinde yer alan bakteriler genel olarak aerobik ve fakültatif anaerobik gram(-) basillerdir ve gastrointestinal sistem kökenlidir. En sık rastlanan üropatojen Enterobacteriaceae ve Enterococcus spp.'u n yer aldığı kolonik flora üyeleridir. Escherichia Coli non-komplike ÜSE'lerin %85'inin sebebidir. Ptoteus, Klebsiella, Enterokok diğer sık görülen patojenlerdir. Hastane kaynaklı nazokomiyal enfeksiyonlarda ise yine en sık sebep yaklaşık %50 oranla E.Coli olmakla beraber Pseudomonas Aeruginosa, Klebsiella, Citrobacter, Serratia, Providencia, Stafilococcus Aureus sıklığı artmıştır. Staf. Aureus enfeksiyonları genelde hematogen yayılımla oluşurken Grup B hemolitik streptokoklar diyabetik hastalarda ve gebelerde ÜSE'ye sık sebep olmaktadır. Staf. Epidermidis sıklıkla kataterize hastalarda, Staf. Saprophyticus ise genç kadınlarda ÜSE sebebidir.

Ayrıca Funguslar (en sık candida, çok daha az aspergillus), Adenoviruslar, Mycoplasmalar, Ureoplasma Urealyticum, Gardnerella Vaginalis ve Neisseria Gonorea de ÜSE'ye yolağan patojenlerdir.

TABLO 1. Yaş ve Cinsiyete göre ÜSE epidemiyolojisi (İnsidans %)

Yaş	Kadın	Erkek	Risk Faktörleri
<1	0.7	2.7	Prepişum, GU anomali
1-5	4.5	0.5	Anatomik GU anomali
6-15	4.5	0.5	Fonsiyonel GU anomali
16-35	20	0.5	Cinsel yaşam ve diyafram kullanma
36-65	35	20	Cerrahi, Prostat obst., Kataterizasyon
>65	40	35	İnkontinans, Kataterizasyon, Prostat obst.

4. Patogenez

Üropatojenlerin üriner sistemi enfekte etmesi mikroorganizmaların virülans faktörleri, inokülasyonu ve konak savunma sisteminin etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Bu bileşenler ayrıca enfeksiyonun şiddetini ve oluşturacağı hasarını da belirler. Üropatojenler asendan, hematoen, lenfatik ve direk temas yoluyla yayılır.

4.1. Yayılım

4.1.1. Asendan Yol

Üriner sistem enfeksiyonlarına en sık sebebiyet veren bulaş yoludur. Bakteriler normalde üratrada bulunabilmekle birlikte üretrovezikal bileşkenin proksimali sterilidir. Üretradan mesane ve daha proksimaline ilerleyerek enfeksiyonlara sebebiyet verirler.

ÜSE insidansının cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermesindeki etkenlerden biri de bu yolun anatomik ve fizyolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Kadınlarda üretra kısalığı, periüretral kolonizasyon sebebiyle seksüel aktif çağda ÜSE sıklığı asendan yol aracılığı ile artmıştır.

Postmenopozal dönemde ise östrojen eksikliği nedeniyle değişen vajen florası sonucu koruyucu özelliği bulunan laktobasillerin yerine geçen koliform bakteriler nedeniyle ÜSE sıklığı artmaktadır.

Pyelonefrit tablosunda bakterilerin retrograd yolla mesane, ureter ve renal pelvis yolunu izleyerek böbreğe ulaştığı ve renal papillalardaki toplayıcı kanallar vasıtasıyla parankime ilerlediği ortaya konmuştur. Özellikle vezikoüretral reflü varlığında artan intrarenal basınç enfeksiyon sıklığında artışa yol açmaktadır.

4.1.2. Hematojen Yol

Nadiren hematojen yolla üriner enfeksiyon oluşmaktadır. Özellikle böbrek ve prostatta hematojen yayılım sonrası enfeksiyon görülebilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyon görülen hastalar genelde immünsüprese hastalar ya da yenidoğandır. Hematojen yolla enfeksiyona en sık sebep

olan mikroorganizmalar Staf. Aureus, Mic. Tuberculosis, Candida spp. ve Salmonella türleridir. Renal parankim enfeksiyonlar dışında renal ya da perirenal apselerle de yol açabilmektedirler.

4.1.3. Lenfatik Yol

Üriner sistem enfeksiyonlarının oluşumunda lenfatik yayılım çok nadir görülmektedir. Kolorektal ya da periüretral lenfatikler yoluyla taşınım sonucu görülürler.

4.1.4. Direkt Yayılım

Komşu organlardan kaynaklı bu yol özellikle retroperitoneal-pelvik abselerde, pelvik inflamatuvar hastalıkta, şiddetli barsak hastalıkları ve gastrointestinal fistüllerde görülmektedir.

4.2. Virulans Faktörleri

Normal şartlar altında bakteriler üroepitelyuma tutunup enfeksiyon oluşturamazlar. Üroepitelyuma tutunmak(adherens) için adhezine sahip olmaları gerekir. Bu adezin yapıları fimbriyal ya da afimbriyal yapıya sahip olabilir.

Katater ve yabancı cisimlerde artmış enfeksiyonlardan ise oluşturduğu biyofilm tabakası nedeniyle Staf. Epidermidis özellikle sorumludur.

ÜSE oluşturan E.Coli suşlarının çoğu ihtiyacı olan demiri sağlamak ve kullanmak için hemolizin üretir. Hemolizin sayesinde hem polimorfonükleler, monosit, fibroblast gibi fagositik ve inflamatuvar hücrelere toksik etki gösterir hem de eritrositlerden gerekli demiri sağlarlar.

İnvazyon yapabilen bakterilerin kapsüler K antijeni ise bu mikroorganizmaları nötrofillerin fagositozundan korur.

Bakteri duvar yapısında bulunan liposakkaritler bakterinin serumun bakterisidal aktivitesine karşı korunmasına neden olmaktadır.

4.3. Konak Savunma Mekanizmaları

Enfeksiyonun önlenmesi için obstrükte olmadan atılan idrar ilk önceliktir. Ayrıca idrarın kendi özelliği olarak yüksek osmolalitesi, yüksek üre

ve organik asid konsantrasyonu ile düşük pH'sı bakterisidal etkiye yardımcı olur. İdrarda yer alan glikoproteinler (Tamm-Horsfall v.b) bakterilerin adezyonunu engellemekte görev alır.

Üroepitelyum normalde bakteriyel invazyona dirençlidir ama bakteri invazyonu durumunda enflamatuar mediatörler salgılayarak enflamasyonu sınırlar.

Kadınlarda vajenin normal florasında yer alan laktobasiller ÜSE oluşturan patojenlere karşı koruyucudur.

Erkeklerde ise yoğun çinko içerikli prostatik sıvı bakterilere karşı koruyucu etki yapar.

Mesane mukozasını kaplayan glukozaminoglikan tabaka bakteriyel adherensi önlemektedir.

5. Risk Faktörleri

5.1. Veziko Üretral Reflü (VUR)

Yüksek dereceli VUR olan ve sık ÜSE geçiren çocuklarda gelişen renal skar sonucu böbrek yetmezliği oluşmaktadır. Enfeksiyon renal skarın temel sebebi iken erişkinlerde beraberinde staz yoksa VUR tek başına renal fonksiyon kaybı oluşturmamaktadır.

5.2. Diabetes Mellitus

Diabetik hastalarda asemptomatik bakteriüri ve ÜSE sıklığı artmıştır. Özellikle kadınlarda sıklık artmışken erkeklerde farklı sonuçlar elde eden çalışmalar mevcuttur. Papiller nekrozlu hastaların 1/2'si, perinefrik apseli hastaların 1/3'ü diabetiktir. Üriner sistem enfeksiyon sıklığının yanı sıra hastalık şiddeti de artmaktadır.

Diabetik hastalarda mesane boşaltımını bozan nörolojik komplikasyonlar ve renal vasküler hasarlar enfeksiyon sıklığından sorumlu tutulurken glukozürinin enfeksiyona yatkınlığı artırdığı halen tartışmalıdır.

5.3. Gebelik

Gebelerde asemptomatik bakteriüri insidansı %7'ye kadar çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen gebelerin 1/3'ünde pyelonefrit gelişmektedir. Bu

durumdan hormonal değişiklikler, gebeliğe bağlı renal değişiklikler sorumlu tutulmaktadır.

5.4. Ürolitiazis

Üriner sistem taşlarının oluşturduğu obstrüksiyon ve mukoza zedelenmesi ÜSE sıklığını artırmaktadır.

5.5. HIV

HIV pozitif hastalarda ÜSE sıklığı yaklaşık 5 kat artmıştır. Ayrıca rekkürens sıklığı ve tedavi direnci de artmıştır.

5.6. Yaşlılık

Yaşlı kişilerde asemptomatik bakteriüri özellikle kadın cinsiyette %20'ye kadar çıkmaktadır. Hijyen problemleri, nörojenik ve obstrüktif mesane patolojileri ve ek morbiditeler nedeniyle ÜSE sıklığı da artmıştır.

5.7. Obstrüksiyon

Obstrüksiyon sonucu gelişen üriner staz hem koşağın savunma mekanizmalarını bozmakta hem de mikroorganizmaların adezyon ve çoğalmasına katkı sağlamaktadır. Bu şekilde oluşan enfeksiyonların daha ağır seyretmesi sık görülmektedir ve hematogen yayılımla enfeksiyon gelişim riskini de artırmaktadır.

Ayrıca nefrokalsinozis, kronik böbrek yetmezliği, ürolojik girişimler, renal transplantasyon, hiperfosfatemi, fazla miktarda analjezik maruziyeti ve gut gibi durumlarda da ÜSE riski artmıştır.

AUA en son 2013 yılında güncellediği Adult UTI (urinary tract infections) kılavuzunda risk faktörlerini 3 başlık altında toplamış ve geniş bir açıklama yapmamıştır. Bunlar; a. idrar akışını azaltan etmenler, b. kolonizasyonu kolaylaştıran etmenler ve c. mikroorganizmaların çoğalmasına zemin hazırlayan etmenlerdir. EAU 2016 kılavuzunda ise sınıflamada da bahsedeceğimiz algoritmanın bir parçası olarak tablolatırılmıştır (Tablo 2).

TABLO 2. ÜSE'de hastaya ait risk faktörleri

Tür	Risf faktörü kategorisi	Risk faktörü örnekleri
O	Bilinen risk faktörü yok	Sağlıklı premenopozal kadın
R	Rekürren ÜSE risk faktörleri, ciddi risk yok	Cinsel aktivite, kontraseptif cihaz Menopozda hormonal yetersizlik Bazı kan gruplarının sekretuar tipi Kontrol altında diabetes mellitus
E	Ekstraürogenital RF, daha ciddi risk	Hamilelik Erkek cinsiyet Kontrol altında olmayan DM İmmüsupresyon Bağ doku hastalıkları Prematürite, yenidoğan
N	Nefropatik hastalıklar, daha ciddi risk	Böbrek yetmezliği
U	Ürolojik RF, daha ciddi risk, tedavi ile çözülebilen	Üreteral obstrüksiyon Kısa süreli kataterizasyon Asemptomatik bakteriüri Kontrol altında nörojenik mesane Ürolojik cerrahi öyküsü
C	Kalıcı kataterizasyon ve çözülemeyen ürolojik RF	Uzun dönem kataterizasyon Çözülemeyen üriner obstrüksiyon Kontrol altında olmayan nörojenik mesane

EAU guidelines, Adult UTI 2016

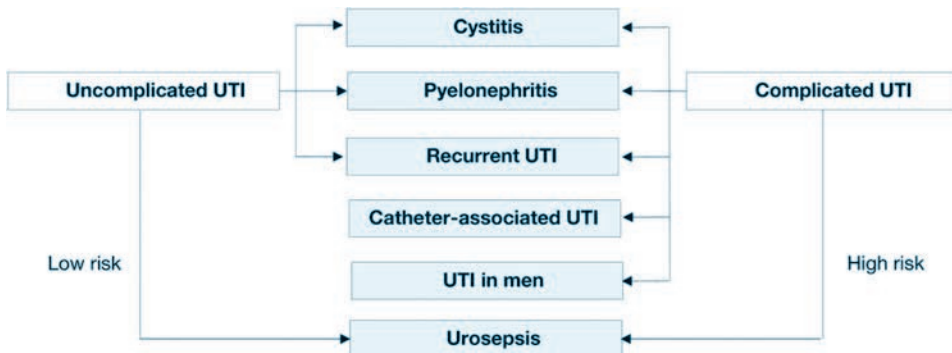
6.Sınıflama

ÜSE değerlendirmesi ve tedavi protokolü için sınıflandırılmıştır

1. Kadınlarda komplike olmayan akut alt üriner sistem enfeksiyonları
2. Komplike olmayan akut piyelonefrit
3. Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve erkeklerde üriner sistem enfeksiyonları
4. Asemptomatik bakteriüri

5. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları

Ancak bu sınıflama artık pek kullanılmamaktadır. En son 2016 yılında güncellenen EAU'nun UI (urological infections) kılavuzunda ESIU (eau section of infections in urology) grubunun oluşturduğu yeni sınıflama belirtilmiştir. Sınıflamanın klinik kararlar, araştıma, kalite ölçümü ve eğitim için önemli olduğu vurgulanmıştır (Resim 1).



Resim 1. Komplike ve Komplike olmayan ÜSE sınıflaması. EAU Guidelines, Urological infections 2016

7.Tanı

7.1 İdrar Analizleri

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı idrar tahlilinde görülen patolojinin idrar kültürü ile doğrulanması sonucu koyulmaktadır. İdrar örnekleri erkeklerde genelde direkt atılan idrardan alınmakta ise de kadınlarda mümkünse labialar ayrılıp basit bir silme işlemi sonrası orta idrar alınması daha doğru olur. Bebeklerde idrar torbası bağlamak bir seçenekte de yüksek kontaminasyon oranı nedeniyle suprapubik aspirasyon da göz önüne alınmalıdır. İnvaziv bir yöntem olan suprapubik aspirasyon nadiren nörolojik defisitli erişkin hastalarda da kullanılmaktadır.

7.1.1. Tam İdrar Tahlili

ÜSE araştırmasında ilk basamak tahlildir. İdrar örneğinin santrifüj sonrası sedimentinin mikroskopik incelemesinde her sahada 3 ve daha çok lökosit görülmesi pyüri olarak tanımlanır. AUA kılavuzunda ise enfeksiyon için en az 10 lökosit gerekliliği belirtilmiştir. Burada unutulmaması gereken daha önce belirttiğimiz steril pyüriye sebep olan patolojilerdir. Ayrıca bakteri yoğunluğu 100.000koloni/ml'den fazla olduğunda mikroskopik olarak da saptanabilmektedirler.

Gram negatif bakterilerin çoğu nitratları nitrite indirgediğinden idrarda nitrit pozitifliği enfeksiyon için oldukça spesifiktir. Ayrıca WBC (White blood cell) yıkım ürünü olan lökosit esterez varlığı da oldukça değerli bir bulgudur (Tablo 3).

7.1.2. İdrar Kültürü

Uygun idrar örneği farklı agarlara ekilerek 37°C'de en az 24 saat inkübe edilerek yapılır. Klinik olarak anlamlı sonuç hastanın cinsiyeti, toplama yöntemi ve bakterinin tipine göre değişebilir. Suprapubik aspirasyonda tek bir gram(-) bakteri ya da 10³ koloni gram (+) bakteri anlamlı iken kataterle alınan idrar örneğinde anlamlı sonuç genelde 10⁴ kabul edilir. Normal örneklerde ise erkekte 10⁴ anlamlı iken kadınlarda 10⁵ koloni bulunmalıdır. Semptomu olmayan kişilerde birden çok bakteri tipinin üremesi kontaminasyon lehine değerlendirilir.

7.2. Lokalizasyona Yönelik Çalışmalar

Enfeksiyonun yerini bilmek tedavi planlaması ve kliniğin gidişatını öngörme açısından oldukça önemlidir. Mesane bol irigasyon mayisiyle temizlendikten sonra takılacak üreter kataterlerinden alınacak idrar örneği ile enfeksiyonun üst veya alt üriner sistem kaynaklı olduğu, hangi taraftan kaynaklandığı tespit edilebilir.

Klasik olarak kabul gören bir yöntemde ise işemenin başında alınan örnek üretradaki enfektif durumu gösterirken orta akım idrar ise mesane enfeksiyonunu saptayabilir. Prostat masajı sonrası elde edilen idrar ise prostattaki enfeksiyöz durumu saptamada değerlidir.

7.3. Görüntüleme Yöntemleri

Üriner sistem vakalarının çoğunda görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmaz. Tedavi altında semptomları devam eden ya da artan, komplikasyon bul-

TABLO 3. İdrar tahlilinin duyarlılık ve özgüllüğü

Testler	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)
Lökosit Esteraz (LE)	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitrit (N)	53 (15-82)	98 (90-100)
LE / N	93 (90-100)	72 (58-91)
Lökosit	73 (32-100)	81 (45-98)
Bakteri	81 (16-99)	83 (11-100)

Smith Genel Üoloji 17. Baskı.

guları gösteren, kliniğin bozulduğu, atipik bulgularla başvuran, tekrarlayan enfeksiyonları bulunan hastalarda görüntülemeye gerek duyulur. Ayrıca pyelonefrite obstrüksiyonun eşlik ettiğinden şüphelenilen durumlarda, ürolitiazis öyküsü varlığında, renal papiller nekrozu akla getiren durumlarda, genitoüriner cerrahi öyküsü varsa, KBY hastalarında, polikistik böbrek varlığında, tbc öyküsü bulunanlarda, atipik mikroorganizma üremesi varlığı gibi durumlarda görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

En sık kullanılan yöntemler DÜSG (direkt üriner sistem grafisi) ve USG (ultrasonografi)'dir. Gevrekli olgularda İVP (intravenöz pyelografi), VCUg (voiding sistoüretrografi), RSUG (retrograd sistoüretrografi), BT (bilgisayarlı tomografi) ve hatta MRI (magnetic resisitans imaging) kullanılabilir. Bunlara hastalıklarda ayrı ayrı değineceğiz.

8. Böbreğin Nonspesifik Enfeksiyonları

8.1. Akut Piyelonefrit

Akut piyelonefrit renal parankim ve pelvisin enflamasyonu olup tanı klinik olarak konulur ve genelde yüksek ateş, lomber hassasiyet ve pyüri klasik triadı saptanır.

8.1.1. Etiyoloji

En sık oluşum mekanizması asendan yolla alt üriner sistemden gelişmesidir. Etken olarak gram(-) bakteriler büyük kısmını oluşturur. E.coli yaklaşık %80'inden sorumludur. Ayrıca Klebsiella, Pseudomonas, Serratia, Citrobakter, Proteus, Enterobakter diğer etkenlerdir. Hematojen yolla gelişen %15'lik grubun oluşumundan genelde Streptokoklar ve Staf.aureus sorumludur.

Hastaların immün sistemini etkileyen patolojiler (DM, HIV v.b), VUR, üriner inkontinans, reproduktif çağda cinsel aktif kadın cinsiyet, aile bireylerinde ÜSE öyküsü ve hastada ÜSE öyküsü piyelonefrit riskini artırmaktadır.

8.1.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar genelde yüksek ateş, lomber ağrı ve alt üriner sistem semptomları ile başvurur. Dizüri, sık

idrar, urgency ve inkontinans sıklıkla görülür. Hastaların kostovertebral açığı hassasiyetleri vardır ve bazen abdominal distansiyon görülebilir.

Laboratuvar bulgularında genelde TİT'de lökositüri yanı sıra hematüri ve proteinüri de saptanabilir. CBC (complet blood counter)'de özellikle polimorfonükleer hücrelerin oluşturduğu lökositöz saptanır. Ayrıca enfeksiyona bağlı eritrosit sedimentinde artış, CRP (C-reaktif protein) düzeyinde artış görülür. Böbrek fonksiyon testleri genelde normal sınırlardadır. Tedavi öncesi idrar ve hastanın ateşli dönemi ise kan kültürleri alınmalıdır.

8.1.3. Radyolojik Görüntüleme

Akut piyelonefrite eşlik eden üriner obstrüksiyon şüphesi varsa USG oldukça önemlidir, Ayrıca renal parankim ekojenitesi hakkında da bilgi verir. Tanı kesinleştirilemediyse veya hastanın kliniği tedaviye rağmen düzelmeyen ya da bozuluyorsa BT kullanılabilir. Böbrekte ödeme bağlı büyüme, arteriyollere bası nedeniyle kanlanma azalması ve bu bölgelerde kama bulgusu, renal apseler yüksek doğruluk oranıyla saptanabilir. Radyonükleer incelemeler de kanlanma durumunu iyi gösteren tetkiklerdir. MRI sık kullanılmamakla birlikte enfeksiyona bağlı T2'de intensite artışı tipiktir. EAU kılavuzunda da MRI ve USG özellikle gebelerde fetüse zarar vermediği önerilmektedir. İVP artık pek uygulanmayan bir yöntem olmakla beraber hem fonksiyon hem de anatomi hakkında bilgi verebilir.

8.1.4. Ayırıcı Tanı

Hastaların bir kısmında abdominal distansiyon ve yaygın hassasiyet nedeniyle akut batın tablosunu bile taklit edebilen akut piyelonefritin ayırıcı tanısında pek çok hastalık göz önüne alınmalıdır. Akut pankreatit, akut apandisit, divertikülit, akut kolesistit gibi abdominal patolojilerin yanında bazal pnömoni gibi akciğer problemleri ve kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalıklar ayırıcı tanıda yer almaktadır.

8.1.5. Tedavi

Akut piyelonefritte tedavi kliniğe göre uygulanır. Akut piyelonefrite bağlı ürosepsis oranlarının

yüksekliği nedeniyle hastaların yaklaşık %20-30'u hospitalize edilmektedir. Hastalara antibiotik tedavisinin yanında oral/iv hidrasyon uygulanmalıdır.

Akut komplike olmayan hafif ve orta dereceli piyelonefritte 10-14 gün oral florokinolon tedavisi genelde yeterlidir. Dünya genelinde florokinolonlara karşı direncin artması önemli bir sorundur ayrıca gebelikte kontrendikedir. Çoğu sağlık kuruluşunda florokinolon yerine trimetoprim-kotrimaksazol kullanılmaktaysa da mikrobiolojik olarak duyarlılık testi sonucu sensitivitesi saptanarak kullanılması önerilmektedir. Üçüncü kuşak oral sefalosporinler alternatif olabilmektedir. Mikrobiolojik açıdan eşdeğer değilse de klinik açıdan aynı sonuçlara sahiptirler. Florokinolona dirençli ve ESBL üreten E. coli (>% 10) oranlarının yüksek olduğu toplumlarda, duyarlılık testinin oral ilaçların da kullanılabilceği gösterilene kadar aminoglikozid veya karbapenemin ilk ampirik tedavisi düşünülmelidir. Kültürde gram(+) bir ajan üremesi durumunda genelde amoksisilin-klavulanik asit verilir.

Parenteral tedaviler için genelde 1 hafta uygun süre iken oral tedavilerde bu süre daha önce belirttiğimiz gibi 2 hafta civarındır.

8.2. 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.

8.2.1. Etiyoloji

En sık sebebi herhangi bir sebeple sık tekrarlayan akut pyelonefritlerdir. Bu nedenle etiyojisi akut piyelonefritle aynı olmakla birlikte genelde DM, ürolitiazis, obstrüksiyon, VUR gibi predispozan faktörler bulunur.

8.2.2. Semptomlar ve Bulgular

Kronik piyelonefritli hastalar genelde asemptomatiktir. Komplikasyonlara bağlı gelişen semp-

tomlar nedeniyle başvururlar ve araştırma sırasında insidental olarak saptanır. Bu bulgular böbrek yetmezliği, hipertansiyon, poliüri, halsizlik, anemi, görme bozuklukları ve başağrısı gibi komplikasyon kaynaklıdır. Nadiren enfeksiyon atakları ile prezente olurlar.

İdrar tahlillerinde lökositüri ve proteinüri görülebilmekle birlikte normale yakın seyreder. Kültürde aktif enfeksiyon dönemlerinde üreme saptanır. Genelde renal kortikal ve medüller defekte bağlı olarak su ve sodyum kaybı yaşanır. Ayrıca kreatinini klirensi azalmış, kan kreatinin düzeyi artmış bulunur. Kandaki kreatinin düzeyinin yüksekliği hastalığın şiddetiyle orantılıdır.

8.2.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de böbrekte küçülme, kaliksiyel yapılarda lokal genişleme ve küntleşme gibi deformasyonlar ve böbreğin etkilenen bölgelerinde ekojenite artışı saptanır.

İVP'de etkilenen böbrek küçük görülür. Kaliksiyel deformiteler ve skar bölgelerinde kortikal incelmeler saptanır. Etkilenen böbreğin konsantrasyonu azalmış, eskresyonu uzamış olarak görülür.

BT'de yine böbreğin boyutlarındaki azalma, kalikslerdeki bozulmalar ve skar alanları saptanır.

Böbrek dokusundaki skarı en iyi gösterecek tetkik ise radyonükleer inceleme olan DMSA'dır.

8.2.4. Ayırıcı Tanı

Kronik pyelonefrit nadiren analjezik nefropatisi, üriner tüberküloz, böbrek kitleleri ile karışabilir. Bu durumda BT en değerli ayırıcı tanı yöntemidir.

8.2.5. Tedavi

Kronik pyelonefritin standart bir tedavi şeması yoktur. Hastalığın oluşturduğu komplikasyonlar ve hastalığa zemin hazırlayan faktörlerin medikal ve cerrahi tedavisi şeklindedir.

Akut ve/veya tekrarlayan bir enfeksiyon hali varsa antibiyotik tedavisi, obstrüksiyona yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojilerin cerrahi tedavisi, özellikle çocuklarda VUR varlığında profilaktik antibiyotik tedavisi, daha nadiren de kont-

rol altına alınamayan hipertansiyon ve atrofik taşlı böbrek varlığında nefrektomi tedaviler arasındadır.

8.3. Ksantogranülomatöz Piyelonefrit

Kronik bakteriyel enfeksiyonlar sonucu böbrekte lokal ya da yaygın süpüratif ve granülomatöz enflamasyonla karakterize hastalıktır. Böbrekler genelde hidronefrotik ve obstrüktif yapıdadır.

8.3.1. Etiyoloji

Genelde obstrüksiyona sekonder sık ÜSE sonrası görülür. En sık etkenler E.Coli ve Proteus'tur. Ayrıca daha nadir olarak Klebsiella, Staf. Aureus, Pseudomonas ve Enterobakterler de etiyojide bulunur. Kadınlarda erkekler göre yaklaşık 3-4 kat fazla görülür. Etiyojide mikroorganizmanın kesin tanısı aslında etkilenen renal dokunun kültürüyle konulabilir. Diyabetik, immün komprime ve obez hastalarda sıklığı artmıştır.

8.3.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar ateş, yan ağrısı ve daha nadiren eşlik eden alt üriner sistem belirtileriyle başvurur. Genelde muayenede parankim hasarına sekonder gelişen psödötümör yapısı ele gelir. İdrar tahlilinde pyüri ve proteinüri genelde görülebilir. Kültürde üreme %50-70 civarında saptanır. Hastaların böbrek fonksiyon testleri nadiren yüksek olurken yaklaşık %50'sinde karaciğer fonksiyon testleri bozuktur.

Köpüksü yapıdaki yağ moleküllerini içeren makrofajların oluşturduğu ksantomlar hastalık için tipik olmakla birlikte, lezyonların sert, sarımtırak kitleler halindeki makroskopisi renal hücreli karsinomla karışmaktadır.

8.3.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de genelde böbrek büyük, kitle içerir tarzda asimetrik yapıda, kortikomedüller bileşke ayırımı net yapılamayan halde görülür.

BT tanıda en güvenilir radyolojik tetkiktir. Böbrek büyük, dokusu heterojen ve şekli bozuktur.

Genelde taş içerir. Lezyonların periferi kontrastlanırken santralleri kontrast tutmaz ve püy içerir. Enflamasyon çevre dokuya yayılmışsa perinefrik yağ dokusu ve gerato kalınlaşır.

MRI da BT'ye yakın etkinlikte olmakla birlikte kullanımı o kadar yaygın değildir.

İVP'de hidronefrotik, büyük böbrek görünümü yanısıra genelde taş ya da dolma defekti görülür.

8.3.4. Tedavi

Tedavi genel olarak antibiyotik baskısı altında parsiyel ya da total nefrektomidir. Genelde total nefrektomi gerekmekte ise de antibiyotik ve peruktan drenaj tedavisi uygulanmış seçilmiş vakalar bildirilmiştir. Tedavi başarısızlığı kütanöz ya da gastrointestinal fistül gibi sıkıntılı komplikasyonlara yol açtığı için dikkatli olunmalıdır.

8.4. Renal Apse

Böbrek dokusunda likefaksiyon sonrası bu bölgelerde gelişen sekestreasyon sonrası oluşan patolojilerdir. Oldukça yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptirler.

8.4.1. Etiyoloji

Çoğunlukla hematojen yolla yayılan gram(+) ve asendan yolla gelen gram(-) bakteriler oluşturur. DM'si bulunan, iv ilaç bağımlısı, diyaliz tedavisi alan hastalarda sıklığı fazladır. En sık patojen E.Coli ve Proteus'tur. Kortikal apseler daha ziyade hematojen yolla yayılan gram(+) bakterilerden kaynaklanırken kortikomedüller alandaki apseler asendan yolla gelen gram(-) bakterilerin oluşturduğu patolojilerdir.

8.4.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar genelde ateş, yan ağrısı, titreme, bulantıkusma ve dizüri şikayetleriyle başvurur. İdrar tahlilinde pyüri sık olmakla beraber yaklaşık 1/4'ünde normaldir. Ayrıca idrar kültüründe üreme oranı en fazla %30-35 dolaylarındadır. Hemogramda lökositoz genelde saptanır.

Klinik apsenin büyüklüğü ve herhangi bir yere drene olup olmamasına göre çok fazla değişiklik gösterebilmektedir.

8.4.3. Radyolojik Görüntüleme

DÜSG'de böbrek gölgesi büyük, psoas kası silik ve değişik tarzda opasiteler bulunabilir.

USG'de genelde düşük dansiteli kistik kitleler şeklinde görülürler.

BT tanıda en faydalı tetkiktir. Böbrek büyümüş ve içinde sıvı dansitesinde duvarı kalın ve çepçevre kontrast tutan kitleler halinde apseler tanınır.

İVP artık çok kullanılmamakta ve %20 yanlış negatif sonuç vermektedir.

8.4.4. Tedavi

Tedavide ilk seçenek antibiyotik tedavidir ve geniş spektrumlu olmalıdır. Genellikle 3cm altındaki tek apselerde uygulanan bu tedavi bunun dışında kalan asıl büyük grup için yeterli değildir. Bu durumda tedaviye perkütan drenajla devam edilmeli ve gelen mayinin kültür sonucuna göre antibiyotik başlanmalıdır. Perkütan drenaj sağlanamıyorsa açık cerrahi drenaj ve antibiyotikli solüsyonla yıkama uygulanabilir. Açık cerrahide renal parankim hasarı lokalize ise parsiyel yaygın ise total nefrektomi yapmak gerekebilir.

8.5. Perirenal Apse

Perinefrik alanda süpüratif enfeksiyon sonucu pürülan materyal birikmesi durumudur.

8.5.1. Etiyoloji

Perinefrik apseler genelde renal kortikal ve kortikomedüller apselerin perinefrik alana fistülize olması sonucu gelişirler. Bu nedenle renal apselerle aynı olarak etiyolojide hematojen yolla yayılan gram(+) ve asendan yolla yayılan gram(-) bakteriler rol alır.

Ayrıca daha nadir olarak pankreatit, divertikülit, apandisit ve kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalık da perinefrik apseye yol açabilmektedir.

8.5.2. Semptomlar ve Bulgular

Belirtileri apsenin boyutuna ve yerine göre oldukça değişiklik gösteren perinefrik apselerde hasta genelde ateş, titreme, yan ağrısı, halsizlik gibi yakınmalarla başvurur. Ayrıca apsenin bulunduğu bölgede kızarıklık şişlik ve şiddetli hassasiyet dahi bulunabilir. Apse böbrek parankimi ile gerato fasyası arasında olduğundan idrar tahlili normal olabilir. İdrar kültüründe üreme oranları da çok yüksek değildir. Hemogramda lökositoz, CRP ve sedim yüksekliği genelde mevcuttur.

8.5.3. Radyolojik Görüntüleme

USG'de böbrek çevresinde anekoik yoğun sıvı dansitesi içeren kistik yapı görülür.

BT en iyi tanı yöntemidir. Apsenin yeri, boyutu ve çevreyle olan durumu hakkında çok iyi bilgi verir.

İVP'nin sadece tarihi yeri bulunur. %80'lere varan yalancı negatiflik söz konusudur.

8.5.4. Tedavi

Perinefrik apsede tedavi planı aslen absenin antibiyotik tedavisi altında drenajından oluşmaktadır. Genelde kültürlerde üreme olmadığından geniş spektrumlu bir ampirik tedavi altında perkütan drenaj uygulanır. Eğer perkütan drenaj başarılı olmazsa açık drenaj, parsiyel veya total nefrektomi uygulanabilir. Drenaj mayisinden kültür yapılmalı ve üremeye uygun antibiyotik verilmelidir. Uzun süren drenaj mevcutsa sklerozan ajanlar kullanılabilir. Tekrarlamasına karşı dikkatli takip edilmeli, altta yatan anatomik veya fizyolojik predispozan faktörler de medikal ya da cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Mortalite oranları %20'yi bulmaktadır.

8.6. Amfizematöz Piyelonefrit

Renal veya perirenal dokuda gaz oluşumuyla karakterize nekrotizan bir enfeksiyondur.

8.6.1. Etiyoloji

Hastaların neredeyse %90'ının DM'li kişiler olduğu olur. En sık etken E.Coli, Klebsiella Pneumoniae ve

Enterobacter Clocoae'dir. Üriner staz ve taş hastalarında da risk artmıştır

8.6.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar ateş, yan ağrısı, dizüri, pnömatüri ve bulantı-kusma ile başvururlar. Nadiren böbrek fonksiyon testleri yükselir. İdrar kültüründe üreme sıklıkla görülür.

8.6.3. Radyolojik Görüntüleme

DÜSG'de etkilenen böbreğin konturlarını kaplayan gaz tipiktir

USG'de büyük böbrek ve çevresini ve bazen toplayıcı sistemi dolduran hava saptanabilir.

BT en iyi tanı yöntemidir.

8.6.4. Tedavi

Amfizematöz piyelonefritte tedavide ilk basamak hidrasyon, parenteral antibiyotik ve hasta diyabetikse kan şekeri regülasyonudur. Bu tedavilere ek olarak drenaj iyileşmeyi hem artırmakta hem de hızlandırmaktadır. Gerekli durumlarda nefrektomi de uygulanabilmektedir. BFT bozukluğu, fazla gaz miktarı, platelet düşüklüğü ve yoğun koleksiyon varlığı gibi kötü prognostik faktörleri bulunan bu hastalıkta mortalite oranları %50'ye kadar çıkmaktadır.

9. Mesanenin Nonspesifik Enfeksiyonları

9.1. Akut Sistit

Mesanenin ve alt üriner sistemin bakteriyel enfeksiyonlarını tanımlar.

9.1.1. Etiyoloji

Yenidoğan dönemi dışında kadınlarda erkeklerden sık görülür. En sık etken E.Coli olmakla birlikte gram(-) bakteriler etiyojinin asıl sorumlularıdır. Asendan yolla yayılım sonucu gelişir genel olarak. Fekal ya da vaginal floranın üretrayı kontamine etmesiyle oluşur. Bakterilerin virülans faktörleri ile konakçının savunma mekanizmalarının durumu enfeksiyon gelişmesinde önemli role sahiptir.

9.1.2. Semptomlar ve Bulgular

Hastalar dizüri, pollaküri, noktüri, urgency rezidü idrar hissi ve bazen de urge inkontinans gibi irritatif şikayetlerle başvurur. Ateş, bulantı-kusma, suprapubik ağrı daha nadir görülür. İdrar tahlilinde bakteriüri ve pyüri görülür. Nadiren hematüri de görülebilir. Hemogram ve kan biyokimyası genelde normaldir. İdrar kültürü öncesi ampirik tedavi verilirken kültür sonucundaki antibiyograma göre tedavi uygulanır.

9.1.3. Radyolojik Görüntüleme

Komplike olmamış bir akut bakteriyel sistitte hastalığa özel görüntüleme yoktur.

9.1.4. Tedavi

Kültür sonucunda saptanan antibiyograma göre antibiyotik tedavisi temel yaklaşımdır. Bununla birlikte özellikle kadın hastalarda komplike olmayan sistitte kültür yapılmadan antibiyotik tedavisi de verilebilir. Tek doz fosfomisin bu durumlarda sık kullanılmaktadır. En sık kullanılan antibiyotikler siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin'dir. Tedavi süresi 5 gündür. Semptomlara yönelik bol sıvı alımı, analjezik, sıcak su torbası-oturma banyosu ve inkontinans varsa antikolinerjikler faydalı olabilmektedir.

9.2. Kronik Sistit

Son bir yıl içinde aynı ya da farklı patojenlerle oluşmasına bakılmaksızın üçten fazla sistit geçirilmesi şeklinde tanımlanabilir.

9.2.1. Etiyoloji

Akut sistit etyolojisi ile aynıdır. Tekrarlayan enfeksiyonlar aynı ya da farklı mikroorganizmalar ya da aynı mikroorganizmanın farklı suşlarıyla gerçekleşebilir.

9.2.2. Semptomlar ve Bulgular

Akut enfeksiyon evrelerinde bulgular akut sistitle aynıdır ama farklı olarak aralarda asemptomatik bakteriüri dönemleri vardır. Hematüri ve suprapu-

bik ağrı daha sık görülür. İdrar tahlilinde bakteriyüri ve pyüri görülürken kan tahlilleri genel olarak normaldir.

Mesane genelde ödemli, hiperemik ve bazen ülsere görünümündedir. Hastaların tüberküloz sistiti, interstisyel sistit ve radyasyon sistitinden ayırıcı tanısı yapılmalı.

9.2.3. Radyolojik Görüntüleme

Akut sistitin aksine kronik sistititte radyolojik görüntüleme gereklidir. USG ile üriner sistem taraması genelde ilk basamaktır. Tekrarlayan enfeksiyonların kaynağı olan bakteriyel rezervuarı bulmak için BT kullanılabilir. Sistoskopi de mesanenin değerlendirilmesi ve kaynak tespiti için çok değerlidir. Kronik enfeksiyonlara yol açabilecek fistüllerin araştırılması da önemlidir.

9.2.4. Tedavi

İdrar kültürü sonucuna göre tedavi uygulanır. Bununla birlikte asıl tedavi enfeksiyonun tekrarlamasına sebep olan kaynağa yönelik olmalı. Taş, obstrüksiyon, yabancı cisim gibi sebepler cerrahi olarak ortadan kaldırılmalı. Mesane yüzeyinde oluşan lezyonlar rezeke edilebilir. Bakteriyel rekürrens durumunda profilaktik antibiyotik kullanılır.

10. Prostatın Nonspesifik Enfeksiyonları

Prostatın akut ve kronik enfeksiyonları çok geniş bir patogeneze ve semptom varyasyonlarına sahiptir. National Institutes of Health (NIH) tarafından yapılan bir sınıflama bu durumu daha anlaşılır kılmaktadır.

10.1. Akut Bakteriyel Prostatit (Kategori-1)

Prostatın akut ve klinik açıdan belirgin enfeksiyonlu halidir. En sık sebebi asendan yolla ya da mesaneden gelen idrarın prostat kanallarına reflüsü ile üriner enfeksiyona sekonder gelişmesidir. Hastalarda enfeksiyöz parametreler artmıştır ve ateş, titreme, halsizlik, myalji, perine ağrısı gibi semp-

tomlar belirgindir. Spesifik bir radyolojik yöntem tanı için gerekli değildir. Prostat ödemli ve hassastır. Buna bağlı olarak üriner retansiyon gelişebilir. Mümkün olduğu kadar üretral kataterizasyon yerine suprapubik kataterizasyon uygulanmalıdır. Akut prostatitten şüphe duyulan durumlarda rektal tuşe ve prostat masajı septisemiye sebebiyet verebileceğinden önerilmez. Hastalarda kültür sonucuna göre antibiyotik tedavisi esastır. En sık etken E.Coli'dir. Ampirik olarak ise aminoglikozid ve yanında 3.kuşak sefalosporin veya kinolon kullanılır. Nadiren tedavi sonrası komplikasyon olarak prostat apseleri görülür, tedavisi antibiyotik ve radyolojik görüntüleme altında drenajdır.

10.2. Kronik Bakteriyel Prostatit (Kategori-2)

Hastalarda sistemik enfeksiyon semptomları görülmeyen bu hastalıkta prostatta lokalize rekürrens enfeksiyonlara yol açan bakteriyel ajanlar söz konusudur. En sık semptom işeme şikayetleri ve bazen perine ve penis köküne yayılan ağrıdır. Etken patojenler akut prostatitle aynıdır. Komplikasyon düşünülüyorsa radyolojik tetkiklere gerek yoktur. Tedavide amaç prostattaki bakteriler için minimum inhibitör düzeye ulaşılacak şekilde antibiyotik verilmesidir. En sık kullanılan ajan kinolonlar olmakla birlikte trimetoprim de sık kullanılır. Ağrı ve işeme semptomları için sık ejakülasyon, analjezik, prostat masajı gibi çok çeşitli tedaviler önerilmekteyse de hastadan hastaya çok farklı sonuçlar elde edilmekte ve yüksek başarı düzeylerinden söz edilememektedir. Başarı sağlanamayan hastalara uzun dönem trimetoprim profilaksisi önerilmektedir. Cerrahi önerilmemektedir.

10.3. Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (Kategori-3)

Sayıda en fazla hastaya sahip prostatit grubudur. Spesifik olarak hastalarda pelvik ağrı bulunması tipiktir. Bu gruptaki hastalarda idrar kültüründe üreme saptanmaz ama prostat masajı sonrası elde edilen idrar örneğinde pyüri bulunup bulunmamasına göre inflamatuvar ve non-inflamatuvar olarak iki grupta sınıflandırılır.

a) İnflamatuar KPAS; >10/hpf lökosit saptanan hastalarda, antibiyotiğe cevap daha iyi

b) Non-inflamatuar KPAS; daha fazla hasta bu grupta, semptomlar daha yoğun

Kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda peniste, pelviste, inguinal bölgede, skrotumda ağrı, iritatif işeme şikayetleri gibi çok değişik semptomlar görülebilmektedir. Antibiyotik tedavisi bir grup hastada şikayetlerin azalmasına yol açmaktadır. Aynı şekilde alfa-bloker ve nonsteroidal antiinflamatuar tedavilerle semptomları azalan bir grup hasta mevcuttur. Bunun yanında antidepresan, periferik nöropati ilaçları gibi değişik medikasyonlar da denenmektedir. Tüm bu tedavilere rağmen başarı oranı düşüktür.

10.4. Asemptomatik Prostatit (Kategori-4)

Prostatik masaj sonrası idrarda ya da semende belirgin lökositüri saptanmasına rağmen semptom bulunmaması halidir. Sık görülen bu hastalıkta bir girişim planlanmıyorsa tedavi endikasyonu yoktur.

11. Skrotal Nonspesifik Enfeksiyonlar

11.1. Akut Epididimit

Epididimin akut inflamasyonudur. Enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz olabilir. Enfeksiyöz etkenler daha sık bakteriyel olmakla birlikte viral, fungal ve parazitik olabilirken non-enfeksiyöz etkenler idiyopatik, travmatik, otoimmün durumlardır.

Akut epididimite ağrı ve şişlik tipiktir. Epididimdeki şişlik testise de yayılabilir. Spermatic kord kalınlaşmış ve hassastır.

Enfeksiyonun kaynağı genelde üretra, mesane ve daha nadiren prostat enfeksiyonlarıdır. En sık görülen patojenler Chlamidya trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae'dir.

Hastalıkta tanıya ulaşmak için radyolojik görünümlere gerekli olmamakla birlikte torsiyon ve kitle şüphesi varsa doppler USG ve USG yardımcı olacaktır.

Enfeksiyöz epididimit düşünülüyorsa idrar tahlili ve kültürü yardımcı olacaktır.

Tedavide analjezik, anti-inflamatuar tedaviye ek olarak enfeksiyöz durumlarda antibiyotik tedavisi gereklidir. Antibiyotik olarak tek doz seftriakson ve 21 gün doksisisiklin ya da tetrasiklin kullanılırken gonokok üretriti de düşünülüyorsa yerine 21gün kinolon da verilebilir. Komplikasyon olarak kanalların obstrüksiyonuna bağlı gelişen infertilite nedeniyle tedaviler dikkatle planlanmalı.

11.2. Akut Orşit

Testisin enfeksiyona bağlı akut inflamasyonudur. Enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz olabilir. Testiste aniden oluşan ağrı ve şişlikle prezente olurlar. En sık sebebi kabakulak orşitidir. Etyolojide izole orşitte en sık neden virüslerken idrar yolu enfeksiyonları ya da epididimite sekonder orşitler genelde bakteriyel kaynaklıdır. Daha nadiren fungal, parazitik gibi enfeksiyöz ve travmatik, idiyopatik ve otoimmün orşit gibi non-enfeksiyöz orşit de görülmektedir.

Epididimite sekonder gelişen haline epididimorşit denir ve tedavi edilmediğinde testiküler atrofiye neden olur.

Akut orşitte tanı genelde öykü ve fizik muayene ile konulur. Testis hassas, etkilenen hemiskrotum cildi şiş ve eritemli, hastada enfeksiyöz bulgular hakimdir. İdrar tahlili ve kültürü yapılmalı ve ampirik tedavi başlanmalıdır.

Özellikle adolesan ve çocuk hastalarda testis torsiyonu akılda tutulmalı, Phren bulgusuna bakılmalı, şüphe varsa doppler USG yaptırılmalıdır. Yine kronikloşen vakalarda malignensiden ayırtım için USG gerekebilmektedir.

Tedavinin genel yapısı yatak istirahati, skrotal elevasyon, hidrasyon, anti-inflamatuar ve enfeksiyöz orşit düşünülen olgularda antibiyotikten oluşmaktadır. Kültür sonucuna göre tedavi şekillenir.

12. Üretral Enfeksiyonlar

12.1. Gonokoksik Üretrit

Üretrit olgularında en sık izole edilen patojen olan Neisseria Gonorrhoeae'nin yol açtığı hastalıktır. N.

Gonorrhoeae gram(-) diplokoktur. Cinsel ilişkiden 2-10 gün sonra klinik bulgular ortaya çıkar. Erkeklerde ilişki ile bulaş oranı %70 iken kadınlarda oran %30 civarındadır. En sık görülen belirtiler akıntı, dizüri ve üretral kaşıntıdır. Üretranın tutulumuna göre iritatif pollaküri, noktüri gibi şikayetler de görülebilir. Bununla birlikte özellikle kadınlarda asemptomatik seyredir.

Fizik muayenede genelde meada görülen sarı-yeşil akıntı tipiktir. Bazen meca çevresinde eritem ve ödem de olabilir. Akıntının mikroskopik incelenmesinde görülen gram(-) diplokok tanı için yeterlidir. Kültür gerekli değildir. Non-gonokoksik üretritlerle benzer klinik oluşturur. Genelde gonokoksik üretritlere non-gonokoksik üretritler eşlik eder.

Komplikasyonsuz gonokoksik üretritte oral kinolon veya üçüncü kuşak sefalosporin olan sefiksım ya da tek doz seftriakson kullanılabilir. Bununla birlikte genelde non-gonokoksik üretritler de eşlik ettiğinden tedaviye azitromisin ya da doksisiklin eklenmelidir. Eş tedavisi de gerekmektedir. Tedavide asıl önemli olan korunmaktır.

Komplikasyonlar arasında periüretrit ve buna bağlı gelişebilen üretral darlıklar, epididimit ve buna sekonder gelişebilen infertilitenin yanı sıra daha nadir olarak artrit, endokardit, hepatit ve menenjit sayılabilir. Kadınlarda tedavi edilmeyen servisitler endometrit ve salpenjite yol açarak pelvik inflamatuvar hastalığa sebebiyet verebilir.

12.2. Nongonokoksik Üretrit

Üretritlerin en büyük kısmını oluştururlar. Etkenler sıklık sırasına göre Chlamydia Trachomatis(%25-50), Üreoplasma Urealyticum(%20-40), Trichomonas Vaginalis(%15-25), Mycoplasma Genitalium(%3) ve çok nadiren Herpes Simplex Virüstür. Hastaların %30 kadarında gonokoksik üretritle birlitlik gösterir. Üretral akıntı pek sık görülmez ve akıntı beyazımsı veya saydamdır. Dizüri, üretral kaşıntı gibi şikayetler daha hafiftir.

Fizik muayenede meatal kabuklanma görülebilmekle beraber nadiren de akıntı eşlik eder. Üretral sürüntüde gram(-) diplokok görülüyorsa çok büyük ihtimalle non-gonokoksik üretrittir. Akıntıda bol lökosit görülür.

Tedavide ilk seçenek tetrasiklin veya azitromisindir. Ayrıca eritromisin, ofloksasin ve levofloksasin de alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

Komplikasyon olarak akut epididimit, infertilite, prostatit, konjunktivit, üretral darlıktır. Bazen Reiter sendromunun bir bileşeni olarak da görülür.

13. Kaynaklar

1. Grabe M, 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, 2016
2. Gina Badalato, Melissa Kaufmann. Adult urinary tract infections. Guidelines of American Urology Associations (AUA). 2013.
3. Bjerklund Johansen TE, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: p. 64-70.
4. Nicolle LE, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 2005. 40(5): p. 643-54
5. Mody L, et al. Urinary tract infections in older women: a clinical review. Jama, 2014. 311(8): p. 844-54.
6. Smith's General Urology 17th edition 2006. Tanagho and McAninch, eds. Chapter 13. "Bacterial Infections of the Urinary Tract" Nguyen, Hiep. pp. 203 – 227.
7. U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Uncomplicated Urinary Tract Infections — Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, 1998.
8. Elder, H.A., et al. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1971. 111: 441.
9. Green, H., et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: Retrospective observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. 32: 127.
10. Kutlu, S.S., et al. Is short course of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria before urologic surgical procedures sufficient? J Infect Dev Ctries, 2012. 6: 143.
11. Harding, G.K., et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med, 2002. 347: 1576.
12. Mody, L., et al. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA, 2014. 311: 844.

13. Cooper, F.P., et al. Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7: CD011115.
14. Foxman, B., et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54: 710.
15. Foxman, B., et al. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am*, 2003. 17: 227.
16. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol*, 2002. 12(1): p. 51-5.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
21. 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.
22. 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.
23. Wagenlehner, F.M., et al. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2011. 38 Suppl: 3.
24. Scholes, D., et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med*, 2005. 142: 20.
25. Hooton, T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1028.
26. 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.
27. Hooton, T.M., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010. 50: 625.
28. Wagenlehner, F., et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens*, 2016. 5.
29. 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.
30. Ma JF, et al. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am*, 2004. 31(3): p. 517-26.
31. Zorc JJ, et al. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*, 2005. 18(2): p. 417-22.
32. 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.
33. Jakobsson B, et al. Diagnostic significance of 99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. *Arch Dis Child*, 1992. 67(11): p. 1338-42.
34. Weidner W, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection*, 1991. 19 Suppl 3: p. S119-25.
35. Alexander RB, et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 1998. 52(5): p. S744-9.
36. Grabe M. Antibiotic prophylaxis in urological surgery, a European viewpoint. *Int J Antimicrob Agents*, 2011. 38 Suppl: p. 58-63.

Üretrit / Epididimoorşit

90

Faruk YAĞCI, Haluk ŞEN

Üretrit yada üretra iltihabı erkeklerde cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaygın bir tezahürüdür. Enfeksiyöz üretritte genellikle cinsel yolla bulaşan bir patojen mevcuttur ve cinsel olarak aktif gençlerde görülür.

Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis üretritlere neden olan en sık patojenlerdir. Mycoplasma genitalium da giderek artan sıklıkta üretrit etkenleri arasında sayılmaktadır. Üretral akıntidan yapılan gram boyama ile N. gonorrhoeae kolayca tespit edilebilir. Üretritlerde sınıflama yapılırken gonokoksik ve non-gonokoksik olmak üzere 2 sınıf tanımlanmaktadır.

Gonokokal üretrit

Neisseria gonorrhoeae nispeten ABD ve Avrupa'da özellikle kentsel alanlarda yaygın olan ve cinsel yolla bulaşan üretrit etkenidir. Diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarda olduğu gibi sık cinsel partner değiştiren, uyuşturucu kullanan ve sosyoekonomik düzeyi düşük gruplarda üretrit sıklığı artmıştır. Tüm dünya'da her yıl 88 milyon kişi gonoreye yakalanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ABD'de N. gonorrhoeae prevalansı %21.6 iken, Güney Afrika'da %62 tespit edilmiştir. Ülkemizde bu oran %9.4 ile %21.6 arasında bulunmuştur.

Gonoreye neden olan bakteri gram negatif, hareketsiz, sporsuz, tekli veya ikili koklar şeklinde

bulunan Neisseria gonore'dir. Gonokoklar diğer neisserialar gibi oksidaz pozitifler ve dış ortamda üremek için özel besiyerlere ihtiyaç duyarlar. Enfeksiyonlar başlıca üretrada, rektumda, farenkste, endoservikste ve konjiktivanın silindirik epitel hücrelerinde gelişirler. Bazende pelvik inflamatuvar hastalığa, epididimoorşite ve invazyon gösterecek bakteriyemiye neden olabilir.

Non-gonokoksik Üretritler

NGÜ'te en yaygın etken C. trachomatis iken ikinci sıklıkta M. genitalium'a rastlanır ancak vakaların neredeyse yarısında spesifik bir etyolojiye sahip değildir. C. trachomatis'in inkübasyon süresi 3-4 gündür ve D, E, F, G, H, I, J ve K virülen serotipleri vardır. Diğer üretrit nedeni patojenler arasında HSV, T. pallidum ve N. meningitis sayılır.

C. trachomatis enfeksiyonlarında kadın ve erkeklerin büyük kısmı asemptomatiktir. Erkek hastaların %50'sinde üretrit, epididimit veya prostatitten kaynaklanan şeffaf ve beyaz üretral akıntıya yol açan alt üriner sistem semptomları gelişir.

KLİNİK

Gonokoklar erkekte üretrit ve epididimit, kadınlarda ise servisit ve pelvik inflamatuvar hastalık en sık sebep oldukları klinik durumlardır. Gono-

rede kuluçka süresi değişkendir fakat tipik olarak gonokokal üretrit maruziyeti sonrasında dört ila yedi gündür. Kadınlarda enfeksiyon çoğunlukla hafif seyrederken, tedavi edilmemiş erkekelerde prostatit ve seminal vezikülit gibi lokal komplikasyonlara neden olabilir. Erkeklerde en sık görülen semptomlar özellikle sabah görülen berrak renkten mukopürülan renge kadar değişen üretral akıntı ve hafif disüridir. Fizik muayenede üretral akıntı görülür veya üretra biraz sıkılarak akıntı elde edilebilir. Meatal ödem, kızarıklık, penis üretral hassasiyet sık görülen bulgulardandır. Sadece %15 gibi bir oranda asemptomatik veya hafif üretral kaşıntı olabilir. Gonokokal tonsillo-farenjit ve anorektal infeksiyonlar sıklıkla homoseksüel ve biseksüel erkeklerde görülür.

NGÜ'lerde çoğunlukla enfekte partner ile ilişkiyi takiben 7-21 günlük inkübasyon periyodunu takiben üretrit gelişir. Genellikle üretral akıntı, kaşıntı ve disüri vardır. Akıntı daha çok mukopürülandır, ancak berrak ve hafif vizközde olabilir. Meada eritem, hassasiyet ve penisi sıvazlamakla özellikle sabahları gelen akıntı NGÜ sık görülen bir bulgudur. Bazende meada kabuklanma ve iç çamaşırı lekelenme tarzında akıntı bulunabilir.

TANI

Semptomatik bir erkek hastada üretrit tanısı aşağıdaki bulgularla sağlanabilir.

- Muayenede pürülan veya mukopürülan akıntı saptanması
- Üretral sürüntüden yapılan gram boyamada her sahada 2 den fazla WBC
- İlk idrarda pozitif lökosit esteraz saptanması veya her sahada 10'dan fazla WBC

Eğer bu bulgulardan hiçbiri yoksa destekleyici semptomlarla seksüel olarak aktif erkeklerde şüpheli üretrit tanısı konulabilir. Çoğu klinikte tanı için ekipman bulunmayabilir. Bu durumlarda olası üretrit tanısı semptomlara, risk faktörlerine ve ilk idrardaki pozitif lökosit esteraz testine bağlı olarak konulabilir. Üretritten şüphelendiğinde veya tanı konulduğunda patojenin tanımlanması için ideal olan nükleik asit amplifikasyon (NAATs) testidir.

Gram boyama: Erkeklerde non-gonokoksik üretrit (NGU) tanısında gram boyama hala önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda ampirik tedavi başlangıcı için önem arz etmektedir. ABD'de ve diğer dünya ülkelerinde cinsel yolla geçişli hastalıkların tanısında gram boyama yaygın olarak kullanılmaktadır. Gram boyama için üretral sürüntü örneği üretra içinden alınmalıdır. Kalsiyum alginatlı çubuk üretradan en az 2 cm ilerletilip nazikçe 360 derece döndürülür daha sonra sürüntü temiz bir lam üzerine alınarak gram boyama için kurumaya bırakılır. WBC ve mikroorganizma varlığını araştırmak için gram boyama yapılmalıdır. ABD'de hastalıkları koruma ve önleme merkezinin klamidya trachomatis kaynaklı üretritlerde tanı için her sahada 2-5 arası WBC olmasının daha duyarlı olduğunu bildirmiştir. Üretral sürüntüde metilen mavisi ile boyama gram boyamaya oranla daha hızlı sonuç verebilir. N. gonore metilen mavisi ile boyamada daha koyu mor bir renk almasına rağmen sonuçlar gram boyama ile benzerdir. N. gonore, C. trachomatis ve M. genitilyumun ayırt edilmesinde idrar NAATs testi yapılmalıdır.

- Her sahada 2 den fazla WBC ve gram negative diplokok görüldüğünde gonokokal üretrit tanısı konulur ve uygun tedaviye başlanmalıdır.
- Her sahada 2 den fazla WBC varsa fakat intrasellüler diplokoklar görülmemişse şüpheli NGU tanısı konulur ve tedavi edilmelidir. Bununla birlikte gonore için yüksek şüphe varsa NAATs testinin sonuçlarını beklemeden gonokokal üretrit için öngörülen tedaviye başlanması önerilir.
- Her sahada 2 den az WBC görüldüğünde cinsel yolla geçişli hastalık için düşük şüphe varsa NAATs testinin sonuçları beklenmelidir ve test pozitif olunca tanı konulmuş olunur.

M. genitilyum enfeksiyonu için geçerli test NAAT'dır, ancak erişimi zordur. PCR testlerine daha kolay ulaşılabilir. NGÜ'li erkeklerde M. genitilyumun tanısında NAAT'nin organizmanın ayırt edilmesinde yüksek oranda etkili olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır.

Üretritli hastada T. vaginalisin izolasyonu biraz zordur. NAAT testi idrar veya üretral örneklerde T. vaginalis izolasyonu için optimal tanı koyucu bir testtir. Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Fizik muayene sırasında genital bölgesi ülsere olan ve üretrit semptomları bulunan hastalarda HSV ve sifiliz için kültür, moleküler ve serolojik testler yapılmalıdır.

TEDAVİ

Gonokoksik üretritte tavsiye edilen tek doz intramüsküler 250 mg seftriakson ve tek doz 1 gr oral azitromisindir. Bu tedavi ilacın yüksek oranda kan-da devamlılığını sağlar ve tanı kapsamı dışında kalan farinksde içeren de içeren tüm anatomik bölgelerde komplike olmamış vakaların %99'unda tedavi kür ile sonuçlanır. Florokinolonlara direnç geliştiğinden dolayı önerilmemektedir.

NGÜ'lerde etken genellikle C. trachomatis olduğundan tedavi bu organizmaya göre verilmektedir. İlk tercih tek doz oral azitromisin 1 gr'dır veya bunun yerine doksisisiklin 100 mg günde 2 kez en az 7 gün verilir. Alternatif olarak eritromisin 500 mg, ofloksasin 200 mg ve levofloksasin 500 mg düşünülebilir. Bu tedavilere rağmen yanıt alınamamışsa diğer NGÜ etkenlerine yönelik olarak metranidazol 2 gr tedaviye eklenebilir. Hem gonokoksik üretrit hemde NGÜ'te partner biliniyorsa onunda tedavisi yapılmalıdır.

EPİDİDİMOORŞİT

Epididimitis yetişkinlerde skrotal ağrının en sık sebebidir. İlerlemiş vakalarda daha çok testiste şişlik ve ağrının eşlik ettiği epididimoorşit şeklinde ortaya çıkar. Epididimitin etiyojisi genellikle enfeksiyozdur ancak travma ve otoimmün hastalıklar gibi non-enfeksiyoz durumlar da epididimit sebebi olabilmektedir. Epididimit akut (6 haftadan kısa sürede) veya kronik (6 haftadan uzun sürede) olabilir. Özellikle cinsel yolla geçiş gösterenler olmak üzere bir çok farklı patojen epididimite sebep olmaktadır.

Akut bakteriyel epididimit nadiren ciddi hastalığa yol açar. Genellikle yüksek ateşin eşlik etti-

ği şiş, ağrılı ve dokunmakla hassasiyetin olduğu epididim ve beraberinde idrar yolları enfeksiyonunun eşlik ettiği irritatif işeme semptomları görülebilir. Üriner belirtiler özellikle ileri yaşlarda prostatik obstrüksiyonu olan veya geçirilmiş bir ürolojik enstrüstasyona bağlı olarak akut prostatit ile bağlantılı olabilir.

Kronik epididimit için seksüel aktiflik, ağır fiziksel egzersiz, bisiklet veya motor kullanımı predispozan faktörler olabilir. Tekrarlayan epididimite idrar yolları yapısal anomaliler açısından değerlendirilmelidir.

Chlamydia trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae 35 yaş altındaki erkeklerde bakteriyel epididimitten sorumlu en yaygın mikroorganizmalardır. Cinsel yolla bulaşan ajanların yaşlı erkeklerde epididimit yapma olasılığı düşüktür. Bu yaş grubunda E. coli, diğer koliform bakteriler ve pseudomonas türleri daha yaygın epididimit sebebidir. Daha az rastlanan etken patojenler ise ureaplasma türleri, Mycobacterium tuberculosis ve brucella türleridir. HIV'li hastalarda ise Cytomegalovirus ve Cryptococcus epididimit sebebi olabilir.

TANI

Genellikle fizik muayene bulgularına dayanarak tanı konulur. Palpasyon ile epididimde hassasiyet, ağrı, sertlik ve şişlik tespit edilir. Skrotum cildinde kızarıklık ve reaktif hidrosel görülebilir. Kronik epididimite şişlik olmaksızın epididimal ağrı ve hassasiyet daha az derecede görülür. Epididimoorşit düşünülen tüm hastaların üriner şikayetleri olmasa bile idrar analizleri ve idrar kültürleri değerlendirilmelidir. Üretral akıntısı olanlarda sürüntü kültürü ve nükleik asit amplifikasyon testleri yapılmalıdır. Akut başlangıçlı testiküler ağrılı hastada skrotal renkli doppler ultrasonografi tanıda kullanılan başlıca radyolojik değerlendirme yöntemidir. Bununla aynı zamanda testis torsiyonu ayırıcı tanısı da yapılabilir. Cerrahi eksplorasyon ise şüpheli durumlarda testis torsiyonunu ekarte etmek için yapılmalıdır. Epididimoorşit sınıflaması tablo 1'de verilmiştir.

TABLO 1. Epididimoorşit sınıflandırılması

EPİDİDİMİTİS	ORŞİT
Akut bakteriyel epididimit	Akut bakteriyel orşit
• Üriner trakt enfeksiyonuna sekonder	• Üriner trakt enfeksiyonuna sekonder
• Cinsel yolla geçişli hastalığa sekonder	• Cinsel yolla geçişli hastalığa sekonder
Non-bakteriyel enfeksiyöz epididimit	Non-bakteriyel enfeksiyöz orşit
• Viral, fungal, parazitik	• Viral, fungal, parazitik, riketsiyal
Non-enfeksiyöz epididimit	Non-enfeksiyöz orşit
• İdiyopatik	• İdiyopatik
• Travmatik	• Travmatik
• Otoimmün	• Otoimmün
• Amiodaronla stimüle	Kronik orşit
• Bilinen bir sendroma bağlı (Örn:Behçet hastalığı)	Kronik orşialjia
Kronik epididimit	
Kronik epididimalji	

TEDAVİ

Tedavi etken patojene ve hastalığın şiddetine göre düzenlenir. Akut ateşli hastalar sıklıkla intravenöz hidrasyon ve parenteral antibiyotik tedavisi için hastaneye yatış gerektirir. Skrotal buz uygulaması, skrotal elevasyon ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar tedaviye yardımcıdır. Daha az şiddetli vakalar antibiyotikler, buz uygulaması ve skrotal elevasyon ile ayaktan tedavi edilebilir. Bu amaçla enfeksiyöz epididimit için 35 yaş altı erkeklerde seftriakson ya da doksisisiklin, 35 yaş üzeri erkekler için ise levoflaksasin veya ofloksasin kullanılır. Kronik epididimit için olası patojenlere ve özellikle Clamidyaya karşı etkili 4-6 haftalık antibiyotik denemesi uygun olabilir. Antiinflamatuvar ajanlar, analjezikler, skrotal destek ve sinir blokları ampirik tedavi için önerilmiştir. Kronik epididimitin zamanla sönecek kronik bir durum olduğuna inanılır ama bu yıllar hatta on yıllar alabilir. Epididimisin cerrahi olarak çıkarılması sadece tüm konservatif önlemlere rağmen hastalık devam ediyorsa hasta bu operasyon ile ilgili olarak ağrısının %50'sini dindireceğini kabul ediyorsa yapılabilir. Ancak daha iyi cerrahi sonuçlar post vazektomi ağrısı için yapılan epididimektomide bildirilmiştir.

Cinsel yolla bulaşan chlamydia ve N. gonore neden olduğu akut epididimit seftriakson (250 mg intramüsküler bir doz enjeksiyon) ve 10 gün boyunca günde iki kez oral 100 mg doksisisiklin ile tedavi edilir. Azitromisin, doksisisiklin tolere edemeyen hastalarda alternatif bir seçenek olabilir.

Enfeksiyöz orşitte tedavi genel olarak epididimit tedavisi gibidir. Kabakulağın neden olduğu orşiti tedavi etmek için mevcut spesifik antiviral ajanlar yoktur ve daha önceden bahsedilen destekleyici önlemler önemlidir. Etken belli değilse ampirik tedavi başlanır ve bunun için en uygun ajan florokinonlardır. Cerrahi tedavi torsiyondan şüphelenmedikçe nadiren endikedir. Spermatik kord blokajı bazen şiddetli ağrıyı azaltmak için gerekli olabilir. Abse oluşumu nadirdir ve görülürse açık veya perkütan drenaj gerekir.

Kronik orşitte destekleyici tedavi verilir. Anti inflamatuvar ajanlar, analjezikler, destek ve ısı terapilerive sinir blokları semptomları dindirmekte rol oynarlar. Yine epididimite olduğu gibi orşiektomi diğer tüm yöntemlerin etkili olmadığı vakaların yarısında başarılı olabileceği hastaya söyleyerek endike olabilir.

Kaynaklar

1. Tara Lee Frenkl, Jeannette M. Potts. Sexually Transmitted Infections. Campbell-Walsh Urology, 10th edition. Editors: Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Elsevier saunders, Philadelphia, 2012:402-416.
2. EAU Guidelines 2016 edition.
3. Uptodate series 2016. www.uptodate.com.
4. J. Curtis Nickel. Prostatitis and Related Conditions, Orchitis, and Epididymitis. Campbell-Walsh Urology, 10th edition. Editors: Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Elsevier saunders, Philadelphia, 2012:353-356.

Akut ve Kronik Prostatitler

91

Fikret ERDEMİR

Giriş

Prostatitler benign bir patoloji olmasına rağmen sık görülmesi ve yaşam kalitesini neredeyse diabetes mellitus ya da myokard infarktüsü kadar bozması nedeniyle önem teşkil etmektedirler. Yaklaşık 200 yıldır bilinmesine rağmen hastalığın asıl mekanizmasının ortaya konulamaması ve tam bir tedavinin olmaması diğer bir önemli konudur. Prostatitler 50 yaş altında en sık, 50 yaş üzerinde ise benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri ile birlikte üçüncü sıklıkta tanı konulan üriner sistem hastalığıdır. Sıklıkla 20-40 yaş aralığı ve 60 yaş üzeri olmak üzere iki dönemde yaşam biçimleri ve prostat büyümesi gibi çeşitli faktörlerin

etkisi ile pik yaptığı bildirilmektedir. Erkek olgularında yaşam boyu %35-50 arasında prostatite yakalanma riski bulunmaktadır. Prostatit görülme prevalansı %2.2-9.7 arasında değişmektedir. Bununla ilişkili olarak toplam 10600 olgunun incelendiği bir araştırmada prostatit prevalansı %8.2 olarak saptanmıştır. Otopsi serilerinde bile bilinen prostat hastalığı olmayanlarda %44 oranında prostatit saptandığı bildirilmektedir. Prostatit olguları, aile hekimleri, iç hastalıkları ya da ürologların hastalarının %11-16'sını oluşturabilmektedir. Genel olarak ateş ve üriner sistem yakınmalarının olduğu erkeklerde pyeleonefrit yokluğunda ağırlıklı olarak prostatit düşünülmelidir. Üroloji pratiğinde oldukça sık görülen prostatitlerle ilgili klinik çalış-

TABLO 1. Ulusal Sağlık Enstitüsü sınıflaması

Tıp 1	Prostatın akut enfeksiyonu
Tıp 2	Prostatın kronik bakteriyel enfeksiyonu
Tıp 3	Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS): Standart yöntemlerle prostat içinde üropatojen bir bakteri olmadan kronik ürogenital ağrı olması
Tıp 3A (İnflamatuvar)	Prostat masajı sonrası idrar sedimentinde, semende ya da prostat sekresyonunda belirgin lökosit (>10) bulunmasıdır.
Tıp 3B (non-inflamatuvar)	Prostat masajı sonrası prostat sekresyonu, sediment ya da semende önemsiz sayıda lökosit (<10) bulunmasıdır.
Tıp 4	Herhangi bir yakınması olmayanlarda infertilite ya da prostat kanseri araştırması için yapılan incelemelerde semende ya da prostatik histolojik örneklerde lökosit veya bakteri bulunmasıdır.

TABLO 1. Yeni Sınıflandırma

Sınıflama	1. Tüp	2. Tüp	3. Tüp	4. Tüp
Tipi 2	—	+/-	+	+
Tipi 3A	—	+/-	+	+
Tipi 3B	—	—	—	—

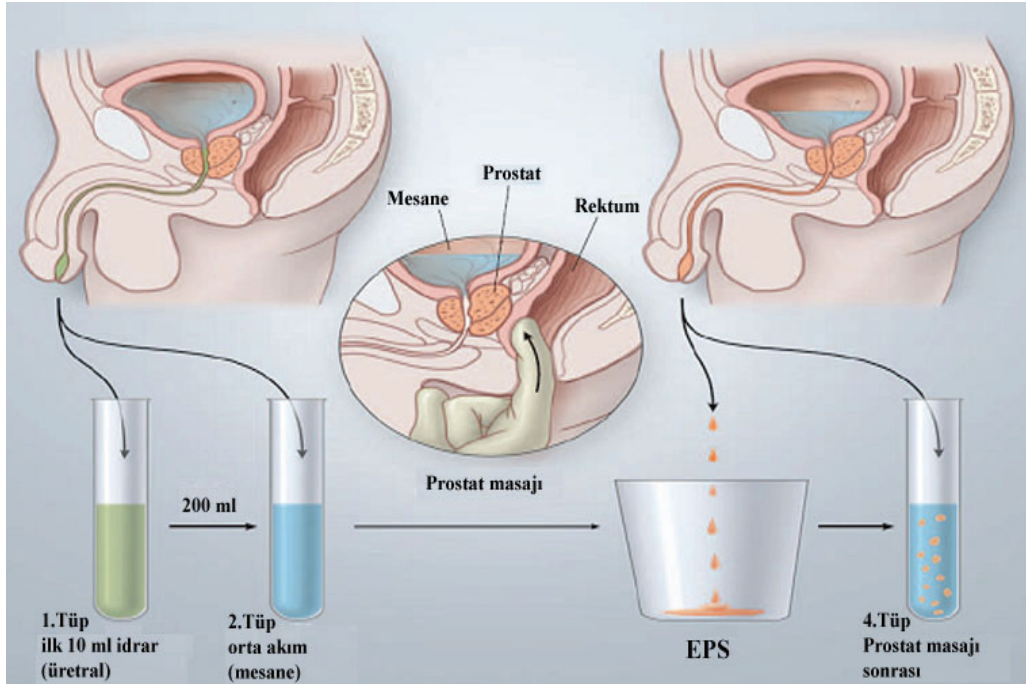
maların yanı sıra pek çok deneysel hayvan modeli oluşturularak çalışmalar yürütülmektedir.

Prostatitler, 1998 yılından beri halen değişmeden Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (NIH) 4 tüp testinin temel alındığı bir sınıflamaya göre değerlendirilmektedir (Tablo 1 ve tablo 2). Bu testte 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).

TABLO 3. İki tüp testinin sonuçlarının değerlendirilmesi.

	Örnek	Masaj öncesi	Masaj sonrası
Tüp 2	Lökosit	±	+
	Kültür	±	+
Tüp 3A	Lökosit	-	+
	Kültür	-	-
Tüp 3B	Lökosit	--	-
	Kültür	-	-

Yukarıda belirtilen prostatit sınıflamasına esas teşkil eden 4 tüp testinin klinik pratikte yapılma oranları %4'lere kadar düşebilmektedir. Nickel ve arkadaşları ise hekimlerin %70'inin 4 tüp testinin yararına inanmadıklarını bildirmişlerdir. Bu testin klinik pratikteki uygulama yetersizliği ve zorluklarından dolayı 1985 yılında Weidner ve Ebner isimli araştırmacılar tarafından tarafından 2 tüp testi ortaya konulmuş ve bu test 1997 yılında Nickel ta-



Şekil 1. Dört tüp testinin uygulanması.

rafından popülerize edilmiştir. 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 3). Japonya'da yapılan bir araştırmada 4 tüp testini hiç yapmam diyenlerin %78.1'inin 2 tüp testini yaptıkları bildirilmiştir.

Tip 1: Akut Bakteriyel Prostatit (%1-3)

Akut bakteriyel prostatit, prostat bezinde yaygın inflamasyon ile karakterize klasik bir enfeksiyon tablosudur. Bu patolojinin etiolojisinde üretral bütünüğün bozulmasına ya da üriner retansiyona neden olabilecek fimozis, transüretral cerrahi girişim, idrar yolu enfeksiyonu, akut epididimit, üretral kateterizasyon, üretra darlığı, üretranın anomalileri, immün yetmezlik, nörojenik mesane, dehidratasyon, spesifik kan grupları, anal cinsel ilişki ve kondom kateter uygulamaları gibi faktörler bulunmaktadır. Akut prostatitlerin çoğunun spontan olarak meydana geldiği bilinmesine rağmen son yıllarda farkındalık, radyolojik tetkikler ve tanı oranlarının artmasına bağlı olarak daha çok olguya üretral girişim ya da prostatla ilişkili transrektal biyopsi girişimi yapılmakta ve bu girişimlere bağlı olarak prostatit görülme sıklığıda spontan prostatit aleyhine artmıştır. Tahmin edilebileceği üzere bu girişimler daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu patolojilerde *E. coli* en sık görülen etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bütün bu etiolojik etkenlere karşın akut bakteriyel prostatitin %90'ının spontan olduğu ve toplum kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Yukarıda belirtilen etiolojik faktörlerin varlığında assendan üretral enfeksiyon ya da infekte idrarın prostata reflüsü patogeneze önemli rol oynamaktadır. İntraprostatik reflü prostat anatomisi düşünüldüğünde özellikle duktusların prostata yatay olarak açıldığı periferik zon civarında görülmekte olup bu durum radyolojik ve moleküler çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda belirli ajanlarla işaretli maddelerin prostata reflüye olduğu gösterilmiştir. Patogeneze hematojen yol ile enfeksiyonun prostata ulaşması ve lenfatikler aracılığı ile

rektumdan yayılması da önemli olabilmektedir. Akut prostatit için antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılmadığı dönemlerde en sık etken *N. Gonore* olarak bildirilirken antibiyotik kullanımından beri en önemli etiyojik etkenin gram (-) aerob olan *E. Coli* ajanı (%65-80) olduğu bildirilmektedir. İkinci sıklıkla ise %10-15 oranında görülen *P. aereginosa*, *serratia*, *klebsiella*, *proteus mirabilis* gibi ajanlar gelirken *entereokoklar* %5-10 oranı ile 3. sıklıkta görülmektedirler. 2014-2015 yılları arasında 105 BPH ya da prostatit olgusundan alınan idrar kültür örneklerinde yapılan incelemede %62.85 kültür pozitifliği saptanmıştır. Toplam 66 kültür pozitifliğinin %31.81'i *E. Coli*, %28. 78'i *Klebsiella Spp.*, %16.66'sı *S. aureus*, %10.60'ı *P. aereginosa* ve kalanlarında *Proteus spp*, *Enterococcus spp*, *Acinetobacter spp* ve *Citrobacter spp* olarak bildirilmiştir.

Anaerob ajanların prostatitlerdeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Benzer şekilde *stafilokok*, *klamidy*, *üreaplazma* ve *mikoplazma hominis* gibi ajanların hastalığın oluşumundaki rolleri tartışmalıdır. Sistemik granülomatöz enfeksiyonlarda veya immün yetmezliklerde *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida*, *Coccidioioides immitis*, gram pozitif bakteri (*cilt florası*), *Blastomyces dermatitis* veya *Histoplasma capsulatum* gibi nadir patojenler etken olabilmektedir. Granülomatöz prostatitler bu bölümün sonunda bahsedilmektedir. Ayrıca, coğrafik bölgelere bağlı olarak *Brusella* gibi patojenlere de rastlanabilmektedir. Güncel literatürlerde bakteriyel prostatitlerde *E. coli* %50-80, Enterobakteriler (*Klebsiella* ve *Proteus*) %10-30, *Enterok türleri* %5-10 ve nonfermente gram negatif basiller (*Pseudomonas türleri*) %<5 oranlarında bildirilmiştir. Gram pozitif mikroorganizmaların etiolojideki rolleri ile ilgili tartışmalar devam etse *Stafilokoklar* ve *streptokok türleri* patojenler olarak kabul edilmektedir. Akut prostatitlerde toplum kaynaklı olanlar nazokomiyal olanlardan 3 kat daha fazladır. Toplum kaynaklı olanlarda *E. coli* fazla iken nazokomiyal olanlarda *P. aeruginosa*, enterokoklar veya *S. aureus* daha sık bildirilmiştir.

Patogeneze mikroorganizmaların türlerinden başka mikroorganizmaların kendilerine ait yapıları olan p-fimbria ve tip 1 pililer gibi kısımlarda önemli etkenlerdir. Dahası patojenite ile ilgili "sfa/foc", "hly", "cnfl" ve "iron" genleri prostatit ile

yakından ilişkili bulunmuştur. Mikroorganizmalar p-fimbria ve tip 1 pilileri yardımı ile hücre membranlarına tutunduktan sonra prostat bezinin derinlerine yerleşip biyofilm oluşturarak antibiyotiklere daha dayanıklı hale gelmektedirler. *E. Coli* için virülen faktörler incelendiğinde hemolizin, nekrotizan faktör tip 1, papGIII geni, aerobaktin ve PapC prostatit izole yapılarında sistit ve pyelonefrit izole yapılarına göre daha fazla saptanmıştır.

Prostat kanseri farkındalığının artması ve prostat spesifik antijen (PSA) kullanımının yaygınlaşmasıyla TRUS biyopsi tüm dünyada giderek artan oranlarda yapılmakta ve bu işleme bağlı olarak antibiyotik profilaksisine rağmen %2 oranında akut bakteriyel prostatit olabilmektedir. Kanada'da yapılan retrospektif bir çalışmada 1996-2005 tarihleri arasında TRUS biyopsi geçiren 75190 olgunun incelenmesiyle bu nedenle hastanede yatan olguların (%1-4.1) %72'sinin enfeksiyon nedeniyle değerlendirildiği belirtilmektedir. Prostat biyopsisi kontrol grubuna göre 2.65 kat daha fazla enfeksiyon riski anlamına gelmektedir. TRUS biyopsi sonrası enfeksiyon oranları %3.5-4.2 arasında değişebilmektedir. TRUS biyopsi sonrası oluşan prostatitte en sık etken *E. coli* olup bu ajana karşı direnç giderek artmaktadır. Bununla ilişkili olarak bir çalışmada florokinolon direnci %22 olarak bildirilmiştir. TRUS biyopsi öncesi 6 aylık dönemde florokinolon kullanımı direnç gelişimi ile yakından ilişkili bulunmuştur. 2004-2013 yılları arasında akut prostatit nedeniyle hastaneye yatırılan ortalama yaşları 61.7 ± 12.9 yıl olan toplam 135 olgunun incelenmesiyle TRUS biyopsi sonrası akut prostatiti olan olguların spontan akut prostatiti olanlara göre daha ileri yaşta, daha yüksek prostat volümüne sahip, daha yüksek PSA seviyesi, daha yüksek ateş, sepsis ve dirençli mikroorganizmalara sahip oldukları saptanmıştır.

Akut bakteriyel prostatitte tüm parankimatöz organların enfeksiyonları gibi klasik enfeksiyon bulguları olan ani başlayan yüksek ateş, terleme, halsizlik, bulantı-kusma ile depolama ve boşaltım yakınmaları, perineal ya da suprapubik ağrı, artralji ve myalji, epididimit, sistit, bakteriyemi ve özellikle diabetes mellitus, immün yetmezliği olan hastalar ve maligniteli hastalarda septik şok görü-

lebilmektedir. Bazen ciddi hematüri de görülebilmektedir. Bu hastaların tıbbi öyküleri alınırken immün yetmezlik, yeni geçirilmiş üriner enfeksiyon ve ürolojik girişim varlığı sorgulanmalıdır. Parmakla rektal muayenede prostatta ısı artışı, ödem ve hassasiyet saptanmaktadır. Apse varsa fluktuasyon saptanır. Perineal ağrı ve anal sfinkter spazmı nedeniyle rektal tuşe zor olabilir. Akut bakteriyel prostatitte prostat masajının bakteriyemi ve inflamatuvar sitokinleri salgılaması riskleri nedeniyle Meares-Stamey 4-tüp testi kontrendikedir. Bu nedenle sadece orta idrar incelemesi ile idrar kültürü alınır. Eğer hastada sistemik semptomlar var ise kan kültürü de yapılmalıdır. İdrar incelemelerinde sıklıkla anlamlı sayıda lökosit, bakteri ve eritrosit saptanmaktadır. İdrar kültürü pozitif olarak tespit edilebilir. Bu arada tüm prostatitlerin sadece %10-15'inde kültürde üreme saptandığı unutulmamalıdır. Hastaların kan tetkiklerinde lökopeni ya da lökositoz görülebilir. Serum PSA seviyeleri ciddi düzeyde artmaktadır. Bununla birlikte serum PSA seviyelerindeki düşme klinik iyileşmenin göstergesi değildir. Akut bakteriyel prostatitlerde PSA en az %70 oranında yükselmektedir ve tedavi sonrası 2 aydan uzun süre yüksek kalmaktadır. Bu sayılan incelemeler rutin olarak yapılabilirken literatürde kılavuzlara girmese de laktat dehidrogenaz (LDH) ve imüoglobulinlerin mikroorganizmalara spesifik olarak artacağı, ejakülatta C3, seruloplazmin ve PMNL-elastaz'ında artacağı ve bu belirteçlerin tanı da kullanılabilceği belirtilmektedir. Tanı için transrektal ultrasonografi (TRUS) genellikle rutin olarak uygulanmamakta olup hastanın çok düşük olması veya antibiyotik tedavisine hızlı cevap alınamaması gibi şüpheli durumlarda prostat taşları ve apselerin gösterilebilmesi açısından önem taşımaktadır. Akut prostatit sonrası prostat apsesi %2.7-3 oranında görülmektedir. Akut prostatit sonrası prostat apsesi gelişme oranları %6'lara kadar çıkabilir. Prostatitli olgularda antibiyotik tedavisine cevap vermeyen olgularda apse daha sık görülür. Prostat apselerinde fluktuasyon %83.3'e kadar görülebilir. Akut bakteriyel prostatitte görülen apse formasyonunun oluşumunda manipülasyonların spontan apse oluşumundan daha fazla yer aldıkları belirtilmelidir. Bundan başka pelvik

bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi incelemeler ayırıcı tanı ile diğer üriner sistem patolojilerinin ortaya konulmasında önemli olmaktadır. Komplikasyonsuz akut bakteriyel prostatitin 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 akut bakteriyel prostatiti elimine eder. Ayırıcı tanıda başta BPH olmak üzere glob vezikale yapan diğer nedenler ve üst üriner sistemin enfeksiyonları akılda tutulmalıdır. 67Ga SPECT/CT tanı ve tedavide kullanılabilir.

Akut ve kronik bakteriyel prostatitlerde tedavide temel yaklaşım antibiyotik kullanımıdır. Buna göre birkaç dekattır hemen hemen hiç değimeyen bir yaklaşım olarak florokinolonlar, 3. kuşak sefalosporinler ve penisilinler gibi bakterisidal ajanlar ile birlikte, trimetoprim sülfametaksazol, aminoglikozidler ve tetrasiklinlerin prostat konsantrasyonlarının iyi olduğu bilinmektedir. Kural olarak akut bakteriyel prostatitte tedaviye kültür sonuçları çıkana kadar ampirik parenteral antibiyotik ile başlanır ve 24-48 saat sonunda klinik tablonun seyrine göre oral ilaçlar ile tedaviye 2-4 hafta devam edilir. Antibiyotik tedavisine genelde 2-4 gün içinde yanıt alınır. Hastanın ateşinin gözlenmediği 24-48 saatlik dönem sonrası, kan kültürü de negatif ise duyarlılık testlerinin sonucuna göre seçilen bir oral antibiyotik ile tedaviye geçilir. Tedavi süresi genelde 2-4 hafta 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 betalaktam antibiyotiklere göre prostata 3-4 kata daha fazla penetre olma özelliğine sahiptir. Tedaviye yanıt yoksa bir hafta içinde yeniden kültür alınabilir. Florokinolonlar di-

ğer antibiyotiklere göre prostatik dokuya daha iyi penetre olmaları ve enfeksiyon durumunda alkali ortamda daha iyi penetre olmaları nedeniyle ilk ajan olarak tercih edilmektedirler. Bu gruptaki ilaçlar gram (-) bakterilere çok etkili iken *P. Aeu-rogenosa* ve gram (+) bakterilere olan etkinliği değişkendir. Trimetoprim yerine cinsel aktif genç hastalarda *klamidy*a 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. Bu arada TRUS biyopsi sonrası prostatit olasılığı sözkonusu olduğu için bu olgularda işlem öncesi başlayıp sonrasında da devam etmek üzere florokinolonlar oldukça iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Prostatitler klinik olarak şiddetli ağrı ile karakterize olabilecekleri için analjezik verilmesi doğal olarak düşünülebilir. Ancak analjeziklerin konstipasyon ve üriner retansiyon riskini arttırabileceği daima göz önünde bulundurulurken tercih edilirken dikkatli olunmalıdır. Son yıllarda indiyum 111 lökosit ile işaretli sintigrafik incelemelerin prostatitlerde kür sağlanıp sağlanmadığını göstermede kullanılabileceği belirtilse de rutin klinik uygulamalar giremediği görülmektedir. Özellikle vital bulgularda bozukluk, ateş, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar, tedaviye yanıtız ağrı, immün yetmezlik, DM, böbrek yetmezliği olan veya ürosepsis şüphesi mevcut hastalar ile kötü sosyal durumdaki hastalar ya da üriner retansiyon ve anlamlı oranda rezidiüel idrar varsa hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler. Akut prostatiti olan olguların %10'unda üriner retansiyon gelişebilmektedir. Hastada üriner retansiyon sözkonusu ise küçük çaplı bir üretral kateter ile drenaj sağlanmalı ve rezidiüel idrar miktarı fazla ise kateter yerinde bırakılmalıdır. Bu arada unutulmaması gereken nokta, üretral kateterizasyon apse riskini arttırdığından glob durumunda daha çok suprapubik kateterizasyonun tercih edilmesi gerçeğidir. Retansiyon olmadan kateter yerleştirilmesi kronik bakteriyel prostatit riskini arttırılmaktadır. Bu durumda alfa blokör klinik kanıtları ve etkinliği son derece düşük olsa da önerilebilir. Tedaviye rağmen 48 saat içerisinde şikâyetlerde

gerileme olmaması üzerine yapılan pelvik BT ya da TRUS incelemelerinde prostat apsisi saptanırsa antibiyotik baskısı altında transüretral ya da perineal yol ile apse drene edilmelidir. Öte yandan sadece prostat apsisi değil seminal vezikül apsesininde akut prostatit sonrası olabileceği bilinmelidir. Apse tanısı için genel anestezi altında yapılan TRUS incelemesinde apse tespit edilirse eş zamanlı apse drenajı yapılabilir. Mikroapseler genelde uzun süreli antibiyotik kullanımı ile tedavi edilmekle beraber seri radyolojik görüntülemeler ile yakından takip edilmelidir. Apse olduğunda drenaj esas olsa da 1 cm'nin altındaki apselerde konservatif tedavi olabılırken büyük çaplı apselerde aspirasyon ve sürekli drenaj sağlanmalıdır. Bazı çalışmalarda tedavinin etkinliğinin prostata yönelik doppler incelemesiyle yapılabileceği belirtilmiştir. Akut bakteriyel prostatitin %13'ü nükseder ve uzun dönem antibiyotik kullanımı gerekebilir.

Tip 2: Kronik Bakteriyel Prostatit

Kronik bakteriyel prostatit insidansı yılda 1000 erkek olguda 1.26 olarak bildirilmiştir. Kesin bir değer olmamakla birlikte genel olarak akut bakteriyel prostatitlerin %10'unun kronik bakteriyel prostatite, kronik bakteriyel prostatitlerin ise %10'unun sonraki bölümlerde ayrıntıları ile açıklanacak olan tip 3 kronik prostatite (KPAS) dönüştüğü bildirilmektedir. Bir çalışmada değerlendirilen 437 olgunun %1.3'ünün kronik bakteriyel prostatite, %10.5'inin KPAS'a progresse olduğu belirtilmektedir. Kronik bakteriyel prostatit tüm prostatitlerin %2-5'inden sorumlu olup prostat bezi içerisine fokal olarak yerleşmiş aynı bakterilerin neden olduğu tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonudur. Aynı enfeksiyon ajanının olması ve en az 3 ay sürmesi önemli bir kriterdir. Prostatın kronik bakteriyel enfeksiyonunda alkol tüketimi gibi kötü yaşam tarzı alışkanlıkları, diabetes mellitus, işeme semptomları, daha önceki üriner manüplasyonlar, büyümüş prostat volümü, kateterizasyon öyküsü ve kısa antibiyotik süresi önemli faktörler olarak saptanmıştır. Akut bakteriyel prostatitte olduğu gibi en önemli etiyolojik etken gram negatif mikroorganizmalardır. Buna göre tüm hastalarda

E. Coli %80 oranında görülmektedir. İkinci sırada ise *Klebsiella*, *P. Aureginosa* ve *proteus* gibi ajanlar yer almaktadır. Kronik bakteriyel prostatitte gram (+) etkenler önemsiz iken *M. Tüberkülozis*, *C. Albicans*, *C. Immitis*, *B. Dermatitit* ve *H. Kapsulatum* gibi nadir saptanan ajanlar akut bakteriyel prostatitte olduğu gibi ancak immün yetmezlik gibi özel durumlarda ortaya çıkabilmektedirler. Yine akut bakteriyel prostatitte olduğu gibi kronik bakteriyel prostatitte de bu hastalığa neden olan etken mikroorganizmalarda hemolizin, nekrotizan faktör tip 1, pap GIII ve papC gibi ürovirülan faktör ve genomik yapıların sistit ve pyelonefrit etkenlerine göre prostatitlerde daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, prostatite yol açan *E. Coli*'lerin üriner trakta enfeksiyon yapan diğer etkenlerden daha fazla biyofilm oluşturduğu çalışmalarla gözlenmiştir. Biyofilm oluşmasının bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Semen veya prostatik sekresyon kültüründe *Corynebacterium seminale* gibi saprofit bakteriler üremekle beraber bu bakterilerin bazen prostatite neden olabildikleri de bildirilmiştir. Bakteriler haricinde kronik bakteriyel prostatitte diğer etiyolojik faktörler; çinko azlığı, büyük prostat taşları, intraprostatik reflü, genetik faktörler, otoimmün faktörler, vücut kitle indeksinin yüksek olması, seksüel aktivite, vazektomi ya da önceden geçirilmiş üriner enfeksiyon ve kolonoskopi olarak sıralanabilirler. Çinko ile ilişkili çok sayıda çalışmanın yapıldığı bu maddenin antibakteriyel etkinlikte ve lokal defans sisteminde önemli rolünün olduğu bildirilmektedir. Genç erkeklerdeki tekrarlayan üriner enfeksiyonların en sık nedeni olduğundan bir erkekte bir kez üriner enfeksiyon tekrarı olsa dahi bakteriyel prostatit yönünden araştırma yapılmalıdır. Kronik bakteriyel prostatitler yaşam kalitesini ciddi olarak bozabilmektedirler. Buna göre kronik bakteriyel prostatitli olgularda eş zamanlı psikosomatik bozukluk %28.2 ve nörotik bozukluklar ise %26.4 olarak saptanmıştır. Bu bozukluklar için verilen çoklu tedavilere rağmen psikosomatik bozuklukların %31.5'i ve nörotik bozuklukların %13.5'i tedaviye dirençli olarak kalmıştır. Tanıda en önemli faktör tekrarlayan prostatit öyküsü iken hastalar akut ataklar arasındaki dönemde normal

olarak görülmektedirler. Akut prostatitte olduğu gibi alt üriner sisteme ait depolama ve boşaltım yakınmaları, hematospermi, sırt ağrısı, skrotal ve perineal ağrı görülebilmektedir. Bununla birlikte akut bakteriyel prostatitlerde klasik olan sistemik infeksiyon bulguları ile ateş ve titreme genellikle bulunmamaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında ereksiyon veya ejakülasyon ile ilgili problemler ya da libido kaybı bulunur. Kronik bakteriyel prostatitin KP/KPAS'den klinik olarak ayırımı tam olarak yapılamamaktadır. Bu iki kategori arasında sadece Meares-Stamey lokalizasyon testi ile ayırım yapılabilir. Prostatite neden olan *E. coli* izolatlarının diğer üriner sistem infeksiyonlarına göre daha fazla biyofilm oluşturma eğiliminde olduğu belirtilmektedir. *C. Trachomatis* kronik infeksiyonlarda olabileceği bununla ilişkili olarak mukozal *C. Trachomatis* IgG'a'nın kontrollere göre %69'a varan oranlarda pozitif olabileceği belirtilmiştir. Geniş spektrumlu beta laktamaz suşları 3657 olgu içinde 33'ünde akut prostatit gelişen TRUS sonrası incelemenin yapıldığı bir çalışmada 16 ESBL pozitif hastada kinolon rezistansı saptanmıştır.

Tanı hikaye, fizik muayene, idrar analizi ve Meares-Stamey lokalizasyon testi ya da 2-tüp testi ile konulur. Fizik muayene çoğu zaman önemsizdir ve genellikle normal boyut ve kıvamdaki prostatı göstermesine rağmen bazen de prostat büyük ya da serttir. İdrar analizi genellikle normaldir. Seminal sıvıdaki sitrik asit yoğunluğu azalır. Meares-Stamey lokalizasyon testinde elde edilen tüm örneklerin mikroskopisi ve kültürü yapılır. Bakteriyel prostatit tanısı için ekstraprostatik sekresyon (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 tanıda oldukça önemli bir parametredir. Bu testleri yaparken kontaminasyon olabileceği akılda tutulmalı ve gerekirse test tekrarlanmalıdır. Akut sistitli ya da akut sistit şüphesi olan hastalarda mesane kaynaklı bakteriyüriyi eredike ederken prostata az penetre olan nitrofurantoin gibi bir antibiyotikle 1-3 gün tedavi sonrası test tekrarlanmalıdır. Kronik bakteriyel prostatit

prostat sekresyonunda varlığını sürdüren aynı mikroorganizma tarafından oluşturulan kronik veya sürekli alt üriner sistem enfeksiyon atakları ile karakterize bir hastalık olduğundan akut atak sırasında bakteriyüri saptanabilmesine rağmen ataklar arasındaki dönemde mikroorganizmaları saptamak mümkün olamamaktadır. Yeni mikroorganizmaların saptanmasındaki zorluk veya tanıda kullanılacak mikrobiyolojik testlerin yokluğu nedeniyle klasik metodlarla yapılan incelemelerde bazı mikroorganizmalar saptanamaz. Bu durumlarda direkt immünfloresans test gibi yöntemler ile bakteriyel antijenlerin saptanması, immünglobulin, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 gibi inflamatuvar sitokinlerin ölçülmesi/PCR (polimeraz zincir reaksiyonu), ENA (epitelyal nötrofil aktive edici faktör)-78 ölçülmesi veya LCR (ligaz zincir reaksiyonu) gibi mikroorganizmanın DNA'sını belirlemeye yönelik yöntemlerin kullanımı söz konusu olsa da bu yaklaşımların klinik pratikte yerlerinin olmadığını belirtmekte fayda bulunmaktadır. Kronik bakteriyel prostatit biyofilm oluşumu ile karakterizedir. Bu durum antibiyotiklerin etki etmesini azalttığı gibi kültür yapılmasını ya da üretiminide bozabilmektedir.

Genelde radyolojik görüntü spesifik olmadığından ve BPH ile karışabileceğinden görüntüleme yöntemlerine başvurmak çok ön planda düşünülmemelidir. Ataklar arasındaki dönemlerde görüntüleme yöntemlerinde prostat dokusuna ait belirgin bir patolojik görüntü bulunmaz iken ataklar sırasında akut bakteriyel prostatite benzer görüntüler oluşabilir. Bazen inflamasyon alanında zamanla gelişen distrofik kalsifikasyon ve fibrozis ile enfekte idrarın prostat duktuslarına reflüsünü yansıtması açısından daha spesifik bir görüntü oluşturan verumontanumun altındaki apikal periferik zon kalsifikasyonları izlenebilir. Pelvik USG ile işleme sonrası rezidüye bakılmalıdır. Kronik bakteriyel prostatitli hastalarda mutlaka komplike üriner enfeksiyon nedenleri araştırılarak kronik üriner enfeksiyona neden olan diğer patolojilerden ayırım yapılmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyonların varlığında ve tedavi sonrası süren hematürilerde sistoskopik inceleme yapılması gerekir. İdrar N-glycosylation profili prostatitlerde kullanılabilecek bir belirteçtir.

Tip 3. Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KPAS) (%90-95)

Prostatit türleri içerisinde %90-95 görülme oranıyla en sık grubu oluşturan KPAS, yaklaşık 100 yıldır tedavi ve etiyopatogenezinde yaşanan zorluklar ve belirsizlikler nedeniyle kompleks bir gruba oluşturmaktadır. KPAS gelişiminde tek bir faktörün değil, birden fazla etkenin rol oynadığı belirtilebilir. Çalışmalarda KPAS prevalansının %2.7-16 arasında değişebildiği anlaşılmaktadır. Çinde 2790 olgunun incelendiği bir çalışmada KPAS %12.4 oranında görülmüş olup sigara içimi ve sedanter yaşam risk faktörü olarak saptanmıştır.

KPAS görülme sıklığının yaş ile birlikte arttığı 35-50 yaş aralığında görülme riskinin 35 yaş öncesine göre yaklaşık 2-3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Hastalığın tanısının konulması için 6 aylık yakınmaların olması ve yılda bir ya da birkaç kez ataklarla seyretmesi önemlidir. KPAS'ta yer alan yakınmalar arasında ağrı ya da kas hassasiyeti yaşam kalitesini bozan en önemli yakınmalardır. Ağrı şikayeti ağırlıklı olarak skrotal ve perineal lokalizasyonlarda yer almaktadır. Ağrının kaynağı ya da lokalizasyonu hastalığın patogenezi ya da şiddeti ile ilişkili değildir. Çoğu hastada ejakülasyon sırasında veya ejakülasyondan hemen sonra olan ağrı önemli bir belirti olarak tanımlanmaktadır. Anderson ve arkadaşlarının çalışmalarında penis (%91.7) ve uyluk (%47.2) ağrının en sık lokalizasyonları olarak belirtilmiştir. Öte yandan 1563 olgunun incelendiği bir diğer çalışmada perineal ağrı %63, testiküler ağrı %58, pubik ağrı %42, penis ağrısı %32, ejakülasyon sırasında ağrı %45 ve işeme sırasında ağrısı ise %43 olarak bildirilmiştir. KPAS hastalarında görülen ağrının nedeni tam olarak bilinmese de doku basıncının yüksek olması, semende urat kristalleri, Nerve Growth Faktör, oksidatif stres, K⁺ kanal bozukluğu ve inflamasyona bağlı olarak artan mast hücrelerinin spinal nöronları PAR-2 (protease-activated receptor-2) reseptörleri aracılığı ile uyarması gibi faktörler öne sürülmüştür.

KPAS'ta sık idrar çıkma, idrar yaparken zorlanma, idrar yaparken yanma, basınç hissi, kesik kesik idrar yapma, idrar yaptıktan sonra rahatla-

yamama, damlama gibi depolama ve boşaltım şeklinde kendini gösteren alt üriner sistem yakınmaları, psikojenik sorunlar, erektil disfonksiyon ya da ejakülasyon bozuklukları ve rektal yakınmalar sözkonusu olabilir. Bu yakınmalar içerisinde ağırlı ejakülasyon ya da ejakülasyon sonrası ağrı olması tipiktir. Kronik prostatitli olguların %21.5 ile %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 bozukluğunun açıklanmasında, inflamasyonun duyuşal feedback mekanizmasını bozarak ejakulatuar refleksi artırması ve orgazm öncesi kontrolün kalkması ileri sürülmektedir. Kronik prostatitli hastalarda ejakülasyon bozukluğu oranı %20-77 arasında değişmektedir. Boşaltım semptomlarında, işeme ile ilişkisiz ya da işeme sonrası peniste künt ağrı olması ve rahatlayamama tipiktir. Klinik pratikte hastaların derin anamnezinde tenesmus ile gastrointestinal sistem semptomlarının olduğu anlaşılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon kadar hastanın prostatit benzeri yakınmalarla hekimlere başvurduğu bildirilmektedir. Hastalar ayrıntılı olarak sorgulanmadığında ya da hasta tarafından ayrıntılı olarak anlatılmadığında bir semptom kümesine yönelerek genel tablonun görülmesinden ziyade sadece BPH ya da üretral darlık, sadece üretrit, sadece rektal tümör, sadece cinsel işlev bozukluğu ya da nörolojik bir patoloji düşünülebilir. Yer yer bu olgularda yan ağrısı ve gastrointestinal semptomlarda tabloya eşlik ettiğinden farklı patolojiler üzerine yoğunlaşılabilir. KPAS'taki bütün bu yakınmalar tek bir hastalığın farklı yansımaları olarak ta ifade edilebilir. Bu anlamda araştırmacılar tarafından kar tanesi fenomeni (snowflake) bu durumu belirtmek için ortaya konulmuştur. Buna göre kar tanelerinin oldukça farklı çeşitte olsa da aslında aynı temel yapıdan oluşması gibi KPAS'ın da farklı yansımaları olsa da tek bir patolojinin yansıması olduğu düşünülmektedir. Kar tanesi hipotezi temelinde ilk olarak Shoskes tarafından fenotipik özellikler

TABLO 4. 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

kullanılarak UPOINTs sistemi geliştirilmiştir (Tablo 4). Bu sistemin geliştirilmesindeki amaç hastalığı daha iyi değerlendirerek uygun tedavilerin ortaya konulmasıdır. Bu sistemin uygulanabilirliği ve yararı çalışmalarda gösterilmiştir. Bundan başka UPOINTs sisteminin tedavi başarısını arttırmada önemli olduğu söylenebilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2008 ve 2013 yılları arasında toplam 839 olgu KPAS nedeniyle incelenmiş olup ortalama yaş 37.7 ± 7.4 yıl (21-65 yıl) olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada ortalama UPOINT alt skoru 2.87 ± 0.32 (1-6) olarak saptanmıştır. Bu olgularda alt grup dağılımları %63 üriner, %55 psikososyal, %45 organ spesifik, %34 infeksiyon, %34 sistemik ya da nörolojik %50'sinde ise iskelet kas hassasiyeti, olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada ED oranı %39.9 olarak bildirilmiştir. Yukarıda da belirtildiği üzere KPAS olarak bilinen tip III kronik prostatit gerek hastalar gerekse de hekimler için tanı ve tedavisinde yaşanan sorunlar ve zorluklar nedeniyle nispeten sıkıntılı bir hastalık grubu olarak kabul edilmektedir. Buna göre, 1916 yılında yayınlanan bir makalede de araştırmacılar, makale sonunda "maalesef bu hastalıktan kurtulmanın ve tedavisinin çok zor olduğunu" belirterek karamsarlıklarını ortaya koymaktadırlar. KPAS tanısının konulması için kılavuzlar başka bir lokal patolojinin gösterilmemesinin önemli olduğunu belirtmektedirler. Buna göre üretral ya da mesane tümörü, prostat kanseri, üretral darlık, aktif üriner infeksiyon ve taş gibi patolojilerin yokluğunda ortaya çıkan klasik semptom kümesi KPAS olarak adlandırılmaktadır. Geleneksel olarak prostat sekresyonlarında üreme olmaması temel kriterlerden biridir. KPAS'ta her ne kadar prostat sekresyonlarında üreme olmaması temel koşul

olsa da yeni dönemde araştırmacılar bu yaklaşımın doğru olmadığını iddia etmektedirler. Buna göre, geleneksel yöntemlerle bakılan klasik mikroorganizmaların ortaya konulamaması bu patolojide mikroorganizma olmadığı anlamına gelmektedir tezi ileri sürülmektedir. Bu tezi ileri süren araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda normal florada da olmadığı belirtilen *H. Piloni*, *C. Trachomatis* ve *T. Vaginalis* başta olmak üzere pek çok mikroorganizmanın farklı yöntemlerle saptandığını belirtmektedirler. Bu araştırmacılar aynı zamanda son dönemde yaptıkları çalışmalarda KPAS'ta mikroorganizmalara ait 16S rRNA'nın %65-88 oranlarında saptandığını bildirmişlerdir. Bundan başka prostatitli olgularda geçmiş hikayelerinde üriner sistem infeksiyonu öyküsü KPAS olmayanlara göre daha fazladır. Bu arada 16S RNA PCR tekniğine göre mikroorganizma elde etme sonuçlarının da çelişkili olduğunu belirtebiliriz. Bir çalışmada KP/KPAS hastalarında %10.1 oranında cinsel yolla geçen organizma saptanmıştır. HPV infeksiyonlarının intraprostatik inflamasyonun derecesi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.

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, transüretal cerrahi ya da katater uygulamalarının mikroorganizma yerleşmesinde etken olabileceği belirtilmiştir. Disfonksiyonel yüksek basınçlı işemenin etyopatogeneizde önemli olabileceği görülmektedir. Yüksek basınçlı disfonksiyonel işemeye ikincil olarak intraprostatik duktal reflü oluşur ve sonuçta mikroorganizmalar, antijenler, lökosit, spermatozoa, ürat metabolitleri ve kreatininin eşlik ettiği inflamatuvar reaksiyon oluşarak ağır reseptörleri ile patogeneze başlatılmış olur. 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. 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 oluştuğu yoksa inflamasyona bağlı olarak mı bu değişikliklerin geliştiği henüz açık değildir. 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. Yapılan çalışmalarda hastaların %5-53'ünde işeme disfonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. Perineal-pelvik nöral sistemde otonomik aşırı stimülasyon olmasının nöropatik ağrıya yol açabileceği belirtilmektedir. Yine nanobakterilerin prostatta taş oluşumuna bunda KPAS etiopatogenezinde rol alabileceği vurgulanmaktadır. Evans ve arkadaşlarının ortalama yaşları 38.7 yıl olan 131 olguyu inceledikleri çalışmalarında transrektal ultrasonografi incelenmesinde %16.2 oranında prostatik kalsifikasyon ve %9.4 oranında da prostat taşları saptanmıştır. 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 başlatmaktadırlar. 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 molekülleridir ve gerek proinflamatuvar, gerek inflamatuvar gerekse de onarım sürecinde yer alan çok sayıda alt başlıkla 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 periferel zondan başlayarak periüretal alana ulaşan inflamasyon sonrası glanüler atrofi, stromal fibrozis sözkonusu olabilmektedir. Prostatta 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. Burada sözkonusu olan mast hücreleri oldukça önemli olup bu hücreler vücutta yer alan dokularda kan damarları, sinirler ve dış çevre ile ilişkide olan yüzeylerde yer alan ve dış madde girişine karşı savunma hattında ilk yer alan hücreler olarak bilinmektedir. Mast hücrelerinin olmaması ağrının olmadığı inflamasyon anlamına gelmektedir. Sitokinler içerisinde yer alan antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un KPAS etiolojisinde ve ağrıda yer aldığı bilinmektedir. Mast hücrelerinden salınan NGF oldukça önemlidir. Oluşan inflamasyon doku hasarı ve NGF artışı ile seyretmektedir. Bu ajanın ağrı seviyesiyle korele olduğu gösterilmiştir. NGF'nin ratlarda termal ve mekanik uyarılar sonrası sensitiviteyi arttırdığı, hiperaljeziye neden olduğu ortaya konulmuştur. Aynı şekilde gönüllü insanlara enjekte edilmesinin de ağrı ile ilişkili sensitiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Prostat inflamasyonunun mesane ve prostatta proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-10 (interleukin-10), growth faktör NGF (nerve growth faktör) ve T-lenfosit belirteci FoxP3, CD4 ile CD8 artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca prostat inflamasyonunun mesane hipersensitivitesine yol açtığı saptanmıştır. Yakın zamanlarda interlökin 8, MCP-1, makrofaj inflamatuvar protein -1 α (MIP-1 α)'nın KPAS ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum HSP-9, CRP, TNF- α , IL-6 ve CD3 seviyelerinin kronik prostatitlerde yüksek olduğu gösterilmiştir. A β lifleri inhibitör, A δ -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 sözkonusudur ve bu hassasiyet bioteziometri 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 hücrenel nöronal tepkilerin aksine hiperleji olarak adlandırılan abartılı ağrı yanıtı oluşmakta ya da herhangi bir ağırlı uyaran olmadan ağrısız uyarılara karşıda prastotodini denilen durum oluşmaktadır. Santral sensitizasyon spinal seviyede cFos tarafından artırılmaktadır. Bundan başka, inhibitör nöronların kaybının sözkonusu olabileceği aberan eksitator sinaptik bağlantıların olabileceği belirtilmektedir. Bazı reseptörlerde yer alan nörotransmitterlerdeki fosforilasyon, sensitizasyonu değiştirerek aktivasyon eşik değerini düşürebilmektedir. İnflamasyona bağlı olarak ya da farklı nedenlerle kan spinal bariyerin bozulmasının spinal seviyedeki değişikliklerle ilgili olabileceği spinal seviyede mikrogliya genişlemesini bunun göstergesi olduğu kabul edilmektedir. CCL3, IL-1 β , Iba1 ve ERK1/2 gibi maddelerin artmasının nöron aktivasyon eşiğini düşürdüğü spinal seviyede P2X4R, BDNF artışı ve PAR2, cFos, Ca artışı olmasının moleküler düzeyde KPAS ile ilişkiyi açıklayabilecek nörotransmitterler olduğu kabul edilmektedir. Östradiol ile oluşturulan rat prostatit modelinde artan matriks metaloproteinazların (MMP-2 ve MMP-7'nin) lökosit infiltrasyonu, epitelyal atrofi ve doku hasarından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. İnterstisyel Cajal hücrelerinin etiyopatogeneizde rol alabileceği belirtilmektedir. Bu hücreler glandüler sekresyonun prostatta tranportunda rol almaktadırlar ve bu amaçla spontan elektriksel dalgayı meydana getirmektedirler. Nöroendokrin hücrelerde klasik

belirteçler kromogranin A ve nöron spesifik enolaz olarak bilinmektedir ve bunlar prostatta nöroregülasyonda önemlidirler. Bu yapıların prostatit modellerinde arttığı ve etiyojide önemli olduğu belirtiliyor.

Spinal korddan biraz daha üst merkezlerin KPAS ile olan ilişkisi incelendiğinde kortikal, bazal ganglion ve talamik bölgelerde, anterior singulat girusta fonksiyonel MR incelemelerinde kontrol grubuna göre farklılıklar olduğu saptanmıştır. Yine bu incelemelerde mikroyapısal ilişki ve bağlantıların kontrol grubundan farklı olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, gri madde beyaz madde oranlarında değişiklik 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 sözkonusu 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 ekstraprostatik sekresyon (EPS) normal olarak tespit edilmektedir. Sözkonusu pelvik hassasiyetin EPS ile ilişkisiz olduğunu da belirtmemiz gerekmektedir. Bu olgularda pelvik taban kaslarında kontraksiyon ya da relaksasyon açısından sorun olduğu anlaşılmaktadır. Öte yandan, yapılan çalışmalarda mesane tabanının kontrol grubuna göre daha hareketli olduğu anlaşılmıştır. 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 iskiokavernoz refleksin anormal oluşu ve anal sfinkter anomalisi olması ileri sürülmektedir. Bu bozukluktan hiperpolarizasyon ya da VAV proteinlerinin sorumlu olabileceği de belirtilmektedir. Prostat kaynaklı sitokinlerin özellikle IL-1 β 'nin kan beyin bariyerini geçerek beyinde ERK1/2 sinyallerini arttırarak KPAS etiyojisinde yer alabileceği belirtilmiştir.

Daha moleküler düzeye bakılacak olursak çinko ve sitratın enzimatik kataliz, sinyal redük-

siyonu, lokal immün yanıt, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve apoptozis, nöron aktivasyonu ve hücre sağkalımında önemli olan survivin ekspresyonunu hipoksi indükleyen faktör-1 aracılığıyla indirekt etkilediği, antimikrobiyal ve anti-inflamatuar süreçte yer aldığı bilinmektedir. Çinko yetersizliği ya da dengesizliğinin de lokal çevresel ortamı değiştirerek KPAS'a yol açabileceğine ait çalışmalar bulunmaktadır. 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. Yine obezitenin kendisi inflamatuvar bir süreç olup aynı inflamasyonun prostatta da kendini gösterdiği belirtilmektedir. Testosteronun nöroprotektif olduğu östrojenin ise inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Kastrasyon yapılan ratların ağırlı uyaranlara karşı kastre edilmeyenlere göre daha fazla ağrı kesiciye ihtiyaç duydukları, dişi ratlara androjen verilmesiyle ise ağrı kesiciye olan ihtiyaçlarının azaldığı gösterilmiştir. Bir çalışmada testosteron seviyesi <3.5 ng/mL olan 8336 olgu testosteron seviyesi 3.5 ve üzeri olan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Buna göre ilk ve ikinci grupta prostatit benzeri yakınmalar %27.4 ve %24 olarak saptanmıştır. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Testosteron verilmesi prostatta inflamatuvar değişiklikleri azaltabilmektedir.

Hem depresyon ve kaygının KPAS etiyojisinde yer aldığı hem de KPAS'ın kişilerin ruh sağlığını etkileyerek depresyon ve kaygıya yol açtığı bilinmektedir. Bundan başka KPAS ve depresyonu olan olgularda depresyon tedavisinin KPAS'ı olmayanlara göre daha zor olduğu ortaya konulmuştur. Buna göre psikojenik alt yapının ağrısı başlattığı, devam ettirdiği, ağrı algısını arttırdığı, ağrı inhibisyonunu bozduğu, KPAS ve depresyonu olan olgularda IL-10, sitokinler, oksidatif stres seviyelerinin arttığı, kortizolün yüksek olduğu ve bu durumun hücrel-hümorale immüniteye negatif olarak etki ettiği belirtilmektedir. Bu olgularda anksiyetenin

karıncalanma ve hissizlik şeklinde yakınmalara neden olması sempatik sistemde anomali olduğunu göstermektedir. Psikojenik nedenler incelenirken katastrofik kişilik ya da düşünce yapısının önemli olduğunu vurgulamamız gerekmektedir. Buna göre saplantılı olarak adlandırılan ve "bu hastalık geçmeyecek", "tedavisi yok" gibi karamsar ve kötümser düşüncelere sahip kişilerde tedavinin son derece zor olduğu anlaşılmaktadır. Katastrofi ağrının supresyonunu engelleyerek etki edebilmektedir. Bu olgularda UPOINT ile ağrı skorları daha fazla olabilmektedir. Son dönemlerde pek çok hastalıkta olduğu gibi KPAS etiyojisinde 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 iklim arasındaki ilişkidir. Özellikle Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gibi hav sıcaklığının nispeten soğuk olduğu ülkelerde yapılan çalışmalarda bu konu açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır. 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- α , IL-8 ve IL-10 seviyelerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır. Soğuk havanın alt üriner sistem semptomlarını arttırabileceği bildirilmiştir. Burada soğukun vazokonstrüksiyon ve iskemiye yol açarak sinir iletim hızı ile kas kontraktıl özelliklerini değiştirdiği bildirilmiştir. Kas kontraktilesindeki değişikliğe bağlı olarak ejakülasyon ve işeme ile ilgili yakınmaların olduğu ileri sürülmüştür. Mesanede hücrelerdeki K⁺ geçirgenliğinin değişmesinin ağrı ile ilişkili olduğu KPAS hastalarında da K⁺ geçirgenliği olabileceği belirtilmektedir. Bu olgularda %78-83 oranında saptanan pozitif K⁺ sitrat testinin kadınlarda interstisyel sistittekine benzer oranlarda olduğu belirtilmiştir. Hastalıkta semptomların yiyeceklerle ilişkili olabileceği %47.4 oranında alkol, acılı yemekler, çay ve kahve tüketimi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bir kontrollü çalışmada sedanter yaşam ile kafeinli içecek ve az sıvı alımının KPAS'ta ağrı şiddeti ile

ilişkili olduğu saptanmıştır. Yaşları 40-75 yıl arasında değişen toplam 51529 olgunun incelendiği bir araştırmada ise yaşam tarzı alışkanlıklarının KPAS ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Öte yandan, düşük eğitim seviyesi ve düşük gelir grubu ile genç yaşın semptom şiddeti ile korele olabileceği de bildirilmiştir. Toplam 4870 KPAS ve 4870 yaş eşleştirilmiş olguların karşılaştırılması sonrası ilk grupta %10.2 ve ikinci grupta ise %5.3 oranında iritabl barsak sendromu bulunmuştur. İrritabl barsak sendromu, aşırı aktif mesane, enürezis gibi patolojilerin santral sinir sistemi ve psikojenik alt yapı ile ilişkili olabileceği bir patoloji varlığının diğerini etkileyebileceği düşünülebilir. KPAS'ta da bu ruhsal alt yapının iritabl barsak sendromu ile bağlantılı olabileceği belirtilebilir.

Yukarıda sayılan faktörler içerisinde yer alan pelvik taban kaslarının fonksiyonları son derece önemlidir. Normal 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 kaslarının KPAS tanısı almayanlara göre daha az mobil olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Davis ve arkadaşları da KPAS'lı olgulardaki ultrasonografi ile yapılan incelemede saptanan anomalilerin ağrı, anksiyete ve cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Bununla ilişkili olarak, pelvik taban kasları terapisinin 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 aktiviteninde özellikle kanda inflamatuvar belirteçler olan CRP seviyelerini düşürüp antiinflamatuvar etki ile KPAS olasılığını azaltabileceği yine fiziksel aktivitenin endojen endorfin, dopamin ve serotoninergik 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 araştırmada ise progesteronu kortikosteron ve 17 hidroksiprogesteronu 11-deoksikortizole dönüştüren CYP21A2 enzimin aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Tanıda olguları ağırlı mesane sendromu ile karışabilirler. İşeme sonrası ağrının geçmesi ağırlı mesane sendromu için tipiktir. Bununla ilişkili şikayetlerin süresi, idrarda kanama olup olmadığı, taş düşürme öyküsü, yan ağrısı, yakın zamanda geçirilmiş aktif üriner enfeksiyon, geçirilmiş pelvik ve üriner sistem cerrahileri sorgulanmalıdır. Buna ilave olarak multipl skleroz, diabetes mellitus gibi sistemik ve metabolik hastalıklar ya da kronik ilaç kullanımı öyküsü araştırılmalıdır. Parmakla rektal muayenede prostat büyüklüğü ve rektal bölge patolojileri ortaya konulacaktır. Fizik muayenede testosteron yetmezliğini düşündürecek bulgular, testis atrofisi, lokal üriner patolojiler ve elbetteki bu hastalıkta sözkonusu olan myofasial ağırlı noktalar tespit edilmelidir. Klinik deneyim olarak bu olgularda inguinal kanal, femoral bölge ya da pubik alanlarda palpasyonla ağırlı alanların tespit edildiğini söyleyebiliriz. KPAS yakınması olan olguların yaklaşık üçte birinde ağrı pelvisin dışında da bulunmaktadır.

Laboratuvar incelemesi olarak tam idrar tekiki ve idrar kültürü aktif üriner enfeksiyonu ortaya çıkarmak için gerekmektedir. Özetle öykü, parmakla rektal muayene, fizik muayene, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü her hastaya kesinlikle yapılmalıdır. Tanı değerini arttırmak ve tedaviyi takip etmek ve ilave patolojileri ayırtetmek için dört tüp testi, toplam 9 sorudan oluşan KPAS semptom skoru, idrar akım hızı ve potmiksiyonel rezidü ve sitoloji yapılması ise önerilmektedir. Semptom skoru hastalığın şiddeti ile tedaviye yanıtın nispeten objektif bir göstergesi olarak faydalı olmaktadır. İdrar akım hızı olası bir darlık ya da BPH'ı öngörmede önemlidir. Yukarıda da bahsedildiği üzere etkin bir tedavi planı için UPOINTs sistemi kullanılarak semptomlar sınıflandırılmalıdır. Bunların haricinde nörolojik şüphe durumunda ya da başlangıç tedavilerine yanıt yoksa ürodinami, TRUS, üriner sistem ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi,

manyetik rezonans inceleme, serum PSA düzeyi, sistoskopi ve semen analizi gibi tetkikler isteğe bağlı olarak yapılabilir. Tanıda moleküler olarak tip 3A ve 3B ayırımı yapmak için prostatik sıvıda nitrik oksit (NO) bakılacağı bunun tip 3A'da daha yüksek olduğu bildirilmiştir. NO'nin düşük konsantrasyonlarının aksine yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik olduğu ve inflamasyonun göstergesi olduğu bilinmektedir. Tanıda her ne kadar seminal plazmada IL-8 bakılmasının önemli olduğu belirtilse de klinik pratikte rutin olarak yapılan incelemeler değildir. Benzer şekilde IL-6, CCL3, CCL4, CCL17, CCL22, 16s rRNA, semende IL- β 1b, Zn ve TNF- α gibi yapılarında bu olgularda seminal plazmada arttığı gösterilse de rutin pratikte bakılmamaktadırlar.

Her iki KPAS türü arasındaki klinik bulgular birbirinden ayırt edilemez. Buna göre bazı araştırmacılar tip 3A'da bazı araştırmacılar tip 3B'de semptomların daha fazla olduğunu iddia etmektedirler. Sınırlı sayıdaki Tc99 ile yapılan çalışmalarda prostat dokusunda artmış aktivite tutulumu olduğu bildirilmiş olsa da bu tekniğin daha çok standart tekniklerle tanı konulamamış hastalarda KPAS'ı ayırt etmek için önerilebileceği belirtilmektedir.

Bazı çalışmalarda kronik abakteriyel prostatitli olguların prostat sıvılarında immünglobülin A (IgA) ve immünglobülin G (IgG) düzeylerinin kontrol grubu olgulardan daha yüksek olduğu saptanırken bir çalışmada araştırmacılar 12 haftalık kinolon tedavisine antikor pozitif hastaların daha iyi cevap verdiklerini bildirmişlerdir. Bundan başka KPAS'lı hastaların ağrı eşiklerinin farklı olduğu yapılan nörofizyolojik tetkiklerde gösterilmiştir. Buna göre KPAS'lı olguların daha düşük sıcaklık seviyelerinde anlamlı düzeyde daha yüksek ağrı yoğunluğu ve daha yüksek vizüel analog ağrı skoruna sahip oldukları gösterilmiştir. Bu bulgular KPAS patofizyolojisinde ağrıya duyarlı nöral mekanizmaların rolünü ifade eder ve KPAS'unun tanısı değerlendirilmesinde termal duyu testlerinin kullanılabilirliğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu konuda daha ileri kontrollü çalışmalara gerek vardır. Ortalama platelet volümünün tanı ve etiyolojide önemli olabileceği belirtilmektedir.

KPAS olgularında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken durumlar pelvik ve genital organların ağrı ile seyreden sendromları olarak kabul edilebilir.

Kronik pelvik ağrı sendromu olan olguların ayırıcı tanısı

Mesane ilişkili

- Karsinoma in situ
- Interstisyel sistit
- Mesane çıkım obstrüksiyonu
- Mesanenin kolon karsinomu ya da divertikülit nedeni ile irritasyonu

Seminal vezikül bozuklukları

- Seminal vezikül taşları
- Seminal vezikül kistleri

Diğer

- Gizli inguinal herni, femoral herni
- Inguinal ligament enthesopathy
- Lumbosakral artropati
- Tekrarlayan genital herpes simpleks
- Üretral darlık
- İnterstisyel sistit
- Prostat kanseri
- Kronik epididimit
- Anorektal hastalıklar

Tip 4 Prostatit ilk olarak 1979'da tanımlanmıştır. BPH tedavisi sırasında, artmış PSA seviyeleri nedeni ile yapılan incelemelerde ya da prostat kanseri nedeni ile yapılan tedaviler sonrası histolojik kesitlerde kişide herhangi bir yakınma olmaksızın prostatit saptanması ya da ejakülatta infertilite nedeni ile yapılan incelemelerde lökosit ve/veya bakteri tespit edilmesidir. 1868 erkek olgunun değerlendirildiği bir çalışmada tip 4 prostatit %21.1 olarak saptanmış olup yaş artışı ile görülme sıklığının körele olduğu tespit edilmiştir.

Prostatitlerin semen paarmetreleri ve cinsel işlev bozuklukları ile olan ilişkili de oldukça sık çalışılmıştır. Çalışmalarda üriner sistemde darlık, oksidatif hasar, doğrudan spermeleri etkileme, prostatik sıvı içeriğini değiştirme, sitokinler ve

kemokinlerin salınımı, antisperm antikorlar (ASA) gibi mekanizmalara bağlı olarak prostatitlerin semen parametrelerini negatif olarak etkileyebileceği bildirilmektedir. Toplam 27 çalışmada 3241 katılımcının kronik bakteriyel prostatit (n=381, %11.75), kronik pelvik ağrı sendromu (n=1670, %51.53) ve kontrol grubu (n=1190, %36.72) olarak ayrılıp incelendiği bir metaanalizde KBP'in sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfoloji bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada kronik prostatitin seminal plazmada çinko konsantrasyonu azalması ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bunun haricinde seminal plazmada ASA konsantrasyonu kronik prostatitte anlamlı olarak artmıştır (3.26 kat). Prostat sıvısının sperm için gerekli olan temel maddeleri içererek enerji sağladığı ve sperm aktivitesinde yer aldığı bu hali ile prostat sıvısındaki değişikliklerin sperm parametrelerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Çinko doku yapısının normal fizyolojik işleyişi, prostat enzimleri için koenzim görevi yapma, sperm kromatininin stabilitesi, bakteri öldürülmesi, prostat epitelyal hücrelerinin büyüme ve apoptozisi gibi görevleri bulunmaktadır. Sitokin artışı sperm fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyebilmektedir. IL-8 proinflamatuvar kemokin olup IL-1b ve IL-6 ile uyumlu çalışarak inflamasyona katkıda bulunmaktadır. IL-8 seviyeleri kronik prostatitlerde artmıştır. IL-8 ve diğer sitokinlerin kronik prostatitlerde sperm parametrelerini olumsuz olarak etkileyebileceği belirtilmiştir. Toplam 6 çalışmada 721 olgunun 160 normal kontrol olgusu ile değerlendirilmesi sonrası kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde 3.26 kat daha fazla olmak üzere ASA pozitifliği saptanmıştır. Bir metaanalizde KBP'in sperm vitalite, motilite ve progresif motilitesi üzerine olumsuz olarak etki ettiği gösterilmiştir. Bundan başka toplam 999 KPAS olgusu ve 455 kontrol olgusunun incelendiği bir 12 çalışmalı bir çalışmada sperm konsantrasyon, progresif motil sperm ve morfolojik olarak normal spermlerin kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde bozulmuştur.

Sperm parametrelerine etkinin yanısıra prostatitlerin %70'lere varan oranlarda ejakülasyon ve ereksiyon bozukluklarına yol açabileceği bilin-

mektedir. UPOINT VE NIH semptom skoru şiddeti ED ile ilişkili bulunmuştur. Yaşları 20 ile 59 yıl arasında değişen kronik prostatitli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu oranı %49 olarak bildirilirken 146 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada bu oran %92 olarak bildirilmektedir. Kronik prostatitin neden olduğu hiperemi ve ödemin ereksiyon merkezini sürekli uyardığı ve etkisini bozabildiği bildirilmektedir. Sonuçta ihtiyaç anında ereksiyonun zor olabileceği belirtilmektedir. Bir metaanalizde KPAS'ın 3.02 kat ED riskini arttırdığı, IIEF skorunu ortalama 4.54 puan düşürdüğü gösterilmiştir. Ratlarda yapılan çalışmada serum CRP, TNF- α , IL-1 β , ve IL-6 seviyelerinin prostatit ouşturulan grupta kontrollerine göre anlamlı olarak arttığı buna karşın korpus kavernozumda eNOS ekspresyonları ve cGMP seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir. Bundan başka korpus kavernozumda superoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ile düzkas kollajen oranının azaldığı gösterilmiştir. Kronik prostatitli hastalarda ejakülasyon bozukluğunun açıklanmasında, inflamasyonun duyuşal feedback mekanizmasını bozarak ejakulatuvar refleksi artırması ve orgazm öncesi kontrolün kalkması ileri sürülmektedir. Kronik prostatitli hastalarda ejakülasyon bozukluğu oranı %20-77 arasında değişmektedir. Bundan başka prostatitler prostat kanserine yol açabilmektedirler. 1996-1997 yılları arasında başlanan incelemelerde takiplerde prostatitli ve prostatitli olmayan olgularda kanser oranları %5.2 ve %1.8 olarak saptanmıştır.

Boş zamanlarda yapılan fiziksel aktivitenin KPAS olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin KPAS ile olan ilişkisi tam olarak açık değildir. Michigan'da Afrikan-Amerikan popülasyonunda yapılan bir çalışmada yüksek yoğunluklu fiziksel aktivitede bulunan olgularda prostatit öyküsünün %70 daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 47 olgunun incelenmiş olması eksiklik olarak belirtilmektedir. 2007 yılında Giubilei ve arkadaşları yaşları 20-50 yıl arasında değişen 103 olguyu tedavilere yanıt vermemeleri sonrası değerlendirmişlerdir. Buna göre, aeobik egzersiz yapanların plasebo grubuna göre semptomlarda düzelmenin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Alexan-

der ve Trisell isimli araştırmacılar ise araba kullanma ile prostatitlerin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Rabon isimli araştırmacı ise motor kullanmaya da perineyi etkileyen aktivitelerin semptomları arttırdığını bildirmişlerdir. Fiziksel aktivitenin antiinflamatuvar özellikleri olduğu, nöroendokrin ve otonomik olarak semptomları azaltabileceği belirtilmektedir. Egzersizin metaanalizlerde dahil olmak üzere çalışmalarda santral sensitizasyonu azaltarak semptomlara düzelme anlamında pozitif katkı yaptığı belirtilmektedir.

Tip 3-Tedavi

KPAS'ın etiyolojisi ve patogenezi kadar tedavisi de oldukça karışık ve komplekstir. Antibiyotik tedavisi tip 3A'da düşünölmekte ve etkinliği %40-50 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte tip 3B ve 4'te belirgin bir antibiyotik konsensusu yoktur. Ancak, antibiyotik tedavisinin plaseboya göre tip 3 kronik prostatitlerde etkili olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır. Daha önce hiç antibiyotik tedavisi almayan kısa semptom süresine sahip hastalarda antibiyotik tedavisine yanıt %75 civarındadır. Bu durum antibiyotiklerin aynı zamanda antiinflamatuvar etkilerine de bağlanmıştır. KPAS tedavisinde antibiyotiklerin yeri hala ampirik yaklaşımlarla elde edilen sonuçlara bağlı olarak bildirilmektedir. Bu nedenle kanıta dayalı antibiyotik çalışmalarına ihtiyaç olduğu söylenebilir. Üç ayrı randomize klinik çalışmada (RKÇ) antibiyotik kullanımının klinik yarar üzerine etkisi incelemiştir. İki çalışmada anlamlı etki saptanmazken tetrasiklin kullanılan çalışmada anlamlı düzelme sağlanmıştır. Antibiyotik kullanımı ile ilgili metaanalizlerde de klinik olarak anlamlı ve anlamsız sonuçların alındığı anlaşılmaktadır. Antibiyotikler kategori III'te plasebo etkileri, kültürü yapılamayan mikroorganizmaların eradikasyonu ya da supresyonu ile antiinflamatuvar etkilerine dayanılarak verilmektedir. Toplam 2-4 hafta tedavi verilir. Çalışmalar tip 2, tip 3A ve tip 3B'de kültür, lökosit sayısı ve antikor düzeylerinin antibiyotik etkinliği ile korele olmadığını göstermiştir. Prostatitli olgulara sadece antibiyotik yazılma oranı %69 olarak belirtilmektedir. Prostatiti olmayan bireylere göre

flokinolon kullanım hızı 7 kat daha fazla olup bu durumun %30 oranında *E. Coli* direncine neden oldukları belirtilmektedir. Yine bununla ilişkili olarak yapılan çalışmalarda 4 tüp testinin antibiyotik verilip verilmeme kararını etkilemediği gösterilmiştir. Literatür incelendiğinde antibiyotik kullanımının hekimler arasında, ölkeler arasında ve öлке içinde bölgeler arasında farklılıklar gösterdiği ortaya konulmuştur.

Hollanda, ABD, Çin ve Almanya'da yapılan çalışmalarda ürologların %40 ile %64. 6'sının bu hastalığın bakteriyel olmayan nedenlerden kaynaklandığını düşündüklerini göstermiştir. Ayrıca çalışmalarda araştırmacıların %29 ile %56. 6'sının költürlere inanmadığı belirtilmektedir. Buna göre antibiyotiklerden ziyade alternatif tedavi modelleri gündeme gelmiştir. KPAS'ta α -blokörlerin etkinliği %33-57 arasında olup en az 12-14 hafta tedavi verilmelidir. Bu grup ilaçların özellikle tip 3B'de etkin olduğu bildirilmektedir. Prostatik epitelin ve mesane boynunun alfa adrenerjik reseptörlerden zengin olduğu bilinmektedir. Alfa blokörlerin verilmesi ile çıkım obstrüksiyonunun düzelebileceği, idrar akımının kolaylaşacağı ve dolayısı ile reflü olmayacağı düşünölebilir. Bu tedavi her ne kadar ağrı patolojisine indirekt etki gösterse de tamsulosin ile ilgili çalışmada tamsulosinin spinal korddaki α -1A ve α -1D adrenerjik reseptörleri antagonize ederek ağrıdan sorumlu Substans P'yi inhibe ettiği bildirilmektedir. Alfa blokörlerle yapılan çalışmalarda da antibiyotiklerde olduğu gibi standart olmayan sonuçların ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Buna göre, bazı çalışmalarda 3 ayın sonunda klinik yarar gösterilirken, özellikle 6 haftalık kullanımda anlamlı sonuçların elde edilemediği anlaşılmaktadır. Antibiyotikler ve alfa blokörler esasında ilk aşama tedavi yaklaşımlarında birinci derecede önerilmemektedirler. Daha önce hiç alfa blokör almayanlarda en az 3 ay olmak kaydıyla verilebilirler. Alfa blokörlerle ilgili yapılan toplam 7 RKÇ'nin 5'inde anlamlı sonuç alınırken 2 çalışmada klinik düzelmenin anlamlı olmadığını belirtmiştir. Küçük olgu sayısına sahip kanıt düzeyi yüksek olmayan çalışmalarda da benzer sonuçların elde edildiği anlaşılmaktadır. Bazı metaanalizlerde klinik semptomların giderilme-

sinde faydalı olduğu belirtilmektedir. Bundan başka, α -blokör ajanların antibiyotiklerle kombine edilmesinin faydalı olacağı düşünülerek yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilse de 2008 yılında yapılan Ulusal Androloji Kongresi'nde Roehrborn tarafından bu konu oldukça geniş olarak tartışılarak kombine tedavinin tek başına verilen tedaviye göre etkin olmadığı belirtilmiştir. Genel olarak değerlendirecek olursak daha önceden uzun süre antimikrobiyal ajan ve/veya α -blokör kullanmış; ancak fayda görmemiş hastalarda yeniden bu ajanların kullanılması önerilmemektedir. 2014-2016 yılları arasında yapılan araştırmalarda UPOINT sisteminde yer alan yakınmaların varlığına göre kombine tedavi verilmesinin yararlı olabileceği belirtilmektedir. Diğer tedavilerle kombine olarak NSAİ ve steroidler verilmesi özellikle dizüri, idrar yaparken zorlanma ve ağırlı ejakülasyonu azaltmaktadır. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve immünsupresif ajanların teorik olarak bu inflamatuvar parametreleri iyileştireceği ve bulguları düzelineceği kabul edilmektedir. Bununla birlikte, antiinflamatuvar ajanların monoterapi şeklinde kullanımı önerilmemektedir. Metil prednizolon ile yapılmış plasebo kontrollü çalışmalarda klinik etkinlik yüksek olarak gösterilmiş olmasına rağmen, yüksek yan etki potansiyeli nedeni ile geniş uygulama olanağı elde edilememiştir. Ancak, son yıllarda kortikosteroid ya da lökotrien inhibitörlerinin etkili olmadığı belirtilmektedir. NGF inhibitörü olan tanezumab teorik olarak faydalı olabileceği düşünülse de küçük olgu sayısına sahip çalışmada yararlı olmadığı gösterilmiştir. İnterstisyel sistit tedavisinde de kullanılan mukopolisakkarit yapıda olan ve bu özelliği nedeniyle üriner epiteli koruyan Pentosan sülfatın 300 mg oral, 16 hafta boyunca verilmesi ile %35-67 başarı elde edildiği bildirilmektedir. Literatürde en sık kernilton, kuarsetin ve saw palmetto (%67 başarı) gibi ajanlar olmak üzere 10'un üzerinde fitoterapötik ilaç ile ilgili çalışma bulunmaktadır. Temel etkileri 5- α -redüktaz aktivitesinin inhibe edilmesi, α -adrenerjik blokaj, antiinflamatuvar etki ve mesane kontraksiyonlarının inhibisyonudur. Bu ilaçların kullanım süresince etkin oldukları ilacın bira-

kılması ile yeniden bulguların ortaya çıktığı bildirilmektedir. Fitoterapötik ajanlarla ilgili olarak çalışmalarda plaseboya göre semptomların düzeldiği belirtilse de öneri düzeyi hale C aşamasındadır. İntraprostatik reflü sonrası pürin ve pirimidin metabolitlerinin artmasına bağlı inflamasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Dolayısı ile allopurinol verilmesi ile etkinlik sağlanacağı düşünülmektedir. Ancak çalışmalar incelendiğinde etkinliklerinin tartışmalı olduğu görülmektedir. Antiandrojenler epitelden başlayarak prostat bezinin büyümesini durdururlar. Teorik olarak epitel düzeyinde oluşan inflamasyonun durdurulabileceği düşünülmektedir. İşeme paternlerinde düzelmeye ve intraprostatik reflüde azalma bu tedavi sonucunda beklense de yapılan kontrollü çalışmalarda finasterid ve plasebo arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle bu ilaçlar monoterapiye önerilmemektedir. Finasterid kullanımını sadece ürodinamik ve endoskopik olarak alt üriner sistem obstrüksiyonu varlığı gösterilen olgular için önerilmektedir. Nöromadülatör tedavilerden pregabalinin kullanılmasıyla yalnızca ağrı skorlarında azalma olabileceği belirtilmiştir. Ancak kanıt düzeyi yüksek çalışmaların olmadığını da belirtmemiz gerekmektedir. 2013-2015 tarihleri arasında 119 olgunun incelenmesi sonrası gabapentinin ağrı skorlarında %50, pregabalinin ise %40 iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde verbenalin verilmesinin fare modelinde etkin olduğu gösterilmiştir. Ortalama yaşları 32. 7 \pm 4. 7 yıl olan 65 olgunun incelendiği bir araştırmada polen ekstresi ve vitamin verilmesinin KPAS'da proinflamatuvar sitokin olan IL8'i azaltarak etki ettiği gösterilmiştir. Polen ekstraktlarının inflamatuvar olmayan prostatitte semptomlarda anlamlı düzelmeye yaptığı ve cevap oranının %90'lara ulaştığı pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Kronik pelvik ağrı sendromu oluşturulan rat modelinde melittinin etkili olduğu gösterilmiştir. Melittin arı zehirinden elde edilen bir nörotoksindir. Rat modellerinde artrit oluşturulması sonrası verilmesiyle analjezik etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu etkiyi santral sinir sisteminde sinapslarda eksitasyonu inhibe ederek yaptığı belirtilmiştir. Bundan başka p38 ve NF- κ B'nin yaptığı gibi sinyal yollarını

suprese ederek etki gösterdiği belirtilmektedir. Prostatitlerde spinal korda GFAP ve prostatta ise COX-2 seviyeleri artmıştır. Mellitin bu iki yapının supresyonunu sağlayarak pozitif etki göstermiştir. Dialyzable Lökosit Ekstrakt (DLE)'in proinflatuar sitokinler olan TNF- α , IFN- γ , IL-6 ve IL-17'de azalma yaparak prostatitlerde olumlu etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Prostatta inflamasyonun fibroze yol açarak semptomları arttıracığı longidaz verilmesiyle bu semptomların azaltıldığı belirtilmiştir. Yakın zamanda literatürde farklı tedavi modellerinin kullanıldığı da görülmektedir. WSY-1075'in antiinflamatuvar, antioksidan olduğu kronik bakteriyel rat prostatit modelinde gösterilmiştir. Pentosifilin tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir. Bunlardan başka fizik tedavi, perineal ya da pelvik taban masajı ve myofasial tetik noktaların tedavisi, spesifik anatomik bölgelerin ısı tedavisi, fizyoterapi, iskemik kompresyon, germe, anestezi madde enjeksiyonu, akupunktur, üreto-anal stimülasyon, mepartrisin (plazma östrojen seviyelerini azaltarak etki gösterir), L-glutamin, ko-enzim 10, alfa-lipoik asit, ESWT, transrektal enzimatik girişim, eksternal radyofrekans hipertermi, fiziksel aktivite, botulinum toksini, düzenli egzersiz, vankomisin, α -adrenoseptör antagonisti naftopidil, tetrasiklin+etilendiamintet ratasetik asit, topikal kapsaisin, melatonin ve selenyum gibi antioksidanlar, çinko kullanımı, kombine tedaviler, gabapentin, elektronöral modülasyon ve relaksasyon egzersizleri ve biyofeedback tedavileri de bildirilmiştir. Fiziksel tedaviler (hipertermi, stimülasyon) KPAS etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülen pelvik taban kaslarının artmış tonusu azaltmaya yönelik olarak uygulanan tedavilerdir; ancak klinik etkinlikleri henüz net değildir. Bunlar içerisinde ESWT kullanılmasıyla NIH skorlarında anlamlı azalmalar sağlandığı belirtilmektedir. Tip 3b prostatit kategorisinde yer alan 27 olguya ESWT yapılmış olup 2 hafta boyunca 5 Hz 2000 puls olarak verilen tedavi sonrası (toplam 12000 mJ) bir aylık takiplerde ağrı indeksinin azaldığı yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmada toplam NIH skorunun 20.5'ten 18'e gerilediği saptanmıştır. Toplam 41 olgunun incelendiği bir araştırmada haftada bir ESWT tedavisinin veril-

diği olgularda KPAS skorlarında tüm parametrelerde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir.

Minimal invaziv tedaviler standart değildirler ve nadiren düşünülürler. Bunlar; balon dilatasyon, balon dilatasyon+prostat hipertermisi, TUNA (%60-71), neodimiyum:yttrium alüminyum-garnet lazer ve TUMT (%55-75) ve TUMT+alfa blokör tedavilerini kapsamaktadır. Prostata uygulanan ısı tedavisi, inflamatuvar sürecin doğal rezolüsyon süresini kısaltmakta, afferent sinirleri etkileyerek ağrıyı azaltmakta ve kültürü yapılamayan ya da gizli kalan bakterileri yok edebilmektedir. Endikasyon olmadığı durumda uygulanan cerrahinin KPAS'lı olgularda yakınmaların düzelmesinde önemli bir rolünün olmadığı gösterilmiştir. Cerrahi tedavi endikasyonları, yapılan tetkikler sırasında ortaya konulan mesane boynu yüksekliği veya üretra darlığı gibi ek alt üriner sistem patolojilerini içermektedir. Prostatitte işeme ve ağrı yakınmaları; işeme ve tekrarlayan kas spazmları sırasında oluşan psödodissinerji formlarına ikincil gelişebilmekte ve biyofeedback tedavi ile bu durumun düzeltilebileceği iddia edilmektedir. Vitamin D reseptör agonisti elokalsitol (BXL-628) ile ilgili olarak deneysel otoimmün prostatit modellerinde sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Proinflatuar sitokinleri inhibe ederek ve IL-10 seviyesini artırarak prostatit tedavisinde etkin olduğu bildirilmektedir. Prostatitlerde yukarıda belirtilen etken maddenin prostat hücrelerle lenfosit infiltrasyonunu engelleyerek etki ettiği gösterilmiştir.

Prostat masajı+antibiyotik tedavisinin başarısı %30-50 arasında bildirilmektedir. Kas gevşeticilerin tedaviye ilave edilmesinin etkinliği artıracağı ileri sürülmektedir. Bu konuda baklofen ve diazepam ile yapılmış çalışmalar olmakla birlikte, henüz klinik etkinliği değerlendirecek yeterli veri bulunmamaktadır. Pudendal sinir tuzaklanma tedavisi pudendal sinirin Alcock kanalı içinde sakrotüböröz ve sakrospinöz ligamanlar arasında sıkışmasına bağlı olarak KPAS'lu olgularda klinik bulgularının geliştiği düşüncesi ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Pudendal sinir bloğu veya nöroliz cerrahisi yapılabilir. KPAS etiolojisinde nöromusküler bir bozukluk olduğu düşünüldüğünden sakral manyetik stimülasyonun tedavide kullanılabileceği ve ağrı skorlarını azaltabileceği bildirilmiştir.

Botulinum toksin A verilmesinin 60 olguluk bir çalışmada ağrı skorunun 6. Ay sonunda %79.97 oranında azaldığı gösterilmiştir. Botulinum toksininin en kuvvetli biyolojik toksin olduğu bilinmektedir. Bu etkenin intraprostatik verilmesiyle dağınık apoptozis ve atriyeye yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda CGRP, substans P, glutamat ve adenosin trifosfatın inhibe edildiği bu yapılarında ağrı önlemede önemli mediatörler olduğu bilinmektedir. Bundan başka BoNT-A'nın polimorfonükleer hücrelerin birikimini ve COX-2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. OM-89 immünstimulan ajan olup 12 aylık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 30 farklı merkezden 185 olgu incelenmiştir. Bu tedavinin uzun dönemde etkili olduğu gösterilmiştir. Montelukast sisteinil lökotrener reseptör 1 antagonisti olup rat modelinde histolojik prostatiti inflamuar belirteçleri azaltarak etki gösterdiği belirtilmiştir.

Akupunktur ile ilişkili çalışmalar kronik pelvik ağrı sendromu için yapılmaktadır. Buna göre 2017 yılında Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan ve 77 olgunun uzun ve geleneksel akupunktur iğneleri ile tedavi edildiği bir çalışmada uzun iğne kullanan grupta NIH skorlarının anlamlı olarak diğer gruba kıyasla düzeldiği bildirilmiştir. 12 çalışmada 1203 olgunun incelenmesi ile elektroakupunktur tedavide etkin olduğu gösterilmiştir. Toplam 10 RKÇ'nin incelendiği bir başka araştırmada akupunkturun etkili olduğu prostat sekresyonunda IL-1β'yi azalttığı gösterilmiştir. Sadece RKÇ'ın incelendiği bir analizde 7 çalışmaya ait 471 olgu incelenmiştir. Buna göre akupunkturun levofloksasin, ibuprofen ve tamsulosin ve sham grubuna göre toplam NIH skoru açısından daha efektif olduğu gösterilmiştir. Akupunkturun alfa blokerlerden daha efektif olduğu bildirilmektedir. Günlük fosfodiesteraz tedavisinin de prostatit tedavisinde anlamlı etki yapabileceği bildirilmiştir. Buna göre 88 erkek olgunun KPAS tanısıyla incelendiği bir araştırmada mirodenafilin antibiyotik tedavisine eklenmesiyle daha etkin sonuçların alındığı gösterilmiştir.

KPAS tedavisinde geleneksel yaklaşım kombine tedavilerin monoterapiye üstün olmadığı ya da ilave bir yararının olmadığı şeklindedir. Bu konu-

da tek antibiyotik ya da tek alfa blokörler bunların kombinasyonu, tek antienflamatuvar, tek antibiyotik ya da bunların kombinasyonu gibi pek çok yaklaşım bildirilmiştir. Hatta tek tedavi üçlü tedavilerle kıyaslanmış ancak sonuç alınmadığı belirtilmiştir. Ancak son dönemlerde alfa blokör ve antibiyotik kombinasyonunun faydalı olabileceği belirtilmektedir. Doksazosinin sertralin ile kombine edilmesinin te başına doksazosin grubuna göre ağrıyı azaltmada daha etkin olduğu gösterilmiştir. Metaanalizlerden çıkan sonuçlar monoterapilerin uygulanmaması yönündedir. Alfa blokör ve antibiyotik kombinasyonu decent tedavi edici etkidir. UPOINT'e göre tedavi yapıldığında %84 başarı elde edilebilmektedir.

Prostatitlerde hastalığın şiddetinin tanımlanması, progresyonu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde semptom skor araçları kullanılır. Bununla ilgili olarak 1930'dan günümüze yaklaşık 8 adet skora sisteminin kullanıldığı görülmektedir. En sonunda "Ulusal Sağlık Enstitüsü" tarafından bir skora sistemi getirilmiştir. Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geliştirilen ve dokuz sorudan oluşan bu testte ilk dört soru "ağrı", 5. ve 6. sorular "idrar yapma", 7. ve 8. sorular "semptomların yoğunluğu" ve 9. soru ise "yaşam kalitesi" ile ilgilidir. Çalışmalarda semptom şiddetini artıran faktörlerin düşük yaş, düşük sosyoekonomik düzey, diyet (alkol, baharat, kafein), çok tedavi sayısı, çevresel faktörler, kış mevsimi, IL-1, TNF, IL-1ra, IL-6, 8, 10, ağrının şiddeti, düşük eğitim ve depresyon, ejakülasyon sonrası ağrının olması olduğu, semptom şiddetini azaltan faktörlerin tek ve eşinden ayrılarak boşanmış yaşayanlar, romatolojik hastalar olduğu bildirilirken meslek, lökosit ve bakteri sayısının semptom şiddeti ile ilişkili olmadığı anlaşılmıştır. NIH-KPSI semptomların ciddiyetini değerlendirmekle birlikte, KP/KPAS olgularını diğer ürolojik sorunlardan ayırt etmede yetersizdir. Bu sorgulama formunda toplam 10 puan ve üzeri anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Yukarıda belirtilen prostatit türlerinden hariç non-spesifik, spesifik, iyatrojenik ve allerjik olmak üzere 4 gruba ayrılarak incelenen ve tüm prostatitlerin %1-3'ünden azını oluşturan granüloamatöz prostatitlerde bulunmaktadır. Granüloamatöz

prostatit ilk kez 1943 yılında Tanner ve McDonald tarafından tanımlanmıştır. Bu tür prostatitler fizik muayenede sert prostat, nodül ile yükselmiş serum PSA düzeyleri ile kendilerini gösterirler. Tanı genellikle prostatektomi spesimenlerinin ya da prostat biyopsi materyallerinin incelenmesi ile konulmaktadır. Granülatöz prostatit tanısı ile değerlendirilen olguların yaklaşık %1-14'üne yakınında eş zamanlı prostat kanseri olabilmektedir. Toplam 1181 olgunun incelendiği bir çalışmada granülatöz prostatit oranı %1. 86 (n=22) olarak saptanmıştır. Bu olguların 10'u nonspesifik, 5'i tüberküloz prostatit, 3'ü TURP sonrası prostatit, 2'si alerjik ve 2'si ise ksantogranülatöz prostatit olarak saptanmıştır. Hastaların yaşları 41-75 yıl arasında bildirilmiştir. Tüberküloz prostatitte prostat kanserine benzer muayene bulguları bulunmaktadır. Granülatöz prostatitlerin etiolojisinde mesane tümörü nedeniyle uygulanan intravezikal BCG tedavisi, prostat biyopsisi, prostat cerrahisi öyküsü ile spesifik ya da non-spesifik nedenlere bağlı oluşan üriner infeksiyonlar yer almaktadır. Patogenezde inflamasyona ve prostat kanallarının obstrüksiyonuna ikincil gelişen prostat sekresyonunun ektravazasyonunun önemli olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik olarak granülatöz yapıya uygun doku nekrozu, epiteloid histiyositler, multinükleer dev hücreler, lenfositler ve plazmositler bulunmaktadır. Olguların çoğu 50 yaş üzerinde olup yakınmalar dizüri, sık idrar çıkma, hematüri ve üriner retansiyon şeklinde olabilmektedir. Bu olgularda serum PSA yükselmeleri aralıklı olabilmektedir. Tedavide spesifik ve spesifik olmayan yaklaşımlar bulunmaktadır. Buna göre etken ajana göre antibiyotik kullanımı, antiinflamatuvar ajanlar, sıcak oturma banyoları ve üriner antiseptikler kullanılabilir. Ancak etken tüberküloz prostatit olduğunda 6 ay süreyle 4'lü antitüberküloz ajanlar verilebilmektedir. Bu durumda direnç varsa antitüberküloz tedavi altında 4-6 hafta geçtikten sonra prostatektomi düşünülebilir. Etken kriptokoklar ya da koksidiyomikozis olduğunda antifungal ajanlar en az bir ay süresince önerilirken ksantogranülatöz prostatitte TUR-P, sarkoidozis etken olduğunda da kortikosteroid verilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N. "Prostatitlerin Patofizyolojisi, Tanısı, Tedavisi ve Değerlendirilmesindeki Yenilikler," *Üroloji Bülteni*. 2007;18(4):147-55.
2. Erdemir F. Prostatitler. *Türk Üroloji Derneği. Tıpta uzmanlık öğrencileri sınava hazırlık kursu/2009*. Ankara. 22-24 Ekim 2009. Ders Notları Kitabı. 2009:85-113.
3. Erdemir F. Prostatitler. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları. 8. Üroloji yeterlilik sınavına hazırlık kursu. 6-10 Haziran 2012*. Ankara. Ders Notları Kitabı. 77-95.
4. Erdemir F. Prostatitler. Ders notları kitabı. *Türk Üroloji Derneği. Tıpta Uzmanlık Öğrencileri Sınava Hazırlık Kursu*. Ankara. 2009; 85-113.
5. Grabe M, Bishop MC. *EAU Kılavuzları*. 2008;79-85.
6. Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N, Celep M, Yaşar A, Erkorkmaz Ü. "Kronik Pelvik Ağrı Sendromlu Hastalarda (Tip 3 Kronik Prostatit) Erektile Disfonksiyon ve Ejakülasyon Bozukluğunun Karşılaştırılması," *Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;1(1):19-22.
7. Erdemir F. Prostatitlerin Cinsel İşlev Bozuklukları ile Olan İlişkileri, " *Androloji Bülteni*.
8. Erdemir F. Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda Etiyoloji ve tanı. *Endoüroloji Bülteni*. 2016;9:1-9.
9. Erdemir F, Kilciler M. Prostatitler ve erkek infertilitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Androloji Bülteni*. 2007;42-45.
10. Çelikel FÇ, Erdemir F, Celep AM, Cumurcu BE, Parlaktaş BS, Erkorkmaz Ü. Kronik Pelvik Ağrı Sendromunda Psikiyatrik Değerlendirme. *Türkiye'de Psikiyatri*, 2008;10(1):23-28.
11. Başar M. Kronik pelvik ağrı sendromu. Prostatin benign hastalıkları. Editörler; Kadioğlu A, Aşçı R, Semerci B, Orhan İ, Çayan S, Yaman Ö, Usta MF. *Istanbul Medikal Yayıncılık*. S: 183-196, 2009.
12. Çakan M. Bakteriyele prostatitler. Prostatin benign hastalıkları. Editörler; Kadioğlu A, Aşçı R, Semerci B, Orhan İ, Çayan S, Yaman Ö, Usta MF. *Istanbul Medikal Yayıncılık*. S: 175-181, 2009.
13. Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, Anderson P, Patrick A, Mahoney J, Buckley R, Corcos J, Hosking D. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology*. 1998;52:797-802.
14. Ku JH, Paick JS, Kim SW. Factors influencing practices for chronic prostatitis: a nationwide survey of urologists in South Korea. *Int J Urol*. 2005;12:976-83.
15. Fibbi B, Penna G, Morelli A, Adorini L, Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl*. 2009.
16. Nickel JC. Prostatitler ve ilişkili durumlar. *Campbell Üroloji (Partin K, Peters N, ed), (Anafarta MK, Yaman MÖ çeviri ed)*. Ankara, Güneş Kitabevi, 603, 2006.
17. Şen İ, Alkibay T. Prostatitler: Tanım, sınıflama ve etiyo-loji. *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 1: 1, 2005.
18. Krieger JN, Weidner W. Prostatitis: ancient history and new horizons. *World J Urol*. 2003;21:5.
19. Meares EM, Stamey TA. The Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*. 1968;5:492.
20. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol*. 1978;120:266.

21. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282:236.
22. Schaeffer AJ, Wu SC, Tennenberg AM, Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol*. 2005;174:161.
23. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia*. 2003;35:160.
24. Zvara P, Folsom JB, Plante MK. Minimally invasive therapies for prostatitis. *Curr Urol Rep*. 2004;5:320.
25. Li HJ, Xu P, Liu JS et al. Prevalence of chronic prostatitis and its effects on male infertility. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004;84:369.
26. Chang SG, Kim CS, Jeon SH et al. Is chronic inflammatory change in the prostate the major cause of rising serum prostate-specific antigen in patients with clinical suspicion of prostate cancer? *Int J Urol*. 2006;13:122.
27. Yaman O, Gögüş C, Tulunay O et al. Increased prostate-specific antigen in subclinical prostatitis: the role of aggressiveness and extension of inflammation. *Urol Int*. 2003;71:160.
28. Zimmermann R, Cumpanas A, Miclea F, Janetschek G. Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndrome in Males: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Eur Urol*. 2009 Mar 25.
29. Fowler JE. Antimicrobial therapy for bacterial and non-bacterial prostatitis. *Urology*. 2002;60:24.
30. Yamamoto M, Hibi H, Satoshi K, Miyake K. Chronic bacterial prostatitis treated with intraprostatic injection of antibiotics. *Scand J Urol Nephrol*. 1996;30:199.
31. Shoskes DA, Zeitlin SI. Use of prostatic massage in combination with antibiotics in the treatment of chronic prostatitis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1999;2:159.
32. Ateya A, Fayez A, Hani R. Evaluation of prostatic massage in treatment of chronic prostatitis. *Urol*. 2006;67:674.
33. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia*. 2003;35:160.
34. Propert KJ, McNaughton-Collins M, Leiby BE. A prospective study of symptoms and quality of life in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort study. *J Urol*. 2006;175:619.
35. Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. *Int J Androl*. 2005;28:317.
36. Luzzi GA. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain in men: aetiology, diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:253.
37. Anderson RU. Management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am*. 2002;29:235.
38. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2002;167:753.
39. Khadra A, Fletcher P, Luzzi G et al. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int*. 2006;97:1043.
40. Liang CZ, Guo QK, Hao ZY et al. K channel expression in prostate epithelium and its implications in men with chronic prostatitis. *BJU Int*. 2006;97:190.
41. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology*. 2003;62:976.
42. Hosseini A, Herulf M, Ehren I. Measurement of nitric oxide may differentiate between inflammatory and non-inflammatory prostatitis. *Scand J Urol Nephrol*. 40: 125, 2006.
43. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ et al. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2002;59:603.
44. Lou JG, Dong J, Zheng YC et al. Increased oxidative stress and damage in patients with chronic bacterial prostatitis. *Biomed Environ Sci*. 2006;19:481.
45. 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;37:1863.
46. Mazzoli S, Cai T, Rupealta V et al. Interleukin 8 and anti-chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with C. trachomatis prostatic infection. *Eur Urol*. 2007;51:1385.
47. Motrich RD, Maccioni M, Molina R et al. Presence of INFgamma-secreting lymphocytes specific to prostate antigens in a group of chronic prostatitis patients. *Clin Immunol*. 2005;116:149.
48. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, Propert KJ. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol*. 2002;168:1048.
49. Lu M, Zhao ST, Wang SM et al. Alpha-blockers and bioflavonoids in men with chronic nonbacterial prostatitis (NIH-IIIa): a prospective, placebo-controlled trial. . 2004;25:169.
50. Shen B, Jin X, Cai S et al. Effect and mechanism of alpha1-adrenoceptor blocker combined with antibiotics for chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10:518.
51. Nickel JC. Alpha-blockers for treatment of the prostatitis syndromes. *Rev Urol*. 2005;7:18.
52. Yang G, Wei Q, Li H et al. The effect of alpha-adrenergic antagonists in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Androl*. 2006;27:847.
53. Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-blockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. *J Urol*. 2007;177:25.
54. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol*. 2004;171:1594.
55. Nickel JC, Forrester JB, Tomera K, Hernandez-Graulau J, Moon TD. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol*. 2005;173:1252.
56. Shoskes DA, Manickam K. Herbal and complementary medicine in chronic prostatitis. *World J Urol*. 2003;21:109.

57. Lee YS, Han CH, Kang SH, Lee SJ. Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Urol.* 2005;12:383.
58. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004;171:284.
59. McNaughton-Collins M, Wilt T. Allopurinol for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;2:1041.
60. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE et al. Role of mepartiricin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective placebo-controlled trial. *Urology.* 2004;63:13.
61. Deng C, Zheng B, She S. Clinical study of zinc for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2004;10:368.
62. Nickel JC, Downey J, Pontari MA et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). *BJU Int.* 2004;93:991.
63. Chen WM, Yang CR, Ou YC et al. Combination regimen in the treatment of chronic prostatitis. *Arch Androl.* 2006;52:117.
64. De Rose AF, Gallo F, Giglio M, Carmignani G. Role of mepartricin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective placebo-controlled trial. *Urology.* 2004;63:13.
65. Ye ZQ, Cai D, Lan RZ et al. Biofeedback therapy for chronic pelvic pain syndrome. *Asian J Androl.* 2003;5:155.
66. Chuang YC, Chancellor MB. The application of botulinum toxin in the prostate. *J Urol.* 2006;176:2375.
67. Turini D, Beneforti P, Spinelli M et al. Heat/burning sensation induced by topical application of capsaicin on perineal cutaneous area: new approach in diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *Urology.* 2006;67:910.
68. Chen RC, Nickel JC. Acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2004;5:305.
69. John H, Ruedi C, Kotting S et al. A new high frequency electrostimulation device to treat chronic prostatitis. *J Urol.* 2003;170:1275.
70. Zvara P, Folsom JB, Plante MK. Minimally invasive therapies for prostatitis. *Curr Urol Rep.* 2004;5:320.
71. Chiang PH, Chiang CP. Therapeutic effect of transurethral needle ablation in non-bacterial prostatitis: chronic pelvic pain syndrome type IIIa. *Int J Urol.* 2004;11:97.
72. Penna G, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol.* 2006;177:8504.
73. Geramoutos I, Gyftopoulos K, Perimenis P et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol.* 2004;45:333.
74. Motrich RD, Olmedo JJ, Molina R et al. Uric acid crystals in the semen of a patient with symptoms of chronic prostatitis. *Fertil Steril.* 2006;85:751.
75. Clemens JQ, Brown SO, Kozloff L, Calhoun EA. Predictors of symptom severity in patients with chronic prostatitis and interstitial cystitis. *J Urol.* 2006;175:963.
76. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol.* 2016;69(2):286-97.
77. Leippold T, Strebel RT, Huwyler M, John HA, Hauri D, Schmid DM. Sacral magnetic stimulation in non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2005;95(6):838-41.
78. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, Thakkinstian. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(1):78-86.
79. Thakkinstian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC. α -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.
80. Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:581-9.
81. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2003;169:592-6.
82. Chen Y, Wu X, Liu J, Tang W, Zhao T, Zhang J. Effects of a 6-month course of tamsulosin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized trial. *World J Urol.* 2011;29:381-5.
83. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol.* 2004;171:1594-7.
84. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helstrom PJ. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled, pilot study. *Urology.* 2003;62:425-9.
85. Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2008;359(2):663-73.
86. Nickel C, Atkinson G, Krieger J, Mills J, Pontari M, Shoskes D, Crook T. Preliminary assessment of safety and efficacy in a proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Urology* 2012;80:1105-10.
87. Yang G, Wei Q, Li H, Yang Y, Zhang S, Dong Q. The effect of alpha-adrenergic antagonists in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Androl.* 2006;27(6):847-52.
88. Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluoçak N. "Prostatitlerin Patofizyolojisi, Tanısı, Tedavisi ve Değerlendirilmesindeki Yenilikler. *Üroloji Bülteni.* 2007;18(4):147-55.
89. Forrest JB, Nickel JC, Moldwin RM. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male interstitial cystitis: enigmas and opportunities. *Urology.* 2007;69(4 Suppl):60-3.
90. McNaughton Collins M, Pontari MA, O'Leary MP, Calhoun EA, Santanna J, Landis JR, et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: The Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med.* 2001;16:656-62.

91. Krieger JN, Nyberg L, Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;282:236-7.
92. Cheah PY, Liong HL, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, Yap HW, Krieger JN. Chronic prostatitis: symptom survey with follow-up clinical evaluation. *Urology*. 2003;61:60-64.
93. 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.
94. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttrop MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol*. 2013;189(1):141-5.
95. Konkle KS, Clemens JQ. New paradigms in understanding chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep*. 2011;12(4):278-83.
96. 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.
97. 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
98. Kunishima Y, Matsukawa M, Takahashi S. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index for Japanese men. *Urology*. 2002;60:74-77
99. Tan JK, Png DJ, Liew LC, Li MK, Wong ML. Prevalence of prostatitis-like symptoms in Singapore: a population-based study. *Singapore Med J*. 2002; 43:189-93.
100. 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.
101. Krieger JN, Riley DE, Cheah PY, Liong ML, Yuen KH. Epidemiology of prostatitis: new evidence for a worldwide problem. *World J Urol*. 2003;21(2):70-4.
102. 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.
103. Muller A, Mulhall JP. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*. 2005;15:404-9.
104. 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.
105. Liang C, Zhang X, Hao Z, Shi H, Wang K. Investigation and analysis of chronic prostatitis and sexual dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10:434-6.
106. Biri H, Tunc L. Erektile disfonksiyon için risk faktörleri. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul, 2004;125-33
107. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med*. 2006;3:150-4.
108. Xing JP, Fan JH, Wang MZ, Chen XF, Yang ZS. Survey of the prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2003;9:451-3.
109. Uluocak N, Erdemir F, Cumurcu BE, Celikel FC, Parlaktas BS. Erkeklerde antidepressan ilaç kullanımının orgazm ve ejakulasyona olan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2006;16:104-8.
110. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res*. 2006;18:5-13.
111. Ku JH, Kim SW, Paick JS. Epidemiologic risk factors for chronic prostatitis. *Int J Androl*. 2005; 28:317-27.
112. Nickel JC, Shoskes D. Phenotypic approach to the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep*. 2009;10:307-12.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, et al. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology*. 2009;73:538-42.
117. Silverberg M. California state journal of medicine. 1916;14(2):60-4.
118. 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.
119. Karataş OF. 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.
120. Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knass JS, Probert 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.
121. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. 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.
122. Skerk V, Cajić V, Markovinović L, Roglič S, Zekan S, Skerk V, Radošević V, Tambić Andragević A. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
 126. 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.
 127. Le B, Schaeffer AJ. Chronic prostatitis. *BMJ Clin Evid.* 2011 Jul 4;2011. pii: 1802.
 128. Chapple CR, Blease SC, Rickards D. What is the clinical significance of urethroprostatic reflux as a radiological finding during videocystourethrography in neurologically normal patients? *Eur Urol.* 1990;17:296-8
 129. Turner PJ, Eardley I, Fowler RC. The use of transrectal ultrasonography in the diagnosis of urethroprostatic reflux. *BJUJ.* 1996;77:314-5.
 130. 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.
 131. 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.
 132. 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.
 133. Bicer F, Altuntas CZ, Izgi K, Ozer A, Kavran M, Tuohy VK, Daneshgari F. 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.
 134. 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.
 135. Iczkowski KA. Chronic pelvic pain syndrome: a role for aberrant cytokine function. *J Urol.* 2010;184(4):1253-4.
 136. 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.
 137. Watanabe T, Inoue M, Sasaki K, Araki M, Uehara S, Monden K, Saika T, Nasu Y, Kumon H, Chancellor MB. Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment. *BJU Int.* 2011;108(2):248-51.
 138. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004;172(3):839-45.
 139. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Bursleson JA, Albertsen P, Kreutzer DL. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2002;59(4):603-8.
 140. Lewin GR. *Trends Neurosci. Pain.* 1995: Petty BG. *Ann Neurol.*
 141. Özkorkmaz EG. Mast hücreleri. *AKÜ Fen Bilimleri Dergisi.* 2008;2:87-101.
 142. 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.
 143. 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.
 144. Wong L, Done JD, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Experimental autoimmune prostatitis induces microglial activation in the spinal cord. *Prostate.* 2015 Jan;75(1):50-9.
 145. 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.
 146. 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.
 147. Woodworth D, Mayer E, Leu K, Ashe-McNalley C, Naliboff BD, Labus JS, Tillisch K, Kutch JJ, Farmer MA, Apkarian AV, Johnson KA, Mackey SC, Ness TJ, Landis JR, Deutsch G, Harris RE, Clauw DJ, Mullins C, Ellingson BM. 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 MAPPNetwork Neuroimaging Study. *PLoS One.* 2015 Oct 13;10(10):e0140250. doi: 10.1371/journal.pone.0140250.eCollection2015.
 148. 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.
 149. 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.
 150. 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.
 151. 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.
 152. 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.
 153. Liu Y, Mo JQ, Hu Q, Boivin G, Levin L, Lu S, Yang D, Dong Z, Lu S. Targeted overexpression of vav3 oncogene in prostatic epithelium induces nonbacterial prostatitis and prostate cancer. *Cancer Res.* 2008;68(15):6396-406.

154. Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR, Kazemifar AM, Shirincar M. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. *Acta Med Indones*. 2013;45(4):259-64.
155. 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.
156. Lombardo F, Fiducia M, Lunghi R, Marchetti L, Palumbo A, Rizzo F, Koverech A, Lenzi A, Gandini L. Effects of a dietary supplement on chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA), leucocytospermia and semen parameters. *Andrologia*. 2012 May;44 Suppl 1:672-8.
157. 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.
158. Zhang R, Sutcliffe S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA, Rosner BA, Dimitrakoff JD, Wu K. Lifestyle and Risk of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in a Cohort of United States Male Health Professionals. *J Urol*. 2015;194(5):1295-300.
159. 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 May;56(5):386-92.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. Chung SD, Lin HC. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study. *PLoS One*. 2013 May 15;8(5):e64630. doi: 10.1371/journal.pone.0064630. Print 2013.
164. 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.
165. 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.
166. Hedelin H, Johannisson 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 Oct;47(5):390-2.
167. 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.
168. Arisan ED, Arisan S, Kiremit MC, Tıg̃li H, Caşkurlu T, Palavan-Unsal N, Ergenekon E. Manganese superoxide dismutase polymorphism in chronic pelvic pain syndrome patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(4):426-31.
169. Dimitrakov J, Guthrie D. Genetics and phenotyping of urological chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1550-7.
170. Riley DE, Krieger JN. X Chromosomal short tandem repeat polymorphisms near the phosphoglycerate kinase gene in men with chronic prostatitis. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1586(1):99-107.
171. Hedelin H, Jonsson K. Chronic abacterial prostatitis and cold exposure: an explorative study. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(5):430-5.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Hedelin H, Johannisson 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.
177. 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.
178. Lan T, Wang Y, Chen Y, Qin W, Zhang J, Wang Z, Zhang W, Zhang X, Yuan J, Wang H. 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.
179. 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.
180. Parsons CL, Albo M. Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis. *J Urol*. 2002;168:1054-7.
181. 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.
182. Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, Tai J, Seideman C, Lesser M, Moldwin RM. Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2013;82:1376-80.
183. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Probert KJ, Alexander RB, Litwin MS, Nickel JC, O'Leary MP, Nadler RB, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Fowler JE Jr, Mazurick CA, Kishel L, Kusek JW, Nyberg LM; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Group. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol*. 2002;168:593-8.

184. 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.
185. 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.
186. Cornel EB, van Haarst EP, Schaarsberg RW, Geels J. The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. *Eur Urol.* 2005;47(5):607-11.
187. 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.
188. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 2009;39(6):491-511.
189. 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.
190. Anderson RU, Orenberg EK, Chan CA, Morey A, Flores V. Psychometric profiles and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2008;179(3):956-60.
191. 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.
192. Meares EM, Stamey TA. The Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol.* 1968;5:492.
193. Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, Anderson P, Patrick A, Mahoney J, Buckley R, Corcos J, Hosking D. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. *Urology.* 1998;52:797-802.
194. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia.* 2003;35:160.
195. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, Degli Innocenti S, Carini M, Giubilei G, Fibbi B, Colli E, Maggi M, Adorini L. 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.
196. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004;172(3):839-45.
197. 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.
198. Nickel JC, Pontari M, Moon T et al (2003) A randomized, placebocontrolled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol* 169:1401-1405
199. Zhao WP, Zhang ZG, Li XD et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome(Category IIIA). *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:963-7.
200. Nickel JC, Forrest JB, Tomera K et al. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: amulticenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol.* 2005;173:1252-5.
201. 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;16:196-200.
202. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2016;93(2):114-20.
203. Sinues Ojas BA, Garrido Abad P, Herranz Fernández LM, Fernández Arjona M. Seminal vesicle abscess after acute prostatitis. *Arch Esp Urol.* 2015;68(9):725-6.
204. Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol* 2002;167:1363-6.
205. Pontari MA, Joyce GF, Wise M, et al. Prostatitis. *J Urol* 2007;177:2050-7.
206. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, et al. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology* 1998;51:578-84.
207. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 2):89-93.
208. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;159:1224-8.
209. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, et al. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome: an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia.* 2003;35:258-62.
210. Meares EM. Acute and chronic prostatitis: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 1987;1:855-73.
211. Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol.* 2006;24:45-50.
212. Nickel JC, Downey J, Clark J, et al. Antibiotic pharmacokinetics in the inflamed prostate. *J Urol.* 1995;153:527-9.
213. Pontari M. Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. *Urology.* 2002; 60 (6 Suppl):29.
214. Nickel JC, Touma N. [alpha]-blockers for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an update on current clinical evidence. *Rev Urol.* 2012;14:56-64.
215. Suditu N, Negru D. Bacillus Calmette-Guerin therapy-associated granulomatous prostatitis mimicking prostate cancer on MRI: a case report and literature review. *Mol Clin Oncol.* 2015;3:249-51.
216. Kawada H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Multiphase contrast-enhanced magnetic resonance imaging features of Bacillus Calmette-Guerin-induced granulomatous prostatitis in five patients. *Korean J Radiol.* 2015;16:342-8.
217. Quon JS, Moosavi B, Khanna M, et al. False positive and false negative diagnoses of prostate cancer at multiparametric prostate MRI in active surveillance. *Insights Imaging.* 2015;6:449-63.

218. Lee SD, Chiu YL, Peng NJ. 67Ga SPECT/CT in diagnosis and follow-up of acute bacterial prostatitis. *Clin Nucl Med*. 2015;40:672-3.
219. Kim JW, Oh MM, Bae JH, et al. Clinical and microbiological characteristics of spontaneous acute prostatitis and transrectal prostate biopsy-related acute prostatitis: is transrectal prostate biopsy-related acute prostatitis a distinct acute prostatitis category? *J Infect Chemother*. 2015;21:434-7.
220. Campeggi A, Ouzaid I, Xylinas E, 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;21:152-5.
221. Kim SH, Ha US, Yoon BI, et al. Microbiological and clinical characteristics in acute bacterial prostatitis according to lower urinary tract manipulation procedure. *J Infect Chemother*. 2014;20:38-42.
222. Kim JW, Oh MM, Bae JH, Kang SH, Park HS, Moon du G. Clinical and microbiological characteristics of spontaneous acute prostatitis and transrectal prostate biopsy-related acute prostatitis: Is transrectal prostate biopsy-related acute prostatitis a distinct acute prostatitis category? *J Infect Chemother*. 2015;21(6):434-7.
223. Kim SH, Ha US, Yoon BI, Kim SW, Sohn DW, Kim HW, Cho SY, Cho YH. Microbiological and clinical characteristics in acute bacterial prostatitis according to lower urinary tract manipulation procedure. *J Infect Chemother*. 2014;20(1):38-42.
224. Yoon BI, Han DS, Ha US, Lee SJ, Sohn DW, Kim HW, Han CH, Cho YH. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate Int*. 2013;1(2):89-93.
225. Kim JH, Baek JH, Lee JS, Hyun IY. Diagnosis and follow-up of chronic bacterial prostatitis with recurrent urinary tract infection detected by 67Ga scintigraphy and SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2013;38(11):904-7.
226. Acute bacterial prostatitis after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: epidemiological, bacteria and treatment patterns from a 4-year prospective study. Campeggi A, Ouzaid I, Xylinas E, Lesprit P, Hoznek A, Vordos D, Abbou CC, Salomon L, de la Taille A. *Int J Urol*. 2014;21(2):152-5.
227. Oh MM, Chae JY, Kim JW, Kim JW, Yoon CY, Park MG, Moon du G. Positive culture for extended-spectrum β -lactamase during acute prostatitis after prostate biopsy is a risk factor for progression to chronic prostatitis. *Urology*. 2013;81(6):1209-12.
228. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010;183(3):963-8.
229. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*. 2012;61(6):1110-4.
230. Wagenlehner F, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M, Grabe M, Naber KG, Weidner W, Bjerkklund-Johansen T. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence of Infections in Urology (GPIU) prostate biopsy study 2010 and 2011, a prospective, multinational, multicenter study. *Eur Urol*. 2013;63(3):521-7.
231. 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.
232. Krieger JN, Dobrindt U, Riley DE, Oswald E. Acute *Escherichia coli* prostatitis in previously healthy young men: bacterial virulence factors, antimicrobial resistance, and clinical outcomes. *Urology*. 2011;77(6):1420-5.
233. Ruiz J, Simon K, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, Roig Get al (2002) Differences in virulence factors among clinical isolates of *Escherichia coli* causing cystitis and pyelonephritis in women and prostatitis in men. *J Clin Microbiol* 40(12):4445-4449.
234. Soto SM, Smithson A, Martinez JA, Horcajada JP, Mensa J, Vilaj (2007) Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *J Urol* 177(1):365-368.
235. Horcajada JP, Vilana R, Moreno-Martinez A, Alvarez-Vijande R, Bru C, Bargallo X et al (2003) Transrectal prostatic ultrasonography in acute bacterial prostatitis: findings and clinical implications. *Scand J Infect Dis* 35(2):114-120.
236. Weidner W, Ludwig M, Braehler E, Schiefer HG (1999) Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis. *Drugs* 58(Suppl 2):103-106.
237. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Schiefer HG, Weidner W (1999) Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. *Urology* 53(2):340-345.
238. Chou YH, Tiu CM, Liu JY, Chen JD, Chiou HJ, Chiou SY et al (2004) Prostatic abscess: transrectal color Doppler ultrasonographic diagnosis and minimally invasive therapeutic management. *Ultrasound Med Biol* 30(6):719-724.
239. Stamey TA, Meares EM Jr, Winningham DG (1970) Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 103(2):187-194.
240. Perletti G, Wagenlehner FM, Naber KG, Magri V (2009) Enhanced distribution of fourth-generation fluoroquinolones in prostatic tissue. *Int J Antimicrob Agents* 33(3):206-210.
241. Bacterial prostatitis. Wagenlehner FM, Pilatz A, Bschiepfer T, Diemer T, Linn T, Meinhardt A, Schagdarsurengin U, Dansranjav T, Schuppe HC, Weidner W. *World J Urol*. 2013 Aug;31(4):711-6.
242. Yoon BI, Kim S, Han DS, Ha US, Lee SJ, Kim HW, Han CH, Cho YH. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother*. 2012 Aug;18(4):444-50.
243. Palmas AS, Coelho MF, Fonseca JF. Color Doppler ultrasonographic scanning in acute bacterial prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2010 Dec;82(4):271-4.
244. Risk factors for acute prostatitis after transrectal biopsy of the prostate. Kim SJ, Kim SI, Ahn HS, Choi JB, Kim YS, Kim SJ. *Korean J Urol*. 2010 Jun;51(6):426-30.
245. Liang CZ, Li HJ, Wang ZP, et al. Treatment of chronic prostatitis in Chinese men. *Asian J Androl* 2009;11:153-156.
246. 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.
247. Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol* 2006;24:45-50.

248. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, et al. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. *Urology* 2009;74:119-123.
249. Nickel JC, Olson ME, Barabas A, Benediktsson H, Dasgupta MK, Costerton JW. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. *Br J Urol* 1990;66:47-544
250. Naber KG. Management of bacterial prostatitis: what's new? *BJU Int* 2008;101(Suppl 3):7-10.
251. Nickel JC, Xiang J. Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis. *J Urol* 2008;179:1391-1395.
252. Skerk V, Krhen I, Schonwald S, et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(Suppl 1):S53-S56.
253. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003;49:269-279.
254. Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy-rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia* 2003;35:331-335.
255. Wagenlehner FM, Weidner W, Sorgel F, Naber KG. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:1-7.
256. Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, Shimamura M. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. *J Infect Chemother*. 2008;14:40-43.
257. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(Suppl 1):S112-S116.
258. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641-52.
259. Khalili M, Mutton LN, Gurel B, Hicks JL, De Marzo AM, Bieberich CJ. Loss of Nkx3. 1 expression in bacterial prostatitis: a potential link between inflammation and neoplasia. *Am J Pathol*. 2010 May;176(5):2259-68
260. Excessive antibiotic use in men with prostatitis. Taylor BC, Noorbaloochi S, McNaughton-Collins M, Saigal CS, Sohn MW, Pontari MA, Litwin MS, Wilt TJ; Urologic Diseases in America Project. *Am J Med*. 2008 May;121(5):444-9.
261. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B, Doucet J, Pfitzenmeyer P, Caron F. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis*. 2008;8:12. doi: 10.1186/1471-2334-8-12.
262. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31 Suppl 1:85-90.
263. Khan FU, Ihsan AU, Nawaz W, Khan MZ, Yang M, Wang G, Liao X, Han L, Zhou X. A Novel Mouse Model of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Induced by Immunization of Special Peptide Fragment with Aluminum Hydroxide Adjuvant. *Immunol Lett*. 2017 May 16. pii: S0165-2478(17)30166-9.
264. Ihsan AU, Khan FU, Nawaz W, Khan MZ, Yang M, Zhou X. Establishment of a rat model of chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) induced by immunization with a novel peptide T2. *Biomed Pharmacother*. 2017 May 9;91:687-692. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.004. [Epub ahead of print]
265. Zhou M, Yang M, Chen L, Yu C, Zhang W, Ji J, Chen C, Shen X, Ying J. The effectiveness of long-needle acupuncture at acupoints BL30 and BL35 for CP/CPPS: a randomized controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med*. 2017 May 12;17(1):263.
266. Cai T, Verze P, La Rocca R, Palmieri A, Tiscione D, Luciani LG, Mazzoli S, Mironi V, Malossini G. The Clinical Efficacy of Pollen Extract and Vitamins on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Is Linked to a Decrease in the Pro-Inflammatory Cytokine Interleukin-8. *World J Mens Health*. 2017 Apr 30. [Epub ahead of print]
267. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, Buck AC. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol* 1993;71:433-438.
268. Cai T, Luciani LG, Caola I, Mondaini N, Malossini G, Lanzafame P, et al. Effects of pollen extract in association with vitamins (DEPROX 500®) for pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from a pilot study. *Urologia* 2013;80 Suppl 22:5-10.
269. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate*. 2001;49:122-131.
270. Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, Morgi G, La Vignera S. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2017 May 9. doi: 10.1007/s40618-017-0684-0.
271. Nickel JC, Costerton JW. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. *Prostate*. 1993;23:107-114.
272. 3. 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;37:1863-1870.
273. 4. 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;6:240-242.
274. 5. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol*. 1996;34:3120-3128.
275. Riley DE, Berger RE, Miner DC, Krieger JN. Diverse and related 16S rRNA-encoding DNA sequences in prostate tissues of men with chronic prostatitis. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1646-52.
276. Keay S, Zhang CO, Baldwin BR, Alexander RB. Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16s rRNA genes in prostate biopsies from men without chronic prostatitis. *Urology*. 1999;53:487-491.
277. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(Suppl 1):S85-90. D
278. Vicari E, La Vignera S, Arcoria D, Condorelli R, Vicari LO, Castiglione R, Mangiameli A, Calogero AE. High frequency of chronic bacterial and non-inflammatory

- prostatitis in infertile patients with prostatitis syndrome plus irritable bowel syndrome. *PLoS ONE*. 2011; 6(4):e18647
279. Jiang Y, Cui D, Du Y, Lu J, Yang L, Li J, Zhang J, Bai X. Association of anti-sperm antibodies with chronic prostatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2016;118:85–91.
 280. 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.
 281. Bjorndahl L, Kvist U. Human sperm chromatin stabilization: a proposed model including zinc bridges. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(1):23–29.
 282. Bjorndahl L, Kvist U. A model for the importance of zinc in the dynamics of human sperm chromatin stabilization after ejaculation in relation to sperm DNA vulnerability. *Syst Biol Reprod Med*. 2011;57(1–2):86–92.
 283. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, Campbell PL, Ludwig M, Weidner W, Schaeffer AJ. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology*. 2000;56(6):1025–9.
 284. Lotti F, Corona G, Vignozzi L, Rossi M, Maseroli E, Cipriani S, Gacci M, Forti G, Maggi M. Metabolic syndrome and prostate abnormalities in male subjects of infertile couples. *Asian J Androl*. 2014;16(2):295–304.
 285. Lin L, Zhu BP, Cai L. Therapeutic effect of melittin on a rat model of chronic prostatitis induced by Complete Freund's Adjuvant. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:921–927.
 286. Pérez-Alvarado C, Gómez C, Reyes M, García M, Pérez E, Pérez de la Mora C, Sanchez V, Pérez Ishiwara DG. Anti-Inflammatory Effect of Dialyzable Leukocyte Extract in Autoimmune Prostatitis: Evaluation in Animal Model. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1832853. doi: 10.1155/2017/1832853. Epub 2017 Mar 12.
 287. Shukla P, Gulwani HV, Kaur S. Granulomatous prostatitis: clinical and histomorphologic survey of the disease in a tertiary care hospital. *Prostate Int*. 2017 Mar;5(1):29–34.
 288. Aziz EM, Abdelhak K, Hassan FM. Tuberculous prostatitis: mimicking a cancer. *Pan Afr Med J*. 2016;25:130.
 290. Zhang M, Li H, Ji Z, Dong D, Yan S. Clinical study of duloxetine hydrochloride combined with doxazosin for the treatment of pain disorder in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(10):e6243. doi: 10.1097/MD.00000000000006243.
 291. Bahnson RR. Elevation of prostatic specific antigen from *Bacillus Calmette Guerin*-induced granulomatous prostatitis. *J Urol*. 1991;146:1368–9.
 292. Epstein JI, Hutchins GM. Granulomatous prostatitis; distinction among allergic, nonspecific, and post-transurethral resection lesions. *Hum Pathol*. 1984;15:818–25.
 293. Tanner FH, McDonald J. R. Granulomatous prostatitis: a histologic study of a group of granulomatous lesions collected from prostate glands. *Arch Pathol Lab Med*. 1943;36:358–370.
 294. Sebo JT, Bostwick GD, Farrow MG, Eble NJ. Prostatic xanthoma: a mimic of prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1994;25:386–389.
 295. Srigley JR. Benign Mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2004;17:328–348.
 296. Oppenheimer JR, Kahane H, Epstein JI. Granulomatous prostatitis on needle biopsy. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:724–9.
 297. Speights VO, Brawn PN. Serum prostatic antigen levels in non specific granulomatous prostatitis. *Br J Urol*. 1996;77:408–410.
 298. Zaitsev AV¹, Pushkar DY¹, Khodyreva LA², Dudareva AA². Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis. *Urologiya*. 2016;(4):114–120.
 299. Kul'chavenya EV, Shevchenko SY, Brizhatyuk EV. Extracorporeal shock wave therapy in chronic prostatitis. *Urologiya*. 2016;(2):77–81.
 300. Papeš D, Pasini M, Jerončić A, Vargović M, Kotarski V, Markotić A, Škerk V. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study. *Int J STD AIDS*. 2017;28(6):613–5.
 301. Agarwal MM, Elsi Sy M. Gabapentoids in pain management in urological chronic pelvic pain syndrome: Gabapentin or pregabalin? *Neurourol Urodyn*. 2017 Feb 10. doi: 10.1002/nau.23225. [Epub ahead of print].
 302. 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;14:12–17.
 303. Park JW, Jeong HC, Moon HW, Cho SJ, Yang JH, Kim WH, Bae WJ, Choi JB, Cho HJ, Ha US, Hong SH, Lee JY, Kim SW. *World J Mens Health*. 2016;34(3):179–185.
 304. Said MM, Bosland MC. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2017;390(2):197–205.
 305. Mishra PP, Prakash V, Singh K, Mog H, Agarwal S. Bacteriological Profile of Isolates From Urine Samples in Patients of Benign Prostatic Hyperplasia and or Prostatitis Showing Lower Urinary Tract Symptoms. *J Clin Diagn Res*. 2016 Oct;10(10):DC16–DC18. Epub 2016 Oct 1.
 307. Zhao HF, Li X. Heat shock protein 9-mediated inflammation reaction in patients with chronic prostatitis with erectile dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4185–9.
 308. Qin Z, Wu J, Tian J, Zhou J, Liu Y, Liu Z. Network Meta-Analysis of the Efficacy of Acupuncture, Alpha-blockers and Antibiotics on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Sci Rep*. 2016 Oct 19;6:35737. doi: 10.1038/srep35737.
 309. Jiang Y, Cui D. Association of anti-sperm antibodies with chronic prostatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2016;118:85–91. doi: 10.1016/j.jri.2016.09.004. Epub 2016 Sep 30.
 311. Magri V, Montanari E, Marras E, Perletti G. Aminoglycoside antibiotics for NIH category II chronic bacterial prostatitis: A single-cohort study with one-year follow-up. *Exp Ther Med*. 2016 Oct;12(4):2585–2593. Epub 2016 Aug 30.
 312. Liu BP, Wang YT, Chen SD. Effect of acupuncture on clinical symptoms and laboratory indicators for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Dec;48(12):1977–1991.

314. Hu Y, Niu X, Wang G, Huang J, Liu M, Peng B. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model. *Andrology*. 2016;4(6):1209-16.
315. Lin SJ, Chou FJ, Lin CY, Chang HC, Yeh S, Chang C. New therapy with ASC J9 to suppress the prostatitis via altering the cytokine CCL2 signals. *Oncotarget*. 2016 Oct 11;7(41):66769-75.
316. Arda E, Cakiroglu B, Tas T, Ekici S, Uyanik BS. Use of the UPOINT Classification in Turkish Chronic Prostatitis or Chronic Pelvic Pain Syndrome Patients. *Urology*. 2016 Nov;97:227-231.
318. Vaarala MH, Mehik A, Ohtonen P, Hellström PA. Prostate cancer incidence in men with self-reported prostatitis after 15 years of follow-up. *Oncol Lett*. 2016 Aug;12(2):1149-53.
320. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Schiefer HG, Weidner W. Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. *Urology*. 1999;53(2):340-345. doi: 10.1016/S0090-4295(98)00503-2.
321. Brede CM, Shoskes DA. The etiology and management of acute prostatitis. *Nat Rev Urol*. 2011;8(4):207-212. doi: 10.1038/nrurol.2011.22.
322. Ha US, Kim ME, Kim CS, Shim BS, Han CH, Lee SD, Cho YH. Acute bacterial prostatitis in Korea: clinical outcome, including symptoms, management, microbiology and course of disease. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(Suppl 1):96-101.
323. Davidson KC, Garlow WB, Brewer J. Computerized tomography of prostatic and periurethral abscesses: 2 case reports. *J Urol*. 1986;135:1257-8.
324. Haki Yuksel O, Urkmez A, Verit A. The role of Cajal cells in chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2016 Jul 4;88(2):133-5.
325. Hu C, Yang H, Zhao Y, Chen X¹, Dong Y, Li L, Dong Y, Cui J, Zhu T, Zheng P, Lin CS, Dai J. The role of inflammatory cytokines and ERK1/2 signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders. *Sci Rep*. 2016 Jun 23;6:28608. doi: 10.1038/srep28608.
326. Mazzoli S, Cai T, Rupealta V, Gavazzi A, Castricchi Pagliai R, Mondaini N, Bartoletti R. Interleukin 8 and anti-chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with *C. Trachomatis* prostatic infection. *Eur Urol*. 2007;51:1385-93.
327. Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, Campbell PL, Ludwig M, Weidner W, Schaeffer AJ. Evaluation of the cytokines interleukin 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology*. 2000;56:1025-9.
328. Lee JH, Lee SW. Testosterone and Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Sex Med*. 2016;13(7):1047-55.
329. Liao CH, Lin HC, Huang CY. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome is associated with Irritable Bowel Syndrome: A Population-based Study. *Sci Rep*. 2016 May 26;6:26939. doi: 10.1038/srep26939.
330. Zhang Y, Zheng T, Tu X, Chen X, Wang Z, Chen S, Yang Q, Wan Z, Han D, Xiao H, Sun X, Deng C. Erectile Dysfunction in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: Outcomes from a Multi-Center Study and Risk Factor Analysis in a Single Center. *PLoS One*. 2016 Apr 27;11(4):e0153054. doi: 10.1371/journal.pone.0153054. eCollection 2016.
332. Schwartz ES, La JH, Young EE, Feng B, Joyce S, Gebhart GF. Chronic Prostatitis Induces Bladder Hypersensitivity and Sensitizes Bladder Afferents in the Mouse. *J Urol*. 2016;196(3):892-901.
333. Qin Z, Wu J, Zhou J, Liu Z. Network Meta-Analysis of the Efficacy of Acupuncture, Alpha-blockers and Antibiotics on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3095. doi: 10.1097/MD.0000000000003095.
334. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):114-20.
336. Miao M, Guo L, Yan X, Wang T, Li Z. Effects of verbena-lin on prostatitis mouse model. *Saudi J Biol Sci*. 2016 Jan;23(1):S148-57. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.10.006. Epub 2015 Oct 24.
337. Zhang Z, Li Z, Yu Q, Wu C, Lu Z, Zhu F, Zhang H, Liao M, Li T, Chen W, Xian X, Tan A, Mo Z. The prevalence of and risk factors for prostatitis-like symptoms and its relation to erectile dysfunction in Chinese men. *Andrology*. 2015 Nov;3(6):1119-24.
339. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N, Andreu A, Larrosa N, Almirante B. Long-Term Fosfomycin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(3):1854-8.
340. Chen X, Hu C, Peng Y, Lu J, Yang NQ, Chen L, Zhang GQ, Tang LK, Dai JC. Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain severity: a case-control study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Mar;19(1):92-9. doi: 10.1038/pcan.2015.57. Epub 2015 Dec 15.
342. Vermassen T, Van Praet C, Poelaert F, Lumen N, Decaestecker K, Hoebeker P, Van Belle S, Rottey S, Delanghe J. Release of urinary extracellular vesicles in prostate cancer is associated with altered urinary N-glycosylation profile. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(3):439-49.
343. Grabe M, Bartoletti R, Bjerkklund Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology Web site. http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf. Updated 2015.
344. Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2004;141:581-9.
345. Nickel JC, Downey J, Clark J. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology*. 2003;62:614-7.
346. Zhao Z, Zhang J, He J, Zeng G. Clinical utility of the UPOINT phenotype system in Chinese males with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a prospective study. *PLoS One*. 2013;8:e5204.
347. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology*. 2010;75:1249-53.
348. Korkmaz S, Karadag MA, Hamamcioglu K, Sofikerim M, Aksu M. Electrophysiological Identification of Central Sensitization in Patients with Chronic Prostatitis. *Urol J*. 2015;12(4):2280-4.

349. Zhang R, Sutcliffe S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA, Rosner BA, Dimitrakoff JD, Wu K. Lifestyle and Risk of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in a Cohort of United States Male Health Professionals. *J Urol*. 2015 Nov;194(5):1295-300.
350. Lee SD, Chiu YL, Peng NJ. 67Ga SPECT/CT in Diagnosis and Follow-up of Acute Bacterial Prostatitis. Electrophysiological Identification of Central Sensitization in Patients with Chronic Prostatitis. *Clin Nucl Med*. 2015;40(8):672-3.
351. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31(Suppl. 1): 85–90.
352. Pavone Macaluso M. Chronic prostatitis syndrome: a common, but poorly understood condition. Part I. *EAU-EBU Update Ser*. 2007;5:1–15.
353. Cunha BA, Gran A, Raza M. Persistent extended-spectrum β -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomicin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(4):427-9.
354. Kong do H, Yun CJ, Park HJ, Park NC. The efficacy of mirodenafil for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in middle-aged males. *World J Mens Health*. 2014;32(3):145-50.
355. Shang Y, Liu C, Cui D, Han G, Yi S. *Sci Rep*. The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies. 2014;4:7233.
356. Falahatkar S, Shahab E, Gholamjani Moghaddam K, Kazemnezhad E. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. *BJU Int*. 2015;116(4):641-9.
357. Jia YL, Liu X, Yan JY, Chong LM, Li L, Ma AC, Zhou L, Sun ZY. The alteration of inflammatory markers and apoptosis on chronic prostatitis induced by estrogen and androgen. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(1):39-46.
358. Fan S, Hao ZY, Zhang L, Chen XG, Zhou J, Zang YF, Tai S, Liang CZ. Increased chromogranin A and neuron-specific enolase in rats with chronic nonbacterial prostatitis induced by 17- β estradiol combined with castration. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):3992-9.
359. Alexander RB, Trissel D. Chronic Prostatitis: Results of an Internet Survey. *Urology*. 1996;48(4):568–74.
360. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, et al. Exercise Therapy for Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(5):358–67.
361. Grossman A, Sutton JR. Endorphins: What Are They? How Are They Measured? What Is Their Role. *Med Sci Sports Exerc*. 1985;17(1):74-81.
362. Hassett AL, Williams DA. Non-Pharmacological Treatment of Chronic Widespread Musculoskeletal Pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):299–309.
363. Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and Brain Neurotransmission. *Sports Med*. 1995;20(3):160–88.
364. Rabon LD. Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Occupational and/or Recreational Hazard? Proceedings of the International Prostatitis Collaborative Network 1999. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; Bethesda, MD. 1999. p. 63.
365. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The Antidepressive Effects of Exercise: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Med*. 2009;39(6):491–511.
366. Shahed AR, Shoskes DA. Correlation of Beta-Endorphin and Prostaglandin E2 Levels in Prostatic Fluid of Patients with Chronic Prostatitis with Diagnosis and Treatment Response. *J Urol*. 2001;166(5):1738–41.
367. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttrop MJ, Clemens JQ. The Prevalence and Overlap of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men: Results of the Rand Interstitial Cystitis Epidemiology Male Study. *J Urol*. 2013;189(1):141–5.
368. Tripp DA, Nickel JC, Shoskes D, Koljuskov A. A 2-Year Follow-up of Quality of Life, Pain, and Psychosocial Factors in Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Their Spouses. *World J Urol*. 2013;31(4):733–9.
369. Van Cauwenbergh D, De Koning M, Ickmans K, Nijs J. How to Exercise People with Chronic Fatigue Syndrome: Evidence-Based Practice Guidelines. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(10):1136–44.
370. 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.
371. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of Adaptive Pacing Therapy, Cognitive Behaviour Therapy, Graded Exercise Therapy, and Specialist Medical Care for Chronic Fatigue Syndrome (Pace): A Randomised Trial. *Lancet*. 2011;377(9768):823–36.
372. Moayednia A, Haghani S, Khosravi S, Yousefi E, Vahdatpour B. Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on the treatment of chronic pelvic pain syndrome due to non bacterial prostatitis. *J Res Med Sci*. 2014;19(4):293-6.
373. Zhu J, Yang C, Dong Z, Li L. The value of neutrophil elastase in diagnosis of type III prostatitis. *Urol J*. 2014;11(3):1666-72.
374. Kirby RS, Carson C 3rd, Dasgupta P. Daily phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy: a new treatment option for prostatitis/prostatodynia? *BJU Int*. 2014;113(5):694-5.
375. Fu W, Zhou Z, Liu S, Li Q, Yao J, Li W, Yan J. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on semen parameters in human males: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94991. doi: 10.1371/journal.pone.0094991.eCollection 2014.
377. Banyra O, Ivanenko O, Nikitin O, Shulyak A. Mental status in patients with chronic bacterial prostatitis. *Cent European J Urol*. 2013;66(1):93-100.
378. Wagenlehner FM, Ballarini S, Naber KG. Immunostimulation in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a one-year prospective, double-blind, placebo-controlled study. *World J Urol*. 2014;32(6):1595-603.
379. Koh JS¹, Ko HJ, Wang SM, Cho KJ, Kim JC, Lee SJ, Pae CU. The impact of depression and somatic symptoms on treatment outcomes in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a preliminary study in a naturalistic treatment setting. *Int J Clin Pract*. 2014;68(4):478-85.

380. Karaman H, Karakukcu C, Kocer D. Can mean platelet volume serve as a marker for prostatitis? *Int J Med Sci.* 2013;10(10):1387-91.
381. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. 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.
382. Wu C, Zhang Z, Lu Z, Liao M, Zhang Y, Xie Y, Guo X, Yu X, Yang X, Gao Y, Tan A, Mo Z. Prevalence of and risk factors for asymptomatic inflammatory (NIH-IV) prostatitis in Chinese men. *PLoS One.* 2013;8(8):e71298. doi: 10.1371/journal.pone.0071298. eCollection 2013.
383. Lai HH, Jemielita T, Sutcliffe S, Bradley CS, Naliboff B, Williams DA, Gereau RW 4th, Kreder K, Clemens JQ, Rodriguez LV, Krieger JN, Farrar JT, Robinson N, Landis JR. MAPP Research Network. Characterization of Whole Body Pain in Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome at Baseline - A MAPP Research Network Study. *J Urol.* 2017 Mar 31. pii: S0022-5347(17)43848-1.
384. Hajjghorbani M, Ahmadi-Hamedani M, Shahab E, Hayati F, Kafshdoozan K, Keramati K, Amini AH. Evaluation of the protective effect of pentoxifylline on carrageenan-induced chronic non-bacterial prostatitis in rats. *Inflammopharmacology.* 2017;25(3):343-50.
385. Said MM, Bosland MC. The anti-inflammatory effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, against estradiol-induced nonbacterial inflammation in the rat prostate. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2017;390(2):197-205.
386. Qin Z, Wu J, Tian J, Zhou J, Liu Y, Liu Z. Network Meta-Analysis of the Efficacy of Acupuncture, Alpha-blockers and Antibiotics on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Sci Rep.* 2016 Oct 19;6:35737. doi: 10.1038/srep35737.
387. Hu C, Yang H, Zhao Y, Chen X, Dong Y, Li L, Dong Y, Cui J, Zhu T, Zheng P, Lin CS, Dai J. The role of inflammatory cytokines and ERK1/2 signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders. *Sci Rep.* 2016 Jun 23;6:28608. doi: 10.1038/srep28608.
388. Chen X, Zhou Z. The Effect of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) on Erectile Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Oct 28;10(10):e0141447. doi: 10.1371/journal.pone.0141447. eCollection 2015.
389. Wagenlehner FME, Till JW. Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor Treatment in Men With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Adaptive Double-blind, Randomized Controlled Trial. *Wagenlehner FME, van Till JWO, Houbiers JGA, Martina RV, Cerneus DP, Melis JHJM, Majek A, Vjaters E, Urban M, Ramonas H, Shoskes DA, Nickel JC. Urology.* 2017;103:191-197.
390. FitzGerald MP, Anderson RU, Potts J, Payne CK, Peters KM, Clemens JQ, Kotarinos R, Fraser L, Cosby A, Fortman C, Neville C, Badillo S, Odabachian L, Sanfield A, O'Dougherty B, Halle-Podell R, Cen L, Chuai S, Landis JR, Mickelberg K, Barrell T, Kusek JW, Nyberg LM; Urological Pelvic Pain Collaborative Research Network. . . Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. *J Urol.* 2009;182(2):570-80.
391. 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.
392. Prevalence of and risk factors for asymptomatic inflammatory (NIH-IV) prostatitis in Chinese men.
393. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on semen parameters in human males: a systematic review and meta-analysis.
394. Lifestyle and Risk of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in a Cohort of United States Male Health Professionals.
395. Diagnostic accuracy of urinary prostate protein glycosylation profiling in prostatitis diagnosis.
396. Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain severity: a case-control study. The role of Cajal cells in chronic prostatitis.
397. Prostate cancer incidence in men with self-reported prostatitis after 15 years of follow-up.
398. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Effects of a Novel Herbal Formulation (WSY-1075) in a Chronic Bacterial Prostatitis Rat Model.

Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

92

Mustafa Zafer TEMİZ, Ömer Onur ÇAKIR, Engin KANDIRALI

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) cinsel aktivite yoluyla yayılım gösteren patojen mikroorganizmaların neden olduğu çeşitli enfeksiyonlar ve sendromlardan oluşmaktadır (1). Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) CYBH yerine cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) tanımının kullanılmasını önermektedir (2). CYBE tüm dünyada yaygın olarak 15-49 yaş arası erkek ve kadınları etkileyen, çoğu ülkede bildirim zorunlu hastalıklar arasında yer alan önemli bir sağlık sorunudur (3). Ülkemizde ise bu hastalıkların sadece bir kısmı bildirim zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır (4, 5). CYBE akut semptomatik veya kronik asemptomatik malign bir duruma kadar oldukça geniş bir klinik yelpazede ortaya çıkabilmektedir. Özellikle kadınlarda ve infantlarda CYBE'ın infertilite, reproduktif sistem kanserleri, pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) ve kötü perinatal sonuçlar gibi kronik ve ciddi sonuçları ortaya çıkabilmektedir (6). CYBE' a neden olabilen 30' dan fazla bakteriyel, viral veya parazitik patojen tanımlanmıştır. Bu ajanlardan bazıları cinsel aktivite dışında farklı yollarla da edinilebilmekle beraber, insandan insana bulaşmada cinsel aktivite en önemli rolü üstlenmektedir.

Düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen, sünnetsiz olmak, birden fazla cinsel partner, yeni cinsel partner, eşcinsel aktivite, düzensiz kondom

TABLO 1. CYBE' ın sınıflandırılması

1.Genital ülser ile karakterize hastalıklar	7. HIV /AIDS
2. Sifiliz	8. PİH
3. Genital akıntılı hastalıklar	9. Viral hepatitler
4. Epididimit	10. Gastrointestinal enfeksiyonlar
5. Genital siğiller	11. Neoplaziler
6. Ektoparazitik hastalıklar	12. Fetal ve neonatal enfeksiyonlar

kullanımı, alkol ve ilaç kullanımı ile birlikte cinsel aktivite ve hayat kadınlarıyla ilişki CYBE için risk faktörleridir (5, 7).

CYBE sınıflandırmasında etiyolojik patojenlere veya klinik özellikler belirleyici olmaktadır (8). Bu bölümde CYBE' nin klinik özelliklere göre sınıflandırılması tercih edilmiştir (Tablo 1) ve CYBE tiplerinden sadece üroloji klinik pratiğinde ele alınanlar irdelenecektir.

1. Genital ülser ile karakterize hastalıklar

Amerika birleşik devletleri (ABD)' nde genital ülserle sahip cinsel aktif genç hastaların çoğunda genital

herpes veya sifiliz tanısı konulmaktadır. Bu bölgede her iki hastalığın sıklığı yöresel değişiklikler gösterse de genital herpes genital ülserle karakterize hastalıkların en sık izlenenidir. Bazen birden fazla etiyolojik ajan (ör: herpes ve sifiliz) genital ülser oluşumuna neden olabilmektedir. Daha nadir izlenen genital ülser ile karakterize CYBE' lar şankroid ve donovanosis' dir. Genital herpes, sifiliz ve şankroid aynı zamanda artmış insan immün yetmezlik virus -Human immunodeficiency virus (HIV)- bulaştırıcılığı riski ile karakterizedir. Bu artmış risk bazı enfeksiyöz olmayan ve dolayısıyla cinsel yolla bulaşmayan genital ülseratif hastalıklarda (ör: travma, karsinom, genital aft, fiks ilaç erupsiyonu ve sedef hastalığı) da bulunmaktadır (1).

Fizik muayenenin sıklıkla yanıltıcı olduğu bu grup CYBE' larda tanıda hastanın tıbbi özgeçmişini önem arz eder. Bu nedenle genital ülser ile başvuran tüm hastalarda serolojik sifiliz testi yapılmalı ve özellikle özgeçmişinde risk faktörü bulunan hastalarda genital herpes olasılığı açısından özen gösterilmelidir. Şankroidin yaygın olduğu yörelerde etkeni olan *Haemophilus ducreyi* için de araştırma önerilmektedir. Bu hasta grubunun değerlendirilmesinde kullanılan özgün testler arasında; sifiliz için seroloji ve karanlık saha mikroskopisi, genital herpes için kültür veya polimeraz zincir reaksiyon - polymerase chain reaction (PCR)- testi ve özgün Herpes simplex virus (HSV) antikörlerine yönelik serolojik testler bulunmaktadır. Alışlageldik olmayan veya başlangıç tedavisine yanıt vermeyen genital ülserli hastalarda biyopsi uygulanması etiyolojinin aydınlatılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca genital ülserle başvuran ve mevcut HIV enfeksiyonu tanısı olmayan tüm hastalarda HIV' e yönelik testler de uygulanmalıdır (1).

Bu grup hastalıklarda test sonuçları beklenmeden şüpheli vakalarda halk sağlığı açısından varsayımsal tedavi gerekmektedir. Örneğin sifilizde erken tanı ve tedavi hastalığın yayılma olasılığını büyük oranda azaltmakta, genital herpesde ise tedavi başarısı tedaviye başlangıç hızına bağlı olarak değişmektedir. Buna göre gerektiğinde hızlıca klinik bulgulara dayanarak (ör: Genital herpesde lezyonlar vezikül şeklinde başlangıç gösterir, primer sifilizde ise papül) tedavi seçilmelidir (1).

1-a. Şankroid:

Etkeni *Haemophilus ducreyi*' dir ve organizma sağlıklı veya abrade ciltten invazyon yoluyla bulaşmaktadır. İlginç olarak, laboratuvar şartlarında etkenin parmaklardan inokulasyonu ile de çok nadiren bulaş olabildiği gösterilmiştir (10). Erkeklerde kadınlardan 3-7 kat daha sık izlenen hastalığın enküasyon süresi 1-21 gün arasında değişmektedir (9, 10). Ağrılı endüre olmayan genital ülserler ve genellikle tek taraflı hassas lenfaadenopati sık izlenen prezentasyondur (9). Zamanında başlanmayan veya etkin olmayan tedavi ile lenfadenopati süpürasyonla spontan rüptüre (bubon) olabilir (10). Genital ülser başlangıçta ağrılı papül olarak başlar, püstüler bir hal aldıktan sonra iki gün içinde ülser dönüşür. Ülserler erkeklerde genellikle penil koronal sulkusda kadınlarda ise vulvada izlenmektedir (10). Kesin tanısı için etkeni olan *Haemophilus ducreyi*' nin özgün besiyeri kültüründe mikrobiyolojik olarak gösterilmesi (duyarlılığı %80' in altında da olsa) gerekmektedir. Şankroid için henüz geçerliliği kabul edilmiş bir PCR testi bulunmamaktadır. Ağrılı genital ülser ve hassas inguinal lenfadenopati kombinasyonu şankroid tanısını düşündürür. Özellikle, ülser eksudasından alınan örneğin karanlık saha mikroskopisinde sifiliz etkeni *Tropenema pallidum* saptanmayan veya ülserin başlangıcından en az yedi gün sonra yapılan sifiliz serolojisi negatif olan olgularda ve HSV için ülser eksudasından yapılan PCR sonucu negatif gelen ağrılı genital ülser-hassas inguinal lenfadenopati kombinasyonu olan hastalarda tanı olasılıkla şankroid' dir (1).

Tedavide tek doz 1g oral (PO) azitromisin, 250 mg tek doz intramuskuler (IM) seftriakson, günde 2 kez 500 mg PO siprofloksasin 3 gün, günde 3 kez 500 mg PO eritromisin 7 gün rejimlerinden biri önerilmektedir. İlk iki tedavi rejimi tek doz olması ve bazı bölgelerde siprofloksasin ve eritromisine dirençli *Haemophilus ducreyi* suşları bildirilmesi nedenleriyle daha avantajlıdır. Ancak tanıda kültür uygulamasının rutin olmaması nedeniyle antibiyotik direnç oranları ile ilgili güncel veriler sınırlıdır. Sünnetsiz erkeklerde ve HIV pozitif hastalarda tedavi başarısı daha düşük olabilir. Tedavi sonrası 3-7 gün sonra kontrol muayenesi önerilmektedir.

Başarılı bir tedavi ile ülserler semptomatik olarak 3 gün içinde, nesnel olarak 7 gün içinde geriler. Tedavi başarısızlığında, 1- yanlış tanı, 2- başka bir CYBE etkeni ile eş zamanlı enfeksiyon, 3- olası HIV pozitifliği, 4- düzgün olmayan ilaç kullanımı, 5- antimikrobial direnç gibi durumlar akla getirilmelidir. Büyük ülserlerde tam iyileşme 2 haftadan uzun sürebilir. Ayrıca bazı sünnetsiz erkeklerde, prepsiyum altındaki ülserlerde gecikmiş iyileşme izlenebilir. Lenfadenopatinin klinik olarak gerilemesi ülserlerden daha uzun sürer ve bazen iğne aspirasyonu veya insizyon ve drenaj gerekebilir. Semptomatik olsun veya olmasın hasta ile semptomların ortaya çıkışından 10 gün öncesine kadar temas eden cinsel partnerler yukarıdaki tedavi rejimlerinden birisi ile tedavi edilmelidirler (1).

1-b. Genital Herpes:

Kronik yaşam boyu süren viral enfeksiyon hastalığıdır. Etkeni Herpes simplex virus (HSV)'dür ve tip 1 ve tip 2 olarak adlandırılan iki tipi hastalığa neden olabilmektedir (1). Olguların yaklaşık %85-90'ında etken HSV tip 2 iken, %10-15 inde HSV tip 1' dir. Tekrarlayan genital herpes hastalığında da en sık etken HSV tip 2' dir. HSV tip 1 sıklıkla oral-genital cinsel ilişki ile bulaşmaktadır. Enkübasyon süresi 1-26 gün arasında değişmekle birlikte sıklıkla 4 gün kadar sürmektedir (9). HSV ile enfekte insanların çoğunda asemptomatik dönem henüz tanı almamış enfeksiyon bulunması nedeniyle anogenital alana aralıklı olarak virüs yayılımı olmaktadır. Bu nedenle genital herpes enfeksiyonlarının çoğu, hastalığından haberi olmayan asemptomatik insanlar tarafından diğerlerine bulaştırılır (1). Primer enfeksiyon ağırlı genital ülserler ve iki taraflı ağırlı lenfadenopati ile karakterizedir. Başlangıç semptom ve bulguları HSV tip 1 ve tip 2 enfeksiyonlarında aynıdır. Eritemli alan üzerinde sinir dağılımı ile ilgisi olmayan grup halinde izlenen veziküller patognomiktir. Ayırıcı tanıda primer sifiliz, şankroid gibi diğer CYBE hastalıkları ve crohn hastalığı, travma, liken planus, sedef hastalığı, eritema multiforma gibi non enfeksiyöz hastalıklar akla getirilmelidir. Başlangıç semptomu grip benzeri tablo olarak görülmekle birlikte

özellikle üretral lezyonlar kadınlarda geçici üriner retansiyona neden olabilmektedir. Tekrarlayan hastalık genellikle sadece genital ülserlerin izlendiği daha sakin bir tablo gösterir. Ciddi hastalıkta, pnömoni, menenjit, disemine hastalık, hepatit ve ensefalit gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bazen kadın hastalarda klasik ülserasyon dışında abrazyon, fissür ve kaşıntı gibi atipik lezyonlar izlenebilir (9). Hastalığın klinik olarak tanısı düşük duyarlılığa sahiptir ve özgün değildir. Çoğu hastada klasik ağırlı veziküler veya ülseratif lezyonlar bulunmamaktadır. HSV tip 2 enfeksiyonunda tekrarlayan enfeksiyonlar ve subklinik viral yayılım daha sık izlenir. Bu nedenle tanıda viral tipin belirlenmesi de önem kazanmaktadır. Tanı için tipe özgü serolojik ve virolojik testler kullanılmaktadır. Hücre kültürü veya PCR önemli virolojik testlerdir. Hücre kültürü özellikle tekrarlayan lezyonlarda düşük duyarlılığa sahipken, bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) olan PCR yöntemiyle HSV DNA tayini duyarlılığı yüksek ve kolay uygulanabilirliğe sahiptir (1). Özellikle asemptomatik hastalarda kültür veya PCR ile HSV saptanamaması enfeksiyon olmadığı anlamına gelmez. Genital lezyonlar veya servikal Pap smear örneklerinde HSV'ye ait hücresel değişikliklerin incelenmesi tanı için duyarlılığı düşük ve özgün olmayan bir yöntemdir. Her iki virüs tipine ait özgün glikoproteinlere karşı anti HSV Ig G antikorları enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve süresiz olarak varlığı devam eder. Tipe özgü olamamaları nedeniyle Ig M antikorları tanıda değersizdir. HSV tip 1 seropozitifliği olan asemptomatik hastalarda, oral hastalık olabileceğinden her zaman genital herpesden bahsedilemez ve bu iki durum sıklıkla ayırt edilemez.

Semptomatik hastaların çoğunda antiviral tedavi ile klinik fayda sağlanır. Sistemik antiviral tedavi primer veya tekrarlayan hastalık tedavisinde ya da günlük baskılamaya tedavisinde kullanılsa da klinik semptom ve bulguların sadece kısmi kontrolünü sağlayabilir. Bu tedavide antiviral ilaçların bırakılmasından sonra latent virüs enfeksiyonu eradike edilemez ve tekrarlayan hastalık sıklığı ve şiddeti azaltılamaz. Tedavide, asiklovir, valaksiklovir ve famsiklovir olmak üzere etkinliği kanıtlan-

miş 3 oral antiviral ilaç ajan bulunmaktadır. Topikal tedavi etkinliği henüz yeterli değildir. İlk klinik atak tedavisinde; günde 3 kez 400 mg PO asiklovir 7-10 gün, günde 5 kez 200 mg PO asiklovir 7-10 gün, günde 2 kez 1 g PO valaksiklovir 7-10 gün ve günde 3 kez 250 mg PO famisiklovir 7-10 gün rejimlerinden biri önerilmektedir. Baskılayıcı tedavi ise hastalığın tekrar sıklığını %70-80 oranında azaltmaktadır. Asiklovir ile 6 ay kadar, valaksiklovir ve famisiklovir ile 1 yıla kadar günlük tedavinin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Bu amaçla günde 2 kez 400 mg PO asiklovir, günde tek doz 500mg veya 1 g PO valaksiklovir (1g daha etkili) veya günde 2 kez 250 mg PO famisiklovir rejimleri uygulanabilir. Tekrarlayan enfeksiyon için sadece ataklar ortaya çıktığında atak tedavisi de uygulanabilir. Atak tedavisine lezyon ortaya çıktıktan sonra bir gün içinde hemen başlanmalıdır. Bu tedavi için günde 3 kez 400 mg PO asiklovir 5 gün, günde 2 kez 800 mg PO asiklovir 5 gün, günde 3 kez 800 mg PO asiklovir 2 gün, günde 2 kez 500 mg PO valaksiklovir 3 gün, günde tek doz 1 g PO valaksiklovir 5 gün, günde 2 kez 125 mg PO famisiklovir 5 gün veya günde 2 kez 1g PO famisiklovir tek gün rejimlerinden biri önerilmektedir. Ancak famisiklovir viral yayılım üzerine daha az etkilidir. Ciddi hastalık tedavisinde veya komplikasyonlar geliştiğinde hastaneye yatırılarak 8 saatte bir 5-10 mg/kg intravenöz (IV) asiklovir infüzyonu klinik düzelme oluşuncaya kadar 2-7 gün uygulanmalıdır. Takiben 10 gün oral tedavi de sürdürülmelidir, ensefalit varlığında 21 gün IV tedavi gerekmektedir. Böbrek yetmezliği olgularında asiklovir doz ayarlaması gerekmektedir. Semptomatik cinsel partnerlere genital herpes tedavi rejimlerinden biri uygulanmalı, asemptomatik olanlarda ise tipe özgü serolojik testlerin uygulanması ve hastalığın araştırılması önerilmektedir (1).

1-c. Granüloma Inguinalis (Donovanosis)

Etkeni hücre içi bir patojen olan *Klebsiella granulomatis* (diğer adı: *Calymmatobacterium granulomatis*)' dir. Gelişmiş ülkelerde nispeten daha az izlenen hastalık, Brezilya, Karayipler, Hindistan, Papau Yeni

Gine, Güney Afrika gibi gelişmekte olan veya endemik bölgelerde daha sıktır. Enkübasyon süresi 1-12 haftadır. Sıklıkla bölgesel lenfadenopati olmaksızın ağrısız yavaş ilerleyen genital ülserlerle karakterizedir. Cilt altı yerleşimli granülomlar (psödobubonlar) da ortaya çıkabilir. Lezyonlar yüksek derecede damarlı (bu nedenle kırmızı görünümlüdürler) ve kanayıcıdır (Resim-3). Hastalık genellikle, cildi eroze eden cilt altı nodül olarak başlar ve düzgün sınırlı kolay kanayan hipertrofik granümatöz ülser formasyonu ortaya çıkar. Ülser yavaş ilerleyici ve ağrısız olmakla birlikte sekonder bakteriyel enfeksiyonla komplike olduğunda ağrı ortaya çıkabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon sonrası inguinal lenfadenopatiye de neden olabilmektedir. Enfeksiyonun pelvise yayılması ile extragenital enfeksiyon veya karın içi organlar, kemik ve ağız tutulumu gibi yaygın tutulum ortaya çıkabilir. Patojenin tanı amaçlı kültürü zordur ve lezyonlardan alınan doku parçası preparatının veya biyopsi örneğinin karanlık saha mikroskopisi incelemesinde karakteristik hücre içi organizmaların (Donovan cisimcikleri) saptanması tanı için gereklidir. Tanıda henüz geçerliliği kanıtlanmış moleküler testler bulunmamaktadır (1, 10).

Tedavide birkaç antimikrobiyal rejim etkili bulunmuştur ancak literatürde sınırlı sayıda kontrollü çalışma verisi bulunmaktadır. Tedaviyle lezyonların progresyonunu durmakla birlikte, granülasyon ve epitelizasyon gelişimi için uzun dönem tedavi gerekmektedir. Etkin tedaviden 6-18 ay kadar sonra tekrarlayan ataklar ortaya çıkabilir. Önerilen tedavi rejimi tüm lezyonlar iyileşene kadar ve en az 3 hafta boyunca haftada tek doz 1 g veya günde tek doz 500 mg PO azitromisin kullanımıdır. Semptomların ortaya çıkışından 60 gün öncesine kadarki dönemde hasta ile temas etmiş cinsel partnerler hastalık açısından değerlendirilmeli ve semptomların varlığında yukarıda önerilen tedavi rejimlerinden biri uygulanmalıdır. Asemptomatik cinsel partnerler için ampirik bir tedavi önerisi bulunmamaktadır (1).

1-d. Lenfogranüloma venereum

Etkeni *Clamidyia trachomatis* serogrup L1, L2 veya L3' dür. Enkübasyon süresi 3-30 gün kadardır. Has-

talığın en sık izlenen klinik ortaya çıkışı tipik tek taraflı hassas femoral ve/veya inguinal lenfadenopatidir. Bazen inokülasyon yerinde kendi kendini sınırlayan genital ülser veya papül ortaya çıkmakta ve lezyonlar sıklıkla ortadan kaybolmaktadır. Nadiren labial yapışıklık ve üretral destrüksiyona yol açabilen doku hasarı ve skarları oluşabilir (9). Hastalık erkeklerde bazen bu nedenle akut nongonokoksik üretrit gibi ortaya çıkabilmekte, kadınlarda ise servisit şeklinde asemptomatik seyredabilmektedir. Nadiren derin pelvik glandların enfeksiyonuyla birlikte kadınlarda kronik PİH ortaya çıkabilmektedir (10). Ano-rektal cinsel ilişki ile birlikte mukoid ve /veya hemorajik rektal akıntı, anal ağrı, kabızlık, ateş ve/veya tenesmus gibi bulgularla inflamatuvar barsak hastalığını taklit eden proktokolit ortaya çıkabilir. Proktokolit kronik kolorektal fistüllere ve striktürlere neden olabilmekle birlikte asemptomatik rektal enfeksiyonlarda izlenebilir. Hastalığın kronik seyri sırasında genital veya rektal lenfatik drenajın obstrüksiyonuna sekonder penis, scrotum veya labiumlarda ileri derecede ödem (elefantiazis) ortaya çıkabilmektedir. Genital ülser, rektal sürüntü veya lenf nodu aspiratı örneğinde kültür, direkt immünfloresans veya nükleik asit tarama yöntemleriyle etkenin gösterilmesi tanıda kullanılan yöntemlerdir. Kompleman fiksasyon testi veya indirekt floresan antikor (IFA) testi gibi serolojik testler de uygun klinik özellikli hastalarda tanıyı destekleyici olabilmektedir (1, 10).

Tedavide günde 2 kez 100 mg PO doksisisiklin rejimi önerilmektedir (1). Hamile veya emziren kadınlarda günde 4 kez 500 mg PO eritromisin rejimi uygundur (9). Semptomların ortaya çıkışından 60 gün öncesine kadarki dönemde hasta ile temas etmiş cinsel partnerler hastalık açısından değerlendirilmeli ve tek doz azitromisin 1 g PO veya 7günlük günde 2 kez 100 mg PO doksisisiklin rejimi ile tedavi edilmelidir (1).

2. Sifiliz:

Etkeni *Treponema pallidum* olan sistemik bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon hastalığıdır (1). Hastalık enfeksiyöz muköz membran veya abraze cilt

lezyonları yoluyla cinsel ilişkiyle veya gebelikte fetusa transplasental yolla bulaşmaktadır (10). Tedavi ve izleme kılavuzluk etmesi nedeniyle hastalık klinik bulgularına göre evrelere ayrılarak değerlendirilmektedir (1). Enkübasyon süresi 10-90 gün kadardır. Primer sifiliz olarak adlandırılan ilk evre enfeksiyon bölgesinde izlenen ülser ile karakterizedir. Tipik olarak inokülasyon yerinde 3 hafta sonra ortaya çıkan ve 4-6 hafta devam eden ağrısız tek endüre ülser (primer şankr) izlenir. Sıklıkla bilateral hassas olmayan inguinal veya bölgesel lenfadenopati eşlik eder. Primer sifilizde ülser ve lenfadenopatinin ağrısız olması, semptomların tedavi olmadan gerilemesi sıklıkla hastalığın farkında olmadan ve tanı almadan geçirilmesine neden olur. İkinci evre olan sekonder sifiliz genellikle ülserin ortaya çıkışından 4-10 hafta sonra başlar ve inokülasyon sonrası 24 ay boyunca devam edebilir (9). Bu evrede sıklıkla gövde ve kollarda izlenen yaygın makülopapüler cilt döküntüleri, mukokutanöz lezyonlar ve generalize hassas olmayan lenfadenopatiler izlenmektedir (1, 9). Birkaç gün veya hafta sonra başlangıç cilt lezyonlarına endarterit ile ilişkili olması nedeniye nekrotize ve püstüler olabilen papüler lezyonlar eklenebilir. Bu lezyonların dağılımı yaygınlaşarak sıklıkla avuç içi ve ayak tabanı tutulumu ortaya çıkar. Kıvrım bölgelerinde bu papuler lezyonlar oldukça enfeksiyöz olan ve condiloma lata olarak adlandırılan siğil benzeri yapılar oluşturmak üzere büyüyebilir ve erozyona uğrayabilir (9, 10). Sekonder sifilizin daha nadir izlenen klinik ortaya çıkışları arasında hepatit ve immünkompleks glomerulonefriti bulunmaktadır (9). Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık 3 de 1' inde son evre tersiyer sifiliz ortaya çıkar. Sifiliz özellikle kardiyovasküler, iskelet ve santral sinir sistemleri ve cilt olmak üzere tüm organların etkilenebileceği bir sistemik hastalıktır. Nörosifiliz herhengi bir evrede ortaya çıkabilirken aortit, menenjit, üveit, optik nörit, generalize paraziler, cilt ve iskelet sisteminde gummatöz lezyonlar (destrüktif sifiliz lezyonları) tersiyer sifilizde ortaya çıkmaktadır (9). Klinik bulguların izlenmediği serolojik olarak saptanan *Treponema pallidum* enfeksiyonu ise latent sifiliz olarak isimlendirilir. Bir yıldan daha kısa süre önce edinilmiş

latent sifiliz erken, diğer tümü ise geç latent sifiliz olarak adlandırılmaktadır. Nörosifiliz ise hastalığın bir evresi değil, tutulum lokalizasyonu açısından kullanılan bir terimdir ve herhangi bir hastalık evresinde ortaya çıkabilir. Kranial sinir bozuklukları, menenjit, inme, zihinsel durumda ani bozulmalar ve işitsel ve/veya görsel bozukluklar gibi erken nörolojik klinik belirtiler genellikle hastalığın ilk birkaç ayı veya yılı içerisinde ortaya çıkar. Tersiyer sifiliz döneminde ortaya çıkan geç nörolojik bulgular enfeksiyondan 10-30 yıl sonra ortaya çıkabilir. Tanıda, erken sifiliz döneminde lezyon eksudası veya dokuda direk olarak karanlık saha mikroskopisi ile *Treponema pallidum*'un gösterilmesi kullanılır (1). İki adet serolojik test ile şüpheli olgularda sifiliz tanısı büyük oranda doğrulanabilir. Bunlar nontreponemal testler olan Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) veya rapid plasma reagin (RPR) testi ve tropenemal testler olan Floresan *Treponema* Antikor Absorbsiyon (FTA-ABS), Mikrotreponema *pallidum* hemaglutinasyon assay (TPHA), Mikrohemaglutinasyon assay (MHA-TP) testleridir. Duyarlılık primer sifilizde RPR ve VDRL için sırasıyla %78 ve %86, sekonder sifilizde her iki test için %100 ve tersiyer sifilizde ise her iki test için %95' in üzerindedir (9). Çeşitli enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, HIV, yaşlılık, gebelik, intravenöz ilaç-madde bağımlılığı gibi oldukça çeşitli klinik durumlar nedeniyle %1-2 oranında yanlış pozitiflik ortaya çıkmakta ve bu nedenle tüm pozitif nontreponemal testler treponemal testler ile doğrulanmalıdır (1, 9). HIV, hem nontreponemal hem de treponemal testlerde yalancı negatif test sonuçlarına da neden olabilmektedir (9). Pozitif treponemal testlerin yaşam boyu pozitifliği devam eder ve hastalığın aktivitesi ile ilişkileri yoktur. Nontreponemal testler ise hastalığın aktivitesi ile ilişkilidirler ve genellikle tedaviden 1 yıl kadar sonra negatif olurlar. Hastaların bir kısmında testlerin pozitifliği devam edebilir (serofast reaksiyon), bu hastalarda antikor titrelerindeki dört kat artış yeniden enfeksiyonu ve tedavi gerekliliğini gösterir. Antikor titrelerindeki dört kat düşüş ise tedavi başarısının kanıtıdır (9). Hastaların takibi sırasında serolojik testlerin laboratuvarlar arası sonuçsal farklılıkları nedeniyle

le aynı laboratuvarda yapılması daha değerlidir. Nörosifiliz tanısı için serolojik testlerle birlikte beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi de gereklidir. BOS' da hücre sayımı ve protein ölçümü ile BOS VDRL testi değerlendirilen parametrelerdir. Ancak erken sifilizli hastalarda sıklıkla anormal BOS bulguları izlenmekte, bu nedenle bu bulguların önemi nörolojik semptom ve bulguların yokluğunda Nörosifiliz açısından tartışmalıdır (1). BOS' da VDRL pozitifliği oldukça özgündür ancak duyarlılığı yoktur. BOS VDRL testi pozitif ve nörolojik semptom ve bulguları olan hastalar nörosifiliz olarak kabul edilirler. Semptom ve bulguları olmasına rağmen BOS VDRL' si negatif olup, BOS' da anormal hücre sayımı ve protein seviyeleri varlığında da nörosifiliz için tedavi önerilmektedir. BOS' da FTA-ABS testinin özgüllüğü düşük olmakla birlikte duyarlılığı oldukça yüksektir. Nörolojik semptom ve bulguların yokluğunda negatif BOS FTA-ABS testi olan hastalarda nörosifiliz olasılığı oldukça düşüktür (1).

Parenteral penisilin G infüzyonu tüm sifiliz evrelerinde esas tedaviyi oluşturmaktadır. Erişkinlerde tek doz intramusküler (IM) 2.4 milyon ünite penisilin G rejimi önerilmektedir (1). Penisilin alerjisi olan hastalarda 14 günlük günde 2 kez 100 mg PO doksisisiklin veya 14 günlük günde 2 kez 500 mg PO tetrasiklin rejimlerinden biri önerilmektedir (9). Penisilin formu (Prokain, benzatin, kristalize), tedavi dozu ve süresi, hastalığın evresi ve klinik ortaya çıkışına göre değişiklik göstermektedir. Etken patojen bazı penisilin formlarının zayıf penetre olduğu santral sinir sistemi veya aköz humör (göz içi sıvı) gibi lokalizasyonlarda yerleşebilir. Gebelikte etkinliği gösterilmiş tek terapötik ajan penisilin G' dir. Penisilin alerjisi olan ve hastalığın herhangi bir evresinde olan gebelerde desensitizasyon sonrası penisilin tedavisi uygulanmalıdır. Herhangi bir sifiliz tedavisi başlangıcından 24 saat içinde sıklıkla baş ağrısı, kas ağrıları ve ateş ile kendini gösteren Jarisch-Herxheimer reaksiyonu olarak adlandırılan akut febril bir reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu reaksiyon sıklıkla yüksek bakteriyel yük nedeniyle primer sifilizli hastalarda izlenmektedir. Bu durum ateş düşürücü ajanlar ile geçiştirilebilir ancak ateş düşürücülerin reaksiyonun önlenmesinde faydası

yoktur. Gebelerde orta çıkan Jarisch-Herxheimer reaksiyonu erken doğum veya fetal distrese neden olabileceği de tedavinin sonlandırılması veya ertelenmesi önerilmez (1). Geç latent sifiliz veya aşaması bilinmeyen latent sifilizde nörosifiliz bulguları yoksa 3 hafta boyunca haftalık tek doz intramusküler (IM) 2.4 milyon ünite benzatin penisilin G rejimi veya 4 haftaya uzatılmış doksisisiklin rejimi önerilmektedir. Nörosifiliz veya sifilitik göz tutulumunda 10-14 günlük 4 saatte bir IV 3-4 milyon ünite kristalize penisilin G rejimi veya 10-14 günlük günde tek doz IM 2.4 milyon ünite benzatin penisilin G ve günde 4 kez 500 mg PO probe-nesid kombinasyonu tedavide tercih edilmelidir (1). Sifilizde cinsel temasla bulaşın sadece mukokutanöz lezyonların varlığında olduğu düşünülmektedir. Primer, sekonder veya erken latent sifilizli hastaların tanı anından 90 gün öncesine kadar cinsel temasta buldukları cinsel partnerleri olası sifiliz nedeniyle tedavi edilmelidirler. 90 günden daha önce cinsel temas varlığında serolojik testler mümkün olmadığında veya pozitif seroloji varlığında tedavi başlanmalıdır. Negatif seroloji tedavi gerektirmez (1). Tedavi başlanan hastalar 6. ve 12. aylarda nontreponemal testler ile değerlendirilmelidir. Antikor titrelerinde 4 kattan fazla düşüş tedaviye yanıtın göstergesidir. Tedavi başarısızlığında tekrar tedavi başlanmalı ve nörosifiliz açısından BOS incelemesi yapılmalıdır. Nörosifilizli tedavi başlanan hastalarda, tedaviden sonra 3. ve 6. aylarda tekrar BOS incelemeleri yapılmalı ve BOS bulguları normale dönene kadar 6 ayda bir inceleme tekrarlanmalıdır (9). Gebelikte sifiliz ve konjenital sifiliz bu bölümde tartışılmayacaktır.

3. Genital akıntılı hastalıklar:

3-a. Üretrit ve servisit:

Üretrit, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlerle ortaya çıkabilen üretral inflamasyondur. Semptomatik olgularda yakınmalar dizüri, üretral kaşıntı, seröz, mukoid, mukopürülan ya da pürülan üretral akıntıdır. Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis en iyi bilinen üretrit etkenleridir ve birbirlerine benzer oranlarla tüm dünyada en sık izlenen CYBE'dir. Mycoplasma genitalium da üret-

rit ve nadiren prostatit ile ilişkilidir. Üretral sürüntü örneğinde hücre içi gram negatif diplokokların izlenmesi gonorrhoeae (gonokok) enfeksiyonu için tanı koydurucudur (1). Neisseria gonorrhoeae tarafından oluşturulan üretrit gonokoksik üretrit (GÜ) olarak adlandırılır (10). Hastalığın enkübasyon süresi 3-14 gündür. Gonokok enfeksiyonu erkeklerde oldukça nadiren asemptomatik olarak izlenirken, kadınların yaklaşık yarısında asemptomatik seyrederek. Semptomatik kadınlarda vaginal veya pelvik rahatsızlık ve dizüri sıklıkla ortaya çıkan yakınmalardır. Kadınlarda vaginal epitelyumun Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis'e karşı dirençli olması nedeniyle endoservikal mukopürülan akıntıya neden olan serviks tutulumu daha sık izlenmektedir (9). Tanı ve tedavide gecikme veya etkin olmayan tedavi sonrasında etken üst genital trakta yayılarak erkeklerde seminal vezikülit, epididimit, kadınlarda salpenjit, tuboovaryan abse, endometrit, bartolin bezi absesi, PİH ve buna sekonder ektopik gebelik veya infertilite ile komplike olabilir. Çok nadiren yaygın gonokok enfeksiyonu (bakteriyemi, endokardit, menenjit, tenosinovit vs.) da görülebilir. Erişkinlerde gonokoksik konjonktivit nadir izlenmekteyken, özellikle eşcinsel erkeklerde olmak üzere genellikle asemptomatik seyreden gonokoksik proktit ve farenjit ortaya çıkabilir.(10). Üretral sekresyonda diplokok saptanmaksızın inflamasyon bulgularının izlenmesi ise üretrit olgularının %35-40'ından sorumlu olan Chlamydia trachomatis enfeksiyonunu (Nongonokoksik üretrit-NGÜ) düşündürür (1). NGÜ sıklıkla genç erkeklerde izlenmektedir ve enkübasyon süresi GÜ'de olduğu gibi 3-14 gündür (1, 9). Chlamydia enfeksiyon hem erkek hem de kadınlarda sıklıkla asemptomatik seyrederek. Etkilenen erkeklerin yaklaşık %50'sinde şeffaf beyaz üretral akıntı yakınması ortaya çıkabilir. Chlamydia trachomatis genç erkeklerde aynı zamanda epididimit ve prostatite de neden olabilmektedir. Nitekim genç erkeklerde epididimitin en sık nedeni chlamydia trachomatis'dir. Etkilenen kadınlarda enfeksiyon %75 oranda asemptomatik seyrederek ve tedavi edilmeyen olguların %40'ı PİH ile sonuçlanmaktadır. Chlamydia trachomatis enfeksiyonu ile fallop tüplerinde skar oluşumu,

hastanın kendi vaginal florası ile tekrarlayan PİH oluşumu, ektopik gebelik ve infertilite riskini artırmaktadır. Chlamidya nadiren vaginal doğumla birlikte yenidoğan bebeğe de bulaşabilmektedir (9). Clamidya trachomatis enfeksiyonunun ortaya çıkarılması özellikle kadın cinsel partnerlerin de bu açıdan değerlendirilmesine ve asemptomatik enfeksiyonun komplikasyonlarının önlenmesine olanak sağlaması açısından önemli bir durumdur (1). Rutin Chlamidya taraması yapılmasının PİH insidansında azalmaya neden olduğu gösterilmiş olup, cinsel aktif kadınlara 26 yaşına kadar yılda bir tarama yapılması önerilmektedir. Daha yaşlı kadınlarda ise yeni partner gibi bir risk faktörü varlığında tarama önerilmektedir (11). Kadınlarda tarama, endoservikal sürüntü örneğinde bu mümkün değilse idrarda nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile veya endoservikal sürüntü örneğinde direkt floresan antikor testi (DFA) veya kültür ile mümkündür (9). NGÜ, erkeklerde epididimit, prostatit ve reaktif artrit (Reiter sendromu) ile komplike olabilir. Mycoplasma genitalium, NGÜ olgularının yaklaşık %15-25' inden sorumlu tutulmaktayken, erkeklerde Trichomonas vaginalis de etken olabilmektedir. Nadiren oral cinsel ilişki yoluyla da NGÜ ortaya çıkmakta ve bu olgularda patojen ajanlar sıklıkla HSV, Epstein barr virus ve Adenovirus olarak izlenmektedir. Diğer Mycoplasma türleri ve Ureaplasma'nın NGÜ için etiyolojik patojen olup olmadıkları hakkındaki mevcut bilgiler tartışmalıdır (1). Atipik ajanların etken olabileceğini düşündürecek (örneğin genital herpesi akla getiren üretral lezyonlar, meatit veya ciddi dizüri gibi) yakınma ve bulguların varlığında veya başlangıç tedavisine yanıt göstermeyen hastalarda bu ajanlara yönelik tedaviler düşünülmelidir. Literatürde ano-rektal cinsel ilişki sonrası nadiren enterik bakterilerin etken olduğu NGÜ olguları da bildirilmiştir. Üretrit ile uyumlu yakınmaları olan hastalarda aşağıda belirtilen bulguların herhangi birinin varlığında klinik olarak üretrit tanısı doğrulanabilir. 1- Fizik muayenede mukoid, mukopürülan veya pürülan üretral akıntı varlığı, 2- Üretral sekresyon gram boyamasında her immersiyon yağı ile inceleme alanında 2 veya daha fazla lökosit görülmesi. (Gram boyama incelemesi üretrit

tanısı ve gonokok varlığınının gösterilmesi için çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir tanı yöntemidir. Metilen mavisi veya jansiyen moru ile yapılan üretral smear incelemesi de gram boyama ile aynı performans ve tanı kriterlerine sahip bir tanı yöntemidir. Her iki yöntemde de bu kriter ile üretrit tanısı doğrulanırken; gram boyamada gram negatif diplokokların, metilen mavisi veya jansiyen moru incelemesinde hücre içi mor diplokokların izlenmesi etkenin gonokok olduğunu kanıtlar.) 3- İlk idrar incelemesinde lökosit esteraz pozitifliği, 4- İlk idrar örneği sedimentinin mikroskopik incelemesinde her bir büyük büyütme alanında 10 veya daha fazla lökosit izlenmesi (1). Gonokoksik üretrit için kültür yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ancak maliyeti yüksektir (10). Üretrit yakınmaları olup üretral inflamasyon bulguları (klinik veya laboratuvar bulguları) olmayan hastalarda gonokok ve Chlamidya için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) uygulanabilir. NAAT her iki ajanın gösterilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir tanı yöntemi olup, bu testler ile etkenin gösterilmesi olası komplikasyonların önlenmesi için özgül tedavinin başlanması açısından önemlidir. Trichomonas vaginalis açısından da özellikle sıklığının yüksek olduğu bölgelerde tanısız testler uygulanmalıdır. Bu testler ile etken saptanırsa etkene yönelik tedaviler düzenlenmelidir. Herhangi bir etken gösterilemediğinde kontrol değerlendirme yapılmalı ve Gram boyama, metilen boyama ve ilk idrar örneği mikroskopisi gibi tanısız yöntemlerin mümkün olmadığı koşullarda Neisseria gonorrhoeae ve Clamidya trachomatis' in her ikisine birden etkili tedavi rejimlerinin başlanması önerilmektedir (1).

GÜ tedavisi için sıklıkla tek doz 250 mg IM seftriakson önerilmektedir. Bu tedavi rejimi ile sıklıkla tanısı mümkün olmayan farenjit dahil tüm anatomik lokalizasyonlardaki komplike olmayan enfeksiyonların yaklaşık %99' unda etkili bir tedavi sağlanabilir. Kinolonlara karşı yüksek direnç olması nedeniyle GÜ' de kinolonların kullanımı önerilmemektedir. Penisilin ve sefalosporin alerjisi olan hastalarda ve gebelerde tek doz 2g IM spektinomisin tedavisi önerilmektedir. GÜ ile NGÜ birlikteliği sık olduğundan GÜ tedavisine Chlamidya'

ya yönelik (aşağıda belirtilen) tedavinin de eklenmesi, Chlamidya testlerinden daha ucuz maliyetli olması nedeniyle önerilmektedir. Tanı öncesi 60 gün içinde cinsel ilişki öyküsü olan partnerler GÜ açısından değerlendirilmeli ve GÜ ve NGÜ için uygun tedavi aşlanmalıdır (9).

NGÜ tedavisi için Chlamidyal üretritte oldukça etkin olan azitromisin veya doksisisiklin tercih edilir. Mycoplasma üretriti azitromisin'e doksisisiklin'den daha iyi yanıt vermektedir. Tedavi için tek doz 1 g PO azitromisin veya 7 günlük günde iki kez 100 mg PO doksisisiklin rejimi uygundur. Hastaların cinsel partnerlerine olası bulaşmayı önlemek için, tedavinin başlangıcından en az 7 gün sonrasına veya semptomların tamamen geçene kadar cinsel ilişkiden uzak durmaları önerilmelidir. Takip esnasında semptomları gerilemeyen hastalarda üretral inflamasyon klinik veya laboratuvar bulgularının yokluğunda yeniden tedavi her zaman gerekmez. Tekrarlayan pelvik, penil veya perineal ağrı yada rahatsızlık, işeme semptomları, ejakulasyon sırasında veya sonrasında ağrı ya da son 3 ay içinde yeni gelişmiş prematür ejakülasyon tarifleyen hastalarda olası kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu akla getirilmelidir. Tanı öncesi 60 gün içinde cinsel ilişki öyküsü olan partnerler NGÜ açısından değerlendirilmeli ve Chlamidya için uygun tedavi başlanmalıdır. Kadın partnerler için semptomlar olmasa da hızlı bir şekilde tedavi başlanması diğer bir yaklaşımdır. Tekrarlayan veya inatçı NGÜ olgularında tedaviye uyum sağlama veya tekrar şüpheli cinsel ilişki durumlarında başlangıç tedavisi yinelenebilir (1). Son yapılan çalışmalarda, tekrarlayan veya inatçı NGÜ olgularının çoğunda özellikle doksisisiklin tedavisi sonrası Mycoplasma genitalium'un etken olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda tek doz 1 g PO azitromisin verilmesi önerilirken, 7 günlük günde 2 kez 400 mg PO moksifloksasin rejiminin de oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (12,13). Buna göre başlangıçta azitromisin ile tedavi edilmiş tekrarlayan veya inatçı NGÜ olgularında bu tedavi rejimi uygulanabilir. Trichomonas vaginalis'in sık görüldüğü bölgelerde tekrarlayan veya inatçı NGÜ durumunda tek doz 2 g PO metroinidazol veya tinidazol tedavisi ampirik olarak uygulanabilir (1).

3-b. Bakteriyel vaginosis:

Bakteriyel vaginosis (BV) normal vagina florasında yer alan ve hidrojen peroksit üretiminden sorumlu Laktobasil suşlarının, yüksek miktarda anaerobik bakteriler (Provitella ve Mobilinkus suşları), Gardnerella vaginalis, Ureaplasma ve Mycoplasma gibi patojenlerle yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan polimikrobiyal bir klinik sendromdur. Etkilenen kadınların çoğu asemptomatik olmasına rağmen, sağlık kuruluşlarına başvuran kadınlar arasında vaginal akıntı ve kötü kokunun en sık nedeni BV'dir (1). Akıntı özellikle cinsel ilişki sonrası daha sıktır (9). Bazı kaynaklar tarafından CYBE grubunda gösterilmese de cinsel aktivite BV için bir risk faktörüdür (10). BV için risk faktörleri; yüksek cinsel partner sayısı, vaginal duş, anormal uterin kanama ve kontraseptif kullanımıdır (9). Daha önce hiç cinsel aktivitede bulunmayan kadınlarda BV görülme olasılığı oldukça düşüktür (1). BV'ye neden olan vaginal bakteriyel değişimin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. BV'li kadınlarda, diğer CYBE'ın kazanılması, olası gebelik veya pelvik cerrahi komplikasyonları, erkek partnerlere artmış HIV bulaştırıcılık riski ve hastalığın tekrarlaması gibi istenmeyen durumlar izlenebilir. Erkek partnerlerde BV ile ilişkili bakterilerin gösterilebilmesine rağmen bu partnerlerin tedavisinin kadınlarda tekrarlayan hastalığı önlemediği gösterilmiştir (1).

Tanıda klinik kriterler veya Gram boyama kullanılmaktadır. Gram boyama BV tanısı için altın standart laboratuvar testi olarak tanımlanmaktadır. Gram boyamada rölatif olarak azalmış laktobasil (uzun gram pozitif çomaklar) konsantrasyonu, çeşitli gram negatif/pozitif kok veya çomaklar (gram labil kokobasiller) ile kıvrımlı gram negatif çomakların (Mobilinkus) izlenmesi tanı için tipiktir. Klinik kriterler (Amsel kriterleri) ise; 1- homojen, ince, beyaz ve vaginal duvarları pürüzsüzce kaplayan akıntı, 2- vaginal akıntı mikroskopisinde Gram labil kokobasillerle çevrili epitelyum hücrelerinin (ipucu hücreleri-clue cells) saptanması, 3- Vaginal sekresyon PH' sının 4.5' den yüksek olması, 4- Vaginal akıntının %10 KOH ile muamele edilmesinden sonra veya öncesinde bayat balık kokusu (Whiff testi)' dur. Bu kriterlerden 3' ünün

varlığında tanı konulur. Servikal pap smear incelemesinin düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle BV tanısı için önemi bulunmamaktadır. Etkenlere yönelik nükleik asit odaklı PCR testleri veya kültür uygulamaları da bulunmakla birlikte tanı için kullanımları net olarak önerilmemektedir (1).

Tedavide günde 2 kez 500 mg PO metroinidazol 7 gün, günde 1 kez 2 g PO tinidazol 2 gün, günde 1 kez 1 g PO tinidazol 5 gün, günde 2 kez 300 mg PO klindamisin 7 gün, günde 1 kez gece yatarken 100 mg intravaginal klindamisin ovül 3 gün, günde 1 kez 5 g intravaginal metroinidazol %0.75 jel 5 gün veya günde 1 kez gece yatarken 5 g intravaginal klindamisin %2 krem 7 gün önerilen seçeneklerdir. Hastalığın tekrarlamaya ve tedaviye yanıt vermesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığından rutin erkek cinsel partner tedavisi önerilmemektedir (1).

3-c. Trikomonyazis:

Flagellaya sahip bir protozoa olan *Trichomonas vaginalis*' in etken olduğu paraziter bir hastalıktır. Enküasyon süresi 4-28 gündür (9). Etkilenen erkek veya kadınların çoğu (%70-85) asemptomatik veya minimal yakınmaya sahiptir. Hastalık bazı erkeklerde üretrit, epididimit ve prostatit'e neden olabilmektedir. Etkilenen bazı kadınlarda ise vulvar irritasyonla birlikte veya tek başına, oldukça kötü kokulu yaygın sarı yeşil bir vaginal akıntı ortaya çıkabilir. Sünnetli erkeklerde *Trichomonas vaginalis* enfeksiyon riskinin düşük olduğu bildirilmiştir. Trikomonyazisli kadın hastalarda artmış HIV kazanım riski, artmış preterm doğum, diğer gebelik komplikasyonları ve artmış PİH gibi istenmeyen durumlar izlenebilir (1). Serolojik testlerden önce %75-96 duyarlılık ve %100 özgüllük oranlarıyla etkenin kültürü tanı için altın standart olarak kabul edilmekteydi. Kadınlar için vaginal sekresyon idrardan daha değerli kültür materyali iken, erkeklerde üretral sürüntü, idrar veya semen örnek olarak kullanılabilir. Kadınlarda vaginal sürüntü veya idrar örneğinde, erkeklerde üretral sürüntü örneğinde NAAT yöntemleri yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tanı koydurucu olmaktadır. Ancak tanıda en sık kullanılan yöntem, vaginal

akıntının mikroskopik incelenmesidir. Bu işlemin duyarlılığı düşüktür (%51-65) ve sürüntü örneğin hazırlanmasından sonra duyarlılığın azalmaması için incelemenin 1 saatten kısa sürede yapılması gerekmektedir. Pap smear testinde rastlantısal olarak *Trichomonas vaginalis* saptanabilir, ancak bu durum yalnızca pozitiflik olabileceğinden tanı için önemsiz kabul edilir (1).

Tedavide tek doz 2g PO metroinidazol veya tiniazol önerilen seçeneklerdir. Kadın hastalarda yüksek tekrarlamaya ihtimali olduğundan tedaviden 2 hafta sonra NAAT veya 3 ay içinde diğer tanı testleri ile değerlendirme yapılmalıdır. Erkeklerde düşük tekrar riski nedeniyle buna ihtiyaç yoktur. Cinsel partnerler de enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve hastalık varlığında yukarıda belirtilen seçeneklerden biri ile tedavi edilmelidir (1).

3-d. Vulvovaginal kandidiyazis:

Vulvovaginal kandidiyazis (VVK) sıklıkla *Candida albicans*' in neden olduğu bir hastalıktır. Hastalığa nadiren diğer *Candida* suşları da neden olmaktadır. VVK sıklıkla endojen kaynaklıdır ve cinsel yolla bulaşmaz. Menstrüel siklus, gebelik ve oral kontraseptiflere bağlı hormonal değişiklikler, antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus (DM) ve immüsupresyon VVK için risk faktörleridir (10). Vaginal ağrı, vulvar kaşıntı, dispareni (ağrılı cinsel ilişki), eksternal dizüri ve anormal vaginal akıntı sıklıkla izlenen semptomlardır ve VVK' ya özgü değildirler. Kadınların yaklaşık %75' i hayatlarının bir döneminde VVK geçirmekte ve %40-45 olguda tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir. VVK; klinik ve mikrobiyolojik özellikler, hastanın durumu ve tedaviye yanıt gibi özelliklere göre komplike ve nonkomplike olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Olguların %10-20' sinde komplike VVK izlenmektedir (1) Erkeklerde *Candida albicans*' in önemi kesin bilinmemekle birlikte cinsel partner tarafından kazanılabilir ve sıklıkla glans penisde kızarıklık, kaşıntı veya rahatsızlık yakınmalarına neden olan balanit/balanopostit veya nadiren üretrite neden olabilir. Tipik olarak erkeklerde candidal antijenlere karşı alerjik yanıt ortaya çıkarken, DM, immüsupresyon, antibiyotik kullanımı

gibi risk faktörlerinin varlığında ise sıklıkla enfektif bulgular görülür (1, 10).

Klinik olarak vulvar kaşıntı ve yanma hissi, labial kızarıklık ve şişlik varlığı VVK tanısını düşündürdüren yakınmalardır. Vulvar ödem, fissür ve ekskoriasyon (sıyrık) ile kokusuz kalın beyaz pıhtı şekilli (peynir kesigi gibi) vaginal akıntı sıklıkla izlenen muayene bulgularıdır (1). Tanı genellikle klinik yakınma ve bulgularla birlikte vaginal akıntidan yapılan ıslak yayma preparatın (preperat hazırlanırken %10 KOH kullanılması maya ve miçellerin görünürlüğünü artırır) mikroskopik incelemesi ile konur. Sıklıkla yukarıda bahsedilen yakınmalar ve tipik akıntının varlığı mikroskopik inceleme yapılmaksızın tedavi başlanması için yeterli olmaktadır. VVK' da vaginal Ph yükselmez, mikroskopik incelemenin mümkün olmadığı durumda vaginal Ph' in < 4.5 olması bakteriyel vaginosis ve trikomoniyazis (vaginal Ph' in > 4.5 olduğu durumlar) olasılığını dışlayarak VVK tanısını doğrular. Daha ileri yöntemler olarak kültür ve PCR gibi tanı yöntemleri de bulunmaktadır (1, 10).

Nonkomplike VVK:

Tedavide tek doz 150 mg PO flukonazol yeterli olmaktadır. Erkeklerde izlenen balanit/balanopostitte topikal antifungaller faydalı olmakla birlikte rutin cinsel partner tedavisine gerek yoktur (1).

Komplike VVK:

Tekrarlayan VVK, Ciddi VVK ve Nonalbicans Candidalara bağlı VVK bu grupta yer alır.

Kadınların az bir kısmında (%5) izlenen ve yılda 4' den fazla atak ile seyreden VVK, tekrarlayan VVK olarak adlandırılır. Etkilenen çoğu kadında risk faktörü veya altta yatan bir neden yoktur, nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Olguların %10-20' sinde Candidada glabrata ve diğer nonalbicans Candida türleri gösterilmiştir. Tedavi için, 1. gün, 4. gün ve 7. günde birer doz olmak üzere toplam 3 doz 150 mg PO flukonazol önerilmektedir. Tedavi haftada tek doz alınarak 6 aya kadar uzatılabilir. Ciddi VVK' da ileri derecede vulvar kızarıklık, sıyrık, fissür ve ödem izlenir. Tedavide tek seferde 2 doz 150 mg PO flukonazol yeterlidir. Nonalbicans Can-

dida türlerinin neden olduğu hastalıkta flukonazol dışındaki oral veya topikal azol içeren ilaçlarla 7-14 günlük uzun dönem tedavi önerilmektedir.

Gebelerde izlenen tüm VVK' larda sadece topikal azol tedavileri önerilmektedir (1).

4. Epididimit:

Akut epididimit 6 haftadan kısa süredir olan scrotal ağrı, epididimde şişlik ve inflamasyonla karakterize bir durumdur. Bazen olaya testisin de müdahale olmasıyla epididimo-orşit ortaya çıkar. 35 yaşından küçük erkeklerde en sık etken Chlamidya trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae olmakla birlikte, ano-rektal cinsel ilişkiyle birlikte Escherichia coli gibi enterik patojenlerde etken olabilir. 35 yaşından büyük erkeklerde cinsel yolla bulaşan akut epididimit sık izlenmez. Bu grup hastalarda akut epididimit nedeni sıklıkla mesane çıkım obstruksiyonuna sekonder olan bakteriüridir. Prostat biyopsileri, üriner trakt enstrümantasyonu veya cerrahileri diğer cinsel yolla bulaşmayan akut epididimit nedenleridir (1). Hadisenin 6 haftadan uzun sürdüğü durumlarda kronik epididimit terimi kullanılır. Kronik epididimit genellikle granülomatöz reaksiyon ile ilişkilidir. Mycobacterium tuberculosis epididimiti, epididimi en sık etkileyen granülomatöz hastalıktır. Travma, kanser, otoimmün veya idiyopatik olaylar enfeksiöz olmayan kronik epididimit nedenleridir (1). Akut epididimde tipik olarak scrotal ağrı yakınması ortaya çıkar ve epididim fizik muayenede şiş ve hassastır. Spermatik kord da sıklıkla hassas ve ödemlidir. Testis torsiyonu acil cerrahi müdahale gerektirdiğinden ayrıca tanıda mutlaka dışlanmalıdır. Scrotal radyonüklid inceleme epididimit için en doğru tanı aracıdır, ancak rutin kullanımı mümkün değildir. Tanıda skrotal ultrason ile epididimal kanlanma artışı fayda sağlayabilir ancak normal ultrason bulguları klinik olarak şüphe duyulan olgularda tedavi başlanmasına engel teşkil etmez. Tanı için ayrıca varsa üretral akıntıda mikroskopik olarak gonokok veya enfeksiyon bulgularının araştırılması ya da idrar örneğinde NAAT ile Chlamidya ve gonokok araştırılması önerilmektedir. Chlamidya ve gonokok tanısı için idrar kültürü yetersizdir ve steril idrar kültürü varlığı bu ajanların varlığını ekarte ettirmez (1).

Epididimitte tedavinin amaçları; semptom ve bulguları ortadan kaldırmak, enfeksiyonun tamamen ortadan kaldırılması - başkalarına olası bulaşın önlenmesi ve potansiyel komplikasyonların (infertilite, kronik ağrı) önlenmesidir. Antimikrobik tedaviye ek olarak yatak istirahati, skrotal elevasyon ve nonsteroid anti-inflamatuvar ajanların lokal inflamasyon geçene kadar uygulanması önerilmektedir. Cinsel yolla bulaşan epididimit şüphesinde seftriakson ve doksisisiklin (tek doz 250 mg IM seftriakson ve günde 2 kez 100 mg PO doksisisiklin 10 gün), cinsel yolla bulaş yanı sıra enterik organizmaların da eşlik edebileceği şüphesi varsa seftriakson ve levofloksasin/ofloksasin (tek doz 250 mg IM seftriakson ve günde tek doz 500 mg PO levofloksasin/günde iki kez 300 mg PO ofloksasin 10 gün), tedavileri önerilmektedir. Tam düzelme antimikrobik tedavi tamamlandıktan birkaç hafta sonra olabilir. Tedavi başlangıcından sonra 3 gün içinde semptomlarda azalma olmayan hastaların tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Semptomların ortaya çıkmasından 60 gün öncesine kadar birlikte olunan cinsel partner için Chlamidya ve gonokok yönünden araştırma ve tedavi gerekmektedir (1).

5. Genital siğiller:

Genital siğillerin (condylomata acuminata) etkeni, direkt ciltten cilde yayılabilen Human Pailoma Virus (HPV)' dur. 100' den fazla HPV tipi bulunmakla birlikte bunların 30' dan fazlası genital bölgede enfeksiyona neden olabilmektedir. Çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatik seyreder. Gözle görünür genital siğillerin (ekzofitik papüler veya düz cilt lezyonları) en sık etkeni tipik olarak HPV tip 6 ve 11'dir. Hastalar birden fazla HPV tipi ile enfekte olmuş olabilir ve genital siğiller genital bölgede her alanda ortaya çıkabilir. Anüs içinde izlenen siğiller ano-rektal cinsel ilişki ile ortaya çıkarken, perianal siğiller ise ano-rektal cinsel ilişki olmaksızın normal cinsel ilişki sırasında cilt teması ile ortaya çıkabilir. HPV dış genital organlarda invaziv karsinoma ilişkilidir. HPV tip 6 ve 11'de bu risk çok düşük iken, tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 ve 51 ile kadınlarda serviks kanseri ve erkeklerde skuamoz intraepitel-

yal kanser arasında ilişki bulunmaktadır. Serviks kanserlerinin %99' u, anal kanserlerin ise % 84' ü HPV tip 16 ve 18 ile ilişkilidir (9). Tanı fizik muayene de siğillerin görülmesine dayanır. Rutin biyopsi önerilmez ancak; lezyonda şüpheli bulgular varsa, tedaviye yanıtızlık veya tedaviyle birlikte lezyonlarda çoğalma varsa biyopsi gerekmektedir (1). Enfekte mukozaların % 3-5 asetik asitle muamelesi sonucu beyaz renk oluşumu da tanı için kullanılırken, bu bulgu HPV için tipik değildir. Tarama için bu yöntemin kullanılması önerilmemektedir. HPV tanısı için kültür mümkün değildir. Tanı için bazı moleküler testler tanımlanmışsa da halen rutin klinik pratikte henüz yer edinmemişlerdir (10). Etkilenen erkeklerin kadın cinsel partnerlerinde HPV enfeksiyonu insidansı çok sık izlenirken, genital siğil saptanan veya Pap smearde HPV enfeksiyonu izlenen kadınların asemptomatik erkek partnerlerinin değerlendirilmesi veya tedavisinin herhangi bir faydası gösterilmemiştir (9).

Tedavi edilmediği takdirde genital siğiller 1 yıl içinde kendiliğinden kaybolabilir. Bu nedenle gözlem de bir tedavi seçeneğidir. Tedavi ile semptomlar ve siğiller gerileyebilir ancak HPV enfeksiyonu tamamen eradike edilemez. Tedavi seçiminde siğil sayısı, boyutu, lokalizasyonu, hasta seçimi, hekim deneyimi gibi durumlar önemlidir. Genellikle tedavi ile birlikte siğiller 3 ay içinde kaybolur. Tedavi için 12 saatte bir 3 gün boyunca lezyonlara topikal Podofiloks % 0.5 solüsyon veya jel uygulanması (toplam sürülen ilaç < 0,5 ml olmalı ve toplam uygulanan siğil alanı < 10 cm olmalı) takiben 4 gün ara ve bu siklusun 4 kez tekrarlanması, 16 haftaya kadar gece yatarken haftada 3 kez lezyonlara topikal imiquimod %5 krem uygulanması (uygulamadan 6-10 saat sonra uygulama bölgesi yıkanmalıdır) önerilen seçeneklerdir. Topikal sinekatekinler (yeşil çay ekstraktları) de tedavide kullanılmakla birlikte henüz ülkemizde bulunmamaktadırlar. Likid nitrojen ile kriyoterapi, elektrokoterizasyon, lazer uygulama, %10-25 podofilin reçinesi, triklorasetik asit, biklorasetik asit veya cerrahi eksizyon diğer tedavi yöntemleridir. Daha önceleri 5-flourourasil tedavi için kullanılmış olup ülserasyona neden olduğundan artık kullanılmamaktadır. Üretral meca çevresi büyük ve yaygın

siğil varlığında üretral yada mesane siğili olasılığı açısından sistoskopi önerilmektedir. Üretra ve mesanedeki siğiller sistoskopik olarak eksize edilebilir veya tedavide haftada iki kez intrauretral % 5 florourasil krem uygulaması tercih edilebilir (9). Kriyoterapi, koterizasyon ve imiquimod krem tedavisi sonrası inatçı hiper veya hipopigmentasyon ortaya çıkabilir. Tedavi edilen bölgede nadiren hiperestezi ortaya çıkabilir (1).

6. Ektoparazitik hastalıklar

6-a. Pedikulozis pubis:

Etkeni insan kasık biti olan *Phthirus pubis*' dir. Genellikle kasıkta yaşamaya meyilli olan etken saç, aksilla ve kirpikler gibi bölgelerde de bulunabilir. Bitlerin salyaları etkilenen bölgede makülopapüller veya ürtiker benzeri reaksiyona neden olarak kaşıntıya neden olur. Kasık kılları arasında bit veya yumurtalarının görülmesi ile tanı konur. Bitler çıplak gözle veya hafif büyütmeye ile görülebilir (9). Etkilenen vücut bölgesine %1 permetrin krem uygulanarak 10 dakika sonra vücudun yıkanması önerilen tedavidir. Alternatif olarak tek doz 250 µg/kg PO ivermektin (gıdalarla birlikte alınması biyoyararlanımını artırır) ve bunun 2 hafta sonra tekrarı tedavisi uygulanabilir. Tedaviye karşı yaygın direnç olduğu rapor edilmiştir (1). Tedavi başarısızlığında direnç düşünülürse %5 malathion solüsyonu uygulama ve 8-14 saat sonra uygulama bölgesinin yıkanması önerilen tedavidir (1). %1 lindane solüsyonu toksisitesi nedeniyle sadece alternatif tedavi olarak önerilmektedir. Semptomların ortaya çıkmasından bir ay öncesine kadar olan cinsel partnerler tedavi edilmeli, giyim kıyafetleri ve yatak çarşafı da temizlenmelidir (1).

6-b. Scabies:

Scabies (uyuz) ıklıklı cinsel temasla bulaşır. Etken bir mayt olan *Sarcoptes scabiei*' dir. Enkübasyon süresi 2-6 haftadır. Engebeli uzun papüller tarzındaki lezyonlar patojenin yerleştikleri bölgelerdir. Maytların kendileri, yumurtaları veya dışkılarına karşı oluşan immün reaksiyon sıklıkla izlenen kaşıntının nedenidir. Tanı maytların yuvası olan

papüllerin yağlı bistüri ile kazınarak etkenin toplanıp mikroskopik değerlendirilmesi ile mümkündür. Boyun altı tüm vücut bölgesine %5 permetrin krem uygulanarak 8-14 saat sonra vücudun yıkanması önerilen tedavidir. Alternatif olarak tek doz 200 µg/kg PO ivermektin (gıdalarla birlikte alınması biyoyararlanımını artırır) ve bunun 2 hafta sonra tekrarı tedavisi de uygulanabilir (9). Bahsedilen tedavilere karşı intolerans veya yanıtızlık olması durumunda boyun altı tüm vücut bölgesine %1 lindane losyon veya krem uygulanarak 8-14 saat sonra vücudun yıkanması önerilen tedavidir. Lindane banyodan sonra kullanılmamalıdır. Ayrıca kullanımı, 2 yaşından küçük çocuklarda, gebe ve emziren kadınlarda ve yaygın dermatitli hastalarda kontrendikedir. Aplastik anemi ve nöbet yan etkileridir. Tedavi esnasında giyim kıyafetleri ve yatak çarşafı da temizlenmelidir (1). Cinsel partner yada yakın ilişkideki kişiler de tedavi edilmelidir. Başarılı bir tedavi sonrası kaşıntı 2-3 hafta devam edebilir (9).

İmmünyetmezlik, genel durumu bozukluğu, hematolojik malignite gibi ciddi komorbiditeleri olan hastalarda daha agresif bir uyuz enfestasyonu olan Norveç uyuzu (Norwegian scabies) izlenmektedir. Etkin tedavisi henüz kesinlik kazanmamıştır ve tek bir topikal veya oral tedavi ile başarı sağlanamayabilir. Topikal tedavi ile birlikte tekrarlanan oral tedavi kombinasyonu önerilmektedir. Bu enfestasyonda Lindane kullanımı nörotoksisite riski nedeniyle önerilmemektedir (1).

7. HIV/AIDS

HIV enfeksiyonu tipik olarak kısa süre seyreden akut retroviral hastalık olarak başlangıç gösterip uzun yıllar süren kronik bir hadiseye dönüşmektedir. Kronik evrede immün sistem için kritik rol üstlenen CD4 T lenfositlerde ilerleyen bir azalma ve sonuçta yaşamı tehdit eden semptomatik immünyetmezlik tablosu ortaya çıkar. İmmün yetmezliğin baskın olarak göze çarptığı, hastalığın bu son evresi edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olarak isimlendirilir. AIDS tablosu, HIV enfeksiyonu sonrası aylar-yıllar sonra ortaya çıkabilirken median süre 11 yıl olarak rapor edilmiştir-

tir. AIDS tanısı alan hastalar, travma olmadığına eninde sonunda AIDS ilişkili nedenlerden dolayı yaşamını yitirecektir, ancak erken başlanan başarılı antiretroviral tedaviler ile hastalarda normal yaşam süresi sağlanabilmektedir. Akut dönemde hastalığın tanısının konulması, bu dönemde plasma ve genital sekresyonlarda HIV virüsü sekresyonunun oldukça yüksek olması nedeniyle bulaşın önlenmesi açısından çok önemlidir. Ancak bu dönemde HIV antikor testleri ile yapılan laboratuvar sonuçları sıklıkla negatif saptandığından, yanlışlıkla hasta olan bireyler normal olarak değerlendirilebilir. Ayrıca hastalığın akut döneminde HIV enfeksiyonuna ait spesifik semptomlar olmadığından, CYBE açısından risk faktörleri bulunan hastalarda HIV akla getirilmeli ve araştırılmalıdır. Bu bağlamda yapılan HIV testleri ile hastalığın erken dönemlerde yakalanma ihtimali artmakta ve hastalar için uygun ve efektif tedavi imkanları kaybedilmemektedir (1).

Hastalığın tanısı serolojik olarak HIV-1 ve HIV-2 ye karşı gelişen antikorların veya virolojik olarak HIV virüs antijenleri ya da RNA sının saptanmasıyla konulabilir. HIV tanısı doğrulandıktan sonra tedavi için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir ve tedavi HIV açısından deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. Rutin üroloji klinik pratiğinde, üroloji hekimlerine başvurarak CYBE tanısı konulan veya risk faktörü saptanan erkeklerde ve/veya eşlerinde HIV olasılığı akla getirilmeli ve kesin olarak araştırılmalıdır. Nitekim, CYBE açısından değerlendirilen ve/veya CYBE için tedavi alan tüm bireylerde HIV araştırılması Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) kılavuzu tarafından açıkça önerilmektedir (1).

Kaynaklar:

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR*, June 2015; 64(3):1–138.
- World Health Organization. Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections, Geneva 2003. ISBN 9241546263.
- World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Curable STIs Overview and Estimates. WHO/CDS/CDR/EDC/2001.10, Geneva 2001.
- Zarakolu P. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara, 2006.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyansı ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete; 02. 04. 2011/ 27891.)
- Fanfair RN, Workowski KA. Clinical Update in Sexually Transmitted Diseases-2014. *Cleve Clin J Med*. 2014 Feb;81(2):91-101. doi: 10.3949/ccjm.81a.13090.
- Gewirtzman A, Bobrick L, Conner K, Tying SK. Epidemiology of Sexually Transmitted Infections. In: Gross G and Tying SK, eds. *Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases*. New York: Springer; 2011:13-34.
- Dienst RB, Brownell GH. Genus *Calymmatobacterium* Aragão & Vienna. In: Krieg NR and Holt JC, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1984: 585-87.
- Frenk TL, Potts JM. Sexually Transmitted Infections. In: Wein AJ, ed. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:402-16.
- World Health Organization. *Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections, Including Human Immunodeficiency Virus*, Geneva 2003. ISBN 978 92 4 150584 0.
- Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996;334:1362–6.
- Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* Jan 15 2011;52(2): 163-70.
- Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* Apr 2013;56(7):934-42.

Mesut FIRINCIOĞULLARI, Sadık GÖRÜR

Sepsis konağın enfeksiyona karşı sistemik bir yanıtı olup istemeyen sonuçlara yol açabilecek ciddi bir durumdur. Sepsis ve buna bağlı olarak gelişen septik şok olgularının yaklaşık üçte birinde enfeksiyon kaynağı üriner sistemdir ve bu durum "Ürosepsis" olarak adlandırılmaktadır. Üroloji kliniklerinde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ürosepsis prevalansında son iki dekatta ciddi artışlar saptanmış ve hastane kaynaklı sepsislerin dörtte birini oluşturduğu gözlenmiştir. Yine son zamanlarda yapılan çalışmalar ile ciddi sepsis ve buna bağlı gelişen septik şok olgularında mortalitenin %28 – 41 gibi yüksek oranlara ulaştığı gösterilmiştir (1, 2). Ürosepsis için en sık gözlenen nedenler arasında konjenital anomaliler, üriner sistem taş hastalığı veya üriner sistemin herhangi bir bölgesinde obstrüksiyona 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 antibiyotiklerle sağlanan cerrahi profilaksi yetersizliği de ürosepsis nedenleri arasında yer almaya başlamıştır(3).

Sepsis ve ürosepsisin tedavisinde başlangıçta intravenöz yoldan hızlı bir şekilde uygun antibiyoterapinin başlanması ve sepsis markerleri ile olgunun yakın takibi önemli yer tutmaktadır. Bu bölümde sepsis ve ürosepsisin tanısı ve olguların yeterli tedavisi/yönetimi konusunda bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için bu konu ile ilgili bazı tıbbi durumların tanımlarının net olarak ortaya konması gerekmektedir.

Tıbbi durumlar:

- **Ürosepsis:** üriner sistem enfeksiyonu sonucu meydana gelen sepsis tablosudur.
- **Bakteriyemi:** Kanda bakteri olması halidir ve bu durumun kan kültürü ile ortaya konması gerekmektedir. Geçici bir durum olabilir.
- **Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome- SIRS):** Sepsis gibi enfeksiyöz veya yanık ve pankreatit gibi non-enfeksiyöz nedenlerden dolayı vücudun verdiği yanıttır. Bu sistemik yanıt aşağıdakilerden ikisi veya daha fazlası olarak görülebilir:
 - < 36 °C veya > 38 °C ateş
 - Kalp atım hızının > 90 atım/dakika'nın üstünde olması

- Solunum hızının > 20 soluk/dakika veya PaCO₂'nin < 32 mm-Hg olması
- Kan sayımında beyaz küre sayısının > 12.000 hücre/mm³ veya < 4.000 hücre/mm³ veya im-matür hücre sayısının ≥ % 10 olması,
- **Hipotansiyon:** sistolik kan basıncının < 90 mm Hg'nin altında olması veya normal kan basıncı seviyesinin > 40 mm Hg'dan fazla düş-mesi.

Sepsis ile ilgili tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiş ve kategorize edilmiştir(3).

Bu kriterlere göre sepsis 3 kategoride sınıflan-dırılmaktadır(3):

- **Basit sepsis:** Kriter 1 ile birlikte iki veya daha fazla kriter 2 varlığı
- **Ciddi sepsis:** Kriter 1 ile birlikte iki veya daha fazla kriter 2 ve bir veya daha fazla kriter 3 var-lığı
- **Septik şok:** Kriter 1 ile birlikte iki veya daha fazla kriter 2 ve tedaviye dirençli arteryel hipotansiyon (≤90 mm Hg) varlığı

Sepsis ve SIRS Mekanizması

SIRS ve sepsis, inflamasyon ve buna bağlı gelişen homeostazis defekti ile karakterize durumlardır. Sepsis birçok antagonistik mekanizmaları içinde barındıran dinamik bir sendromdur. Klinik olarak hiperinflamatuvar cevap ve devam eden süreçte anergi veya immunoparalitik bir yanıt olarak kar-şımıza çıkabilir. Çoğunlukla bakteriler tarafından lipopolisakkarit salınımını takiben lökositler tara-fından sitokinlerin sentezlenmesi ve salınımı ile inflamatuvar yanıt başlar. Devam eden süreçte ise pro ve anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımın-daki azalma ile birlikte monositlerden HLA-DR ekspresyonundan düşme ve immunokompetan hücre sayısında azalma ile immun yanıtta bir azalma ile meydana gelir. Hiperinflamatuvar faz-da karakteristik olarak tümör nekrozis faktör-α, makrofaq migrasyon inhibe edici faktör ve yük-sek mobilite grup box-1 proteini gibi molekül-lerin salınımında artış meydana gelir. Buna zıt olarak, kompanse tuvar anti-inflamatuvar yanıt

TABLO 1. Sepsis tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan kriterler

Kriterler	Durumlar
Kriter 1	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyemi varlığı (pozitif kan kültürü) veya sepsis varlığından klinik olarak şüphelenme. Bakteriyemi düşük inokulum düzeyinde (<10 bakteri/ml) veya kısa süreli olabilir. Birden fazla kan kültürü alınması önerilir.
Kriter 2	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu varlığı • Vücut ısısının ≥ 38 °C veya < 36 °C olması • Taşikardi: ≥ 90 atım/dakika • Taşipne: ≥ 20 soluk/dakika • Respiratuvar alkaloz: PaCO₂ ≤ 32 mm Hg • Lökosit: ≥ 12.000/μl veya ≤ 4.000/μl • Parçalı nötrofil: >%10
Kriter 3	<ul style="list-style-type: none"> • Multipl organ disfonksiyonu sendromu • Dolaşım: yeterli sıvı resüsitasyonu ve yeterli intravasküler volüme rağmen arteryel sistolik kan basıncının ≤ 90 mm Hg veya ortalama arteryel kan basıncının ≤ 70 mm Hg olması veya sistolik kan basıncı düzeyini ≥ 90 mm Hg tutmak için vasopressor kullanılması • Böbrek: yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen < 0.5 ml/kg/saat idrar üretimi • Akciğer: Oda havasında PaO₂ ≤ 75 mm Hg veya yardımcı ventilasyon ile PaO₂/FiO₂ ≤ 300 (akut akciğer hasarı) veya PaO₂/FiO₂ ≤ 200 (akut Respiratuvar distress sendromu) olması • Trombositopeni: Platelet sayısının < 80.000/μl veya platelet sayısında üç günde ≥%50 azalma olması • Metabolik asidoz: Kan pH ≤ 7.30 veya baz fazlalığı ≥ 5 mmol/l, plazma laktat ≥ 1.5X. • Ensefalopati: Somnolans, ajitasyon, koma, konfüzyon hali.

FiO₂: İnspiratuvar oksijen konsantrasyonu

PaO₂: Parsiyel arteryel oksijen basıncı

sendromunda ise, immunoparalizi gelişerek IL 4, IL 10, IL 11, IL 13, transforming growth faktör- β , granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör ve IL 1 antagonisteri gibi moleküllerin salınımında artış meydana gelir. Bu olguların kliniğinde ise cilt testi anejileri ve lökopeni meydana gelir. Enfeksiyona ilave olarak, travma, iskemi ve yanık gibi non-enfeksiyöz bir nedenle de immunoparalizi meydana gelebilir (4, 5).

Sepsiste meydana gelen immunsupresyondan sorumlu mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir.

1. İmmun sistemde bulunan hücrelerde apoptozis artması
2. T hücre fenotipinde zayıflama
3. Monositlerde azalmış HLA-DR ekspresyonu ile deaktivasyon
4. T-regülatör hücre sayısında artma
5. Stimüle edici moleküllerden negatif etki edenlerde artma ve bununla birlikte pozitif etki edenlerde azalma
6. Th1 hücrelerin Th2'ye dönmesi
7. Santral sinir sisteminin immun sistem üzerine olan regülatör etkisinde değişiklik meydana gelmesi(6, 7).

Ürosepsis İçin Risk Faktörleri

Ürosepsis gelişim için risk faktörleri olguya, çevreye veya yapılan cerrahi müdahaleye bağlı olarak değişmektedir ve sıklıkla birden fazla risk faktörü ürosepsis gelişimine neden olmaktadır. Olguda diyabetes mellitus gibi sistemik bir hastalık varlığında veya immünsüpresif bir ilaç kullanımında enfeksiyona karşı direnç daha zayıf olacağı için ürosepsis açısından risk altında olacaktır. Yetersiz veya uygun olmayan antibiyotik kullanımı, bakteriler için lokal sürveyans programlarının yokluğu çevresel risk faktörlerini oluşturmaktadır. İdrarda bakteri varlığında genitoüriner travmaya maruz kalması ürosepsis riskini arttıran bir diğer neden arasında yer almaktadır. Ürolojik girişimler içerisinde prostat iğne biyopsileri, üriner sistemde bulunan taşlara yönelik yapılan üreterorenoskopi, retrograd intrarenal cerrahi veya perkütan nefrolitotomiler, idrar sterilizasyonu sağlanmadan yapı-

lan ESWL uygulamaları, üretra darlıklarının endoskopik veya açık cerrahi ile tedavisi ve trans üretral prostat rezeksiyonları ürosepsis gelişim açısından riski arttıran sebepler arasında yer almaktadır (8-11).

Patojenler

Ürosepsise neden olan patojenler sepsise neden olan patojenlerden farklı olarak genellikle Gram (-) bakterilerdir. En sık neden olan patojen Escherichia Coli'dir ve olguların yaklaşık %50'sinde saptanmaktadır. Bunun dışında sık görülen patojenler Klebsiella türleri, Pseudomonas Aeruginosa, Enterokok ve Enterobakter türleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tanı

Sepsis hızlı ilerleyen ve sonucu değiştirilebilen bir tablodur. Bu nedenle hızlı bir şekilde tanı konması ve tedavi şeması oluşturulması gerekmektedir. Başlangıç klinik semptom ve bulguları genellikle nonspesifiktir ve tanı koymayı zorlaştırabilir. Sıcak cilt, artmış solunum hızı (≥ 20 soluk/dakika) ve atılmış kalp atım hızı (≥ 90 atım/dakika), sıçrayıcı nabız ve hiperdinamik bir durum görülebilir. Sepsisin kaynağının saptanması uygun tedavinin başlanması açısından oldukça fazla önem arz etmektedir. Diğer bulgular ile birlikte olguda flank ağrı, renal kolik, ağrılı işeme, üriner retansiyon, sktoral ağrı gibi bulguların olması ürosepsisi düşündürmelidir. Obstrüktif üropati öyküsü, geçirilmiş ürolojik ameliyat varlığı ve taş hastalığı öyküsü sorgulanmalıdır. Akut prostatit tanısını koymak açısından dijital rektal muayene fikir verilebilir. Tanı veya tedavi amacı ile konan üretral kateter uygulamaları da ürosepsise neden olabilmektedir.

Antibiyotik tedavisi öncesinde laboratuvar değerlendirmesinde idrar analizi, idrar ve kan kültürlerinin alınması ve bir saat içinde uygun antibiyoterapinin başlanması gerekmektedir. Yine tam kan sayımının yapılması, serum sedimantasyon ve C-reaktif protein düzeyleri gibi nonspesifik enfeksiyon veya enflamasyon marker düzeylerinin saptanması gerek tanı gerekse de tedaviye veri-

len yanıtın değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Ürosepsis nedeninin ve kaynağının saptanması için üriner sistemin uygun görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi oldukça faydalı bilgiler sağlayabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi üriner sistemde obstrüksiyona ve sepsise neden olabilecek taşları ve böbrek abselerini göstermede oldukça faydalı bilgiler sağlar (12).

Sepsis Biyomarkerları

Tanıda ve tedavi sürecini değerlendirmede bir takım sepsis biyomarkerları tanımlanmıştır.

A. C Reaktif Protein (CRP):

CRP karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz proteini olup inflamasyon 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/Ldir ve bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda kan CRP farklı düzeylerde yükselir. Enfeksiyon kaynaklı inflamasyon dışında romatoid artrit, bazı onkolojik hastalıklar, ciddi travma veya cerrahi sonrası doku hasarı gibi nonenfeksiyöz inflamasyonlarda da kan CRP düzeylerinde artış görülür. Sistemik kortikosteroid kullanımı sonrasında da kan konsantrasyonu azalır(13).

B. Prokalsitonin:

Sepsis tanısı ve tedavisinde en sık kullanılan biyomarker "prokalsitonin" dir. Cerrahi geçirmiş olgularda gelişen sepsisin tanı ve tedavisinin değerlendirilmesinde medikal probleme bağlı sepsis gelişen olgulara göre prediktif değerinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Özellikle perkütan böbrek operasyonu geçiren olgularda gelişen ürosepsisin tanı ve takibinde oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada prokalsitonin'in 0.3 ng/ml eşik değerinin ürosepsis tanısı açısından sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %90.3 ve %94.3 olduğu saptanmıştır(14). Ayrıca, sepsisin tablosunun ciddiyetini ortaya koymak açısından da önemli bir marker olduğu saptanmıştır. Bunun dışında,

başlangıç laktat düzeyinin de sepsis mortalitesi açısından bağımsız bir marker olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, urokinase-type plasminogen activator, macrophage migration inhibitory factor ve CD64 ekspresyonu gibi biyomarkerlar da sepsis veya ürosepsis tanı ve tedavisinin değerlendirilmesinde kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Fakat günümüzde prokalsitonin dışında sepsis tanı ve tedavisinin değerlendirilmesinde önerilen bir klinik biyomarker yoktur.

Ürosepsisin Tedavisi ve Yönetimi

Sepsis olgularının tedavisinde hızlı davranılması ve resüsitasyonu gereksinimi açısından yoğun bakımda takip edilmesi gerekmektedir. Destek tedavisinin sağlanması açısından kan basıncının stabilizasyonu ve yeterli doku oksijenasyonunun sağlanması gerekmektedir. Sıvı ve elektrolit seviyesinin sağlanması özellikle şok tablosu gelişmiş olan olgularda önemlidir. Sepsis tablosu içinde olan olgularda aşağıda sıralanan öğelerin hızlı bir şekilde sağlanması gerekmektedir:

- Santral venöz basınç 8 – 12 arasında tutulmalıdır.
- Ortalama arter basıncı \geq 65 mm Hg olacak şekilde sağlanmalıdır.
- İdrar çıkışı \geq 0.5 ml/kg/saat olmalıdır.
- Vena kava superior oksijenasyon saturasyonunun %70 veya mikst venöz oksijenasyon saturasyonunun %65'in üstünde olması sağlanmalıdır.
- Erken ve yeterli miktarda antibiyotik verilmeli ve verilen antibiyotik idrar veya kan kültürü sonuçlarına göre gözden geçirilmelidir. Bu amaçla çoğunlukla ikiden fazla geniş spektrumlu antibiyotik başlanması uygun olacaktır.

Ürosepsis olgularının takibinde belirli periyotlarda üretral kateter değişimi bakteriyel kolonizasyonu önlemek açısından oldukça önemlidir. Renal veya perirenal abse gelişmiş olgularda absenin perkütan yolla drenajının sağlanması gerekmektedir. Prostatit gelişmiş olgularda ise idrarın suprapubik drenajının sağlanması enfeksiyonun kontrolü açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54.
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*. 1995;273(2):117-23.
3. Tandogdu Z, Johansen TEB, Bartoletti R, Wagenlehner F. Management of the Urologic Sepsis Syndrome. *Eur Urol Suppl*. 2016;15(4):102-11.
4. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;440:97-103.
5. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schuttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Critical care medicine*. 2002;30(5):1015-23.
6. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(1):32-43.
7. Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogiannis M. The immune response to severe bacterial infections: consequences for therapy. *Expert Rev Anti-Infe*. 2012;10(3):369-80.
8. Tukenmez Tigen E, Tandogdu Z, Ergonul O, Altinkanat G, Gunaydin B, Ozgen M, et al. Outcomes of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase after transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urology*. 2014;84(5):1008-15.
9. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 1):571-7.
10. Charton M, Vallancien G, Veillon B, Prapotnich D, Mombet A, Brisset JM. Use of antibiotics in the conjunction with extracorporeal lithotripsy. *European urology*. 1990;17(2):134-8.
11. Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, Degirmenci T, Arslan B, Gunlusoy B, et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis*. 2015;43(1):55-60.
12. Hoddick W, Jeffrey RB, Goldberg HI, Federle MP, Laing FC. CT and sonography of severe renal and perirenal infections. *AJR American journal of roentgenology*. 1983;140(3):517-20.
13. Greenberg SB. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Critical care clinics*. 2002;18(4):931-56.
14. Zheng J, Li Q, Fu W, Ren J, Song S, Deng G, et al. Procalcitonin as an early diagnostic and monitoring tool in urosepsis following percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2015;43(1):41-7.

KISIM 11

ADRENAL HASTALIKLAR

Adrenal Fizyoloji/ Artmış ve Azalmış Adrenal Fonksiyon

94

Özge POLAT KORKMAZ, Pınar KADIOĞLU

A. Adrenal Fizyoloji:

Retroperitoneal yerleşimli olan adrenal bezlerden her biri, erişkinde 8-10 gr ağırlığında olup; %90'ı korteks, %10'u medulla tabakasından oluşur (**Şekil 1**). Bu iki bölümün endokrinolojik kökenleri, histolojik ve fizyolojik fonksiyonları farklıdır. Adrenal korteks üç önemli steroid hormon sentezler; kortizol, aldosteron ve adrenal androjenler. Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden ise

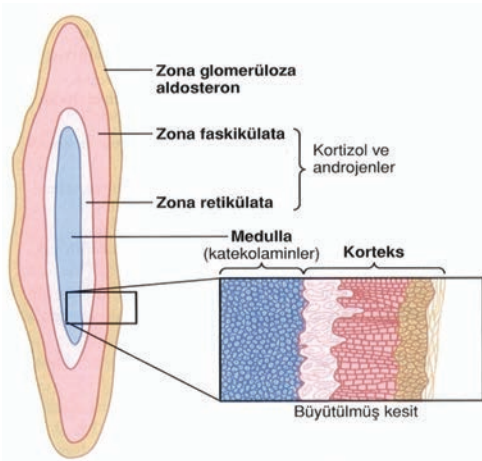
sempatik kolinerjik sistem uyarısı ile adrenalın ve noredrenalin hormonları salınır. Adrenal bezin embriyolojik gelişiminde rol alan transkripsiyon faktörleri; steroidojenik faktör 1 (SF-1) ve doz duyarlı seks reversal adrenal hipoplazi gen ürünü (DAX-1) dir. DAX-1 gen mutasyonu konjenital adrenal hipoplazi ile ilişkilidir.

Adrenokortikal Hormonların Sentez ve Metabolizması:

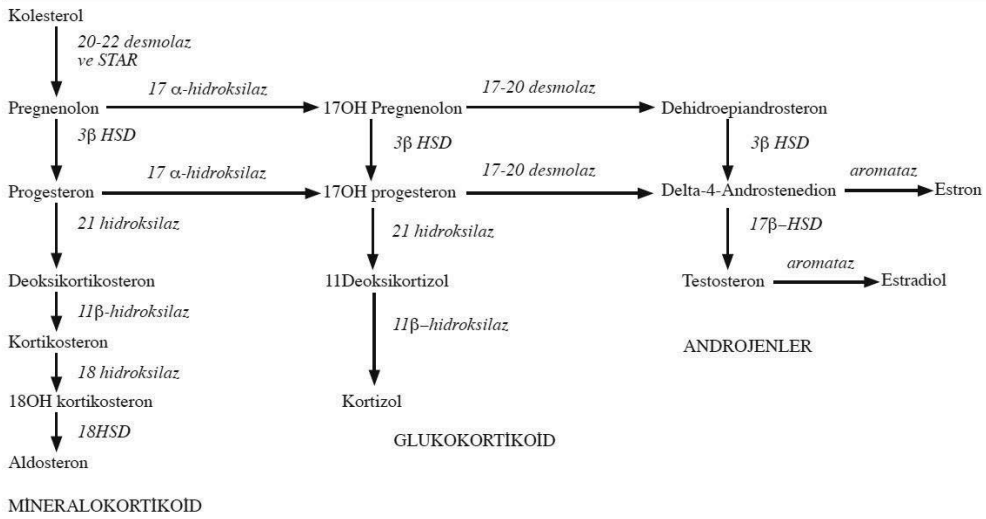
Histolojik olarak adrenal korteks, kapsülden medullaya doğru; zona granüloza, zona fasikülata ve zona retikularis olarak üç tabakadan oluşur (**Şekil 1**).

1. Zona Glomerüloza: Kapsülün hemen altında yer alan zona glomerülozada *aldosteron sentaz* enzimi sayesinde aldosteron üretilir. Bu sentez temel olarak anjiyotensin II ve potasyum tarafından kontrol edilir. Bu tabaka; *17-alfa hidroksilaz* enziminin yokluğundan kortizol ve androjen üretilemez.

2. Zona Fasikülata: Bu tabaka adrenal aksın %75 ini oluşturur. Bu tabakadan esas olarak glukokortikoidler olan kortizol, kortikosteron ve az miktarda adrenal androjenler, östrojen salgılanır. Bu tabakadaki hücreler, adrenokortikotropin hor-



Şekil 1. Adrenal korteks bölümleri (Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji 13.baskı; sayfa 965)



Şekil 2. Adrenal steroid hormonların sentezi (HSD: Hidroksisteroiddehidrogenaz)

mon (ACTH) aracılığı ile hipotalamus-hipofiz aksı tarafından kontrol edilir.

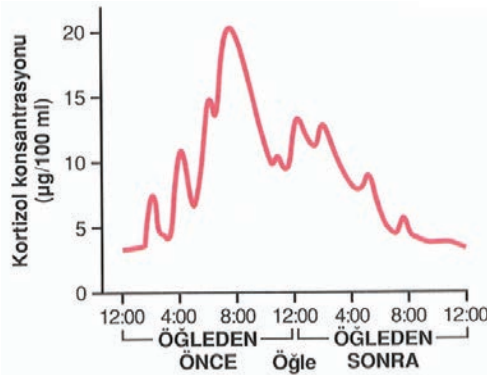
3. Zona Retikularis: Bu tabakada zona fascikülatada olduğu gibi ACTH aracılığı ile adrenal androjenler olan dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄) androstenedion salgılanır.

Diğer tüm steroid hormonlarda olduğu gibi, adrenal korteks hormonları da kolesterolden sentezlenir (**Şekil 2**). Sentez sırasında herbir aşama özgül bir enzim sistemi ile katalize edilir. Adrenal steroidogenez, hücrenin mitokondri ve endoplazmik retikülümünde gerçekleşir. Steroid sentezinin %80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlanır. Steroidojenik uyarıya, mitokondriyalsteroidojenik akut regülatör (StAR) fosfoproteini yanıt verir. StAR, dış mitokondri membranından iç mitokondri membranına kolesterol transportunu artırır. Hücreye giren kolesterol mitokondriye gider ve burada *kolesterol desmolaz* ile pregnenolona parçalanır. Bu basamak, adrenal steroidogenezin hız kısıtlayıcı basamağıdır.

Adrenokortikal hormonlar plazma proteinlerine bağlanır. Bunlar özellikle kortizol bağlayan

globulin (transkörtin) ve daha az da albumindir. Plazmada kortizolün %90-95'i, aldosteronun ise %60'ı plazma proteinlerine bağlanır. Bu nedenle kortizolün plazma yarı ömrü uzundur (60-90 dak.). Kortizol yarı ömrü plazma proteinlerine bağlanma miktarı ve metabolik inaktivasyon hızına göre değişir. Plazma serbest kortizolü, ACTH tarafından regüle edilen biyolojik olarak aktif kortizoldür. Aldosteronun ise kortizole göre nispeten plazma yarı ömrü kısadır (20 dak.). Androstenedion, DHEA ve DHEA sülfat albumine zayıf olarak bağlı olarak plazmada dolaşır. Bununla birlikte testesteron yoğun olarak seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) e bağlıdır.

Adrenokortikal hormonlar karaciğerde metabolize olur. Adrenal steroidler karaciğerde glukuronik asit ve sülfata konjuge olur. Bu maddeler vücutta etkin değildir ve bunların %25'i safrayla, %75'i ise idrar yolu ile atılır. Karaciğer hastalıklarında adrenokortikal hormonların inaktivasyonu bozulur. Kortizol metabolizmasının en önemli enzimlerinden biri *11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz*'dır. İki izoformu vardır. *11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz Tip 1* primer olarak karaciğerde ayrıca deri, SSS, plasenta, yağ dokuda yer alır; aktif olan kortizolü inaktif kortizona çevirir.



Şekil 3. Gün içinde plazma kortizol konsantrasyonunun tipik değişimi (Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji 13.baskı; sayfa 970)

Hayvan modellerinde *11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz Tip 1*'in aşırı omental ekspresyonu santal obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. *11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz Tip 2* ise böbrekte yer alır; fazla kortizol üninaktif kortizona dönüşümünü sağlar. Adrenal androjen metabolizması ya degradasyon ve inaktivasyonu da bu zayıf androjenlerin daha etkin testosteron ve dihidrotestosteron türevlerine periferik dönüşümü ile sonuçlanır.

Kanda kortizol konsantrasyonu gün boyu dalgalanma gösterir, günün erken saatlerinde artarken, akşam saatlerinde azalır (**Şekil 3**). Aldosteronun kan konsantrasyonu ise besinle alınan sodyum, potasyum dahil birçok faktörden etkilenir.

Mineralokortikoidlerin İşlevleri- Aldosteron:

Aldosteron adrenal salgılanan başlıca mineralokortikoiddir. Adrenokortikal salgılardaki mineralokortikoid aktivitenin %90'ı aldosteron tarafından sağlanır. Aldosteronun mineralokortikoid aktivitesi kortizolden yaklaşık 3000 kat fazladır fakat kortizolün plazma konsantrasyonu aldosteronunkinden hemen hemen 2000 kat fazladır. Aldosteron böbrekteki tübül hücrelerinde ileri derece özgün olan *sitoplazmik mineralokortikoid reseptör (MR) proteinle* birleşir. Bu reseptöre kor-

tizol içinde özgüldür. Ancak böbrekte yer alan *11 beta-hidroksisteroid dedehidrogenaz tip 2* sayesinde kortizolün çoğu inaktif olan kortizona dönüşür. Ancak Cushing Sendromu gibi kortizolün yüksek seviyede olduğu durumlarda aşırı mineralokortikoid etki (hipertansiyon, hipokalemi vb) meydana gelir.

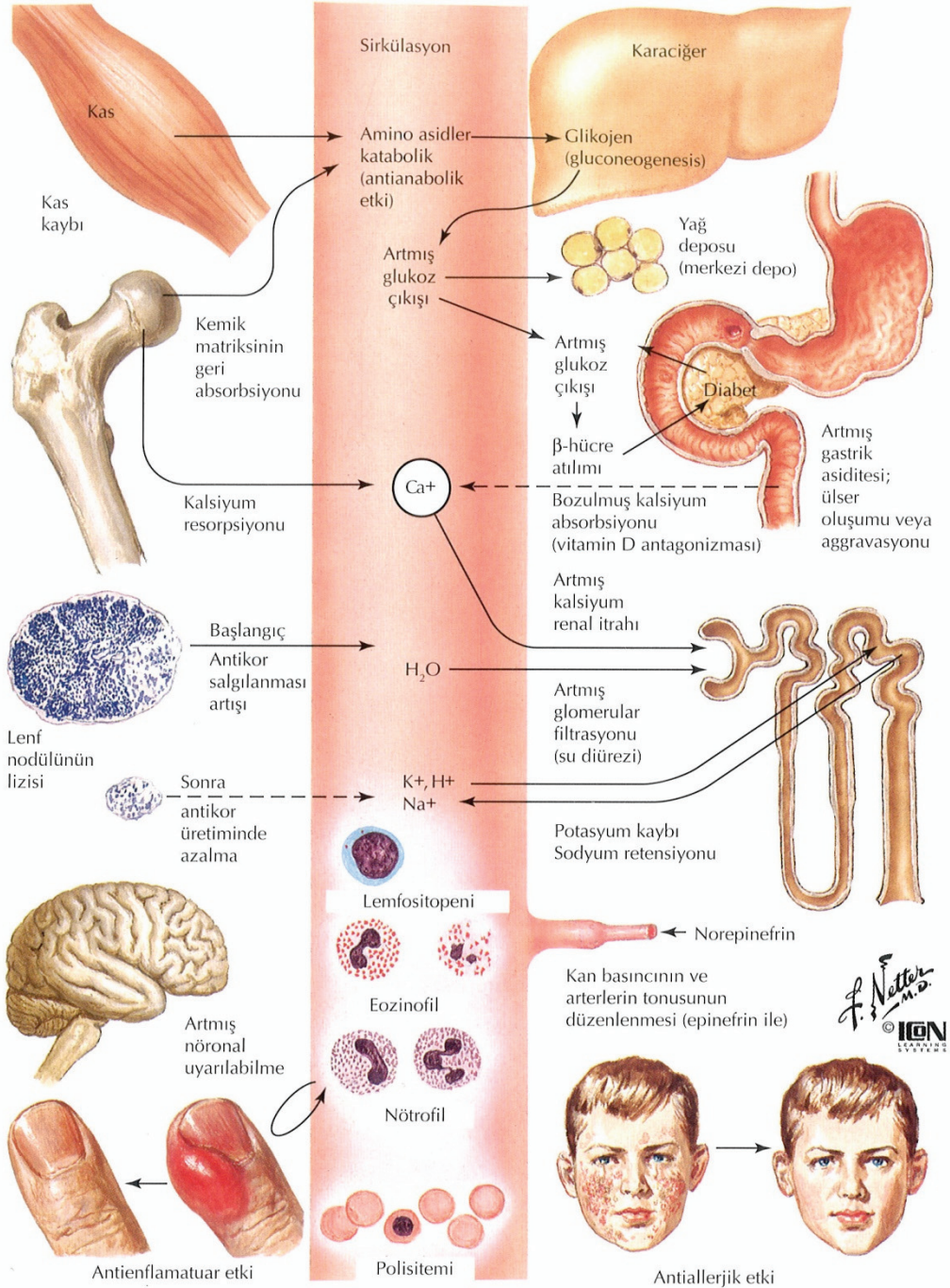
Aldosteron; böbrekteki tübül epitelyum hücrelerinden özellikle toplayıcı tübüllerdeki esas hücrelerde. daha az ölçüde distal tübül ve toplayıcı kanalda sodyum (Na) geri emilimini artırırken, potasyumun (K) idrarla atılmasına yol açarlar. Yüksek miktarda aldosteron; hücre dışı sıvı hacmini ve arteriyel basıncı artmasına, hipokalemi ve kas zayıflığına, kortikal toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinde sodyumla değişmeli olarak tübül hidojen salgısını artırarak alkolozu neden olur. Aldosteron böbrek dışında ter bezleri, tükürük bezleri ve barsak epitelyum hücrelerinde de Na ve K taşınmasını uyarır Ter bezlerindeki bu etki sıcak ortamda vücut tuzunun korunması açısından önemlidir.

Aldosteron salgısının düzenlenmesinde temel rol alan dört faktör bilinmektedir;

1. Hücre dışı sıvıda K konsantrasyonunun artması, aldosteron salgısının *önemli ölçüde* artmasına neden olur.
2. Renin-anjiyotensin sistem aktivitesinin artması aldosteron salgısının *önemli ölçüde* artmasına neden olur.
3. Hücre dışı sıvıda Na iyon konsantrasyonunun artması aldosteron salgısını çok az azaltır.
4. ACTH aldosteron salgısı için gereklidir, ancak fizyolojik koşullarda salgı hızını kontrol etme etkisi azdır.

Glukokortikoidlerin İşlevleri:

Adrenokortikal hormonların glikokortikoid aktivitesinin en az %95'i kortizolden (*hidrokortizon*) sağlanır. Buna ilaveten az salgılanmakla birlikte, önemli miktarda glukokortikoid aktivite *kortikosteron* ile sağlanır. Glikokortikoidler yaşam için gereklidir. Glukokortikoidlerin, başta karbonhidrat, lipid, protein metabolizması olmak üzere pekçok yaşamsal etkileri vardır (**Şekil 4**).



Şekil 4. Glukokortikoidlerin görevleri (Netter in Resimli Farmakolojisi 2007;sayfa 22)

- Glukokortikoidlerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri insülinin etkisine zıttır. Glukoneogenezi uyarırlar. Hücre içine glukoz girişini azaltırlar (kan şekerini yükseltirler). Glikojen sentezi indüklerler. Böylece karaciğer ve çizgili kaslarda glikojen sentez ve depolanmasını artırır. Glukokortikoid düzeyinin yüksek olması birçok dokunun özellikle kas ve yağ dokusunun insülinin glikoz alınmasını ve kullanmasının artıran etkisine karşı, insülin duyarlılığını azaltır. Böylece diyabet gelişimine neden olur.
- Adipoz dokudan yağ asitlerinin mobilizasyonunu artırır hücrelerde yağ oksidasyonunu artırır uzun vadede açlık ve stres durumlarında yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanımını sağlarlar. Karaciğerde yağ asidi sentezini inhibe ederler. Besin alımını artırır, şişmanlığa neden olur. Yüksek kortizol seviyesi vücutta santral bölgede yağlanmaya, hiperlipidemiye yol açar.
- Karaciğer dışında özellikle iskelet kaslarında protein sentezini azaltır. Protein katabolizmasını artırır. Ancak karaciğerde, retikuloendotelial sistem ve rejenera olacak bazı dokularda protein sentezini artırır. Bu sayede vücutun hastalıklara ve strese karşı korunmasını metabolik anlamda düzenler. Büyüme üzerine olumsuz etkilere sahiptirler. Kıkırdak büyümesini inhibe edebilir, GH ve somatomedin sekresyonlarının azalmasına yol açarlar.
- Glukokortikoidler vücutta normal düzeylerde salgılandığında infalamasyonu ve iyileşmeyi etkilemez. Ancak vücutta yüksek miktarda kortizol verildiğinde antiinflamatuvar etki meydana gelir. Kortizol bu etkiyi; kapiller lizozom membranını stabilize ederek, inflamatuvar dokularda ortaya çıkan bradikinin gibi vazodilatör maddelerin oluşumunu azaltıp, kapiller damarların permabilitesini azaltarak gerçekleştirir. Romatizmal eklem hastalıkları, bazı glomerülo nefritler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok inflamatuvar hastalıkta kortizolün antiinflamatuvar etkisinden faydalanılmaktadır.
- Kortizol kanda lenfosit ve eozinofiller dışında lökosit, eritrosit ve trombosit sayısını artırır. Yüksek miktarda vücutta lenfoid dokunun atrofiye olmasına neden olur, böylece humoral bağışıklık baskılanır. Bazofil sayısını azaltıp,

histamin seviyesini düşürerek allerjik reaksiyonları önler. Allerji, astım hastalarında bu amaçla kullanılır.

- Böbrekte glomerüler filtrasyon hızını artırır. Kortizol yokluğunda ADH salgısı artar, su klirensi azalır idarar dilüe etme kapasitesi aksar.
- Kortizol, kısmi mineralokortikoid etkisi sebebi ile Na ve suyun geri emilimini artırır. Bu durum hiperkortizolemisi olan hastalarında HT ve ödem tablosuna neden olur.
- Glukokortikoid artışı, fibroblastları inhibe eder kollojen ve konnektif doku kaybına neden olur. Bu durum hiperkortizolemide deri incilmesi, kolay morarma, stria oluşumuna neden olur.
- Glukokortikoidler kemik yapımını hücre proliferasyonu, RNA, protein, kollojen, hyalürinat sentezini azaltarak doğrudan engeller ayrıca kalsiyumun barsaklardan emilimini azaltıp, idrar kalsiyum ve fosfor atılımını artırır. Bu nedenle glukokortikoid artışı, kemik metabolizması ve kalsiyum dengesi ni olumsuz etkiler.

Adrenal Androjenlerin İşlevleri:

Adrenal androjenlerin (Androstenedion, DHEA ve DHEAS) doğrudan biyolojik aktiviteleri düşüktür ve temel olarak aktif androjenik hormonlar olan tetstosteron ve dihidrotestosteronun öncülleridir. DHEA ve DHEAS adrenal bezden büyük miktarda salgılanmalarına rağmen, androstenedion periferde daha fazla testesterona dönüştüğü için kalitatif olarak daha önemlidir. Vücutta androjenlerin aktiviteleri kıyaslandığında dihidrotestesteronun aktivitesi 300 iken, testesteronun 100, androstenedionun 10, DHEA ve DHEA-SO4 ise 5 dir.

Normal gonadal fonksiyonlu erkeklerde adrenal androjenlerin tetstosterona dönüşümü; bu hormonun üretiminin %5'inden daha azından sorumludur. Bu nedenle erkeklerde fizyolojik etkisi önemsizdir. Erkeklerde adrenal kaynaklı hiperandrojenizm olgularında (Cushing Sendromu, adrenal karsinom, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazide) tanı koymak bu nedenle zordur. Ancak çocuklarda erken penis büyümesi ve sekonder seksüel karakterlerin erken gelişimine neden olur.

Kadınlarda erkeklerden farklı olarak, androstenedionun testosterona periferel dönüşümü, kadınlarda total androjenlere büyük ölçüde katkıda bulunur. Menstrüel siklusun foliküler fazında adrenal öncüller, dihidrotestosteron üretiminin yarısından ve testosteron üretiminin 2/3'ünden sorumludur. Midsiklus süresinde ise ovarian katkı artar. Kadınlarda Cushing Sendromu, adrenal karsinom, konjenital adrenal hiperplazide görülen hiperandojenemi kliniği adrenal hiperandojenemiye bağlı gelişir.

B. Adrenal Yetersizlik:

Adrenal yetersizlik hipotalamo-pituiter-adrenal sistemin herhangi bir seviyesinde adrenokortikal hormon sentez veya salgılamasında bir yetmezlik sonucu ortaya çıkar. Adrenal korteks destrüksiyonu veya disfonksiyonu (primer adrenal yetersizlik-Addison hastalığı) ya da hipofizer ACTH salgı eksikliğine sekonder (sekonder adrenokortikal yetersizlik) gelişebilir. Glukokortikoid tedavisi sekonder adrenokortikal yetmezliğin en yaygın nedenidir. Primer adrenal yetersizlik nedenleri Tablo

1 'de gösterilmiştir. Günümüzde otoimmünite primer adrenal yetersizliğin en sık nedenidir. İmmün mekanizma çoğu kez adrenal bezlerle birlikte diğer endokrin bezlere karşıda aktive olur (poliglandüler otoimmün sendromlar). Bununla birlikte, başka bir otoimmün hastalığı bulunan kişilerde adrenal yetmezlik nadir görülür. Poliglandüler sendromların bir parçası olarak adrenal yetmezlik kadınlarda daha sık görülür. İnfeksiyöz nedenler içinde tüberküloz hala az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemini korumaktadır. Yaygın tüberküloz saptanan vakaların %10'unda adrenal yetmezlik gelişebilir. Bu hastaların %50'sinde direk grafilerde, sürrenal bölgede kalsifikasyonlar görülebilir.

Tanı:

Tanıda kullanılan laboratuvar testleri:

1. Serum kortizol ve ACTH düzeyi: Sağlıklı kişilerde sabah serum kortizol düzeyi 10–20 µg/dl düzeyindedir. Sabah kortizol düzeyinin 3 µg/dl'nin altında bulunması adrenal yetmezliği kuvvet-

TABLO 1. Adrenokortikal Yetmezlik Nedenleri

Primer Adrenal Yetersizlik	Sekonder Adrenal Yetersizlik
<p>Otoimmün</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sporodik - Otoimmünpoliglandülersendrom tip 1(OPS tip1) - Otoimmünpoliglandülersendrom tip 2 (OPS tip 2) <p>İnfeksiyonlar: (Tüberküloz, yaygın mantar enfeksiyonları, HIV, Sifilis vb.)</p> <p>Metastatik tümörler: Akciğer, meme, gastro-intestinal, vb.)</p> <p>Bilateral adrenal kanama: meningokoksemiksepsis, anti-koagulan kullanımı vb.</p> <p>İlaçlar: aminoglutatamide, etomidate, ketakonazol, metyropone, mitotone, rifampin, flukanazole, fenitoin, barbituratlarvb.</p> <p>İnfiltratif hastalıklar:amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz vb.</p> <p>Adrenolökodistrofi</p> <p>ACTH direnç sendromları</p> <p>Konjenital adrenal hipoplazi</p> <p>Bilateraladrenalektomi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adrenal aksın endojen ve egzojenlukokortikoidler ile baskılanması - Hipotalamus ve hipofizin bezinin yapısal lezyonları: Kafa travması, Tümörler, İnfiltrasyonlar, hipofiz adenomu, kranial x-rayasyon ışınlama, postpartum hipofiz infarktı, hipofiz cerrahisi, hipofizerapopleksi vb. - İzole ACTH eksikliği - Genetik (hipofiz bez transkripsiyon faktörlerinde mutasyonlar, Prader Willi sendromu vb.)

le düşündürür, ancak tek başına tanı koydurucu değildir. Sabah kortizolünün 18–20 µg/dl (500–550 nmol/L) üzerinde bulunması adrenal yetersizlik tanısından uzaklaştırır. ACTH tayini, genellikle primer-sekonder adrenal yetmezlik ayırıcı tanısında kullanılır. Primer adrenal yetersizlikte ACTH düzeyi normal değerlerin üzerinde iken, sekonder adrenal yetersizlikte ise ACTH düzeyi düşük veya normal sınırlarda yer alır.

2. ACTH uyarı testi: Adrenal yetmezlik düşünülen her hastada uygulanması gereken bir testtir. Sentetik ACTH (cosyntropin) 250 µg şeklinde IV olarak uygulandıktan sonra, 30 ve 60. dakikalarda kan kortizol düzeyi ölçülür. Ülkemizde sentetik ACTH (cosyntropin) 1 mgr depot formu da mevcuttur. Bu form hastaya IM olarak uygulandıktan 2 saat sonra kan kortizol düzeyi ölçülür. Zirve kortizol düzeyi, 18 µg/dl üzerinde saptanırsa primer adrenal yetmezlik tanısı dışlanır. Testin 1 µg ACTH ile uygulanmasının, özellikle kısmi adrenal yetmezliğin tanısında daha üstün olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak bu dozda ticari formun olmayışı, klinik uygulamaya girmesini zorlaştırmaktadır. Bu test özellikle çok erken dönemde ACTH eksikliği düşünülen hastalarda (hipofiz cerrahisinden 1–2 hafta sonra) kullanılabilir.

3. İnsülin tolerans testi: Hipofizer-adrenal aks değerlendirilmesinde “altın standard” test olarak kabul edilmektedir. Ancak yaşlı hastalarda, koroner kalp hastalığı veya serebro-vasküler olay hikâyesi bulunan kişilerde ciddi yan etkilere neden olabilir. Test 8–10 saat açlık sonrası 0,1–0,15 U/kg insülinin IV yoldan verilmesi sonrası oluşacak hipoglisemi esnasında ölçülen serum kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Hipoglisemi esnasında kortizol düzeylerinin 18–20 µg/dl üzerine çıkması beklenir.

Klinik:

Kronik primer adrenal yetmezlik tanısı alan hastalarda glukokortikoid, mineralokortikoid ve kadınlarda androjen hormonların eksikliğine bağlı çeşitli belirti ve bulgular gelişir.

Hastaların büyük bölümünde kronik yorgunluk, halsizlik, isteksizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi özgün olmayan belirtiler mevcuttur. Bulantı, kusma ve karın ağrısı gözlenebilir. Kilo kaybı, iştahsızlığa bağlıdır ancak sıvı kaybının da katkısı vardır. Birçok hastada kan basıncı düşüktür ancak bazılarında sadece postural hipotansiyon saptanır. Hipotansiyon çoğunlukla aldosteron eksikliğine bağlıdır. Hiponatremi, mineralokortikoid eksikliğine bağlı Na ve sıvı kaybı ile, glukokortikoid eksikliğine bağlı olarak gelişen artmış vasopressin salgılanmasına bağlıdır. Hiperkloremik asidoz ile birlikte hiperkalemi görülebilir. Hipoglisemi genellikle uzun açlık dönemlerinden sonra görülür. Hiperpigmentasyon kronik primer adrenal yetmezlikli hastalarda saptanan karakteristik bir fizik muayene bulgusudur. Ciltte melanin artışına bağlıdır. Hiperpigmentasyon tüm vücutta yaygın olarak görülmekle birlikte, en sık güneşe maruz kalan bölgelerde (yüz, boyun, ellerin arka yüzleri) ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerde (dirsekler, dizler vs.) saptanır. Ayrıca dudakların iç yüzlerinde ve bukkal mukozada da hiperpigmente alanlar saptanır. Özellikle kadın hastalarda androjen eksikliğine bağlı koltuk altı ve pubik kıllarda dökülme, libido kaybı görülür. Erkeklerde androjen üretimi esas olarak testislerde gerçekleştiğinden bu belirtiler belirgin değildir. Yaygın miyalji ve artralji görülebilir. Hastaların pek çoğunda unutkanlık, depresyon, psikoz gibi psikiyatrik belirtiler saptanır. Otoimmün nedenli adrenal yetmezlikli hastalarda vitiligo görülebilir.

Sekonder adrenal yetmezlikte hipofiz hasarı ve hipopituitarizm birlikteliği olabilir. ACTH baskılı olduğundan melanosit aktivasyonu gerçekleşmez bu nedenle hiperpigmentasyon görülmez. Yine mineralokortikoid fonksiyonu etkilenmediğinden, hipotansiyon gibi dehidratasyon bulguları primer adrenal yetersizliğe göre daha az belirgindir ve hiperkalemi gözlenmez.

Tedavi:

Tedavide yaklaşım, eksik olan glukokortikoid, mineralokortikoid ve gerekirse androjenleri yerine koymaktır.

Kronik replasman tedavisi: Replasmanda genellikle 2–3 doza bölünmüş halde, kısa etkili glukokortikoid (hidrokortizon) tedavide tercih edilir. Hidrokortizon için önerilen günlük doz ortalama 10–12 mg/m² dir. Günlük doz 2 veya 3 parçaya bölünebilir. Günlük doz ikiye bölünüyorsa ise, toplam dozun 2/3' ü sabah uyanınca 1/3' ü ise öğleden sonra uygulanır. Uzun etkili steroidler tercih ediliyorsa, hastalar genellikle günlük 2,5–5 mg prednizolon kullanılabilir. Glukokortikoidlerin, osteoporoz gibi yan etkilerini engellemek için mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir. Adrenal yetmezlik belirtilerinde düzelme olması dozun yeterli olduğunu, cushingoid bulguların oluşmaya başlaması ise aşırı dozu işaret eder. Yerine koyma tedavisi esnasında araya giren üst solunum yolu enfeksiyonu, gastro-enterit gibi hafif hastalıklarda kullanılan glukokortikoid dozu 2–3 misline çıkılmalıdır. Ancak ciddi enfeksiyonlar veya ameliyatlar esnasında doz 10 misline kadar artırılır ve parantral tedaviye geçilir. Mineralokortikoidreplasmanında genellikle sentetik bir mineralokortikoid olan fludrokortizon 0,05–0,2 mg/gün dozunda kullanılır. Tedavi etkinliği ayakta ve yatarak ölçülen kan basınçlarının normal seviyede bulunması, serum K düzeylerinin normal sınırlarda olması ile değerlendirilir.

Akut adrenal kriz tedavisi: En sık primer adrenal yetmezlikte görülmesine rağmen, sekonder adrenal yetmezlikte de oluşabilir. Krize yol açan ana faktör mineralokortikoid eksikliğidir. Primer adrenal yetmezlikte oluştuğunda tabloya sıvı açığı, hipotansiyon hakimdir. Hayatı tehdit edici ve acil tedavi gerektiren bir durumdur. Tanıdan şüphe edildiğinde doğrulama testlerinin sonuçları beklenilmeden tedaviye başlanmalıdır. Sıvı tedavisi, glukokortikoid tedavi ve krizi tetikleyen durumların tedavisine aynı anda başlanmalıdır. Sıvı tedavisi: 2–3 lt izotonik saline solüsyonu hızla infüze edilir (2–6 saat). Bu esnada hemodinamik parametreler, idrar çıkışı ve serum elektrolitleri yakın takip edilmelidir. Tabloya hipoglisemi eşlik ediyorsa izotonik ile birlikte %5 Dekstroz solüsyonları da verilebilir. Daha önce adrenal yetmezlik tansı almamış hastalarda serum kortizol düzeyini etkilemediği

için IV dekzametozan tercih edilebilir. Bilinen adrenal yetmezliği olan hastalarda ise tedavide, hidrokortizon 100 mg IV olarak tercih edilebilir, doz 6 saat arayla tekrar edilir (20 mg hidrokortizon = 5 mgr prednizolon = 4 mg metilprednizolon = 0,5 mg deksametazon). Daha önce bilinen adrenal yetmezliği bulunan ve serum K düzeyi >6 meq/L olan hastalarda, daha etkin bir mineralokortikoid aktivite sağlayan hidrokortizon tercih edilmelidir. Hastanın genel durumu düzeliyorsa, önerilen doz her gün %50 azaltılarak, oral replasman tedavisine geçilene kadar devam edilir. Sıvı tedavisi kesildiğinde veya glukokortikoid dozu azaltıldığında mineralokortikoid replasman tedavisine başlanmalıdır. Krizi tetikleyen durumlar (bakteriyal enfeksiyon vs.) uygun şekilde tedavi edilmelidir.

B-Artmış Adrenal Fonksiyon:

Cushing Sendromu:

Cushing Sendromu (CS) organizmanın yüksek miktarda glukokortikoide maruz kalması ile ortaya çıkan klinik tablodur. Endojen, eksojen ve yalancı CS olmak üzere üç gruba ayrılır. En çok eksojen, dışardan glukokortikoidlerin kullanımına bağlı gelişir. Endojen CS; ACTH bağımlı CS (%80-85) ve ACTH bağımsız CS (%15-20) olarak iki gruba ayrılır. ACTH bağımlı CS nedenleri arasında olan hipofiz kaynaklı Cushing hastalığı (CH), en sık endojen CS nedenidir. ACTH bağımlı CS tanılarında diğer ikisi ektojik ACTH sendromu (bronşial karsinoid tm, akciğer küçük hücreli kanseri, pankreatik karsinom veya medüllertiroid kanseri nin ACTH salgınımına bağlı) ve CRH (kortikotropin serbestletici hormon) sendromudur. ACTH bağımsız CS ise sürrenal kaynaklı patolojilere bağlı gelişir (Adenom, karsinom veya nodüler adrenal hiperplazi). Bunlardan en sık görülen sürrenal adenomlara bağlı gelişen CS dur. CS geniş semptom ve klinik bulgulara neden olup yüksek mortalite ve morbidite ile seyreder. Cushing sendromunun klinik belirtileri glukokortikoidlerin işlevleri bölümünde de bahsedildiği üzere; gövdesel obezite, aydede yüzü, yüzde pletorik görünüm, adrenal androjen artışına bağlı frontal bölgede saç dökülmesi ile birlikte hirsutizm, protein katabolizmasında artışa bağlı

kas zayıflığı, kolay zedelenme, vertebra kırığı, yüksek mineralokortikoid etkiye bağlı hipertansiyon ve kortizolün anti-insülin etkisine bağlı diyabetes mellitus şeklinde özetlenebilir.

Cushing sendromunda kullanılan tarama-tanı testleri 1 mgr ve 2 gün 2 mgr deksametazon süpresyon testleri, 24 sa idrar kortizol düzeyi, tükürük kortizolü, deksametazone süpresyon-CRH test; lokalizasyon testleri plazma ACTH düzeyi, yüksek doz (8mg) deksametazon baskılama testi, metirapon testi, corticotropin-releasing Hormon (CRH) testi, inferiorpetröz sinüs örnekleme, görüntüleme yöntemleri şeklinde özetlenebilir.

Primer tedavi cerrahi olmakla birlikte; medikal tedavi (ketokonazol, metirapon, pasireotide vs.) ve radyoterapi diğer tedavi seçenekleridir.

Primer Aldosteronizm (Conn Sendromu):

Adrenal korteks dışı bir neden olmaksızın aldosteron sekresyon fazlalığı ve renin supresyonu varlığıdır. Aldosteron üreten adenom ve bilateral idiyopatik adrenal hiperplazi en sık görülen nedenlerdir. Mineralokortikoid yüksekliği, mineralokortikoid işlevleri bölümünde detaylı anlatılmıştır. Özetle Conn Sendromunda hipokalemi (%40 vakada), hafif metabolik alkaloz, hücre dışı sıvı, kan hacminde artış ve hemen daima hipertansiyon mevcuttur. Hipokalemiye bağlı kas paralizileri görülebilir. Hiperaldosteronizme sekonder gelişen hücre dışı sıvı hacminde artışa bağlı olarak plazma renin konsantrasyonları baskılanır. Klinik şüphesi olan hastalarda bu nedenle aldosteron/renin aktivitesi oranı bakılır. Adenoma bağlı Conn Sendromunda primer tedavi cerrahi iken adrenal

hiperplazisi olan hastalar spironolakton, eplere non gibi aldosteron antagonistleri ile tedavi edilir.

Kaynaklar:

1. Stewart PM. The Adrenal Korteks. Williams Textbook of Endocrinology, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. 11th ed. Philadelphia Saunders, 2008: 445-494.
2. Melmed S, Conn PM, Endocrinology: basic and clinical 2nd ed. Humana Press inc. 2005:9-113
3. Don RB, Schambelan M. Basic and Clinical Endocrinology Ed: Greenspan FC, Gardner DG. Ninth edition. A Lange Medical Book. 2011:285-327
4. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry UK. Postgrad Med J 1997;73:286.
5. Hägg E, Asplund K, Lithner F Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;26(2):221.
6. Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69(4):603.
7. UpToDate. Lynnette K Nieman. Primary Adrenal Insufficiency, Definition, clinical sign and symptoms and treatment 2014.
8. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2016 Feb; 101(2):364-89.
9. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu - 2017
10. Sharma ST, Nieman LK Cushing's Syndrome :Allvarians, Detection and Treatment Endocrine Metab Clinical North Am 2011; 40:379-91
11. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:117-123

Adrenal Lezyonların Değerlendirilmesi

95

Yılmaz ASLAN, Melih BALCI

Giriş

Adrenal lezyonlar, üroloji pratiğinde genel olarak rastlantısal olarak karşımıza çıkmaktadır. Herhangi bir neden ile yapılan radyolojik görüntüleme esnasında adrenal bezde saptanan çapı 1 cm'nin üzerindeki lezyonlar adrenal insidentaloma olarak adlandırılmaktadır ve saptanma oranı yaklaşık olarak %5'tir. İnsidentaloma saptanma oranı yaş ile birlikte artmaktadır. Rastlantısal olarak saptanan lezyonların yaklaşık olarak %20'sinde cerrahiye gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle adrenal lezyonların araştırılması son derece önemlidir. İnceleme sırasında en önemli basamaklar görüntüleme ve hormonal değerlendirmedir. Biyopsiye nadiren ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu bölümünde adrenal lezyonların değerlendirilmesi hakkında güncel literatür eşliğinde bilgiler verilecektir.

1. Adrenal lezyonların görüntülenmesi

Adrenal lezyonlar görüntüleme yöntemleri ile morfolojik veya fonksiyonel açıdan değerlendirilmektedir. Ürologların adrenal lezyonların görüntüleme yöntemlerini ve bunların kısıtlılıklarını iyi bilmesi gerekmektedir.

a. Ultrasonografi

Birçok adrenal lezyon başka bir sebep ile yapılan Ultrasonografi (USG) ile saptanmasına rağmen, adrenal lezyonların değerlendirilmesinde USG'nin tek başına yeri yoktur.

b. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hem Bilgisayarlı Tomografi (BT) hem Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), lezyonun yağ içeriğine duyarlı görüntüleme yöntemleridir ve sağladığı kesitsel anatomik görüntüler ile adrenal lezyonların değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptir.

Bilgisayarlı Tomografi

Adrenal adenomların büyük bir kısmında (%70) yağ içeriği çok yüksektir. Malign adrenal lezyonların ise neredeyse tamamında yağ içeriği gözlenmez. Adrenal lezyonların bu özelliğinden dolayı Hounsfield Ünitesi (HU) ayırıcı tanı için önemli avantajlar sunmaktadır. Kontrastsız görüntülemelerde saptanan 10 HU'den küçük değerler, yüksek hücre içi yağ içeriğine işaret eder ve adenom açısından anlamlıdır. Bu eşik değer ile

%71 duyarlılık ve %98 özgüllük ile adenom tanısı konulabilir. Adenomların yaklaşık %30'u yağdan fakirdir ve atipik adenom olarak bilinirler ki bunlar 10 HU'nun üzerinde yoğunluk gösterirler. 10 HU sınırının altında olan düşük yoğunluklu feokromasitoma olgularının da literatürde bildirilmiş olduğunu unutmamak gerekir. Bu durum hormonal değerlendirmenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Yağdan fakir adenomlar kontrast madde verildikten sonra hızlı yıkanma gösterirler. Son yıllarda, yağdan fakir adenomların adenom dışı lezyonlardan ayırmada "yıkama tekniği" rutin olarak kullanılmaktadır. Kontrast madde öncesinde yoğunluk değeri ile kontrast madde sonrasındaki 15. dakikadaki yoğunluk karşılaştırıldığında (kesin yıkama yüzdesi), yıkama %60'dan büyük ise veya arteriyel fazdaki yoğunluk ile kontrast sonrası 15. dakikadaki yoğunluk karşılaştırıldığında (göreceli yıkama yüzdesi), yıkama %40'dan büyük ise adenomu işaret eder. Ancak böbrek hücreli kanser veya karaciğer hücreli kanser metastazları da aynı değerleri verebilir. Yine adrenokortikal kanser, 15. dakikadaki yıkama değerleri ile adenomlardan ayrılrsa da istisnai lezyonlar olabilir.

Kesin yıkama yüzdesi: $([1. \text{ dakika yoğunluk} - 15. \text{ dakika yoğunluk}] / [1. \text{ dakika yoğunluk} - \text{kontrastsız yoğunluk}] \times 100\%)$ şeklinde hesaplanır. Göreceli yıkama yüzdesi: $([1. \text{ dakika yoğunluk} - 15. \text{ dakika yoğunluk}] / 1. \text{ dakika yoğunluk} \times 100\%)$ şeklinde hesaplanır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, hücre içi yağ ve su sinyallerini toplayarak yağ içeriği hakkında bilgi veren bir inceleme yöntemidir. MRG ile kimyasal kayma tekniği kullanılarak adenom ayırımı yapılabilmektedir. Genel olarak MRG sırasında adenomlar T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipo-veya izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiper-veya izointens olarak izlenirler. Birçok çalışma ile kimyasal kayma MRG ve kontrastsız BT'nin eşdeğer görüntüleri sağladığı gösterilmiştir. Ancak kimyasal kayma MRG, kontrastsız BT ile karşılaştırıldığında daha pahalı bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle

BT'de yapılan yıkama tekniği günümüzde altın standart teknik olarak kabul görmektedir. Gadolinium MRG ile sağlanan yıkama görüntülerinin tanısal değeri, iyodin tabanlı BT yıkama görüntülerinden daha zayıf olduğu için klinik pratikte kullanılmaz.

c. Fonksiyonel Görüntüleme

Adrenal insidentaloma tanısında, hormonal değerlendirme ve kesitsel görüntülerin sağladığı yüksek doğrulukta bilgiler fonksiyonel görüntülemenin kullanımını sınırlamaktadır. Ancak fonksiyonel görüntülemeler, adrenal lezyonun kaynağının bulunmadığı veya yüksek ihtimal ile kötü huylu bir lezyon şüphesinin varlığı ispatlanmadığında değerli bilgiler sağlayabilir.

Adrenokortikal hücrelerden kaynaklı adrenokortikal kanser tanısında, kolesterol eşdeğeri olan İyodin-131-Norkolesterol ($^{131}\text{I-NP59}$) ile yapılan sintigrafi ile adrenal lezyonun adrenal korteks kaynaklı olup olmadığı göstermede faydalı olabilir. İki cm'den küçük lezyonların gösterilmesinde tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi kullanılması (SPECT-BT) faydalı olabilir. Tüm bu faydalarına rağmen, bu görüntülemenin yapılmasının uzun zaman gerektirmesi, maaliyeti ve Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından onaylanmamış olması nedeni ile rutin olarak kullanılmamaktadır.

Feokromasitoma tanısında ise İyodin-131-Metaiyodobenzilguanin ($^{131}\text{I-MIBG}$) sintigrafisi değerli bilgiler vermektedir. MIBG, norepinefrinin fonksiyonel ve yapısal eşdeğeri olduğu için katekolamin depolanan keselerde birikir. Artmış MIBG tutulumu, feokromasitoma veya paraganglioma gibi kromaffin tümörleri işaret eder. Bu tümörleri göstermedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %94'dür. Feokromasitoma değerlendirilmesinde kullanılabilecek diğer ajanlar İndiyum-111-Oktreotid ve F-18 dopamin olarak sayılabilir. Ancak bu ajanların rutin kullanımı henüz araştırma aşamasındadır.

PET/BT

18F-FDG ile yapılan PET ile BT'nin bileştirildiği PET/BT, adrenokortikal kanser veya metastatik

lezyonların gösterilmesinde %93-100 duyarlılığa ve %80-100 özgüllüğe sahiptir. Nekrotik veya hemorajik malign lezyonların hücre içi glukoz alımının olmaması, 10 mm'den küçük boyutlu tümörlerin net değerlendirilememesi ve feokromositoma durumunda hücre içi artmış glukoz alımı kullanımını kısıtlayabilecek faktörlerdir. Bilgisayarlı tomografi ve/veya MRG sonrasında adrenal lezyonların yapısı hakkında şüphe devam ediyor ise oldukça yüksek özgüllüğünden yararlanmak amacıyla 18F-FDG PET görüntüleme yapılması güncel yaklaşımda yerini almıştır. 18F-FDG dışında kullanılabilir yeni radyonüklidler geliştirilmektedir. Bunlardan en önemlileri 11C-metomidat ve 123I-iodometomidattır. Her iki radyonüklid ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2. Boyut ve Büyüme Hızı

Adrenal lezyonların ortalama tanı boyutu 3 cm'dir ve lezyonun büyüklüğü arttıkça malign olma ihtimalinin de arttığı gösterilmiştir. Dört cm'nin altındaki hormonal açıdan fonksiyonel olmayan lezyonların malign olma ihtimali %2 civarındadır. Altı cm'nin üzerindeki lezyonlar ise aksi ispat edilene kadar malign kabul edilir. Dört ile 6 cm arasındaki lezyonlara yaklaşım tartışmalıdır. Bu boyuttaki lezyonların %6 oranında malign olma ihtimali vardır. Birçok araştırmacı tarafından 4 cm, lezyonun cerrahi olarak çıkarılması için sınır değer olarak kabul edilmektedir. Mantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 4 cm sınır değeri malign lezyon tanısı için %93 duyarlılık ve %42 özgüllüğe sahiptir. Sınır değer 6 cm olarak kabul edildiğinde ise duyarlılık %74'e düşerken, özgüllük %73'e çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, yılda 1 cm'nin üzerinde büyüme gösteren kitlelere genellikle cerrahi çıkarma işlemi uygulandığı gösterilmiş ancak bunların büyük çoğunluğunun histopatolojik inceleme sonucunda iyi huylu lezyon oldukları raporlanmıştır. Görüntüleme yöntemleri ile 2 cm'nin altındaki iyi huylu olduğu düşünülen lezyonlar; 6, 12 ve 24. aylarda yapılacak görüntüleme teknikleri ile takip edilebilir.

3. Adrenal biyopsi

Modern görüntüleme yöntemleri ile değerli bilgiler edinilmesi, histolojik olarak adenomların adrenokortikal karsinomlardan kesin olarak ayırt edilememesi ve adrenal biyopsi girişiminin riskli bir işlem olması nedeniyle rutin kullanımda yeri yoktur. Bilinen adrenal dışı malignitesi olan hastalarda, rastlantı ile adrenal lezyon saptanması ve bu lezyonun radyolojik yöntemler ile kesin olarak değerlendirilememesi halinde, hastalara gereksiz cerrahi uygulanmasını önlemek amacıyla biyopsi uygulanabilir. Bu hastalarda işlem öncesi mutlaka feokromositoma açısından inceleme yapılmalıdır. Adrenal biyopsinin duyarlılığı %81, özgüllüğünü ise %99 olarak rapor edilmiştir.

Adrenal kitle görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilebiliyorsa, hormonal olarak aktif ise, adrenokortikal karsinom şüphesi varsa ve biyopsi işlemi hastanın tedavi yönetimini değiştirmeyecek ise adrenal biyopsi yapılmamalıdır.

4. Hormonal değerlendirme

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %10'unun hormon aktiftir. Bu nedenle insidentalomalara hormonal değerlendirme yapılması önerilmektedir. Günümüzde tüm adrenal kitlelerin; kortizol, katekolamin ve aldosteron aşırı salınımı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Hormonal değerlendirme sırasında ilk yapılan testte pozitif sonuç saptanır ise doğrulama testi yapılması önerilmektedir.

a. Cushing Sendromu tanısı için kortizol aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal insidentalomaların %5-8'i aşırı glukokortikoid salınımı gösterirler. Bu nedenle tüm adrenal lezyonlar glukokortikoid aşırı salınımı açısından değerlendirilmelidirler. Bu amaçla son meta-analizler ve kılavuzlar doğrultusunda birinci basamak testler olarak; 24 saatlik idrar kortizolu (İSK), gece yarısı kortizolu, tükürük kortizolu ve 1 gecelik 1mg (Düşük doz) deksametazon süpresyon testi önerilmektedir.

Literatürdeki sonuçlarına göre, her 3 test benzer doğruluğa sahiptir. Yine de 24 saatlik idrar kortizolu ölçümü subklinik Cushing sendromunu göstermede yeterli olmayabilir. Endokrinologlar, insidentalomaların endokrinolojik değerlendirilmesinde bu üç testin kullanımı önerilmektedir. Test öncesinde dışarıdan steroid kullanımının olup olmadığı kesinlikle sorgulanmalıdır.

Düşük doz deksametazon süpresyon testi'nde (DDDST), hastanın kortizol seviyesi ölçüldükten sonra verilen 1 mg deksametazon'a kortizolün verdiği yanıt ölçülür. Eğer kortizol düzeyinde baskılanma olmaz ise bu durum Cushing sendromu'na işaret eder. Hasta 1 mg deksametazonu gece saat 11-12 arasında alır ve sabah saat 8-9 arası serum kortizol düzeyi ölçülür. Eğer hastada kortizol aşırı salınımı yok ise kortizol seviyesinin 1.8 µg/dL'nin (50 nmol/L) altına düşmesi beklenir. Bu sınırın duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %90'dır. DDDST, 24 saatlik İSK ölçümü gibi glomerüler filtrasyon hızından (GFR) etkilenmez.

Gece serum kortizol düzeyi ölçümü pratik bir yöntem olmadığı ve tükürük kortizol düzeyinin serum kortizol düzeyine yakın olması nedeniyle tükürük testi tercih edilmektedir. Gece 11 ile gece yarısı arasında toplanan tükürük kortizol düzeyi 145 ng/dL'yi aşmaz. Duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerinde olan bu test diğer iki test kadar güvenilirdir. Depresyonu olan hastalarda, uyku düzeni değişenlerde ve kronik hastalığı olan kişilerde kortizol sirkadyen ritmi değişeceği için yanlış pozitif sonuç verebilir. Testten 30 dakika önce yemek, içmek, diş fırçalamak testi etkileyebilir. Yine sigara kullanımı bu testi etkileyebilir ve testin olduğu gün kullanılmamalıdır.

Yirmi dört saatlik idrar kortizolü ölçümü testi ile 24 saatlik süre boyunca salgılanan kortizol seviyesi ölçülür ve kortizol bağlayıcı globülin seviyesinde değişiklik yapan durumlardan etkilenmez. GFR 60 mL/dk'nın altında olan hastalarda yanlış negatif sonuç verebilir. İdrar toplamanın tam olduğunu anlamak için idrarda kreatinin ölçümü de yapılmalıdır.

b. Aldosteron aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %1'inde hiperaldosteronizm (Conn Sendromu) tespit edi-

li. Hipertansiyon tanısı alan hastaların yaklaşık %10'undan aldosteron salgılayan adrenal adenom sorumludur. Bu nedenle adrenal lezyon ile birlikte tansiyon yüksekliği olan kişilerde aldosteron seviyelerinin araştırılması önerilmektedir. Tansiyon yüksekliği olmayan insidentalomalarda aldosteron düzeyi bakılmasına gerek yoktur.

Primer hiperaldosteronizmin tanısı sabah plazma aldosteron düzeyinin (ng/dL) renine (ng/mL/saat) oranı (ARR) bakılarak başlar. Plazma aldosteron düzeyinin renine oranı 20/1'in üzerinde olması %90 duyarlılık ve özgüllük ile Conn sendromu için büyük oranda tanı koydurucudur. Oran, düşük renin düzeylerinden etkilenebileceği için eş zamanlı aldosteron düzeyinin yüksekliği de önemlidir.

Kan örneğinin sabah saat 8-10 arasında tercihen oturur pozisyonda alınması önerilir. Potasyum düzeyindeki düşüklük aldosteron düzeyini etkileyeceği için bu hastalarda öncelikle potasyum replasmanı yapılması önerilir. Potasyum tutucu diüretik olan amilorid ve spironolakton gibi mineralokortikoid reseptör blokerleri renin-aldosteron-anjiyotensin sistemini etkileyeceği için yanlış sonuçlara neden olabilirler. Bu ajanlar 6 hafta önce kesilmelidir. Beta bloker ilaçlar renin düzeyini düşürerek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri'nin kesilmelerine gerek yoktur.

Plazma aldosteron düzeyinin renine oranı test sonucu pozitif çıkan hastalarda doğrulama testi olan sodyum yükleme testi yapılmalıdır. Gerekli olgularda adrenal ven örnekleme gibi ileri tetkikler gerekebilir.

c. Katekolamin aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal insidentaloma tespit edilen hastaların yaklaşık %5'inde feokromasitoma tespit edilmektedir. Bu nedenle tüm hastalara, feokromasitoma tanısı için gerekli testler yapılmalıdır. Fraksiyone katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) ve fraksiyone metanefrinler (metanefrin, normetanefrin) feokromasitoma taramasında kullanılan en önemli testlerdir. Metanefrinlerin idrar veya

plazmada ölçümü katekolaminlere göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. İdrarda (24 saatlik) metanefrinlerin ve katekolaminlerin ölçümlerinin duyarlılık ve özgüllüğü %98'dir. Plazma fraksiyone metanefrinlerin duyarlılığı %96-100 ve özgüllüğü %85-89'dur. 60 yaşından sonra özgüllük %77'lere düşer.

Tercihen testin yapılacağı günün gecesinden itibaren yiyecek veya içecek tüketilmemelidir. Özellikle kafein içeren ürünlerden kaçınılmalıdır. Asetaminofen yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği için testten en az 5 gün önce kesilmelidir. Yine trisiklik antidepresan ilaçlar ve fenoksibenzamin yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği için kesilmelidir. Antihipertansif tedaviye devam edilebilir. Beta blokerler'in yanlış pozitif sonuçlar doğurabileceği için ikinci test öncesi bırakılması önerilmektedir. İdeal olarak ölçüm, hasta 20 dakika supin pozisyonda dinlendikten sonra yine supin pozisyonda yapılmalıdır. Çoğunlukla epinefrin ve norepinefrin kombine sekrete edilir. Bazen tümör baskın olarak norepinefrin ve çok daha nadir olarak epinefrin sekrete eder. Normotansif ve asemptomatik bir hastada normal plazma katekolamin düzeyleri feokromositoma tanısını ekarte ettirmez, fakat hipertansif ve semptomatik bir hastada tanıdan büyük ölçüde uzaklaştırır.

d. Adrenal seks steroidlerinin aşırı salınımının değerlendirilmesi

Adrenal insidentalomanın neden olduğu seks steroidlerinin aşırı salınımı oldukça nadirdir. En sık seks steroidleri aşırı salınımına neden olan lezyon adrenal karsinomadır ki bu lezyon varlığında aynı zamanda kortizol aşırı salınımı da görülür. İnsidentalomalarda rutin seks steroidleri düzeyine bakılması önerilmemektedir.

Takip

Bir cm altındaki insidentalomalara için takip gerekmez. Adrenal insidentalomalaların yaklaşık %2'si takip sırasında hormonal yönden aktif hale gelebilirler. Bu nedenle özellikle 3 cm çapındaki adrenal lezyonlara, tanıdan sonra 5 yıl boyunca yıllık

hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri ile stabil kalan ve yıllık hormonal değerlendirmesi normal olan lezyonlar takipten çıkarılabilir. Takip sırasında klinik veya radyolojik açıdan ilerleme gösteren veya hormonal aktif hale gelen lezyonlar cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Sonuç

Adrenal insidentalomaların hormona aktif olma durumu nadir değildir ve bazılarında malignite de tespit edilebilmektedir. Bu nedenle insidentalomaların klinik, radyolojik ve hormonal olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29: 159-85.
2. Russell RP, Masi AT, Richter ED. Adrenal cortical adenomas and hypertension: A clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature. *Medicine.* 1972; 51: 211-25.
3. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol.* 1996; 166: 531-6.
4. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology.* 2008; 249: 756-75.
5. Simhan J, Canter D, Teper E, Saldone MC, Patil N, Patchefsky A, et al. Adrenocortical carcinoma masquerading as a benign adenoma on computed tomography washout study. *Urology.* 2012; 79: e19-20.
6. 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: 711-6.
7. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175: 1411-5.
8. Boland GW. Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 1. Why and when to image? *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: W377-81.
9. La Cava G, Imperiale A, Olianti C, Gheri GR, Ladu C, Mannelli M, et al. SPECT semiquantitative analysis of adrenocortical 131I-6 β -iodomethyl-norcholesterol uptake to discriminate subclinical and preclinical functioning adrenal incidentaloma. *J Nucl Med.* 2003; 44: 1057-64.

10. Hennings J, Lindhe Or, Bergström M, Långström B, Sundin A, Hellman P. [11C] metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1410-4.
11. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med.* 2001; 42: 884-92.
12. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1795-9.
13. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011; 259: 117-26.
14. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 273-85.
15. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003; 138: 424-9.
16. Cicala MV, Sartorato P, Mantero F. Incidentally discovered masses in hypertensive patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20: 451-66.
17. Young Jr WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007; 356: 601-10.
18. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29: 107-25.
19. Welch TJ, Sheedy 2nd P, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology.* 1994; 193: 341-4.
20. Harisinghani M, Maher M, Hahn P, Gervais D, Jhaveri K, Varghese J, et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin Radiol.* 2002; 57: 898-901.
21. Quayle FJ, Spitzer JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery.* 2007; 142: 497-504.
22. Eldeiry L, Garber J. Adrenal incidentalomas, 2003 to 2005: experience after publication of the National Institutes of Health consensus statement. *Endocr Pract.* 2008; 14: 279-84.
23. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1553-62.
24. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29: 471-82.
25. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1526-40.
26. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1, 125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2293-300.
27. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, Bornstein S, Pacak K. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res.* 2008; 40: 329-37.
28. 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: 1427-34.
29. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young Jr WF. 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: 553-8.
30. Kapoor A, Morris T, & Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5: 241-7.

Adrenal Tümörlerin Cerrahi Tedavisi

96

Sinan ÇELEN, İsmet YAVAŞCAOĞLU

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler adrenal kitlelerin tanısında doğruluk oranını arttırmıştır. Cerrahi kararı vermeden önce kitlenin hormonal olarak aktif, malign mi, benign olup olmadığına yönelik araştırılmalı ve hastanın metastaz yapabileceği düşünülen bir diğer malignite öyküsü sorgulanmalıdır. Adrenal kitlenin ameliyat öncesi dönemde hormon aktif olup olmadığı mutlak belirlenmeli ve preoperatif dönemde cerrahiye etkilememesi için hormonal denge normal hale getirilmelidir. Ameliyat sonrası dönemde hormon aktif hastalar yakın takip edilmelidir. Özellikle feokromasitoma olguları preoperatif dönemde, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmak amacıyla çok iyi değerlendirilmelidir. (1)

Cerrahi teknik cerrahın deneyimi ve kitlenin boyutu ile malign olma olasılığına göre değişkenlik göstermektedir. Açık, laparoskopik ve robotik yöntemin yanı sıra son yıllarda parsiyel adrenalectomi ön plana çıkmaktadır. Laparoskopik yaklaşımın son yıllarda hızla artmasının yanısıra yapışıklık gibi nedenlerden dolayı açığa geçme riski olan olgular nedeni ile açık cerrahinin de iyi bilinmesi gerekmektedir. (2)

BENİGN ADRENAL KİTLELERE YAKLAŞIM

Benign adrenal kitlelerde boyut ve hormon aktif olup olmadığı cerrahi uygulamada iki önemli

kriterdir. Hormon aktif olan ve/veya 4 cm üstü kitlelerde cerrahi uygulanmalıdır. Hormon aktif olmayan kitleler 5 yıl boyunca ilk yıl aylık, sonraki süreçte 3-6 ay ve yıllık olarak takip edilmelidir. (1) İzlemlerde kitle boyutunun 1 cm üstü artması veya hormon olarak aktif duruma geçmesi durumunda cerrahi önerilmektedir.

Cushing sendromu klinik ve subklinik olarak iki farklı şekilde değerlendirilir. Cushing sendromunda laparoskopik yaklaşım tercih edilir. Subklinik cushing sendromunda hastanın kliniğine göre karar verilmelidir. Kontrolsüz diyabet, hipertansiyonun geliştiği ve osteoporozun eşlik ettiği 40 yaş altı hastalar ile klinik tablosu kötüleşen yaşlı hastalarda cerrahi ilk tercihtir. (3) Primer hiperaldosteronizmde laparoskopi bir seçenek olup, feokromasitomada tercih cerrahın deneyimine göre belirlenir.

MALİGN ADRENAL KİTLELERE YAKLAŞIM

Lokal ve lokal ileri adrenakortikal kanserde ilk tercih cerrahi olup, trasperitoneal açık cerrahi altın standarttır. (3) İğne biyopsi feokrositomada olduğu gibi kontrendikedir. (3) Adrenokortikal kanserde komplet rezeksiyon sağ kalımı arttırdığı için deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir. Açık cerrahi altın standart olmakla birlikte Avrupa Medikal Onkoloji Derneği 8 cm altı olan ve invazyon bulgusu olmayan vakalarda laparoskopi uygulanabileceğini

belirtmiştir. (3) Adrenokortikal kanserde sağkalımı etkileyen en önemli parametre komplet rezeksiyondur. Cerrahi sırasında çevre dokulardan rezeksiyon uygulanması gerekirse mutlaka yapılmalıdır. Trombüs kontrolü yapılmalıdır. Cerrahi sırasında lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. (4) Bazı çalışmalarda lenf nodu diseksiyonunun sağkalımda avantaj göstermediğini bildirilmiş olup lokal ileri hastalıkta önerilmektedir. (5) Bunun tersine LAP (Lenfadenopati) eksizyonunun tümör rekürrensi ve hastalığa bağlı ölümü azalttığını gösterir çalışmalar da mevcuttur. (6) LAP eksizyonu önerilmesine rağmen net olarak belirlenmiş eksizyon sınırları ortaya konmamıştır. Görüntüleme yöntemlerinde LAP saptanması halinde eksizyon uygulanmalıdır. Bunun yanısıra cerrahi sırasında kontrol edilmesi gereken alanlar mevcuttur. Sol tarafta perirenal-kranial, paraaortik, interaorta kaval ve perirenal ventro-kaudal, sağ tarafta perirenal-kranial, para-kaval, interaortakaval ve paraaortik lenf nodları kontrol edilmelidir. Cerrahide komplet rezeksiyon uygulansa bile adjuvan mitotan tedavisi sağkalımı uzatmaktadır. (7) Nüks olması durumunda eğer eksize edilebilecek şekilde kitle mevcut ise ilk seçenek cerrahidir.

Malign feokromasitoma tanısı ekstrakapsüler invazyon ve metastaz varlığında tanı alır. Endokrin cerrahi derneği klavuzlarına göre invazyon gösteren tümörde, 6 cm üstü kitlelerde ve tüm paragangliom tümörlerinde açık cerrahi önerilmektedir. Bununla birlikte Avrupa medikal Onkoloji Derneği feokromasitomada laparoskopik yaklaşımı önermektedir. (1)

Adrenokortikal kanserlerin yanında adrenal kanserlerin daha sık sebebi metastazlardır. En sık metastaz küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile olup, böbrek, meme, lenfoma, ve gastrointestinal sistemde metastaz yapan tümörlerdir. Adrenokortikal kanserden farklı olarak laparoskopik yaklaşım önerilmektedir.

CERRAHİ TEKNİĞİ BELİRLEME

Adrenal kitlelerde bilinen iki kesin endikasyon olup bunlar, hormon aktif semptomatik kitleler ile kanser veya kanser şüphesi olan gruptur. Bu endikasyonlar dahilinde insidentaloma, miyolipom,

onkositom, adrenal kistler, cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm, feokromasitoma, adrenokortikal kanser ve metastatik tümörlere cerrahi uygulanabilir.

Cerrahi endikasyonları belirlemede hormon düzeyleri ve malignite hakkında veriler için BT (Bilgisayarlı tomografi,) ve MRG (Magnetik rezonans görüntüleme) kullanılır.

BT, küçük adrenal kitleleri tanımlamakla birlikte, MRG, kitlenin tipi, primer yada metastatik olup olmadığı, çevre dokulara invazyon ve diğer dokularla ilişkisi hakkında daha detaylı bilgi vermektedir. (8-9-10)

Adrenalektomi cerrahisi açık cerrahi ve minimal invaziv yöntemler kullanılarak uygulanmaktadır. Minimal invaziv yöntemler laparoskopik ve robotik olarak uygulanmaktadır.

Hormon aktif tümörler ve feokromasitomada laparoskopik yaklaşım hızla artmaktadır. Metastatik tümörlerde de deneyimi yüksek olan merkezlerde başarı ile uygulanabilmektedir.

Laparoskopik yaklaşımda kesin kontrendikasyonlar olmamakla birlikte 10 cm den büyük tümörler, çevre dokulara ileri derecede yapışık ve invaze olan tümörler, metastaz ve lenfadenopati varlığı rölatif kontrendikasyonlar arasındadır. (11, 12)

Rölatif kontrendikasyonları belirleme açısından preoperatif görüntüleme yöntemlerinin sonuçları büyük önem taşımaktadır.

Preoperatif cerrahi kararı ne olursa olsun, ameliyat öncesi hazırlık büyük bir dikkatle uygulanmalıdır.

AÇIK CERRAHİ

Preoperatif hazırlık

Ameliyat öncesi tümörlerin hormon aktif olması açısından değerlendirilmeli ve bu nedenle endokrinolog ile birlikte yakın takip edilmelidir. Bu dönemde hormonal denge medikal tedavi ile sağlanmalıdır. Cerrahi sırasında komplikasyonları en aza indirmek için bu durum önem arz etmektedir. Preoperatif dönemde sıvı elektrolit ve kan basıncı problemleri nedeni ile deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından yakın takip edilmelidir. Tüm

hastalara bağırsak temizliği uygulanmalı ve enfeksiyon hastalıkları bölümünün önerisi doğrultusunda antibiyoterapi mutlaka uygulanmalıdır. (13)

Genel kurallar benzer olmakla birlikte her kitlenin cerrahisinde öncesi ve sonrasında dikkat edilmesi gereken farklı durumlar oluşmaktadır.

Feokromasitoma hastalarında uzun süreli katekolamin artışına bağlı gelişen hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, ve hipovolemi durumları varsa düzeltilmelidir. Bu nedenle bu hastalara preoperatif kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir. Katekolamin artışına bağlı gelişen myokard fonksiyon bozukluklarını düzenlemek ve cerrahi öncesi normal seviyeye getirmek amacı ile alfaadrenarjik reseptör blokleri ve alfametil paratirozin verilmelidir. (14-15)

Alfa bloker tedavisi sonrası vasküler rezistansın azalmasına bağlı hipotansiyon gelişmesini önlemek amacı ile preoperatif dönemde dengeli solüsyonlar verilmelidir. Hipotansiyon devamında norepinefrin kullanılabilir. Peroperatif dönemde unutulmaması gereken tümör manipülasyonunun hipertansiyon krizi, taşikardi ve aritmiye yol açabileceğidir. Bu nedenle diürez takibi, santral venöz basınç ve tansiyon takibi yapılmalı gerekirse Swanganz kateteri takılmalıdır. (14-15)

Cushing sendromlu hastalarda steroid aşırı salınımına bağlı gelişen kilo alımı, diyabet, osteoporoz riski artışı ve enfeksiyonların iyileşmesinde gecikme olmaktadır. Bu nedenle preoperatif ve postoperatif dönemde bu hastalara antibiyoterapi, bazı hastalarda metirapon tedavisi ve steroid düzeyleri normal düzeye gelene dek preoperatif ve postoperatif dönemde I. V. (İntravenöz) steroid tedavisi uygulanmalıdır. (14-15-16)

Primer hiperaldosteronizm olgularında hipertansiyon ve hipokalemi gelişmektedir. Preoperatif dönemde aldosteron antagonisti başlanmalı, antihipertansif tedavi düzenlenmelidir. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde sıvı elektrolit dengesi yakın takip edilmelidir. (13-17)

AÇIK CERRAHİDE YÖNTEMLER

Açık cerrahide farklı teknikler olmakla birlikte genel cerrahi kurallar hepsinde geçerli olup mutlaka

akılda tutulmalıdır. Sıra ile değerlendirmek gerekirse;

- Tümörün gereksiz manipülasyonundan kaçınılmalıdır, özellikle feokromasitoma hastalarında hipertansif krize yol açabileceği unutulmamalıdır.
- Adrenal venin öncelikle bulunup kesilmesi kanamanın ve hipertansif krizin önlenmesi açısından önemlidir
- Adrenalin posterior kısmında damarlanma minimum olduğu için diseksiyonda buraya öncelik verilmelidir. Böbrek ile adrenal arası en sona bırakılmalıdır. Bu şekilde böbrek aşağı çekildiğinde adrenal doku görüş alanına doğru gelmektedir.
- Diseksiyona adrenal bezin lateralinden başlayıp kraniale doğru ilerlenmelidir.
- Küçük damarlara dahi dikkatlice hemostaz uygulanmalıdır. Adrenal bezin alanı dar olduğu için küçük kanamalar dahi görüşü hızlı bir şekilde kısıtlamaktadır.

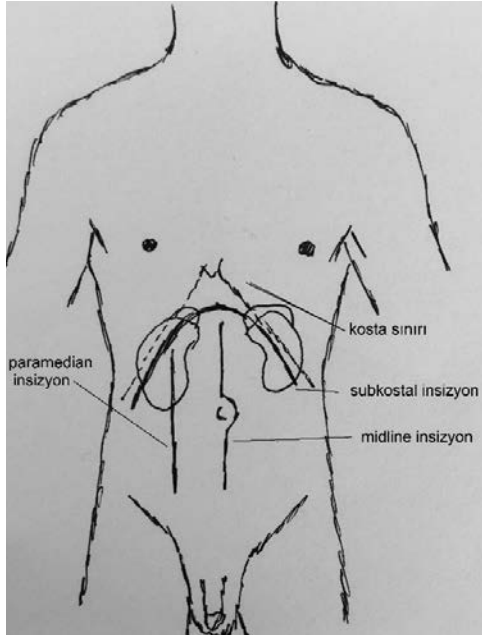
Adrenal tümörlerde açık cerrahi yaklaşım uzun yıllardır uygulanmakta olup tümörün büyüklüğü, tipi, cerrahın tercihinine göre farklı yöntemler uygulanmaktadır.

- Transabdominal
- Torakoabdominal
- Flank
- Posterior
- Modifiye posterior

Transabdominal yaklaşım genellikle multipl ve ektopik adrenal tümörler için tercih edilirken, büyük malign tümörlerde torakoabdominal yaklaşım, küçük tümörlerde posterior ve modifiye posterior yaklaşım tercih edilir. (15-16)

Transabdominal Yaklaşım

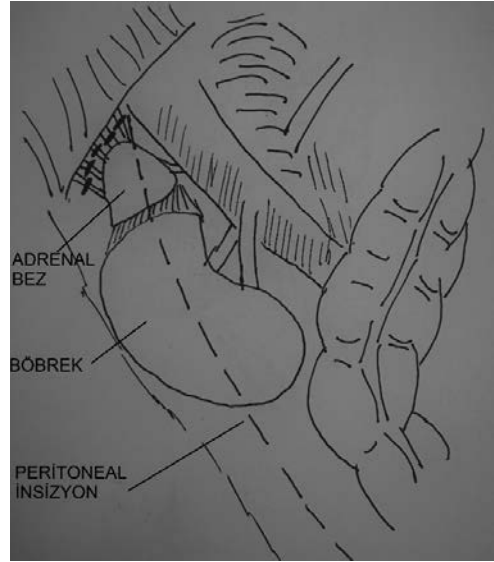
Büyük adrenal tümörlerde veya feokromasitomali hastalarda daha çok tercih edilmekle birlikte diğer tümörlerde de birçok ürolog tarafından tercih edilen bir yöntemdir. Transvers, orta hat, chevron, subkostal olarak uygulanabilir. Subkostal chevron genellikle tercih edilen yöntemdir (Resim 1). Her ne kadar radyolojik olarak preoperatif yöntemler-



Resim 1. Transperitoneal kesiler

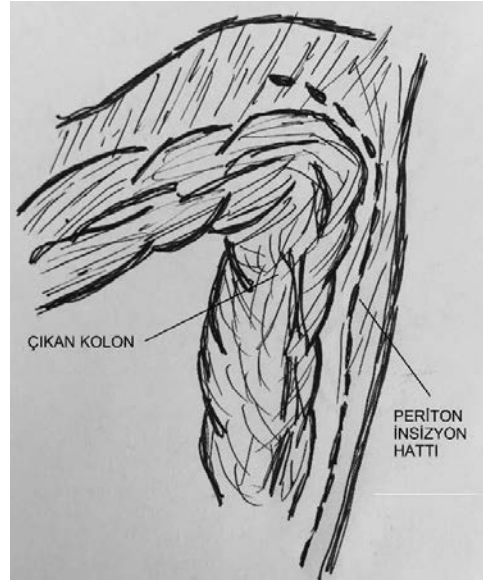
le adrenal dışı tümörler saptanabilir olsa da cerrahi öncesi muhtemel tümör oluşabilecek alanlar palpasyon ile kontrol edilmelidir.

SAĞ TARAF YAKLAŞIM : İnen kolon lateralinden posterior peritona ulaşılacak şekilde insizyon yapılır. Periton insizyonu kraniale doğru ilerletilerek renal ven ve vena kava görünecek şekilde uygulanır (Resim 2). Vena kava posterolateralinde izlenen kısa sağ adrenal ven bağlanarak kesilir. Klips uygulanmak istenirse de çift klips uygulamak güvenliği arttıracaktır. Adrenal ven bağlanması sonrası süperiora karaciğer ile adrenal bez arası diseksiyon uygulanır. Burada inferior frenik arterden gelen çok sayıda artere hemostaz uygulanarak diseke edilir. Süperior kısmın serbestlenmesi sonrası böbrek aşağı çekilerek görüntü daha kolaylaştırılır. Vena kava arkasından gelen adrenal arter klipslenerek ya da bağlanarak kesilir. Adrenal bez posterioru serbestlenir ve en son olarak böbrek ile adrenal bez arası diseke edilir. Bu düzeyde böbreğin üst pol arterlerine dikkat edilmelidir. (13, 15-18)

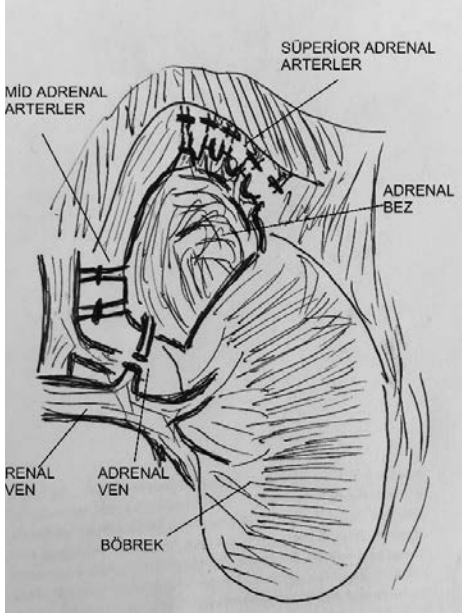


Resim 2. Peritoneal insizyon

SOL TARAF YAKLAŞIM : Cerrahi prensipler benzerdir. Periton insize edilerek çıkan kolon medialize edilir ve bu düzeyden posterior peritona geçilir (Resim 3). Splenorenal ligament daha geniş cerrahi alan sağlamak için insize edilir ve dalak süperiora ilerletilir. Renal ven bulunarak takibinde



Resim 3. Sol taraf periton insizyonu

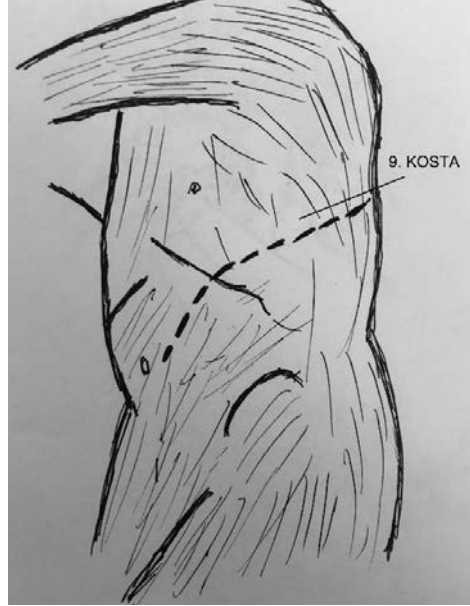


Resim 4. Sol adrenal damar hemostazi.

adrenal ven bulunur ve bağlanarak kesilir. Adrenal bez medialinde yer alan arterler ve diğer lenfovasküler yapılara hemostaz uygulanarak diseksiyon sağlanır. Dalak ile adrenal bez arasının diseke edilmesi sonrası sağ taraf ile benzer şekilde en son olarak böbrek ile arası diseke edilir. Sol tarafta dikkat edilmesi gereken önemli noktalar adrenal vene açılacak frenik venler ve üst pol renal arterin adrenal bez içinden geçerek ilerleyebileceği için böbrek ile adrenal bez arası diseksiyonu dikkatli uygulanmasıdır (Resim 4). (13, 15-18)

TORAKOABDOMİNAL YAKLAŞIM

Büyük adrenal kitlelerde ve kanser şüphesi olan olgularda daha sıklıkla uygulanmaktadır. Sol taraf tümörlerde çevre organlar daha kolay mobilize edilerek lateralize edildiğinden çoğunlukla sağ taraf büyük tümörlerde uygulanmaktadır. İnsizyon aynı torakoabdominal nefrektomide olduğu gibi hasta oblik pozisyonda iken 9-10. kosta arasından göbek deliğinin 3 cm üstüne denk gelecek şekilde oblik olarak uygulanır (Resim 5). İnsizyon sonrası plevra açılarak diyafram görünür hale getirilir. Bu



Resim 5. Torakoabdominal insizyon

aşamadan sonra çevre dokuların kitle çevresinden uzaklaştırılması olmalıdır. Kolon ve duodenum medialize edilir. Bu diseksiyonda özellikle duodenumun medializasyonuna dikkat edilmelidir. Karaciğeri süperiora uzaklaştırmak için koroner ve triangular ligament kesilir. Vena kava bulunarak adrenal ven diseksiyonuna başlanır. Diğer yaklaşımlar ve cerrahinin diğer basamakları transabdominal kesi ile benzer şekilde uygulanır. (13, 15-18)

FLANK YAKLAŞIM

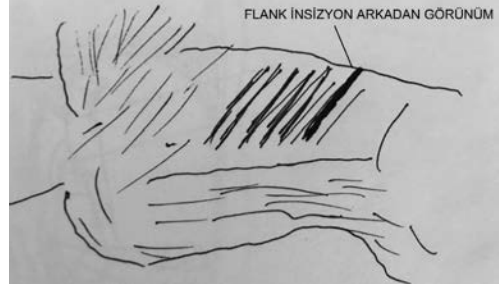
Ürologlar tarafından en sık tercih edilen yöntemdir. Küçük ve orta büyüklükte tek taraflı adrenal kitleler için uygundur. Onbirinci kosta üzeinden göbek deliğine doğru uzanan oblik insizyon ile retroperitoneal alana ulaşılır (Resim 6-7). Bu sırada 11. kosta tercihe göre eksize edilebilir.

Diafram yaralanması bu sırada en sık karşılaşılan komplikasyon olup lumbokostal ligaman insizyonu dikkatli uygulanırsa rüptür olasılığı azalır.

Sağ tarafa yaklaşımda genel kurallara öncelik verilmelidir. Feokromasitomali hastalarda kate-



Resim 6. Flank insizyon önden görünüm



Resim 7. Flank insizyon arkadan görünüm

kolamin deşarjını önlemek için ilk olarak adrenal ven diseksiyonu ve bağlanması gereklidir. Bunun dışındaki vakalarda normal cerrahi yaklaşım uygulanarak lateralden mediale doğru gelinmelidir. Böbrek inferiora retrakte edilerek süperior ve lateralinin serbestlenmesi sonrası medialde vena kava hafifçe ekartör yardımı ile medialize edilerek adrenal ven net görünür hale getirilir. Adrenal ven mümkün olduğu kadar lateralden bağlanarak kesilir.

Sol tarafa yaklaşımda transabdominale benzer olarak böbrek anterior ve lateralden serbestlenerek aşağıya doğru çekilir. Splenorenal ligaman insize edilir. Pankreas ve dalak serbestlenir. Dalak inferiorunda yer alan splenik arterlere özellikle dikkat edilmelidir. Böbrek inferiora çekilerek adrenal bez lateralden mediale doğru diseke edilmelidir. Burada yer alan arterler kliplenerek kesilir. Adrenalın medialinde yer alan frenik arter ve venler kliplenerek kesilir. Sonrasında aort anteriorunda seyreden adrenal ven bağlanarak kesilir. Adrenal ven bulunması için renal ven bulunarak takip edilebilir. Adrenal venin çevresinde özellikle posteriorunda splenik arter ve venler uzandığı için bu bölgenin diseksiyonu yavaş ve dikkatli şekilde uygulanmalıdır. (13, 15-18)

POSTERİOR YAKLAŞIM

En nadir olarak uygulanan cerrahi tekniktir. Küçük adrenal kitlelerde tercih edilebilir. Avantajları ise adrenal beze ve adrenal vene hızlı erişim sağlamasıdır. Özellikle sağ tarafta vena kavanın posterolateralinde seyreden ve göreceli olarak kısa olan

adrenal vene kolay ulaşım sağlar. Dezavantajları cerrahi alanın dar olması ve solunum fonksiyonlarının etkilenmesidir. Cerrahi alanın dar olması nedeni ile büyük adrenal kitlelerde tercih edilmez.

Sağ taraf yaklaşımda hasta masası defleksiyonda iken hasta prone pozisyonunda olacak şekilde uygulanır. İnsizyon cerrahın tercihine göre 11. ve 12. kosta üstünden uygulanarak subperiostal olarak devam edilir (Resim 8). Bu insizyonun hemen altında diyafram ve plevra bulunduğu unutulmamalı ve dikkatle süperiora doğru çekilmelidir. Diaframın altından retroperitoneal alana girilir. Adrenal bez anterioru ve karaciğer arası alan diseke edilir. Adrenal bez medial diseksiyonunda vena kava izlenir ve buradan kolayca adrenal vene ulaşılır. Adrenal ven, vena kavaya uzak noktadan bağlanarak kesilir. Yine vena kava arka yüzünden dolaşarak gelen mid adrenal arterler kliplenir ve koterize edilerek hemostaz sağlanır. Böbrek ile adrenal bez arası alan diseke edilerek serbestlenir ve adrenal bez dışarıya alınır.



Resim 8. Posterior insizyon kesisi

Sol tarafa yaklaşımda aynı kesi uygulanarak ilerlenir. Transabdominal yaklaşıma benzer olarak öncelikle splenorenal ligaman kesilerek böbrek ve adrenal bez aşağı çekilir ve cerrahi alan genişletilir. Sol tarafta frenik ven ile birlikte seyreden adrenal ven medialde ve inferiorunda bulunup bağlanarak kesilir. Önemli cerrahi kuralları burada da unutmamak gerekir. Splenik arter ve venler adrenal venin hemen inferiorunda olup yine böbreğe giden arterler bu düzeyde seyredebilir. (13, 15-18)

MODİFİYE POSTERİOR YAKLAŞIM

Sol taraf için uygulanmamakla birlikte sağ taraf küçük adrenal tümörler için posterior yaklaşımın dezavantajlarını gidermek için uygulanmaya başlanmıştır. Hasta dorsal lumbotomi pozisyonuna alınarak posterior dorsal lumbotomi insizyonu ile çalışılır. 11. ve 12. kostalar çıkarılır. Periton insize edilerek retroperitoneal alana girilir. Adrenal bez görünür hale getirildikten sonra adrenal vene ulaşılır ve bağlanarak kesilir. Adrenal ven bağlanması sonrası aynen posterior yaklaşımda olduğu gibi ilerlenir ve öncelikle medial, ardından süperior ve en son böbrek ile adrenal bez arası diseke edilerek işlem sonlandırılır. (13, 15-18)

LAPAROSKOPİK ADRENALEKTOMİ

Adrenal tümörlerin açık cerrahi tedavisine alternatif olarak laparoskopik yaklaşım ilk olarak 1992'de Gagner ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Laparoskopik teknikle son yıllardaki hızlı gelişim ile birlikte adrenal tümör cerrahisinde de yaygın olarak ve daha geniş endikasyonlarda kullanılmaktadır. Daha öncesinde bazı hastalıklar rölatif endikasyon olmakla birlikte günümüzde 6 cm ve altı tümörler ve feokromasitoma da dahil bir çok adrenal tümörlerde uygulanmaktadır. (19) Laparoskopik yaklaşım morbidite, hastanede kalış ve günlük normal aktiviteye dönüşte avantaj sağlamaktadır.

KONTRENDİKASYONLAR

Laparoskopinin avantajları ile birlikte genişleyen endikasyonlara rağmen devam eden göreceli ve kesin kontrendikasyonlar mevcuttur.

Laparoskopinin genel kontrendikasyonları olan kardiopulmoner hastalıklar ve kanama bozuklukları adrenalectomi içinde geçerlidir. Diğer kesin kontrendikasyonlar sıralandığında

- Çevre dokulara invaziv tümörler
- Çevre dokularda lenfadenopati saptanmasıdır.

Bunların dışında tümör boyutunun 8 cm üstü olması, geçirilmiş aynı taraf cerrahiler ve renal vene uzanan tümör trombüsleri de rölatif kontrendikasyonlar arasındadır. Ancak son yıllarda artan değişimler ile ileri düzey laparoskopi deneyimi olan merkezlerde rölatif kontrendikasyonlar değişmektedir. Laparoskopik ven trombüsü eksizyonu artan sayıda bir çok merkez tarafından bildirilmektedir.

Adrenal karsinomlarda tam rezeksiyon sağlanması gerektiği için açık cerrahi önerilmektedir. Tam rezeksiyon uygulanmayan hastalarda ortalama sağ kalım düşmektedir.

Adrenal bez cerrahisinde laparoskopik adrenalectomi operasyonu transperitoneal, transdiyafragmatik veya retroperitoneal yolla yapılabilir. Yöntem farklılıkları olmakla birlikte tüm tekniklerde cerrahi öncesi hazırlıklar ve ekipmanlar benzer olup dikkatli bir süreç ile değerlendirilmelidir. (20, 21)

CERRAHİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE HAZIRLIK

Her hastalık için preoperatif dönemde bir önceki konuda bahsedilen farklı medikal tedaviler uygulanmakta olup cerrahi hazırlıklar benzerdir.

- Emboli riskini azaltmak için düşük molekül ağırlıklı heparin 12 saat öncesinde uygulanmalıdır.
- Rutin bağırsak temizliği önerilmemektedir.
- İdrar takibi ve özellikle transperitoneal yaklaşımda alanı genişletebilmek amacı ile üretral kateter takılmalıdır.
- İndüksiyon sırasında sefalosporin grubu antibiyotik önerilmektedir.
- Özellikle feokromasitomada olmak üzere

arteriyel ve/veya santral venöz basınç kateteri önerilmektedir.

- Feokromasitomada preoperatif sedasyon hastalarda katekolamin deşarjını azaltarak hipertansif kriz riskini azaltmaktadır.

CERRAHİ ÖNCESİ ALETLERİN HAZIRLIĞI VE KONTROLÜ

Tüm laparoskopik cerrahilerde temel aletler mevcut olup, her zaman akılda tutulması gereken ani kanama yada organ yaralanması gelişebileceği olup buna yönelik hazırlıkta mutlaka yapılması gerektirir. Bununla birlikte açık cerrahiye ani geçiş gerekebileceği için açık cerrahi malzemeleri hemşireler ile birlikte son bir kez kontrol edilmelidir.

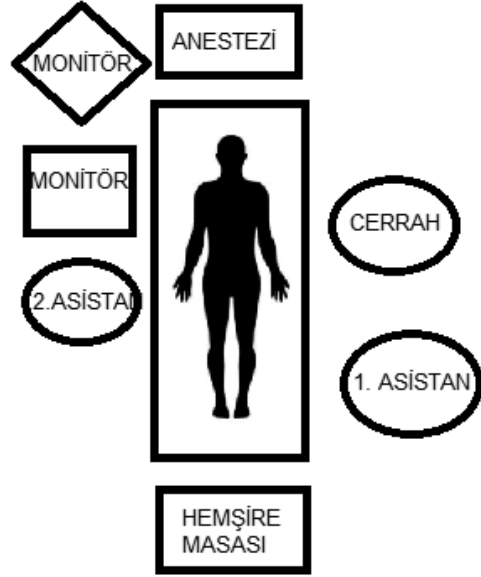
Laparoskopik malzemeler sıra ile değerlendirildiğinde ;

Endodisektör, aspirasyon kanülü, endomakas, 2 adet 10 mm lik, 2 adet 5 mm lik trokar, 10 mm lik 0 derece veya 30 derece optik kamera, endoskopik right—angle, organ torbası, karaciğer ve dalak için 5 veya 10 mm lik bağırsak ekartörü, 14 gauge genişliğindeki veress iğnesi, laparoskopik portegü, laparoskopik pensler, enerji kaynakları, damar mühürleme sistemleri ve hemostazda kullanılan sistemler ki bu sistemlerden en sık monopolar veya bipolar koter, harmonik scalpel (Ultracision®, Ethicon) kullanılır. Beş ve 10 mm'lik titanyum klip, emilme özelliği olmayan (Hem-o-lock®- Week Research Triangle, A. B. D.) polimer klip, laparoskopik organ çıkarma keseleri temel malzemelerdir.

Bunların dışında temel malzemeler olan monitör, kamera sistemi, karbondioksit sağlayan sistem, video kaydedici sistem hazır bulunmalıdır.

Ameliyathane Oda Düzeni

Ameliyathane oda düzeni cerrahın aynı anda monitörü, ışık kaynağını, gaz basıncını görebilecek şekilde olmalıdır. Şekil 1 de belirtilen oda düzenine ek olarak odada ikinci bir monitör olması asistan cerrah uyumunun artmasını sağlayacaktır. Monitör, cerrah, asistan pozisyonu değişebilmekle birlikte en sık kullanılan ameliyathane oda



Şekil 1. Laparoskopik adrenalectomi oda

düzeni Şekil 1 de izlendiği gibidir. Ameliyathane odasında önemli olan cerrahın daha rahat hareket alanı sağlanması ve tüm ekipmanı göz ile kontrol edebilecek şekilde düzenlenmesidir. Ekipmanların kabloları ve hasta pozisyonu da cerraha engel olmayacak şekilde ayarlanmalıdır.

LAPAROSKOPİK CERRAHİDE TEKNİK SEÇİMİ

Laparoskopik adrenalectomi ile ilgili 3 farklı uygulanma tekniği tanımlanmış olup, elbette ki en iyi tercih cerrahın deneyiminin en yüksek olduğu teknik olacaktır. Transperitoneal yaklaşım öğrenme eğrisinde göreceli olarak daha kısa olduğu bilinmektedir ve yeni başlayan kliniklere önerilmektedir. Bununla birlikte 5 cm altı kitleler ile geçirilmiş intraperitoneal cerrahisi olan ve obez olan hastalarda retroperitoneal teknik de önerilmektedir. Son yıllarda sınırlı sayıda uygulanan torasik transdiyafragmatik teknik, her iki tekniğin de uygulanamadığı hasta grubunda uygulanabilir.

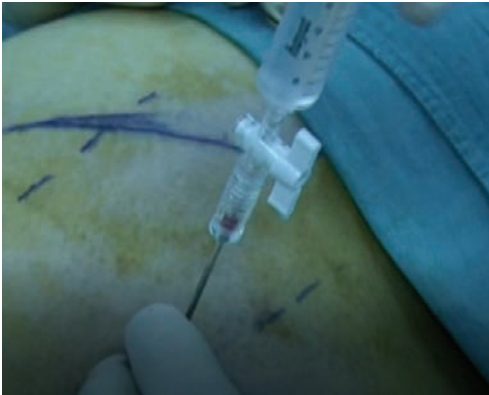


Resim 9. Hasta pozisyonu

TRANSPERİTONEAL LAPAROSKOPİK ADRENALEKTOMİ

SOL TRANSPERİTONEAL ADRENALEKTOMİ

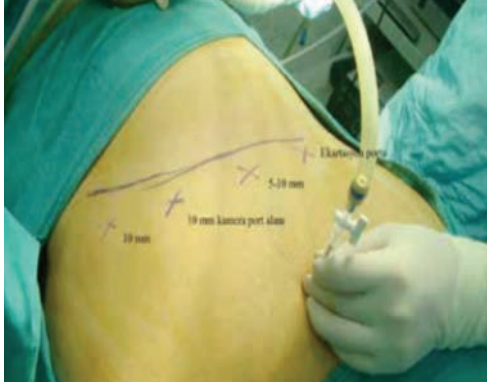
İşlem öncesi uygulanması gereken medikal tedavi ve preoperatif dönem yapılması gerekenler daha önce belirtildiği üzere uygulandıktan sonra hastaya pozisyon verilmeye geçilir. Hasta modifiye lateral dekübit pozisyonunda yatırılır (Resim 9). Tek taraf tümörlerde bu pozisyon uygulanır. Bilateral tümörlerde ise modifiye supin pozisyon da ameliyat yapılabileceği gibi her bir taraf için ayrı modifiye lateral dekübit pozisyon uygulanabilir.



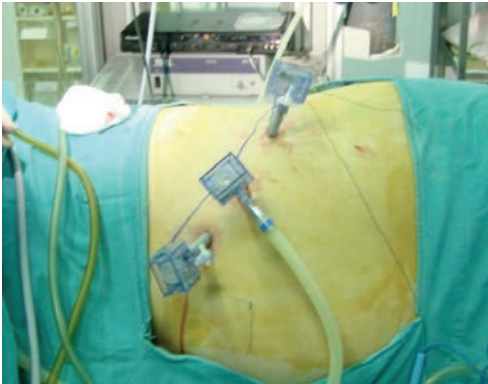
Resim 10. Veres iğne girişi

Pozisyonda önemli olan nokta umbilikusun masa fleksiyon kısmına denk gelmesi ve bu şekilde hastanın kontrlateral tarafta yeterince gerginlik sağlanmasıdır. Hasta bu pozisyonda iken masaya defleksiyon uygulanarak bağırsakların inferiora doğru çekilmesi sağlanır. Böylece alan genişliği arttırılmış olacaktır. Hastanın boşlukta kalan kısımlarının silikon yastıklarla desteklenmesi sağlanmalı ve ameliyathane personeli düzenlemesi sonrası mutlak cerrahın kendi tarafından kontrol edilmelidir.

Umbilikus ile SiAS arası mesafenin 1/3 laterali-ne denk gelen, rektus kası lateral alanından veres iğnesi ile intraperitoneal alana giriş uygulanır (Resim 10). Veres iğnesi giriş anında peritoneal alana giriş sırasında eksternal oblik fasya, transvers fasya ve periton geçilir. Güvenlik kontrolü için veres içinden izotonik sıvı ile kontrol uygulanır (Resim 11). Önce negatif basınç ardından serbest akım ile kontrol sağlanır. Veres girişi uygulanması sonrası 15 mm Hg basınç ile pnömoperitoneum oluşturulur. Kosta ile midklaviküler hat kesişim noktasında kamera için 10 mm lik port ile giriş uygulanır. Bu porttan optik lens ilerletilerek direkt görüş altında rektus kası lateralinden 5 mm lik yada 10 mm lik port, midaksiller hat kosta kesişim noktasında 3. port ilerletilir (Resim 11-12). Dalak ekartasyonu amaçlı aksiller hat hizasında 4. port girişi uygulanır.



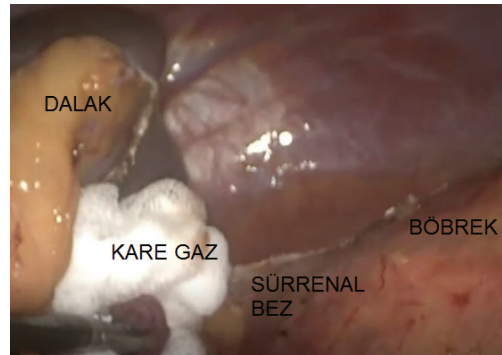
Resim 11. Port giriş noktaları



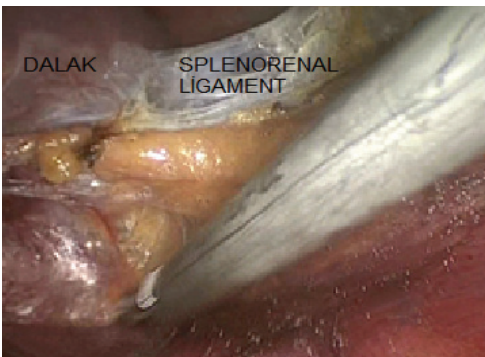
Resim 12. Portların girilmesi

Toldt hattı insize edilir ve kolon medialize edilir. Splenokolik ve splenorenal ligaman insize edilir ve böylece dalak tamamen serbestlenerek çalışma alanı genişliği sağlanmış olur (Resim 13). Dalak ile sürrenal arası alan tamamen serbestlenir. Dalak ekartasyonu bağırsak ekartörü ile sağlanabilir. Bu sırada dalağa zarar vermeyi önlemek amaçlı kare gaz ve ekartör dalak arasına yerleştirilebilir (Resim 14).

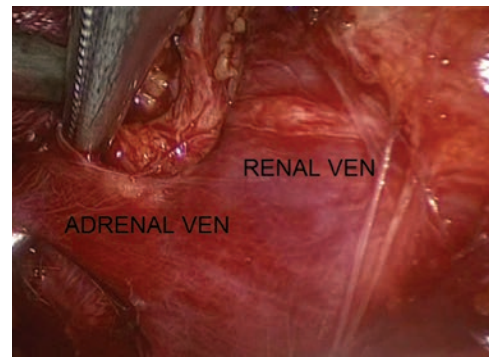
Gerota fasyası insize edilerek renal ven kılavuzluğunda adrenal vene ulaşılır. Adrenal ven çevresi diseke edilerek right-angle ile dönülür ve serbestlenir (Resim 15). Adrenal venin öncelikle proksimali iki adet ve ardından distali 1 adet klip ile kapatılarak kesilir (Resim 16). Adrenal bez ile aort arası keskin ve künt olarak diseke edilir. Bu düzeyde izlenen mid adrenal arterlere dikkatli



Resim 14. Dalağın hafifçe retraksiyonu

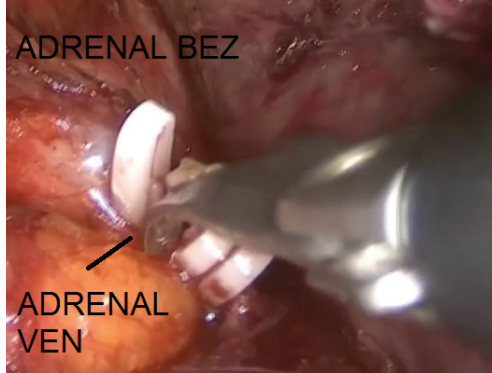


Resim 13. Splenorenal ligament insizyonu

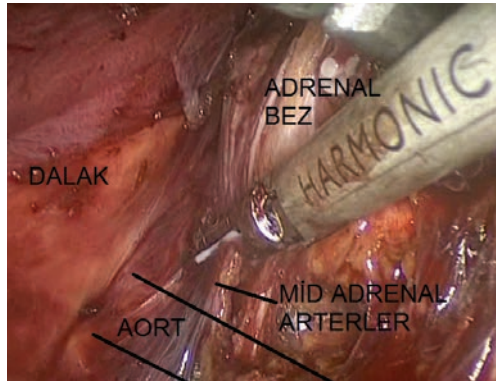


Resim 15. Adrenal venin right-angle ile dönülmesi

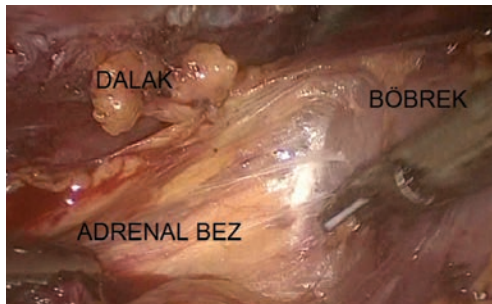
şekilde hemostaz sağlanmalıdır (Resim 17). Ardından sürenal bez askıya alınarak ilerlenir. Unutulmaması gereken nokta eğer doğru diseksiyon hattında ilerleniyorsa avasküler hatta ulaşılabileceği



Resim 16. Adrenal venin 3 klip ile kapatılması



Resim 17. Midadrenal arterlerin hemostazı

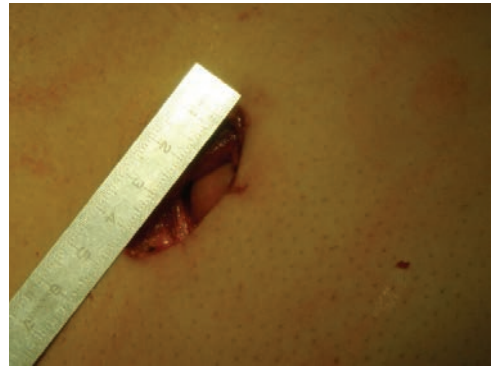


Resim 18. Böbrek ile adrenal bez arası diseksiyon

dir. Adrenal bez tamamen askıya alınması sonrası süperiorda yer alan süperior adrenal arterlere hemostaz sağlanır. Diseksiyon sırasında arterlerin boyutuna göre klip ile kapatmak gerekebilir. Ardından böbrek ile adrenal bez arası diseksiyonuna başlanır (Resim 18). Bu düzeyde böbrek süperiorduna giden arterler izlenebileceği ve böbrekten direkt olarak adrenal beze giden arter olabileceği için dikkatli diseksiyon ve hemostaz uygulanmalıdır. Pnömomperitonyum basıncı 5 mm Hg düşürülerek kanama kontrolü yapılır. Spesimen endobag içerisinde alınarak dışarıya alınır (Resim 19-20-21). Cerrahi alana dren konulması gerekirse dren tam olarak loja yerleştirilmemelidir. Dren çekilmesi sırasında klipslerin çekilmesi ile kapatılmış olan damarların açılma riski hatırlanmalıdır. .



Resim 19. Adrenal bezin endobag içinde dışarıya alınması



Resim 20. Adrenal bez dışarı alınması sonrası görünüm



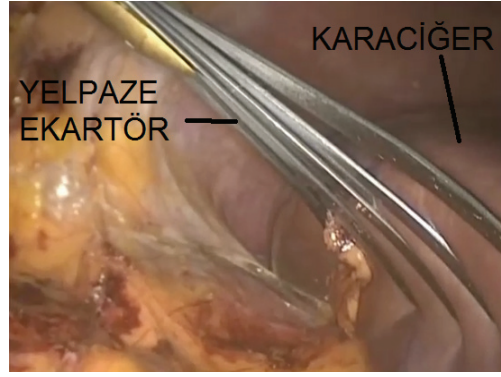
Resim 21. İnsizyon hattının kapatılması

SAĞ TRANSPERİTONEAL ADRENALEKTOMİ

Sağ taraf adrenal tümör cerrahisinde başlangıç basamakları sol taraf ile benzerdir. Hasta sağ üstte olacak şekilde lateral modifiye dekubit pozisyonunda iken çalışılır. Veress iğnesi girişi sonrası 4 port dizilimi uygulanır. İlk port girişi kosta ile ön aksiller kattın birleşim noktasında yerleştirilir. Diğer portlar direkt görüş altında uygulanır. İkinci port orta aksiller hat ile kosta kesişim noktasından ve üçüncü port ise midklavüler hat kosta kesişim noktasından yerleştirilir. Dördüncü port karaciğer ekartasyonu için uygulanır. Linea alba üzerinde



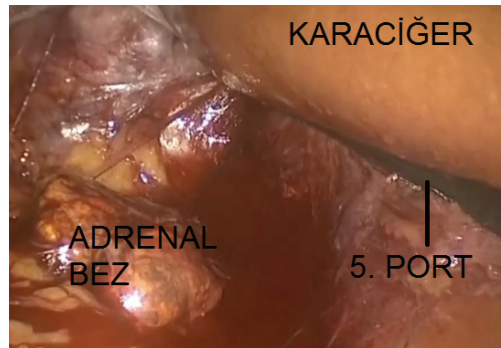
Resim 22. Karaciğerin yelpaze ekartör ile retraksiyonu



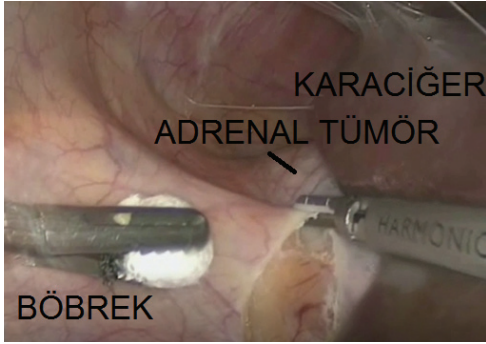
Resim 23. Karaciğerin fındık ekartör ile ekartasyonunda kare gaz kullanımı

ksifoid kemik ile umbilikus arası alandan uygulanır (Resim 22-23).

Bununla birlikte hepatomegali olan hastalarda bu noktadan ekartasyon bazen yetersiz kalmakta olup şekilde gösterilen noktadan umbilikus sternum arası 1/3 arası mesafenin 4 cm lateralinden yerleştirilebilir. Buradan ilerletilen disektör triangular ligaman hizasına tutturularak asistana ihtiyaç duymayan pasif ekartasyon olarak kullanılabilir (Resim 24). Ekartör olarak grasper, fındık tampon veya yelpaze ekartör kullanılabilir. Yine burada da dalak ekartasyonunda olduğu gibi ekartör karaciğer arası kare gaz kullanımı istenmeyen komplikasyonları önleyecektir. Cerrahinin

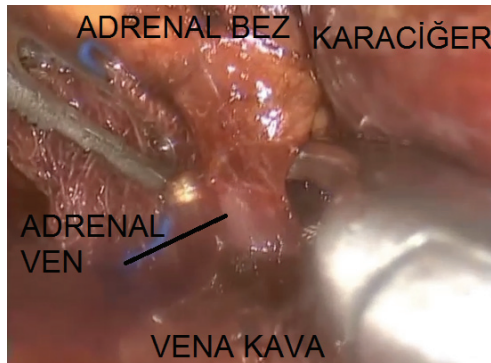


Resim 24. Karaciğerin 5. Port kullanılarak pasif ekartasyonu

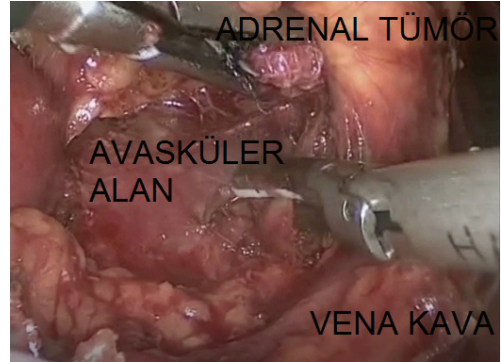


Resim 25. Adrenal üstü periton insizyonu

devamında, vena kava adrenal bez medialinde ve renal ven süperiorunda izlenerek diseksiyona başlanır (Resim 25). Adrenal bez ile vena kava arası dikkatlice diseke edilerek bu açıklıktan adrenal bez askıya alınır. Adrenal bez kas arası alan avasküler alan olup doğru ilerlendiği zaman kanama gelişmeyecektir (Resim 26). Askıya alınan adrenal bez vena kava arası diseke edilmeye devam edilir. Bu düzeyde vena kavadan gelen kısa adrenal ven izlenir. Diseke edilerek right-angle ile dönülür (Resim 27). Sol tarafta olduğu gibi proksimaline iki adet distaline bir adet klip konularak kesilir (Resim 28). Bu düzeyde en önemli kanamalar vena kava posteriorundan gelerek adrenal beze giden aksesuar venlerin frajil olmasıdır. Traksiyon sırasında kanama gelişmesi durumunda laparoskopik

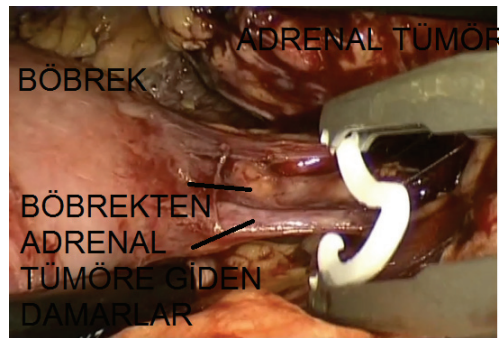


Resim 26. Adrenal bez posteriodaki avasküler alanın izlenerek askıya alınması

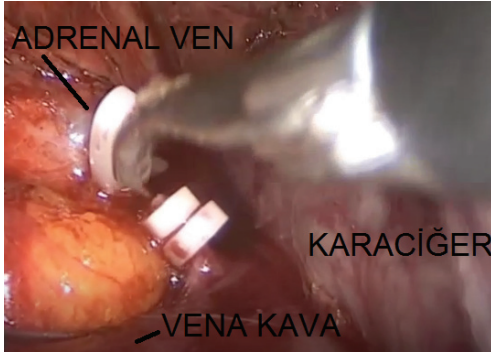


Resim 27. Adrenal venin right-angle ile dönülmesi

ulaşım zor olacağı için dikkatli olunmalı ve adrenal bez çok retrakte edilmemelidir. Adrenal bez süperiorunda karaciğer ile arasında yer alan süperior adrenal arterler diseke edilerek hemostaz sağlanır. Adrenal bez posterioruna dek diseksiyon ilerletilerek adrenal bez tamamen serbestlenir. En son olarak böbrek infiora çekilir. Aorttan gelen ve vena kava posteriorundan çıkan mid adrenal arterler, renal ven ve vena kava birleşim alanından çıkmaktadır. Bu arterler diseke edilerek arter çapına göre klip konularak ya da hemostaz sağlanarak kesilir. En son olarak adrenal bez ile böbrek arası diseksiyonuna başlanır (Resim 29). Bu diseksiyon sırasında özellikle adrenokortikal karsinomlarda izlenen böbrekten direkt olarak adrenal beze gelen arterlere dikkat edilmesi gerekmektedir.



Resim 28. Adrenal venin 3 klip ile kapatılması

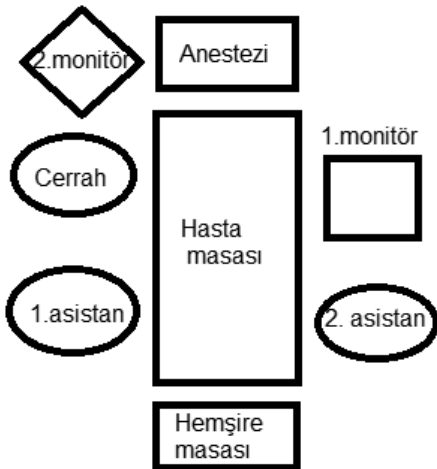


Resim 29. Böbrek ve adrenal bez arası diseksiyonda böbrek üst polden gelen damarların diseksiyonu

Adrenal bezin tamamen serbestlenmesi sonrası endobag içerisine alınır. Dren konulması sırasında, dren sol taraf için belirtildiği gibi aynı şekilde loja uzatılmamalıdır.

RETROPERİTONEAL TEKNİK

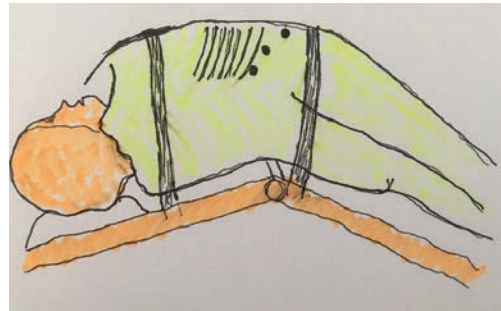
Retroperitoneal yaklaşım özellikle kısa sağ adrenal ven nedeni ile sağ taraf tümörlerde daha sık kullanılmaktadır. Hasta pozisyonu transperito-



Şekil 2. Retroperitoneal teknikte masa düzeni

neale benzer olup hasta lomber pozisyona alınır. Masa düzeni şekilde gösterildiği üzere cerrah, 2 asistan ve hemşire, mayo masası düzenindedir (Şekil 2). Port düzeni 4 port şeklinde olup 2 adet 5 mm lik 2 adet 10 mm lik kullanılır. Veres iğne girişi uygulanmamaktadır. Petit aralığı olan aponevrosis lumbalis ve retrorenal fasya arasındaki bölgeden 2 cm lik kesi uygulanarak parmak yardımı ile künt olarak diseksiyon edilir. Burada önemli olan peritona zarar vermeden mediale itilmesidir. Ardından retroperitoneal alanı genişletmek için balon dilatatör ile saha genişletmesi uygulanır. 1 adet 10 mm lik torakar optik lens için yerleştirilir ve CO₂ infüzyonu yapılır. Gaz kaçağı varsa trokar çevresine sütür konulabilir. Ardından direkt görüş altında diğer çalışma portları yerleştirilir. Port yerleşimi resimdeki gibidir (Resim 30). Onikinci kotun altında sakrospinal lateralinde birinci portun 4-5 cm posteriorunda ikinci port yerleştirilir. İlk portun 4-5 cm anterioruna ön aksiller hatta ilk iki portun hizasında üçüncü port yerleştirilir. İşlem başlaması sonrası ekartasyon için dördüncü port yerleştirilir.

Giriş uygulanması sonrası portlar sabitlenir ve en önemli kılavuz noktası olan psoas kası böbrek posteriorunda görülür. Psoas kası izlenmesi adrenal dokuya ulaşımı kolaylaştırır. Böbrek alt polü anteriora doğru retrakte edilerek vena kava, aort pulsasyon takibi ile yeri belirlenir. Büyük damarlara paralel olacak şekilde ilerlenmelidir.



Resim 30. Retroperitoneal laparoskopik teknikte port yerleşimi

SOL RETROPERİTONEAL ADRENALEKTOMİ

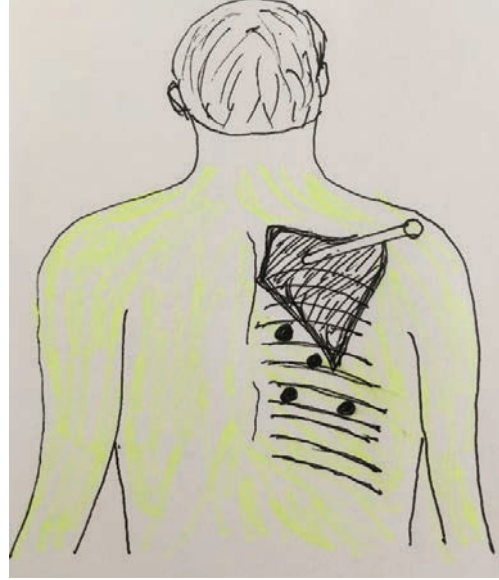
Psoas kası kılavuzluğunda süperiora doğru diseksiyona başlanır. Aort izlenerek süperiora doğru diseke edilerek renal arter bulunur. Renal arter inferiomedialinde adrenal ven bulunur. Proksimaline çift distaline tek klip konularak kapatılır ve kesilir. Adrenal bez süperiora ve mediale doğru retrakte edilerek işleme devam edilir. Aynı transperitoneal yöntemde olduğu gibi süperior adrenal arterlere hemostaz uygulanır ve medialde izlenen aorttan gelen mid adrenal arterlere hemostaz uygulanır. En son olarak adrenal bez böbrek arası diseke edilir. Adrenal tümör endobag içerisine alınarak kamera portu kesisinden dışarıya alınır. Kanama ve komplikasyon durumuna göre dren konulabilir.

SAĞ RETROPERİTONEAL ADRENALEKTOMİ

Şekilde görüldüğü üzere port girişi uygulanması sonrası psoas kası bulunarak süperiora doğru diseksiyona başlanır. Ancak sağ taraf adrenal venin kısa oluşu ve vena kava ile yakın oluşu nedeni ile komplikasyon riski daha yüksek olan taraftır. Psoas takibinde vena kava izlenerek kraniale doğru diseksiyona devam edilir. Böbrek süperioruna denk gelen alanda vena kava medialinde kısa adrenal ven izlenir. Adrenal ven right-angle yardımı ile diseke edilerek klip yardımı ile kapatılarak kesilir. Adrenal bez çevre dokulardan diseke edilir ve endobag içerisine alınarak sol taraf ile aynı teknikle dışarıya alınır.

TRANSTORASİK ADRENALEKTOMİ

Diğer tekniklere oranla daha nadir uygulanan bu tekniğin, özellikle geçirilmiş intra- retro peritoneal cerrahisi olan hastalarda uygulanabileceği bildirilmiştir. Anestezi tarafından iyi bir değerlendirme gerekmektedir. Anestezi standart tekniğin dışında çift lümenli endotrakeal tüp ile sağlanmalıdır. Şekilde izlendiği üzere transtorasik olarak 4 port yerleşimi uygulanır (Resim 31). Diyaframa ulaşılması sonrası diyafram insize edilerek retroperitoneal alana ulaşılır. Adrenal beze süperiordan ulaşıldığı için öncelikle süperior adrenal arterler



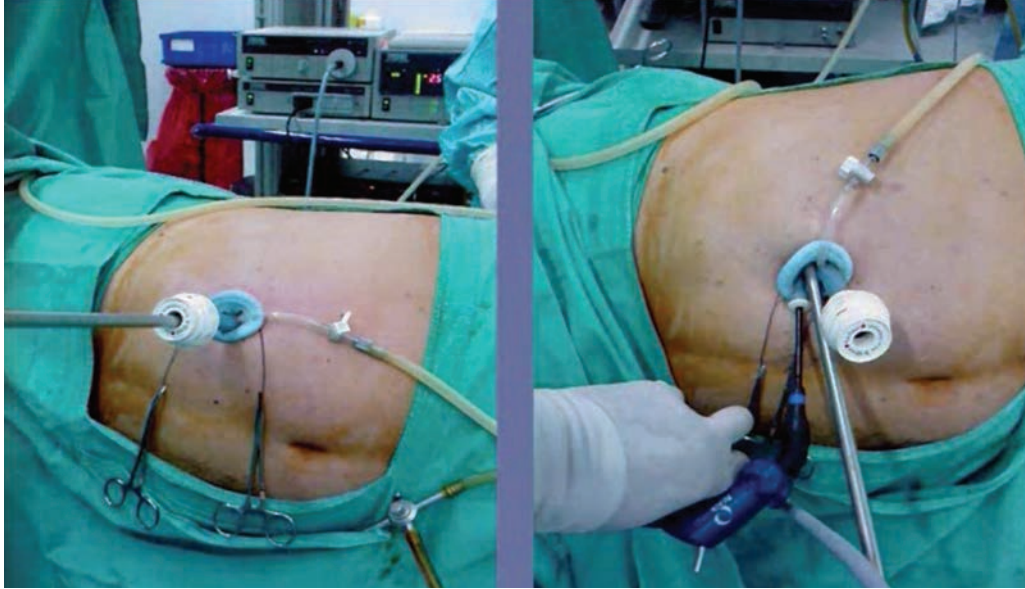
Resim 31. Transtorasik adrenalectomide port giriş noktaları

diseke edilerek hemostaz sağlanır. Adrenal bezin inferior süperiora doğru retrakte edilmesi ile adrenal vene ulaşılarak temel cerrahi prensiplere göre kapatılarak kesilir. Adrenal bez çevre dokulardan serbestlenerek dışarıya alınır.

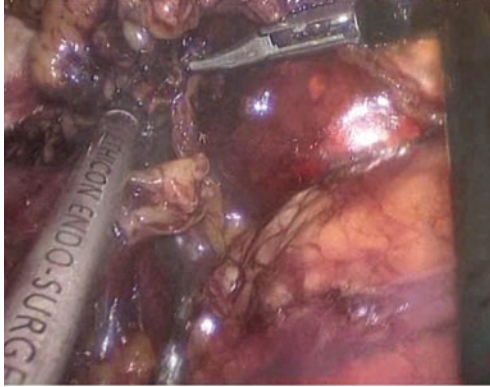
TEK PORT ADRENALEKTOMİ

Temel prensibler olarak transperitoneal adrenalectomiye 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. CO2 girişi sonrası işleme başlanır (Resim32). Cerrahinin tüm basamakları transperitoneal yöntem ile aynıdır. Cerrahide kullanılan aletlerin fleksibl olması dışında cerrahi prensip ve safhaları açısından transperitonoskopik adrenalectomi ile benzerdir (Resim33).

Son yıllarda özellikle ileri düzey laparoskopi deneyimine sahip merkezlerde uygulanmakta olup kozmetik açıdan daha iyi bir görünüme sahip olması dışında perioperatif ve postoperatif sonuçlar transperitoneal yöntem ile aynıdır.



Resim 32. Tek port adrenaletomide port girişi



Resim 33. Tek port adrenaletomide fleksibl cerrahi aletler ve kullanımı

PARSİYEL ADRENALEKTOMİ

İlk olarak 1950'li yıllarda Cushing hastalığının tedavisinde uygulanmaya başlanmış olup giderek yaygınlaşmıştır.

Parsiyel adrenaletomi endikasyonları;

Bilateral adrenaletomi gerektiren bilateral adrenal tümörlerde uygulanması önerilmektedir. Endikasyonların değerlendirilmesi sırasında adrenal koruyucu cerrahinin gerekliliği net olarak belirlenmelidir. Bilateral adrenaletomi uygulanması sonrası gelişen hipokortizolizm nedeni ile hastaların 1/3'ü hastaneye yatmaktadır. 1/3 oranında gelişen Addison krizine ek olarak %3 lük mortalite parsiyel adrenaletomiye yönelimi arttırmıştır. Parsiyel adrenaletomi uygulanarak adrenal fonksiyonu koruma, steroid bağımlılığını önleme, steroid tedavisine bağlı komplikasyonları önleme, Addison krizinin önüne geçme mümkün olmaktadır. (22, 23) Bilinen tek kesin kontrendikasyon ailesel malign feokromasitomadır. (24).

Young ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parsiyel adrenaletominin total adrenaletomiye üstünlüğü hipertansiyon sıklığındaki azalma olarak görülmüştür. (25) Walz ve ark. bilateral feokromasitoma ve MEN-2 A dışındaki olgulara total adrenaletomi önermiştir. (26) Ishidoya ve ark'nın 63 hastalık çalışmasında tek taraflı adenom, BMI

(Body Mass Index) yüksek olan hastalarda ve adenomun cerrahi sırasında net olarak ayırt edilemediği hastalar hariç parsiyel adrenalektomi önermiştir (27). Fu ve ark. , çalışmalarında, intra-operatif kan kaybı total adrenalektomi grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (28)

Bu bilgiler dahilinde, bilateral aldosteron üreten adenom varlığında, üç cm den küçük adenomlarda ve BMI düşük olan hastalarda önerilebilir.

Parsiyel Adrenalektomi Rezeksiyon Sınırları

Adrenal koruyucu cerrahide en önemli nokta yeterli fonksiyon sağlayan ve nüks riskini en az indiren optimum rezeksiyonu uygulamaktır. Brauckhoff ve arkadaşlarının çalışmasında %15-30 rezidü dokunun fonksiyon için yeterli olduğu, Cavallaro ve arkadaşlarının çalışmasında ise 3 mm lik cerrahi sınırın nüks olmaması için yeterli olduğu bildirilmiştir. (30,)

Adrenal venin korunması boyutu küçük ve periferik yerleşimli tümörlerde önerilmektedir. Herediter bilateral feokromasitomada koruma gerekli değildir. Yapılan çalışmalarda adrenal ven korunma yapılmayan hastalarda fonksiyonel yetersizlik izlenmemiştir. (31, 32, 33). Parsiyel adrenalektomi sonrası nüks ile ilgili yapılan çalışmalarda; Deborah Kaye ve arkadaşları 22 makale ve 417 parsiyel adrenalektomilik metaanalizde ortalama 113 aylık (36-324 ay) takipte %3 rekürrens oranı bildirmişlerdir. Rekürrense en sık sebep olan hastalıklar arasında ilk sırayı Conn Sendromu (%42) almakta, ikinci sırada ise feokromasitoma (%37) bulunmuştur.

Nagaraja ve ark. 60 makalelik metaanalizde; steroid bağımlılığı %15 olarak bildirilmiştir. (34) Rekürrens oranları en az retroperitoneoskopik grupta ve en fazla açık grupta izlenmiştir. Nüks oranları değerlendirildiğinde en az olduğu grup retroperitoneoskopik grup olup %1 orandadır. Ayrıca ikinci sıklıktaki nüks oranları ise %2 olarak Conn sendromu grubunda görülmektedir. Conn sendromu %97 oranla en yüksek steroid bağımsız gruptur.

Parsiyel adrenalektomi komplikasyonları değerlendirildiğinde Kaye ve ark. nın (22) meta-analizinde en sık komplikasyon kanama olup laparoskopi grubunda %4 görülürken açık cerrahi grubunda %1 olarak saptanmıştır.

Parsiyel adrenalektomi uygulanan hastaların takibi konusunda 6 aylık takipler yeterli olacaktır. (35, 36)

Parsiyel adrenalektomide cerrahi teknik seçiminde tümörün bilateral olup olmaması ve büyüklüğü önemlidir. En sık kullanılan yöntem lateral transperitoneal yaklaşımdır. Tümör bilateral ise anterior transperitoneal yöntem daha uygundur. (37, 38)

Robotik parsiyel adrenalektomi tekniği total adrenalektomi ile aynıdır. Kumar ve arkadaşları adrenal venin sağda kapatılabilceğini solda korunabilir ise bırakılması gerektiğini bildirmişlerdir. Feokromositoma durumunda psödokapsül izlenerek enükle edilir. Böylece adrenalinin korunması sağlanmış olur. Robotik ve laparoskopik adrenalektomiyi karşılaştıran bir çalışma olmamasına rağmen, Asher ve ark. ı 15 feokromasitomali hastaya robotik parsiyel adrenalektomi uyguladıkları bir çalışma bildirmişlerdir. Ortalama operasyon süresi 163 dakika, ortalama kanama miktarı 161 ml, Ortanca tümör çapı 2,7 cm'dir. . Ortalama 17, 3 aylık takip süresinde, hiç lokal veya metastatik rekürrens izlenmemiştir. (39)

Parsiyel adrenalektomi tekniği tam olarak tanımlanmamakla birlikte cerrahide genel önerileri sıralamak gerekirse;

- Nüksü önlemek için laparoskopik ve retroperitoneoskopik teknik önerilmektedir.
- Intraoperatif USG özellikle lezyyon sınırlarını belirleyerek optimum rezeksiyon için önerilir.
- Enerji bazlı (LigaSure, Ultracision) ya da suture edebilen aletlerin (Endostapler) kullanılması kanama yüksek olan bu cerrahide özellikle önerilmektedir.
- 1/3 oranında rezidü doku mutlaka bırakılmalıdır.
- Bilateral adrenal kitle mevcut ise bir tarafa total diğer tarafa subtotal adrenalektomi uygulanmalıdır.

Parsiyel adrenalectomi avantajları ile birlikte dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile belirlenemeyen mikro lezyonlar, arkada kalan dokuda hiperplazi gelişmesi, kalan dokunun hipofonksiyone olması, yayınlarda takip sürelerinin kısa ve orta dönem sonuçlar olması ve nüks durumunda ikincil cerrahinin zorluğu dezavantajları olarak değerlendirilebilir.

ROBOTİK ADRENALEKTOMİ

Laparoskopik adrenalectomi giderek artan sıklıkta uygulanmakla birlikte cerrahi tedavide altın standart olmaya başlamıştır. (40). Robot yardımcı adrenalectomi, teknolojinin yaygınlaşması ile birlikte uygulanma sıklığı artmış olup güvenle yapılabilen bir cerrahi olarak yer edinmiştir. (41, 42)

Endikasyonlar değerlendirildiğinde laparoskopik yöntemle benzer endikasyonlar ve kontrendikasyonlar göstermektedir. Çevre dokulara invaze olan ve yayılım gösteren tümörler ile 10 cm üstü tümörler kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir. (43)

Robotik cerrahinin adrenalectomide uygulanmasının avantajları ve dezavantajları değerlendirilerek karar verilmelidir.

Avantajları sıralamak gerekirse;

- Büyütülmüş görüntü ile derinlik algısını arttıran üç boyutlu görüntü
- Cerrahi aletlerin açılma özelliğinin olması nedeni ile hareket yeteneklerinin artması
- Cerrahin oturarak işlemi uygulayabilmesi nedeni ile konforunun artmasıdır.

Robotik adrenalectomi 2001 yılında uygulanmaya başlanmıştır ancak literatürde randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Ancak olgu kontrol çalışmaları değerlendirildiğinde robotik cerrahinin güvenilir olduğu bildirilmiştir.

Başlangıç olgu sunumlarında özellikle cerrahi sürenin uzun olmasının yanı sıra sonraki vakalarda kısalması ile birlikte kanama, açığa geçme ve postoperatif parametreler açısından laparoskopik cerrahi ile benzer duruma gelmiştir.

Robotik adrenalectomi basamakları laparoskopik yaklaşım ile benzerlik göstermektedir. Hasta lateral dekubitus pozisyonuna alınır. Açık teknik ile intraabdominal alana girildikten sonra enflasyon uygulanır. Biri kamera portu 12 mm lik, ikisi robot portu 8 mm lik, biri asistan portu 12 mm lik 4 adet port yerleştirilir. Cerrahi alandaki asistanın rolü aletlerin değişimi gerektiğinde aspirasyon için asistan portundan yardım etmektedir.

ADRENALEKTOMİ CERRAHİSİNDE VE CERRAHİ SONRASINDA ÖNERİLER

- Benign hastalıkların cerrahisinde laparoskopik yöntem uygulanması önerilir. Ağrı, kozmetik, hastanede kalış süresi kısalığı bu yöntemi tercih etmede öncelikli durumlardır. Robotik cerrahi son yıllarda güvenilir kabul edilmekle birlikte randomize kontrollü çalışmalar yoktur.
- Bening kitlelerin cerrahisinde boyut ve hormon aktif olup olmadığı önemli olup 4 cm üstü kitlelere ve 4 cm altı olup hormon aktif olan kitlelere adrenalectomi uygulanmalıdır.
- Hastalığın benign, malign veya hormon aktif olup olmadığı ve hangi hastalık olduğu belirlenmeli ve mutlaka öncesinde medikal tedavi uygulanmalıdır.
- Malign olduğu düşünülen tümörlerde ve feokromasitomada biyopsi önerilmez.
- Açık cerrahi özellikle adrenokortikal kanserlerde altın standart olmayı sürdürmektedir. Komplet rezeksiyon olmalıdır. Ancak ileri laparoskopik deneyimi olan merkezlerde komplet rezeksiyon uygulanabilirse yapılabilir. Lokal yada ileri adrenokortikal kanserlerde lenfadenomektomi önerilmektedir.
- Cerrahi Sonrası adjuvan mitotik tedavisi sağ kalımı uzatmaktadır. Mitotik ile birlikte kemoterapi rejimi etkinliği arttırmaktadır.
- Kemoterapi sonrası rezidü kitlelerde uygulanması gereken yöntem cerrahi rezeksiyondur.
- Malign feokromasitomada kapsül rüptürü olmasını engellemek için açık cerrahi önerilmekle birlikte ESMO tarafından ileri deneyimli merkezlerde laparoskopinin de güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir.

- Feokromasitoma cerrahi sonrası bir yıl mutlaka takip edilmelidir.
- Metastatik feokrositomada katekolamin sekresyonu ve tümör yükünü en aza indirmek ana hedeftir.
- Parsiyel adrenalectomi bilateral adrenal benign lezyonlarda uygulanabilir. 1/3 oranında doku bırakmak gereklidir. Bilateral olgularda bir taraf total bir tarafa parsiyel uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009;15:1-20
2. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, Kaczirek K, Schindl M, Scheuba C, Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol* 2002;41:70-7]
3. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii131-8.
4. Lim SK, Rha KH. Surgery of the Adrenal Glands. *Campbell-Walsh Urology*, 11th Edition, Editör: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier, 2016; 1577- 1595
5. Nilubol N, Patel D, Kebebew E. Does Lymphadenectomy Improve Survival in Patients with Adrenocortical Carcinoma? A Population-Based Study. *World J Surg*. 2016 Mar;40(3):697-705.
6. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4551-64
7. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, Perrier ND, Evans DB, Phan AT, Lee JE. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):263-70.
8. Teeger S, Papanicolaou N, Vaughan ED. *Imaging of Adrenal Masses*. Oxford University press, 2003
9. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, Wilkins GE, Chan NH, Schmidt N, Singer J. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Mar;164(3):637-42.
10. M J Lee, W W Mayo-Smith, P F Hahn, M A Goldberg, G W Boland, S Saini, and N Papanicolaou State-of-the-art MR imaging of the adrenal gland. *Radiographics* 1994, 14:1015-1029.
11. Shen WT, Sturgeon C, Duh Q-Y. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J Surg Oncol*. 2005. 89:186-192
12. Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin North Am* 2004;84:755-774
13. Vaughan ED, Blumenfeld JD, Del pizzo J, et all. The adrenals. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ; eds, *Campbells Urology*. Eight edition; 2002: 3507-3569
14. Vaugan ED. Diagosis and treatment of adrenal disorders. *Worl Journal of urology*. 1999. 17:1-64
15. Vaughan ED. Adrenal Tumors. In: Richie JP, D'Amico A; eds. *Urologic Oncology*. Elsevier Saunders Comp. 2005:131-151
16. Wang DS, Winfield HN. Open and Laparoscopic surgery of Adrenal Tumors. *Orologic Oncology* ; Elsevier Saunders Comp; 2005:153-169
17. Vaughan ED. Adrenalectomy. In; Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM. *Operative Urology*. Churchill Livingstone Comp. 2002:1-10
18. Beduschi R, Nseyo UO, Adrenal cerrahisi, Graham SD, Glenn JF, Glenn Ürolojik Cerrahi. 6. Baskı Güneş Kitapevi;2006:9-19
19. Edwin B, Kazaryan AM, Mala T. Transperitoneal Laparoscopic Adrenalectomy; outline of the preoperative management, surgical approach, and outcome. *European Urology*. 2006;49:448-459
20. Wang DS, Hamilton BD, Winfield HN, Laparoscopic Surgery of Adrenal Gland; In: Moore RG, Bishoff JT, Loening S, Docimo SG, *Minimal invasive urologic surgery* 2005:713-25
21. Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM, Gill IS. Laparoscopic Adrenalectomy for cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999;16:293-306
22. Kaye DR, Storey BB, Pacak K, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors *J Urol*. 2010 Jul;184(1):18-25
23. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA Jr. , Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg*. 1993;217:595
24. Proye C, Vix M, Goropoulos A, Carnaille B, Vermesse B, Kerlo P, Lecomte-Houcke M. Chirurgie et al. Can pheochromocytoma be considered a benign unilateral intra-adrenal sporadic hypertensive tumor ? Reflections on a series of 105 surgically treated subdiaphragmatic chromaffin tumors. . *Chirurgie*. 1992;118(8):433-8. French
25. Young WF, Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 May;66(5):607-18.
26. Walz MK, Peitgen K, Saller B, Giebler RM, Lederbogen S, Nimitz K et al: Subtotal adrenalectomy by the

- posterior retroperitoneoscopic approach. *World J. Surg.* 1998; 22: pp. 621-626
27. Ishidoya S, Ito A, Sakai K, Satoh M, Chiba Y, Sato F et al: Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J. Urol.* 2005; 174: pp. 40-43
 28. Fu B, Zhang X, Wang GX, Lang B, Ma X, Li HZ, : Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J. Urol.* 2011; 185: pp. 1578-1582
 29. Brauckhoff M. , Thanh P. N. , Bär A. , and Dralle H. : Subtotal bilateral adrenalectomy preserving adrenocortical function. *Chirurg* 2003; 74: pp. 646-651
 30. Cavallaro G. , Letizia C. , Polistena A. , and Toma G. : Laparoscopic adrenal-sparing surgery: personal experience, review on technical aspects. *Updat. Surg.* 2011; 63: pp. 35-38
 31. Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov C, Zill P, Ella R. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neurosci Lett.* 2002 Aug 16;328(3):299-303.
 32. Roukounakis N, Dimas S, Kafetzis I, Bethanis S, Gatsulis N, Kostas H et al: Is preservation of the adrenal vein mandatory in laparoscopic adrenal-sparing surgery? *Jsls* 2007; 11: pp. 215-218
 33. Liao CH, Chueh SC, Wu KD, Hsieh MH, Chen J. Laparoscopic partial adrenalectomy for aldosterone-producing adenomas with needlescopic instruments. *Urology.* 2006;68:663
 34. Nagaraja, Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Surgery*, 2015-04-01, Volume 16, Pages 7-13,
 35. Diner E. K. , Franks M. E. , Behari A. , Linehan W. M. , and Walther M. M. : Partial adrenalectomy: the National Cancer Institute experience. *Urology* 2005; 66: pp. 19-23
 36. Iihara M¹, Suzuki R, Kawamata A, Omi Y, Kodama H, et al: Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. *Surgery* 2003; 134: pp. 1066-1072
 37. Assalia A. , and Gagner M. : Laparoscopic adrenalectomy. *Br. J. Surg.* 2004; 91: pp. 1259-1274
 38. Lezoche E., Guerrieri M., Crosta F., Lezoche G., Baldarelli M., Campagnacci R. : Flank approach versus anterior sub-mesocolic access in left laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized study. *Surg. Endosc.* 2008; 22: pp. 2373-2378
 39. Kevin P. Asher, Gopal N. Gupta, Ronald Boris, et al. "Robot-Assisted Laparoscopic Partial Adrenalectomy for Pheochromocytoma: The National Cancer Institute Technique *Eur Urol.* 2011 Jul; 60(1): 118–124.
 40. Hyams ES, Stifelman MD. The role of robotics for adrenal pathology. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 89-96.
 41. Brunaud L, Bresler L, Ayav A, et al. Robotic-assisted adrenalectomy: what advantages to lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy? *Am J Surg* 2008; 195: 433-438.
 42. Morino M, Beninca G, Giraudo G, et al. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2004; 18: 1742-1746.
 43. Young JA, Chapman WH, Kim VB, et al. Robotic-assisted adrenalectomy for adrenal incidentaloma: case and review of the technique. *Surg Lap End Perc Tech* 2002; 12: 126.

Dizin

A

Abdominal sakrokolpopeksi, 407
Abirateron, 643
Ablatif tedavi, 581
Absorbif hiperkalsiüri, 694, 723
Açık prostatektomi, 409, 410, 511, 512, 813
ACTH, 1006, 1136, 1141
Adenozin trifosfat, 182, 377, 492
Adenozin trifosfatın, 1099
ADH, 31, 32, 382, 891, 1025, 1139
Adjuvan tedavi, 422, 539, 585
Adrenal, 1135
Adrenal biyopsi, 1147
Adrenalektomi, 585, 1152, 1167, 1168, 1169
Adrenal fizyoloji, 1135
Adrenalin, 110
Adrenal korteks, 1135, 1136
Adrenal medulla, 1135
Adrenal tümör, 1151
Adrenerjik reseptör, 338
Adrenokortikal kanser, 1146, 1151, 1168
Adrenokortikal kanserler, 1168
ADT, 629
Afferent yolak, 293, 433
Ağrılı ejakülasyon, 202
AJCC, 529, 615
Akromegali, 319
Akrozom, 183
Aktif izlem, 582, 621

Akuaporin, 42
Akut bakteriyel prostatit, 1072, 1083
Akut piyelonefrit, 66, 1067
Akut rejeksiyon, 89, 1027, 1028, 1029, 1030, 1051
Akut sistit, 1071
Akut skrotum, 72, 101
Akut üriner retansiyon, 472, 473
Aldosteron, 31, 1137
Alemtuzumab, 1026, 1027
Alfa-adrenerjik blokerler, 500
Alfa redüktaz inhibitörleri, 503
Alfa-reseptör bloker, 910
Alfuzosin, 246, 474, 500, 502, 503
Allantois, 25
Allograft, 1022, 1026, 1030
Allopurinol, 697
Alprostadil, 106, 227, 237, 244, 249, 250, 251, 300
Alt üriner nörofizyoloji, 341
Alt üriner sistem, 335, 337, 338, 342, 343, 377, 417, 1022
Alt üriner sistemi, 805
Alt üriner sistem semptomları, 481, 509
Amfizematöz piyelonefrit, 1070
Amitriptilin, 431
Amonyum urat, 691, 692
Amonyum urat taşları, 700, 731
Anaplastik seminom, 654
Anastomoz kaçağı, 880
Anastrozole, 279
Anatofik nefrolitotomi, 771

Androjen, 465, 466, 467, 469, 483, 485, 609, 626
Androjen deprivasyon tedavisi, 635
Androjenler, 311
Androjen replasmanı, 302
Androjen reseptörler, 483
Anejakülasyon, 200, 201, 261
Anemi, 570, 594, 636, 637
Anestezi, 816
Anjiotensin dönüştürücü enzim, 374
Anjiyotensin, 30
Anorgazmi, 200
Antegrad skleroterapi, 272, 286
Antenatal, 930, 963, 967
Anterior kolporafi, 406
Anterior üretra, 12, 163, 169, 172, 937
Antiandrojen, 112, 114, 217, 634, 635, 636
Anti-CD20 antikolarlar, 1026
Antidepresan
Antidepresanlar, 106, 197, 217, 273, 298, 382, 391, 893
Antihipertansif, 216
Antihistaminik, 202, 374, 431
Antikolinerjikler, 375, 378, 379, 381, 500, 504, 893, 897, 910
Antikolinerjik tedavi, 916
Antilenfosit antikolarlar, 1026
Antipsikotik, 106, 216
Antipsikotikler, 299, 374
Anti-sperm antikör, 264

Antitimosit globülinler, 1026
 Apendiks testis, 101
 Apomorfin, 202, 212, 304
 Apopitoz, 467
 Apendiks torsiyonu, 992
 Aralıklı kateterizasyon, 375, 420,
 932, 957
 Arteriyel (yüksek akımlı) priapizm,
 106
 Artifiyel üriner sfinkter, 411, 938
 Artık idrar ölçümü, 374
 Aşamalı rekonstrüksiyon, 932, 935
 Asemptomatik bakteriyüri, 454, 1061
 Asemptomatik prostatit, 1073
 Asetil kolin, 336, 491
 Asit-Baz dengesi, 32
 Aşırı aktif mesane, 365
 Ateroskleroz, 34, 211
 Atnalı böbrek, 22, 66, 971, 977
 Augmentasyon sistoplasti, 443,
 448, 938
 Avanafil, 247
 Axitinib, 595
 Ayarlanabilir askılar, 413
 Azathioprine, 431

B

Baden - Walker Halfway sistemi, 404
 Bakteriyüri, 49, 454, 1061
 Bakteriyel persistans, 901
 Bakteriyemi, 1127
 Bardet-Biedl sendromu, 269
 Barsak hazırlığı, 550, 790
 Bartholin, 291
 Barts Flank free Technique, 754
 Barts Technique, 754
 Basiliximab, 1026
 Basket kateter, 734, 737, 786
 BCG, 432, 540
 Bekle gör, 621
 Benign adrenal kitleler, 1151
 Benign prostat hiperplazi, 463
 Benign prostat hiperplazisi, 481,
 483, 509, 813, 1081
 Benign prostatik obstrüksiyon, 463
 Bevacizumab, 596
 Bikalutamid, 635
 Bilateral orşiektomi, 632
 Bilgisayarlı tomografi, 5, 77, 265,
 444, 522, 537, 545, 561,
 570, 618, 650, 703, 707,
 733, 797, 1067, 1085, 1145
 Bipolar koter, 861, 1158
 Bipolar TURP, 510
 Blue dot sign, 102

Böbrek, 4, 19, 21, 39, 85, 453, 569,
 851
 Böbrek fonksiyon testleri, 51
 Böbrek kistleri, 980
 Böbrek komplikasyonları, 818
 Böbrek nakli, 459
 Böbrek tümörleri, 577, 583
 Böbrek yaralanmaları, 140, 153
 Böbrek yetmezliği, 496
 Boşaltım fazı, 364
 Bosniak, 66
 Bosniak sınıflaması, 571
 Botulinum toksin, 433
 Botulinum toksini enjeksiyonu, 917
 Botulinum Toxin A, 304
 Bowman kapsülü, 20, 29
 Boya testi, 387
 Brakiterapi, 626
 Brödel tipi böbrek, 766
 Bromokriptin, 279, 281
 Brushite, 691, 725
 BTA Stat, 524
 BT ürografi, 522, 709
 Bubropion, 303
 Buck fasyası, 15, 119
 Bükülebilir sistoskop, 778, 779, 780
 Bükülebilir üreterorenoskop, 781
 Bupropion, 305
 Burch kolposüspansiyon, 394
 Butterfly shaped, 121
 Büyüme faktörleri, 486
 Büyüme hormonu, 311

C-Ç

Cabazitaxel, 644
 Cabozantinib, 596
 Cannabinoid, 491
 Cauda equina sendromu, 422
 Cerrahi kastrasyon, 632
 Cerrahi orşiopeksi, 987
 CHARTED, 637
 Chlamydia trachomatis, 103, 1079
 Cinsel fonksiyonlar, 605
 Cinsel gelişim kusurları, 1003
 Cinsel işlev bozukluğu, 291
 Cinsiyet tayini, 1007
 Clostridium Botulinum, 382
 Conn sendromu, 1143
 Cowper bezleri, 292
 CRH, 630
 Crohn hastalığı, 445
 Crossmatch, 1024
 Cushing sendromu, 1142
 Çeko-üretesol, 963

D

Danimarka Prostat Semptom Skoru
 (DAN-PSS), 498
 Dapoksetin, 198
 Darifenasin, 378, 379
 Degarelik, 634
 Dehidroepiandrosteron, 320
 Denervasyon cerrahileri, 383
 Depolama işlevi, 336
 Desmopressin, 382, 392, 895
 Detorsiyon, 102
 Detrüsör, 335, 341, 350, 359
 Detrüsör aşırı aktivitesi hipotezi,
 368
 Dietilstilbestrol, 632
 Dihidroksi adenin taşları, 701
 Dihidrotosteron, 484
 Dimetil sülfoksit, 431
 Dinamik böbrek sintigrafisi, 86
 Diode lazer vaporizasyon, 513
 Direkt üriner sistem grafisi, 57, 703
 Disfonksiyonel işleme, 944
 Dişi genital yapılar, 26
 Disparoni, 297
 Distal hipospadias, 923
 Distal renal tübüler asidoz, 688
 Distal tübül, 31
 Diüretik renografi, 969
 Diversiyon, 554
 Diyet, 375, 612, 693, 722
 Diyetel hiperoksalüri, 696
 Docataxel, 642
 Doğal orifis translüminal
 endoskopik cerrahi, 803
 Doku mühendisliği, 252
 Dolum fazı, 363
 Donör, 1019, 1024, 1025, 1033,
 1040, 1042, 1045, 1046,
 1047
 Donör nefrektomi, 1033, 1034
 Donovanosis, 1116
 Doksosin, 500, 503
 Duloksetin, 391, 393
 Dupleks Doppler ultrasonografi,
 300
 Dutasteride, 500, 613
 D vitamini, 32

E

Efferent yol, 342
 Ejakülasyon, 52, 182, 186, 193, 194,
 260, 294
 Ejakülatuar kanal obstrüksiyonu, 273

- EKIRC, 754, 756
 Ekskresyon testleri, 51
 Eksternal üretral sfinkter, 336, 344, 391, 553
 Ekstragonadal germ hücreli tümörler, 655
 Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (ESWT), 329
 Ekstrakorporal şok dalga litotripsi (SWL), 713, 770
 Ekstraperitoneal giriş, 793
 Ekstraperitoneal rüptür, 164, 168
 Ekstraperitoneal yaklaşım, 866
 Ekstravajinal torsiyon, 992
 Ektopik böbrek, 22, 971
 Ektrofi vezika, 921
 Elastografi, 70, 75
 Elektriksel stimülasyonu, 377, 412
 Embolizasyon, 252, 272
 Embriyoloji, 19, 927, 943, 987
 Embriyonel karsinom, 652, 654, 656, 657
 EMG, 301, 338, 360, 362
 Emisyon, 186
 Endokrin, 293, 921
 Endotelin, 30
 Enterik hiperoksalüri, 696
 Enürezis, 889, 902
 Enürezis nokturna, 385
 Enzalutamid, 644
 Epididim, 13, 182
 Epididimal obstrüksiyon, 273
 Epididimit, 72, 269
 Epididimit/epididimoorşit, 103
 Epididimoorşit, 1077, 1079
 Epispadias, 921, 929
 Epitel hücreleri, 48
 Epitelyal displazi, 466
 Ereksiyon fizyolojisi, 209
 Erektile disfonksiyon, 105, 118, 133, 209, 210, 219, 220, 243, 291, 312, 316, 327
 Erişkin sistoskop, 777
 Eritropoietin, 32
 Erkek cinsel sağlığı boşalma ölççeği, 223
 Erkek genital yapılar, 25
 Erkek infertilitesi, 259, 279
 Erkek pelvik disfonksiyon, 492
 Erkek üreme fizyolojisi, 179
 ESWL, 713
 Etilefrin, 110
 Everolimus, 597
- F**
 Fallus, 27
 Fenasetin, 559
 Fenilefrin, 109, 110, 113
 Fenilketonüri, 47
 Fenilpiruvik asit, 47
 Fentolamin, 105, 251, 304
 Feokromasitoma, 1151, 1157, 1167, 1169
 Fertilitite, 184
 Fertilizasyon, 27
 Fesoterodin, 378, 379
 Fibromüsküler hiperplazi, 35
 Fibröz displaziler, 35
 Filibanserinin, 305
 Finasteride, 500
 Fistül, 437
 Flank, 140, 874, 1155
 Fleksible üreterorenoskop, 733, 734
 Flibanserinin, 302
 Flopi iris sendromu, 502
 Floresan sistoskopi, 526, 527, 778
 Floroskopi, 62, 713
 Flutamid, 634
 Fonksiyonel tip inkontinans, 350
 Forniksten yapılan giriş, 768
 Fosfodiesteraz tip 5, 291
 Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, 199, 636
 Fotopletismografi, 300
 Fournier gangreni, 104
 Fournier kangreni, 73
 Fowler-Stephens orşiopeksi, 989
 FSH, 189
 Fulgurasyon, 539
- G**
 Galdakao modifikasyonlu supin Valdivia pozisyonu, 753
 Gaz embolisi, 818
 Gebelikte görüntüleme, 710
 Gece idrar kaçırma, 902
 Gecikmiş ejakülasyon, 200, 313, 316
 Genital akıntılı hastalıklar, 1119
 Genital herpes, 1115
 Germ hücreli tümörler, 652, 653, 677
 Gerota fasyası, 3
 Gestasyonel hidronefroz, 710
 GH, 319
 Giriş kılıfı, 736
 Gleason skor, 623
 Glomerüler filtrasyon, 30
- Glukozaminoglikan (GAG) defekti, 428
 GnRH, 189, 279
 Gonadal stromal tümörler, 655, 677
 Gonadal tümör riski, 1011
 Gonokokal üretrit, 1077, 1078
 Gonokoksik, 1077
 Granüloma inguinalis, 1116
 Greenlight, 513
 Greft nefrektomisi, 1054
 Growth hormon, 318
 Gubernakulum, 985, 986, 987
- H**
 Hamak teorisi, 344
 Hasson giriş, 876
 Hasson tekniği ile açık giriş, 792
 Hasta pozisyonuna bağlı komplikasyonlar, 816
 hCG, 279, 280
 Hematüri, 147, 537
 Henle kulpu, 31
 Herpes, 1115
 Hidrodistansiyon, 433
 Hidrofilik kılavuz tel, 737
 Hidronefroz, 996
 Hiperakut rejeksiyon, 1053
 Hiperaldosteronizm, 1143
 Hiperkalsüri, 694, 723
 Hiperoksalüri, 695, 697, 724
 Hiperprolaktinemi, 266, 316
 Hipertroidi, 196
 Hiperürükozüri, 697, 724
 Hipofiz yetersizliği, 266
 Hipofrakسیون, 625
 Hipogonadizm, 314, 494
 Hipomagnezüri, 698, 725
 Hipositratüri, 697, 723
 Hipospadias, 921, 924
 Hipotalamo-hipofizer-testiküler aksta, 314
 Hipotalamus, 189
 Histamin, 378
 hMG, 279
 Hodson tipi böbrek, 766
 Holmium lazer enükleasyon (HoLEP), 512
 Holmium lazer prostat enükleasyonu, 511
 Holmium:Yttrium-Aluminium-Garnet, 736
 Holmium:yttrium-aluminium garnet (Ho:YAG), 512
 Holmiyum YAG lazer, 733, 747
 Hyaluronik asit, 432

I-i

İdiopatik hiperkalsiüri, 687
İdrar, 20, 29, 30
İdrar analizi, 45, 374, 388, 692
İdrar tetkiki, 354, 499, 907
IGF-1, 319
İmipramin, 392
İmmünosit, 524
İmmüno-supresif tedavi, 1026, 1029
İmmüno-supresyon, 1024
İmmünoterapi, 592
İnfindubulumdan yapılan giriş, 767
İnguinal eksplorasyon ve orşiektomi, 652
İnguinal herni, 922
İnguinal orşiektomi, 661
İnguinal orşiopeksi, 989
İnhibin, 190
İnmemiş testis, 72, 985
İnravenöz ürografi, 38
İnterferon, 328
İnterpelvi-kalisiyel boşluk, 764
İnterseks, 1003
İnterstisyel sistit, 427, 522
İntra Kavernoza Enjeksiyonlar (İKE), 223, 249
İntraperitoneal rüptür, 168
İntra testiküler obstrüksiyon, 273
İntravajinal torsiyon, 992
İntravenöz piyelografi, 703, 706
İntravenöz ürografi (İVÜ), 59
İntravezikal kemoterapi, 539
İntravezikal tedavi, 916
İşeme disfonksiyonu, 902, 909
İşeme günlüğü, 386, 907
İskemi, 490
İskemik priapizm, 105, 108, 109, 113
İzole FSH eksikliği, 265
İzole LH eksikliği, 266

J

Jeffs, 933
Jinekometri, 636, 637

K

Kabergolin, 279, 281
Kallman sendromu, 265
Kalsiyum, 682
Kalsiyum fosfat, 685, 725
Kalsiyum fosfat taş, 698
Kalsiyum oksalat, 683
Kalsiyum oksalat monohidrat, 684
Kalsiyum-oksalat taş, 693
Kardiyovasküler komplikasyonlar, 818

Karışık tip üriner inkontinans, 350
Kastrasyon dirençli prostat kanseri, 641
Kastrasyon rezistan prostat kanseri, 641
Kavernozaografi, 125
Kemik koruyucu tedavi, 644, 646
Kemik sintigrafisi, 91
Kemo-hormonal tedavi, 637
Kemoliz, 702
Kistik displazi, 978
Kistik fibrozis, 263, 268
Kılavuz tel, 737
Kısaltma operasyonları, 329
Klasik seminom, 653
Klinefelter sendromu, 266
Klomifen sitrat, 279, 280, 314
Koaksiyel ultrasonografi, 713
Kök hücre, 252
Kolinerjik reseptör, 337
Kolinerjik yollar, 377
Kolşisin, 328
Kondroitin sülfat, 432
Kontinans, 555
Kontrast madde, 66
Korporal aspirasyon, 109
Korpus kavernoza, 15, 117, 119
Korpus spongiozum, 16
Koryokarsinom, 654
Kriptorşidizm, 184, 270, 922, 985
Kristalizasyon, 682, 683
Kromozom analizi, 263
Kronik bakteriyel prostatit, 1072, 1086
Kronik pelvik ağrı sendromu, 1081, 1088
Kronik piyelonefrit, 1068
Kryoablasyon, 581
Ksantin oksidaz, 702
Ksantin taşları, 731
Ksantogranüloamatöz piyelonefrit, 1069

L

Laktat dehidrogenaz, 594, 652
Laparo-Endoskopik Tek Port Cerrahi, 803
Laparoskopik adrenaektomi, 1157, 1158
Laparoskopik anatrofik nefrolitotomi, 771
Laparoskopik basit nefrektomi, 801
Laparoskopik cerrahi, 815
Laparoskopik donör nefrektomi, 801, 1034

Laparoskopik parsiyel nefrektomi, 799
Laparoskopik piyelolitotomi, 770
Laparoskopik piyeloplasti, 802
Laparoskopik piyelolitotomi, 771
Laparoskopik radikal nefrektomi, 798
Laparoskopik renal kist eksizyonu, 800
Laparoskopik retroperitoneal üreterolitotomi, 773
Laparoskopik sürrenalektomi, 798
Laparoskopik üreterolitotomi, 772, 773
Laparoskopik üreterolitotomi ve pyelolitotomi, 802
Laparoskopik üroloji, 789
Laparoskopinin mutlak kontrendikasyonları, 800
Laparoskopi yardımcı perkütan nefrolitotomi, 802
Lazer litotriptör, 736
LDH, 652
Leadbetter, 937
Lenfanjiyografi, 651
Lenf nodu, 523
Lenfosel, 881
Lenvatinib, 596
Leptin, 311, 321
Leydig hücreleri, 186
LH, 189
LHRH, 630
LHRH agonistleri, 633
Likopen, 612
Litotomi pozisyonu, 734
Litotriptör, 786
Lodenafil, 247
Lökositler, 48
Loopografi, 62
Low intensity shockwave therapy, 249

M

Magnetik rezonans görüntüleme, 126
MAGPI, 923
Makroskopik hematüri, 521
Maksimal androjen blokajı, 635
Manyetik rezonans görüntüleme, 81
Matriks taşları, 702
Mayoz, 180
Mediastinum testis, 72, 75
Medikal kastrasyon, 632
Medroksiprogesteron asetat, 634
Meduller sünger böbrek, 980

- Medüller sünger böbrek-
nefrokalsinozis, 65
- Megaüreter, 953
- Megestrol asetat, 634
- Mesane, 9, 23, 827
- Mesane çıkım tıkanıklığı, 359
- Mesane disfonksiyonu, 905, 944,
945
- Mesane ekstrofisi, 928
- Mesane günlüğü, 374
- Mesane tümörleri, 521
- Mesane yaralanmaları, 163
- Metanefrik blastemin, 971
- Metanefritik blastem, 21
- Metanefritik divertikül, 21
- Metanefroz, 20
- Metastatik hastalık, 638
- Metastatik prostat kanseri, 629,
631, 635
- Metastatik renal hücreli karsinom,
591
- Metilen mavisi, 110
- Mezonefrik kanal, 971
- Mezonefroz, 19
- Mikrocerrahi epididimal sperm
aspirasyonu, 287
- Mikrocerrahi testiküler sperm
ekstraksiyonu, 288
- Mikrolitiazis, 74
- Mikroskopik hematüri, 521
- Mini-PNL, 745
- Mirabegron, 381, 916
- Mirodenafil, 247
- Mitchell tamiri, 937
- M. obliquus externus abdominis, 5
- M. obliquus internus abdominis, 5
- Modifiye–template şablon, 664
- Monoklonal antikor, 1022
- Monopolar-Bipolar Rezeksiyon, 539
- Monopolar TURP, 510
- Monosemptomatik enurezis, 889
- mTOR İnhibitörleri, 596
- M. transversus abdominis, 5
- Muskarinik reseptörler, 367, 491
- Myojenik hipotez, 368
- N**
- Nanoteknoloji, 252
- Nefrektomi, 1021, 1023, 1045
- Nefrogram, 706
- Nefrostografi, 62
- Neisseria gonorrhoeae, 103, 1079,
1119, 1120
- Nespit prosedürü, 329
- Nitrik oksit, 378
- Nokturnal enurezis, 889
- Nokturnal penil tümesans, 223
- Nongonokoksik üretrit, 1074, 1077,
1078, 1117, 1119
- Non-kontrast BT, 708
- Non-monosemptomatik enurezis,
889
- Non-obstrükte megaüreter, 956
- Non-obstrüktif azospermi, 285
- Non-reflüksif, 956
- Non-steroidal antiandrogenler, 634
- Noonan sendromu, 269
- Nöroblastom, 667, 671
- Nöromodülasyon, 432, 917
- Nöromusküler komplikasyonlar, 819
- Nörosifiliz, 1117
- NOTES, 803
- Nükleasyon, 681, 682, 683
- O-Ö**
- Obezite, 722
- Obstrüktif azospermi, 286
- Obstrüktif megaüreter, 955
- Obstrüktif nefropati, 37
- Obstrüktif üropati, 967
- Oksibutinin, 380
- Oksitosin, 303, 311, 321
- Onkositom, 67
- Orak hücreli anemi, 105
- Oral amitriptilin, 431
- Orgazm, 295
- Orşiektomi, 662
- Orşit, 72, 269, 1080
- Orta üretra askı, 397
- Ortofosfatlar, 694
- Ortoiyodhipurat I131 ya da I123,
40
- Ortotopik üreterosel, 963
- Osteoporoz, 636
- Otolog greftler, 330
- Otonomik sinir sistemi, 493
- Otozomal resesif polikistik böbrek
hastalığı, 979
- Oxitosin, 199
- Östrojen, 182, 320, 392, 632
- P**
- Paliperidone, 305
- Papaverin, 105, 250
- Paraneoplastik semptomlar, 570
- Paratestiküler rabdomyosarkom,
678
- Paravajinal onarım, 394
- Parsiyel adrenalectomi, 1166
- Parsiyel nefrektomi, 578
- Pazopanib, 595
- PDE5-i, 105, 118, 245
- Pediyatrik sistoskop, 777
- Ped testi, 353, 387
- Pelvik ateroskleroz, 494
- Pelvik disfonksiyon, 495
- Pelvik ektopik böbrek, 976
- Pelvik lenfadenektomi, 549
- Pelvik taban kasları, 376
- Pelvissten yapılan giriş, 768
- Penil fraktür, 117, 127, 133
- Penil implant, 236
- Penil Mondor's hastalığı, 128
- Penil onarımı, 921
- Penil plikasyon, 329
- Penil protez, 232, 238, 330
- Penil protez implantasyonu, 636
- Penil revaskülarizasyon, 228
- Penil şaft, 120
- Penil tümesans, 312
- Penis, 15
- Pentoksifilin, 328
- Perioduktal gray, 335
- Perirenal anatomi, 761
- Perkütan epididimal sperm
aspirasyonu, 287
- Perkütan nefrolitotomi, 770
- Perkütan nefrolitotomide hasta
pozisyonu, 751
- Perkütan taş tedavisi, 761
- Perkütan nefrolitotominin, 745
- PET, 92, 94
- Peyronie hastalığı, 327
- Plastisite, 418
- Plazma cystatin C, 30
- PNL, 745
- PNL tarihçesi, 751
- Pnömomediastinyum, 817
- Pnömomperitoneum, 792, 794, 875
- Pnömomperitonyum, 816
- Pnömotik, 747
- Pnömotoraks, 817
- Polikistik böbrek, 971, 979
- Poliklonal antikor, 1026
- Pontin işeme merkezi, 335
- Pop-Off, 948
- Port yeri herni, 878
- Port yeri hernisi, 877
- Posterior üretral, 12, 170, 172
- Posterior üretral valf, 943, 945
- Postoperatif ileus, 825
- Post orgazmik rahatsızlık, 202
- Postvoiding, 358
- Postvoiding artık idrar (PVR), 499

Potasyum para-aminobenzoat (Potaba), 328
 Pozitron emisyon tomografisi, 91, 92, 651
 Prader-Willi sendromu, 269
 Prehn belirtisi, 102
 Prematür ejakülasyon, 193
 Prenatal hidronefroz, 997
 Presipitasyon, 682
 Priapizm, 105
 Primer aldosteronizm, 1143
 ProAct Sistem, 414
 Proksimal tubül, 31
 Prolaktin, 315
 Prolapsus, 403
 Pronefroz, 19
 Pron PNL, 751
 Pron pozisyonun avantajları ve dezavantajları, 754
 Prostaglandin, 304
 Prostat, 10, 26, 92
 Prostatik enflamasyon, 486
 Prostatik ütrikül, 922
 Prostat kanseri, 601, 629
 Prostat spesifik antijen, 623
 Proton tedavisi (PBT), 625
 PSA, 475, 629, 632, 641
 Psikososyal tedavi, 1010
 Puboservikal fasya, 347
 Puboüretal ligaman, 347
 Pulmoner hipoplazi, 944
 Pulmoner komplikasyonlar, 817
 Purinerjik sistem, 378
 PUV, 943
 Pyeloenterik (renoenterik) fistüller, 446
 Pyelografi, 522
 Pyelogram, 706
 Pyelolitotomi, 770
 Pyelonefrit, 453
 Pyelovenöz reflü, 755

Q

Q-tip testi, 387

R

Rabdomyosarkom, 667
 Radikal prostatektomi, 604, 624
 Radikal sistektomi, 541, 549
 Radium-223, 644
 Radyo frekans ablasyon, 582
 Radyonüklid sistografi, 91
 Radyonüklid tedavi, 96
 Raloxifen, 279

Randall plakları, 685
 Reflü, 996
 Reflüksif megaüreter, 955
 Rektüinerin fistül, 878
 Rektum yaralanması, 880
 Renal allograft, 1028
 Renal arter, 6, 7, 1053
 Renal arter stenozu, 1053
 Renal displazi, 978
 Renal ektopi, 975
 Renal hiperkalsiüri, 694
 Renal kortikal sintigrafi, 90
 Renal papilla, 5
 Renal sintigrafi, 709
 Renal transplantasyon, 1019, 1033
 Renal transplant rejeksiyonu, 1026
 Renal tübüler asidoz, 698
 Renal tümör, 569
 Renal vene, 4
 Renal yetmezlik, 458, 944
 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi, 32
 Renovasküler hipertansiyon, 34, 36
 Rete testis, 656
 Retrograd ejakülasyon, 202
 Retrograd embolizasyon, 286
 Retrograd intrarenal cerrahi, 733
 Retrograd pyelografi, 707
 Retrograd skleroterapi, 272, 286
 Retrograd uretrografi, 61, 124
 Retroperitoneal giriş, 793
 Retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, 664
 Retroperitoneoskopi, 799
 Retropubik askı, 396
 Rezidü, 354
 Rezortif hiperkalsiüri, 695
 Rijit sistoskop, 777
 Ring üreterostomi, 947
 RiRC, 733
 Rituximab, 1026, 1027
 Robotik adrenaletomi, 1168
 Robotik augmentasyon sistoplasti, 846
 Robotik böbrek cerrahilerinin sonuçları, 855
 Robotik böbrek transplantasyonu, 856
 Robotik mesane divertikülektomi, 845
 Robotik nefrektomi, 881
 Robotik parsiyel nefrektomi, 853, 882
 Robotik piyeloplasti, 854, 882
 Robotik radikal nefroüretrektomi, 856

Robotik radikal prostatektomi, 879
 Robotik radikal prostatektominin komplikasyonları, 867
 Robotik radikal sistektomi, 828
 Robotik radikal sistektomide lenf nodu disseksiyonu, 837
 Robotik sakrokolpopeksi, 882
 Robotik sistektomi, 881
 Robotik transperitoneal radikal prostatektomide 5 port tekniği, 860
 Robotik üroloji, 827, 873
 Robotik üroloji: böbrek, 851
 Robotik yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi, 859
 Rolling sign, 122
 Rotasyon anomalileri, 973

S

Sabit askılar, 413
 Sakral agenezi, 911
 Sakral nöromodülasyon, 382
 Sakrokolpopeksi, 407
 Sakrospinöz ligaman fiksasyonu, 407
 Seks kord, 655
 Seksüel disfonksiyon, 196, 296, 636
 Selenyum, 612
 Semen, 183
 Semen analizi, 262
 Seminal vezikül, 13, 26, 182
 Seminom, 652, 653
 Serebrovasküler komplikasyonlar, 818
 Serotonin, 378
 Sertoli hücreli tümör, 653, 655
 Servisit, 1119
 Sfinkter disfonksiyonu, 410
 SHBG, 302
 Sifiliz, 1113, 1117
 Sildenafil, 246
 Silendirler, 48
 Silodosin, 500
 Sims ekartörü, 404
 Sipuleucel-T, 644, 645
 Sirkümsizyon, 305
 Siroky nomogram, 359
 Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, 1127
 Sistin, 689, 701, 729
 Sistografi, 61
 Sistolizis, 383
 Sistoskopi, 523
 Sistoüretroskopi, 777
 Sitolojinin, 523

- Sitredüktif nefrektomi, 591
 Sitrat, 697
 Sıkışma tipi üriner inkontinansı, 350
 Skene bezleri, 291
 Skrotal ultrason, 650
 Sling, 396
 Sobey Y üreterostomi, 947
 Sodyum selüloz fosfat, 694
 Sorefenib, 595
 Sorgulama formu, 299
 Sperm, 179, 181
 Spermatogenezis, 180
 Spermatozoid seminom, 653, 654
 Spongioz üretra, 346
 STAMPEDE, 637
 Standart PNL, 746
 Steroidal antiandrojenler, 634
 Stres testi, 353, 387
 Stres tip idrar kaçırma, 374
 Stres tip üriner inkontinans, 349
 Stromal-Epitelial etkileşim, 467
 Strüvit (enfeksiyon) taşları, 700
 Studer tekniği, 840
 Sunitinib, 595
 Supin PNL, 752
 Supratriagonal sistektomi, 433
 Süpersatürasyon, 682
- T**
- Tadalafil, 247
 TAK, 915
 Tamm-Horsfall mukoproteini, 684
 Tamm-Horsfall Protein, 687
 Tamoksifen, 279, 328
 Taş dansitesi, 708
 Taş hastalığında görüntüleme, 703
 Taşma tipi inkontinans, 350
 Taş oluşum mekanizmaları, 681
 Teknesyum Tc99m
 Dietilentriaminopenta-
 asetik asit, 39, 41
 Teknesyum Tc99m glukohptonat,
 40
 Teknesyum Tc99m
 merkaptasetiltriglisin, 40
 Tekrarlayıcı priapizm, 106
 Temel laparoskopik ekipmanlar, 790
 Temsirolimus, 596
 Teranostik, 95
 Terapötik laparoskopi, 989
 Teratom, 652, 653, 654
 Terbutalin, 110
 Termodinamik, 684
 Testiküler sperm aspirasyonu, 288
 Testiküler sperm ekstraksiyonu, 288
 Testis, 13
 Testis biyopsisi, 265
 Testis eklerinin torsiyonu, 992
 Testis koruyucu cerrahi, 662
 Testislerin inişi, 25
 Testis torsiyonu, 101, 272, 991
 Testis tümörleri, 649, 661, 676
 Testolactone, 279
 Testosteron, 182, 186, 305
 Thulium fiber lazeri, 736
 Tibial sinir, 377
 Tibolon, 303, 305
 Tiroid hormonları, 317
 Tirozin kinaz inhibitörleri, 595
 Torasik böbrek, 976
 Tramadol, 199
 Transform edici büyüme faktörü-
 beta, 327
 Transobdurator teyp (TOT), 397
 Transperitoneal 6 port yöntemi, 861
 Transperitoneal laparoskopik
 yaklaşım, 772
 Transperitoneal yaklaşım, 861
 Transplantasyon, 1033, 1034, 1036,
 1053
 Transplante böbreğin nefrektomisi,
 1048
 Transrektal ultrasonografi, 265
 Transuretral ejakülatör kanal
 rezeksiyonu, 287
 Transüretral iğne ablasyon (TUNA),
 515
 Transvajinal teyp (TVT), 397
 Trisiklik antidepresanlar, 897
 Trokar ve girişi ile ilişkili
 komplikasyonlar, 820
 Trokar yeri fıtıkları, 825
 Trosipiumun, 379
 TRUS, 70
 Tümör inisiyasyon, 610
 Tunika albuginea, 15, 74, 117, 119, 121
 TUR-MT, 538
- U-Ü**
- Udenafil, 247
 Ultrason, 650
 Ultrasonografi, 38, 63, 125, 703, 704,
 1145
 Uluslararası erektil fonksiyon ölçeği,
 222
 Uluslararası Konsültasyon
 İnkontinans Anketi (ICIQ-
 MLUTS), 498
 Üreter, 5, 7, 21, 971
 Üreteral atrezi, 971
 Üreteral obstrüksiyon, 455
 Üreteral yaralanmalar, 158
 Üreteroenterik fistül, 445
 Üreterolitotomi, 772
 Üretero pelvik bileşke darlığı, 967
 Üreteropelvik ligaman, 347
 Üreterorenoskopi, 777
 Üreterosel, 953, 963, 982
 Üreteroseli, 68
 Üreteroskopik yaralanma, 146
 Üreterovajinal fistül, 444
 Üreterovasküler fistül, 447
 Üreter yaralanma, 148
 Üreter yaralanmalar, 139, 145
 Üretra, 11, 25
 Üretral hipermobilité, 387
 Üretral plate, 924
 Üretral travma, 168
 Üretrit, 1077, 1078, 1119
 Üretrografi, 171
 Üretrokütenöz fistül, 926
 Üretrorektal fistül, 446
 Üretrosistoskopi, 355
 Üretrovajinal fistül, 444
 Ürik asit taşları, 699
 Üriner diversiyon, 549, 839
 Üriner inkontinans, 298, 349
 Ürodinami, 354, 357, 909
 Ürodinamik incelemeler, 361
 Üroflometri, 358, 907
 Ürogenital sinüs, 23, 25, 26
 Ürogenital tüberküloz, 458
 Ürolitiazis, 78
 Ürosepsis, 1061, 1127
 Ürotelyal CIS, 543
 Ürotelyum, 490
 Üroterapi, 909
 Ürovasküler fistül, 446
 Ütrikül kisti, 72
- V**
- Vajinal dilatatörler, 304
 Vajinal lubrikasyon ölçümü, 300
 Vajinismus, 297, 304
 Vakum ereksiyon cihazları, 248
 Valdivia, 752
 Valf ablasyonu, 947
 Valsalva ile manevra yaptırılmış, 363
 Vardenafil, 247
 Varikosel, 74, 271
 Varikoselektomi, 285
 Vas deferens obstrüksiyonu, 273
 Vazoaktif intestinal polipeptit, 293
 Vazovazostomi-
 epididimovazostomi, 286

VCUG, 945
Vena kava inferior, 583
Venografi, 264
Venöz gaz embolisi, 876
Venöz ligasyon cerrahisi, 228
Verapamil, 328
Veres giriş, 876
Veres iğnesi ile kapalı giriş, 792
Verumontanum, 13, 287
Vesikostomi, 947
Vestibülektomi, 305
Vezikoenterik fistül, 445

Vezikoüreteral reflü, 66, 421, 968,
995
Vezikouterin fistül, 444
Vezikovajinal fistül, 438
Vitamin E, 328
Voiding sistoüretrografi, 61, 969
Vulvodinia, 304
VUR, 968, 995, 1064

W

Whitaker testi, 41
Wilms' tümörü, 667

X

Xenograftlar, 330

Y

Yachia prosedürü, 329
Yapay üriner sfinkter, 414
Yolk sak tümörü, 654
Young-Dees, 937
Young Dees Leadbetter Tekniği, 938